

平成 27 年度  
食品安全確保総合調査

*in silico*評価方法等食品に係る新たなリスク  
評価方法の開発・実用化に関する国際的な状況の調査

調査報告書

平成 28 年 3 月  
一般財団法人 化学物質評価研究機構

# 目次

調査の概要.....	i
調査内容.....	i
有識者から構成される検討会の設置・運営.....	ii
調査の方法.....	iii
I. (Q)SAR 等による評価に関する調査結果の概要.....	v
II. ベンチマークドーズの適用条件に関する調査結果の概要.....	viii
III. モンテカルロシミュレーションによる評価に関する調査結果の概要.....	ix
IV. Target Human Dose による評価に関する調査結果の概要.....	xi
V. オミックス技術による評価に関する調査結果の概要.....	xiii
<b>I. (Q)SAR 等による評価に関する調査.....</b>	<b>I-1</b>
1. 調査目的及び方法.....	I-2
1.1. 調査目的.....	I-2
1.2. 調査方法.....	I-2
2. (Q)SAR 等の方法論の概要等.....	I-3
2.1. 予測方法の種類.....	I-3
2.2. (Q)SAR や read-across 等における類似性とは.....	I-4
2.3. グルーピングアプローチの概要.....	I-5
2.4. (Q)SAR の概要.....	I-8
2.5. メカニズムを考慮した(Q)SAR における信頼性補強の方法.....	I-14
2.6. IATA への適用.....	I-23
3. 主要国での実用化動向.....	I-25
3.1. JRC のアンケート調査に基づく実用化動向の全体像.....	I-25
3.2. EFSA.....	I-26
3.3. US-FDA OFAS.....	I-27
3.4. US-EPA 農薬プログラム部 (US EPA OPP).....	I-30
3.5. カナダ保健省疫病管理規制庁 (PMRA).....	I-31
3.6. WHO.....	I-31
4. 主要国での開発状況.....	I-36
4.1. CAESAR (欧州).....	I-36
4.2. PSTISAR (欧州).....	I-37
4.3. SEURAT-1 (欧州).....	I-38
4.4. EU-ToxRisk (欧州).....	I-40
4.5. CompTox (米国).....	I-41
4.6. 21st Century Toxicology: Integrated Approaches to Testing and Assessment (米国/カナダ).....	I-45
5. 各国における(Q)SAR 等を活用した評価事例.....	I-46
6. 実用化のためのガイダンス、ツール等の整備状況及び分析.....	I-51
6.1. 実用化のためのガイダンスの整備状況及び分析.....	I-51
6.2. 潜在的な利用が期待できるソフトウェアツール及びデータベース.....	I-52
7. 取りまとめ.....	I-59
7.1. (Q)SAR/read-across による評価が可能なエンドポイント及びそのためのソフトウェア等.....	I-59
7.2. 食品のリスク評価において期待できる(Q)SAR/read-across 等の活用場面.....	I-60

7.3. (Q)SAR 等を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案 .....	I-65
7.4. 食品安全委員会が今後構築するデータベースへの提言 .....	I-72
8. 参考文献 .....	I-74
付属資料 I-1 各国における(Q)SAR 等の活用事例 .....	I-78
付属資料 I-2 JECFA による単純脂肪族及び芳香族硫化物及びチオールの評価 .....	I-85
付属資料 I-3 Flavouring Group Evaluation 217 (FGE.217) に含まれる加水分解や酸化による $\alpha, \beta$ 不飽和脂環式ケトンの遺伝毒性評価 .....	I-89
付属資料 I-4 BIT の評価に利用したデータの概要 .....	I-91
付属資料 I-5 食品に係る分野における(Q)SAR 利用などに関するガイダンスの概要 .....	I-92
付属資料 I-6 利用可能性が考えられる(Q)SAR ソフトウェア/モデルの一覧 .....	I-95
付属資料 I-7 利用可能性が考えられる(Q)SAR 等のソフトウェア及び ヒト健康影響に係る予測対象エンドポイント .....	I-99
付属資料 I-8 利用可能性が考えられるデータベース .....	I-101
付属資料 I-9 (Q)SAR/read-across 等に関する用語集 .....	I-105

## II. ベンチマークドーズの適用条件に関する調査.....II-1

1. 調査方針及び目的 .....	II-2
1.1. 調査目的 .....	II-2
1.2. 調査方法 .....	II-2
2. BMD 法適用状況の調査結果 .....	II-5
3. U.S. EPA ガイダンスにおける BMD 法適用のための条件 .....	II-9
4. BMD 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案 .....	II-13
5. 参考文献 .....	II-15

## III. モンテカルロシミュレーションによる評価に関する調査.....III-1

1. 調査目的及び方法 .....	III-2
1.1. 調査目的 .....	III-2
1.2. 調査方法 .....	III-2
2. モンテカルロシミュレーションの概要 .....	III-3
3. 主要国での実用化動向/開発状況 .....	III-5
3.1. WHO .....	III-5
3.2. 欧州 .....	III-6
3.3. 米国 .....	III-9
4. 主要国での評価事例 .....	III-11
5. 実用化のためのガイダンス等の整備状況 .....	III-16
5.1. ガイダンス等の整備状況 .....	III-16
5.2. 潜在的に利用可能性のあるツール .....	III-16
6. 取りまとめ .....	III-18
6.1. 食品のリスク評価において期待できる MC 法の活用場面 .....	III-18
6.2. MC 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案 .....	III-21
7. 参考文献 .....	III-27
付属資料 III-1 : EFSA Panel on CONTAM (鉛) .....	III-29
付属資料 III-2 : FDA による PCDD/PCDF のばく露量推定パラメータ .....	III-30
付属資料 III-3 モンテカルロシミュレーションに関する用語集 .....	III-38

## IV. Target Human Dose による評価に関する調査.....IV-1

1. 調査目的及び方法.....	IV-2
1.1. 調査目的.....	IV-2
1.2. 調査方法.....	IV-2
2. Target Human Dose の概要.....	IV-3
2.1. Target Human Dose が考案された背景.....	IV-3
2.2. Target Human Dose とは.....	IV-5
2.3. Target Human Dose 算出の基本的なステップ.....	IV-7
2.4. Target Human Dose アプローチの適用範囲.....	IV-8
3. Target Human Dose の算出例.....	IV-8
3.1. デオキシニバレノールのケーススタディ.....	IV-9
3.2. メチルオイゲノールによる発がんのケーススタディ.....	IV-13
4. デオキシニバレノールを用いた詳細なケーススタディ.....	IV-19
4.1. ケーススタディの概要.....	IV-19
4.2. Tier 1: NOAEL に基づいたハザードキャラクタリゼーション.....	IV-19
4.3. Tier 2: BMDL に基づいたハザードキャラクタリゼーション.....	IV-24
4.4. 他のエンドポイントを含めた評価.....	IV-28
4.5. 結論.....	IV-34
5. WHO ガイダンスに記載されている応用及び課題.....	IV-35
5.1. 結果の解釈と利用.....	IV-35
5.2. Target Human Dose アプローチの課題.....	IV-39
6. 取りまとめ.....	IV-41
6.1. Target Human Dose アプローチの想定される活用場面及び従来法との比較.....	IV-41
6.2. Target Human Dose アプローチの実用化に向けた課題と解決策の提案.....	IV-44
7. 参考文献.....	IV-48
付属資料 IV.-1 Target Human Dose に関する用語集.....	IV-51

## V. オミックス技術による評価に関する調査.....V-1

1. 調査目的及び方法.....	V-2
1.1. 調査目的.....	V-2
1.2. 調査方法.....	V-2
2. 方法論の概要等.....	V-3
2.1. 活用が期待されている利用分野.....	V-3
3. 主要国での実用化動向/開発状況.....	V-4
3.1. 欧州.....	V-4
3.2. 米国.....	V-5
4. 主要国における評価事例等.....	V-5
5. 実用化のためのガイダンス、データベースの整備状況等.....	V-10
5.1. ガイダンスの整備状況.....	V-10
5.2. 潜在的な利用が考えられるデータベース.....	V-10
6. 取りまとめ.....	V-11
6.1. トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスのメリット/デメリットの整理.....	V-11

6.2. 食品のリスク評価において期待できるオミックス技術の活用場面 .....	V-12
6.3. オミックス技術を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の 提案.....	V-18
7. 参考文献 .....	V-23
附属資料 V.-1 附属資料 V.-1：オミックス技術に関する用語集 .....	V-25

## 調査の概要

### 調査内容

化学物質や汚染物質等の安全性評価は、動物試験を含む様々な試験により行われているが、時間や費用がかかることから、より効率的かつ信頼性の高い新たな評価方法の開発及びその速やかな導入が喫緊の課題となっている。海外では、WHO、EFSA 及び OECD 等において、(定量的)構造活性相関 ((Q)SAR) や各種オミックス解析等をはじめとする新たな評価方法、MoA/AOP (Mode of Action/Adverse Outcome Pathway) 等の新たな概念の導入が積極的に検討されており、速やかな実用化に向けて各国でその開発が進められている。また、従来の毒性評価は、単一の ADI (一日摂取許容量)/TDI (耐容一日摂取量) 等を用いた決定論的アプローチによる評価がなされてきたが、毒性評価の様々な過程で生じる不確実性を克服すべく、近年 WHO ではモンテカルロシミュレーション等の確率論的評価アプローチを提唱している。これらの評価は、我が国における迅速かつ信頼性の高いリスク評価の可能にし、評価結果を踏まえた速やかなリスク管理措置の実現や、関係企業における開発コストの削減及び販売までの期間短縮にも寄与するものである。

そこで、本調査では、食品に係る新たなリスク評価方法に関する主要国での検討状況や実用化の動向等を総合的かつ網羅的に収集し、我が国におけるリスク評価への適用可能性を考察するとともに、実用化に向けた具体的方策を提案することを目的として、(Q)SAR、ベンチマークドーズ (BMD)、モンテカルロシミュレーション (MC 法)、Target Human Dose 及びオミックス技術について、文献等の収集、整理、和訳及び分析を行った。この際、(Q)SAR に最も比重を置いて調査を行った。また、当該調査の各調査段階で、有識者で構成される検討会を計 3 回開催し、新たな評価方法の実用化に向けた課題を整理し、我が国におけるリスク評価への適用可能性を考察するとともに、実用化に向けた具体的方策を提案について取りまとめた。なお、調査結果については、調査報告会にて報告した。

## 有識者から構成される検討会の設置・運営

以下に示す有識者により構成される検討会を計3回開催し、新たな評価方法の実用化に向けた課題の整理として、我が国におけるリスク評価への適用可能性を考察するとともに、実用化に向けた具体的方策を提案について取りまとめた。なお、本調査に関する評価手法等の有識者から委員を招聘した。

氏名	専門分野	所属
岡田 孝	<i>in silico</i> ・数理モデル・ ベイズ統計学	関西学院大学 理工学部
小坂 健	確率論的数理モデル	東北大学大学院 歯学研究科 国際歯科保健学分野
小野 敦	リスク評価手法・毒性 学・オミックス	国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部第1室
広瀬 明彦※	リスク評価手法・QSAR	国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部
本間 正充	毒性学・遺伝毒性・ QSAR	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部
山田 隆志	<i>in silico</i> ・QSAR	国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部第4室
吉成 浩一	毒性学・体内動態	静岡県立大学 薬学部薬学科

※座長、五十音順

各検討会における各検討内容の概要を以下に示す。

第1回検討会 (12/14)	1. 今後の評価における活用可能性を検討する調査内容の方向性 2. 具体例調査における助言等
第2回検討会 (1/28)	1. 具体例の検討 2. 実用化に向けた論点整理 3. 取りまとめ(案)検討
第3回検討会 (2/29)	1. 実用化に向けた論点整理 2. 取りまとめ検討

## 調査の方法

本調査においては、各調査内容に応じて、適切なキーワードを設定し、表 1 に示すデータベースや表 2 に示す国際評価機関等における情報を収集した。また、用語については、表 3 に示す用語集を参考とした。

表 1 検索対象の商用データベース等について

- ・ TOXLINE(TOXNET)
- ・ CA (STN International)
- ・ MEDLINE
- ・ PubMed
- ・ 科学技術振興機構 (JST)
- ・ 医学中央雑誌
- ・ Google Scholar
- ・ その他国内外の主要な DB 等

表 2 国際評価機関、各国政府機関等について

- ・ 経済協力開発機構 (OECD; Organization for Economic Co-operation and Development)
- ・ 世界保健機構 (WHO; World Health Organization)
- ・ コーデックス委員会 (CAC; Codex Alimentarius Commission)
- ・ FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA; Joint FAO/WHO Committee on Food Additives)
- ・ 国際がん研究機構 (IARC; International Agency for Research Cancer)
- ・ 欧州委員会 (EC; European Commission)
- ・ 欧州食品安全機関 (EFSA; European Food Safety Authority)
- ・ 米国食品医薬品庁 (FDA; Food and Drug Administration)
- ・ 米国環境保護庁 (EPA; Environmental Protection Agency)
- ・ 米国毒性物質疾病登録機関 (ATSDR; The Agency for Toxic Substance and Disease Registry)
- ・ 米国産業衛生専門家会議 (ACGIH; American Conference of Governmental Industrial Hygiemits)
- ・ 英国環境・食料・農村地域省 (DEFRA; Department for Environment, Food and Rural Affairs)

- ・ 仏食品環境労働衛生安全庁 (ANSES; Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)
- ・ 独連邦リスク評価研究所 (BfR; Bundesinstitut für Risikobewertung)
- ・ ヘルスカナダ (Health Canada)
- ・ カナダ食品検査庁 (CFIA; Canadian Food Inspection Agency)
- ・ オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (FSANZ; Food Standards Australia New Zealand)
- ・ ILIS; International Life Sciences Institute
- ・ その他の国際評価機関、各国政府機関等 (日本国内のものを含む)

表 3 参考とした用語集

- ・内閣府食品安全委員会:「食品の安全性に関する用語集 (第5版、ビジュアル版)」  
(※内閣府食品安全委員会事務局と協議し、適宜最新の用語集を用いる)  
<http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>
  - ・国立衛生試験所安全性生物試験研究センター:「毒性試験用語集」  
<http://www.nihs.co.jp/center/yougo>
  - ・独立行政法人製品評価技術基盤機構:「構造活性相関に関する用語集」  
[http://www.nite.go.jp/chem/qsar/qsar\\_glossary.html](http://www.nite.go.jp/chem/qsar/qsar_glossary.html)
- その他国内外の学会や調査、研究機関の用語集で主要なもの等

## I. (Q)SAR 等による評価に関する調査結果の概要

この調査では(Q)SAR だけでなく、類似構造の情報を用いたデータギャップの穴埋めを行う read-across 等も調査対象とし、MoA/AOP (Mode of Action/Adverse Outcome Pathway) 等のメカニズムを含む信頼性補強の方法、主要国での実用化状況、開発動向、評価事例等を調査し、我が国のリスク評価において期待できる活用場面と実用化する上での課題と具体的解決策を提案した。

具体的な調査内容は、以下のとおりである。

- ・ 調査対象とする予測法の概要/用語集
- ・ 信頼性補強の方法 (AOP 等のメカニズムに基づく信頼性補強の方法含む)
- ・ 主要国での実用化動向
- ・ 主要国での開発動向
- ・ 主要国での(Q)SAR 等を用いた評価事例
- ・ ガイダンス、ツールの整備状況
- ・ 想定される活用場面の検討と従来法 (決定論的アプローチ) との比較によるメリット/デメリットの分析
- ・ 実用化する上での課題と具体的解決策の提案
- ・ 今後食品安全委員会が構築するデータベースへの提言

(Q)SAR による予測の信頼性補強の方法としては、OECD が示した行政目的で使用するための(Q)SAR モデル検証の原則 (5 原則<sup>1</sup>) が、農薬、医薬品<sup>2</sup>、一般化学物質の分野において重要視されている。特に予測の信頼性には、原則-3 (適用範囲の定義) で定義された適用範囲内で予測を行うことが重要となる。また、信頼性補強を行う際に MoA/AOP 等のメカニズムを考慮する場合は、まず、メカニズムそのものの理解が必要である。また、化学物質が標的に到達するかを判断するトキコキネティクスの考慮 (生物学的利用能等)、MIE<sup>3</sup> (分子開始イベント; Molecular Initiating Event) が起こりえるかを判断するトキシコダイナミクスの考慮 (化学的反応性の考慮等) も必要となる。このように、メカニズムを考慮することは、原則-3 (適用範囲の定義) におけるメカニズムの適用範囲を明らかにするとともに、原則-5 (可能ならば、メカニズムに関する解釈) の情報が得られ、予測の信頼性に寄与する。また、read-across 等を実施する際にも、メカニズムの共通性等を論じることができることから、read-across の妥当性を支持する情報が得られる。

<sup>1</sup> 原則-1; エンドポイントの定義, 原則-2; 曖昧さのないアルゴリズム, 原則-3; 適用範囲の定義, 原則-4; 適合度、頑健性、予測性の適切な評価, 原則-5; 可能ならば、メカニズムに関する解釈

<sup>2</sup> ICH (医薬品規制調和国際会議)-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」に関する ICH ガイドライン

<sup>3</sup> AOP に用いられる用語のひとつで、AOP のパスウェイを開始する最初の生体内の分子との直接的相互作用を指す。

主要国における(Q)SAR等の開発動向、実用化状況としては、EFSAではOECDやECHA(欧州化学品庁)との共同開発、U.S. EPAやFDAでは(Q)SARソフト開発会社との共同開発契約による共同開発を実施し、実際の評価において(Q)SAR等を積極的に活用している。ただし、(Q)SAR等の予測結果を単独で評価するのではなく、read-acrossの結果との併用等によるWoE(証拠の重み付け)の評価が行われている。

主要国における評価事例としては、(Q)SAR等を含む評価結果を公表しているEFSAを中心に調査を実施した。その結果、評価されている評価項目は主に遺伝毒性であり、香料においてはポジティブリスト掲載のための評価(活用場面；(Q)SARで評価できないことによる追加試験要求)、食品と接触する材料(FCM; Food Contact Material)では申請用途許可のための評価(活用場面；WoEを用いたデータギャップの穴埋めや評価項目についての最終結論を得るためのサポートデータ)、食品添加物では欧州規則で定められた再評価(活用場面；データギャップの穴埋め等)に活用されていた。

このような結果から、(Q)SAR等については、データギャップの穴埋めや追加試験要求根拠として利用できるとともに、詳細な評価が必要な物質の優先順位付けやスクリーニングへの利用が期待される。また、評価項目について十分なデータがない場合に最終結論を導くサポートデータとして利用できる可能性がある。更に、TTC管理の適用が考慮できる場面があれば、TTC管理の適正のために評価対象とする毒性の可能性の判断に利用できる。

(Q)SAR等は試験を実施することなく、迅速かつ低コストで、効率的に必要な知見が得られるメリットが大きい。今後このようなメリットを活かし、(Q)SAR等を我が国におけるリスク評価において実用化するための課題及びその解決策の提案として、以下が挙げられた。

#### **A. 行政関係者における(Q)SAR等の特性に対する理解の深化**

短期的には、(Q)SAR等の特性を理解するために、実際の評価の際に参考データとして提示する等のケーススタディを積み重ね、実際のツールを操作し、予測結果を得る工程を体感するとともに、結果の解釈に関する訓練を行う必要がある。また、長期的には(Q)SAR等に関する十分な専門知識を有する行政担当官を育成する(例；専門調査会で説明する担当者、結果の公表/説明を行う担当者)。

#### **B. 我が国の食品安全分野に求められる情報の透明性及び評価精度の特定**

短期的には、上述A.のケーススタディに基づき、(Q)SAR等の活用の必要性の明確化/結果受入れに関する考えの設定/必要な透明性の程度等を検討する。

#### **C. (Q)SAR等の活用法の策定**

短期的には、上述A.のケーススタディに基づき、陽性/陰性等の結果判定のための考え方の整理、またその結果に基づく行政アクションについて検討する。また、(Q)SAR

等の結果を活用した評価の枠組みとして、WoE や IATA<sup>4</sup>を用いた評価に関する調査を行い、長期的には、WoE による評価の枠組みを構築し、必要に応じた IATA の構築が必要と考えられる。

#### D. 使用するツールの選定又は構築

短期的には、食品で対象とするケミカルスペースにおける既存の(Q)SAR ツールの適用範囲/透明性、予測精度を調査し、既存ツールの適用性可否を判断し、既存ツールが適用できない場合等においては、データの知的財産権に配慮しながら独自のモデル開発を行う（選択肢；データベース公開による任意の(Q)SAR 開発を促す/主要なツール開発元へのデータ提供あるいは共同開発の働きかけ/海外評価機関との共同作業）。

#### E. 代謝活性化される物質の取り扱い

アクリルアミドのように、代謝物が変異原性を示す物質もあるため、親化合物だけでなく、代謝活性化される物質についても評価する準備を進めるため、短期的には、代謝予測に利用可能なツールの調査/実際の評価で行われる専門家判断の知見集積を行う。

#### F. 実際の運用に向けた準備

食品安全分野において直ちに着手可能なエンドポイントとして、変異原性があり、ICH-M7 のガイドライン等を参考に具体的な利用についての検討を行う。また、食品安全分野において重要な評価項目である急性毒性 (LD<sub>50</sub>) についても利用可能なツールが充実していることから、その適用性について検討する。また、食品に関わる毒性情報等のデータベースを構築することも必要である。

継続的に必要な対応としては、(Q)SAR 等の専門知識を有する人材の確保と(Q)SAR だけでなく毒性や代謝等に関わる各専門家が協力して評価する体制作りが必要である。また、評価の一貫性、透明性等を確保する上で、上記の A~E の内容を反映したガイドランスを策定する必要があると考えられる。

今後食品安全委員会が構築するデータベースへの提言としては、以下が挙げられた。

- ・信頼できる化学構造情報の収載
- ・OECD QSAR Toolbox に収載されている情報に含まれる項目等の情報の収載
- ・利用可能な ADME に関する情報
- ・類似構造検索機能の付与
- ・物理化学的性状に予測モデルの組み込み（例；EPISuite）
- ・read-across に必要な情報マトリックスの自動的出力機能の付与
- ・可能であれば、他のデータベースとのリンク/データの自動抽出機能の付与

<sup>4</sup> IATA (Integrated Approach to testing and assessment ; 試験評価の統合戦略)

なお、データベースは、常に最新の状態に保たれることが望ましいため、構築段階から適切に維持管理されるような仕組みを取入れる必要がある。

## II. ベンチマークドーズの適用条件に関する調査結果の概要

ベンチマークドーズ (BMD) 法は、我が国の食品のリスク評価にも既に取り入れられており、今後我が国におけるガイドラインの整備を行うために、米国 (EPA/IRIS/FDA)、EFSA、JECFA における、BMD 法の適用状況 (特に適用理由) を整理し、BMD 法適用のための条件をまとめることを目的とした。調査の結果、BMD 法を適用した評価が行われているものの、その適用理由については、ほとんど記載されていなかった。EPA のベンチマークドーズ技術ガイダンス (2012) では、BMD 法の適用条件には、①十分なデータがあり、②生物学的または統計学的に有意な傾向があり、③十分な群数があり、④モデルが適用できる用量反応関係がある、が挙げられていた。

BMD 法を適用するための課題及びその解決策の提案として、以下が挙げられた。

### A. BMD 法適用のための条件について

BMD 法の適用については、物質の持つ特性や入手可能なデータ等に基づき専門家が判断せざるを得ない。そこで、当面は専門家判断の蓄積を行い、中長期的には、蓄積した知見に基づき BMD 法の適用条件に関する具体的なガイダンスを策定することが望ましい。

### B. BMD 法適用における透明性の確保 (BMD 法適用の正当化)

本調査においては、主要国における評価文書には BMD 法の適用理由の記載はほとんどなかったが、BMD 法適用の透明性/正当性を担保する上では、BMD 法の適用理由、及び BMD 算出プロセス (エンドポイントの選定理由等含む) を明らかにする必要があると考える。そこで、短期的には、明らかにすべき項目を整理し、専門家判断を蓄積する。中長期的には、提示すべき理論的根拠を明確にし、具体的なガイダンスを策定することが望ましい。

### Ⅲ. モンテカルロシミュレーションによる評価に関する調査結果の概要

モンテカルロシミュレーション (MC 法) とは、取扱うデータが有する分布タイプを反映させた無作為抽出に基づくシミュレーションを繰り返すことで、近似解を得る方法であり、我が国の食品のリスク評価におけるばく露評価のアプローチとして既に取り入れられている。しかし、その利用経験はまだ少ないため、主要国における MC を活用したリスク評価の実用化動向や評価事例等の情報を収集、整理し、我が国における実用化に向けた課題や具体的解決策を提案した。

具体的な調査内容は、以下のとおりである。

- ・ MC 法の概要/用語集
- ・ 主要国における実用化動向/開発状況
- ・ 主要国における評価事例
- ・ ガイダンス、ツールの整備状況
- ・ 想定される活用場面の検討と従来法 (決定論的アプローチ) との比較によるメリット/デメリットの分析
- ・ 実用化に向けた課題と解決策の提案

主要国における実用化動向としては、食品安全に関わる評価機関等 (FAO/WHO、JECFA、JMPR、JEMRA、EFSA、RIVM、BfR、ANSES、U.S. EPA 等) で広く使用されており、WHO、EFSA、U.S. EPA 等では MC 法や MC 法を含めた確率論的アプローチに関するガイダンスが整備されている。実際の活用事例としては、決定論的アプローチの妥当性評価や評価を精緻化する項目の特定、ばく露量管理等に利用されていた。

MC 法の具体的な活用場面としては、利用可能なデータを活用した実態に近いばく露評価の実施、決定論的アプローチによる評価でリスクが懸念される場合、リスク管理措置の適正化を行う場合、評価における変動性の要因や不確実性を特定したい場合等が考えられた。

今後、MC 法を我が国におけるリスク評価において実用化するための課題及びその解決策の提案として、以下が挙げられた。

#### A. MC を適用する必要性の判断

短期的には、MC 法を実施する必要性を判断する考え方を整理する必要がある。

#### B. 適切な評価モデル、ツールの特定

短期的には、ばく露評価のモデルについては、専門家判断の根拠等を蓄積し、評価ツールについては、欧米で開発されたツールを吟味しつつ、ツール開発の必要性を判断する。必要と判断された場合には、ツールを開発し、公開することが必要である。

### **C. 入力するデータの特定**

評価に適したデータを選定する必要があるが、当面は、専門家判断の根拠等を蓄積するとともに、適切なばく露評価に不足している国内調査データ等を特定し、長期的には、実態を反映させた評価に必要なデータの取得/蓄積/公表を行う必要がある。

### **D. MCに必要な入力項目等の特定/決定 (例; MCの適用に必要な分布型の決定方法等)**

MCに必要な入力項目等についても、専門家判断を蓄積していくことが必要である。

### **E. 得られた結果の解釈/考察 (妥当性評価含む)/F.誤解のない説明**

MCによる評価は点推定に基づく決定論的アプローチに比べ、一般的な理解が進んでいる手法ではない。そのため、誤った解釈/説明が行われ、評価あるいは管理の過程や根拠に不信感を抱かせる可能性があり、妥当性評価や結果の説明については、EFSAやU.S. EPAのガイダンス等でも考慮されている内容である。MC法による評価を行った場合、専門家判断が必要な理由、判断した内容及びその妥当性等を報告書に記載し、報告書が難解にならないように配慮しながら、MCの結果が再現できる情報を報告書に含めることが望ましい。また、説明対象者の知識背景の理解に務め、分かり易い資料を作成することが望ましい。

### **G. 実際の運用**

上述のA.~F.に関する知見等を得るためにケーススタディを蓄積するとともに、関連分野の専門家を確保する必要がある。また、必要情報の収集、解析等のためのリソースを確保する必要もある。さらに、知見等が蓄積された後に、ガイダンスを策定することが望ましい。

#### IV. Target Human Dose による評価に関する調査結果の概要

リスク評価において不確実性を評価する必要性から確率論的アプローチの利用が高まっており、WHO が 2014 年に公表したガイダンスにおいて、新たなアプローチのひとつとして「Target Human Dose」を提唱している。そこで、「Target Human Dose」の概念を整理し、提示されているケーススタディの結果から実用性について検討した。

具体的な調査内容は、以下のとおりである。

- ・背景の整理
- ・Target Human Dose アプローチの概要の整理/用語集
- ・例示されているケーススタディの概要の整理
- ・WHO ガイダンスに記載されている応用場面と課題の整理
- ・想定される活用場面の検討と従来法 (決定論的アプローチ) との比較によるメリット/デメリットの分析
- ・実用化に向けた課題と解決策の提案

Target Human Dose アプローチでは、ヒト健康に対する有害性評価における不確実性を定量的に表現することが可能となる。具体的には、一定の信頼性 (例、95%) で強度  $M$  以上の影響の発生率が  $I$  となるヒトに対する用量を  $HD_M^I$  と表記し、信頼区間の下限が確率論的  $RfD$  と定義される。Target Human Dose アプローチの特徴は、 $BMD$  や  $BMDL$  のような不確実性を含んだ  $PoD$  に加えて、種間差、種内差 (個体差) 等の不確実係数にも不確実性を持たせることで、 $HD_M^I$  を、確率分布を持った数値として表すことである。

これまでに、Target Human Dose アプローチが実際の食品等に用いられた事例は確認できなかったが、WHO ガイダンスには、デオキシニバレノールを用いたケーススタディ結果が収載されている。ここでは、各毒性エンドポイントに対して、決定論的アプローチとの比較を交えながら、有害性キャラクター化における不確実性を定量的に表現したリスク評価が行われており、リスク管理の際の有害性評価の精緻化、更なるデータ取得の必要性等を選択する際の判断材料としても使用できることが示されている。

このように、Target Human Dose アプローチでは有害性キャラクター化における不確実性の定量的な評価が可能となることで、①確率論的アプローチによる  $RfD$  の信頼性の範囲の把握による化学物質のリスク管理の優先順位付け、②決定論的  $RfD$  の定量的意義の把握による化学物質のリスク管理の優先順位付け、③ばく露レベルが Target Human Dose アプローチに基づく  $RfD$  より高い場合の政策の優先順位付け/リスク管理、④社会的要因及び技術的要因等の要因を踏まえた適切な (過剰管理にならない)  $RfD$  の設定等、様々な場面でより良いリスクコミュニケーションに寄与することが期待される。

Target Human Dose アプローチを実用化するための課題及びその解決策の提案として、以下が挙げられた。

## A. 国内における活用面での課題

新しい概念である Target Human Dose アプローチそのものの情報収集、整理による理解の深化が必要である。また、Target Human Dose アプローチを用いたリスク評価に関する国際動向の把握も必要である。

さらに、ケーススタディによる決定論的 RfD (従来法) との比較及び妥当性検証の実施を行い、社会的に受容される M、I 及びカバー率を設定することが必要である。

## B. 技術的課題

Target Human Dose アプローチには、未評価の不確実性の更なる定量化/不確実性の更なる精緻化として、以下のような技術的課題が残されており、これらの課題を解決するためにも、更なるケーススタディの実施が必要である。

- ・試験データの欠損、投与経路間の外挿、*in vitro* 手法等に関連する不確実性の検討
- ・BMD の不確実性、種内差の不確実性等

## C. 普及における課題

新しい概念である Target Human Dose アプローチを食品に係る新たなリスク評価手法として実用化するためには、規制当局、企業、研究者及び国民に対する普及が重要な課題である。そのためには、より多くの信頼性の高いケーススタディの実施や様々な媒体を用いた周知等、Target Human Dose アプローチに対する理解を深めながら、その有用性を発信することが重要な課題である。

## V. オミックス技術による評価に関する調査結果の概要

本調査では、オミックス技術として、ゲノミクス、プロテオミクス及びメタボロミクスを対象とし、これらの技術を用いた食品分野におけるリスク評価の実用化動向/研究動向、評価事例を整理し、食品分野におけるリスク評価への実用化に向けた課題とその解決策の提案を行った。

具体的な調査内容は、以下のとおりである。

- ・ 方法論 (ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス) の概要整理/用語集
- ・ 主要国における実用化動向/研究動向
- ・ 主要国における評価事例等
- ・ ガイダンス、データベースの整備状況
- ・ 想定される活用場面の検討と従来法との比較によるメリット/デメリットの分析
- ・ 実用化に向けた課題と解決策の提案

主要国における実用化動向/研究動向/評価としては、オミックス技術そのものを食品に関わる実際の評価に利用した事例はなく、食品安全分野にどのような利用ができるかレビューやケーススタディを実施している段階であった。そのため、ガイダンス等の整備についても、EFSA、FAO/WHO や OECD において、食品安全分野での安全性評価のガイドラインに新規のオミックス技術の有用性を取り入れる議論が始まった段階である。

オミックス技術において、既に実施可能な活用としては、毒性作用に関する潜在的バイオマーカーの特定や毒性学的な作用機序の評価又はサポート情報の提供がある。今後期待される活用場面としては、定量的活性-活性相関のためのパラメータとしての利用、定量的リスク評価への利用、Read-across 等のためのグルーピングの根拠データとしての活用、ヒトへの外挿、個体間差の削減がある。

今後、オミックス技術を我が国におけるリスク評価において実用化するための課題及びその解決策の提案として、以下が挙げられたが、オミックスデータそのものを用いたリスク評価を行うにはまだ多くの研究を行う必要がある。

- A. 評価に活用できるオミックスデータの質等の受入れ基準等の設定
- B. 目的に応じたデータの解析方法の構築と標準化
- C. AOP 等のメカニズム情報の集積
- D. 毒性学的な意味合いとの十分な紐付け
- E. オミックス、毒性及びメカニズムデータが関連付けられたデータベースの構築
- F. グルーピング評価を行う際の根拠データとしての利用可能性に関する検討
- G. バイオマーカーの利用に向けた課題
- H. 技術動向の急激な変化への対応のための継続的な情報収集

## I. (Q)SAR 等による評価に関する調査

## 1. 調査目的及び方法

### 1.1. 調査目的

(定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR) やグルーピングアプローチに基づく read-across 等による予測は、試験を実施することなく、目的とするエンドポイント等の知見が得られるため、農薬、医薬品、一般化学物質等の評価で広く用いられてきた。また、主に動物試験に基づく従来の試験体系を必要としない、効率的な試験や評価に繋がる新たな評価体系である総合的評価試験戦略 (IATA) でも、(Q)SAR/read-across 等による予測は、重要な役割を果たす。これらの方法は、我が国の食品に係る評価においても有効であると考えられることから、その適用可能性を検討する必要がある。

そこで、上記の(Q)SAR 等を用いた評価の主要国での検討状況、実用化の動向や、MoA/AOP (Mode of Action/Adverse Outcome Pathway) 等のメカニズム情報を含む(Q)SAR 等による予測の信頼性補強方法等の情報を総合的かつ網羅的に収集し、我が国におけるリスク評価への適用可能性を考察するとともに、その実用化に向けた課題及びその具体的な解決策の提案を取りまとめることを本調査の目的とする。

### 1.2. 調査方法

成果報告書の冒頭にある「調査の概要」に示した検索対象データベース及び国際機関等のウェブサイトにおいて、「((Q)SAR OR QSAR OR “structural alert\*” OR read-across OR “category approach”) AND food AND “risk assessment\*”」をキーワードとして検索を行い、関連があると考えられる文書等をリスト化した (1500 件以上)。その上で、過去 3 年以内に発行されている文書について、その要約、目次等を確認し、以下の文書を中心として情報の収集、整理を行った。なお、下記文書等に引用されている文書/論文等の詳細について確認の必要があると考えられた場合には、個別に論文等を入手した。

和訳については、成果報告書には含めず、別資料とした。

JRC (2010) Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment. (目次、要約の和訳を作成)

NAFTA (2012) Technical working group on pesticides (TWG) (Quantitative) structure activity relationship [(Q)SAR] guidance Document. (序文 (背景含む)、目次、要旨の和訳を作成)

OECD (2007) GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION OF (QUANTITATIVE) STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS [(Q)SAR] MODELS. (目次、前書き (ガイダンスの概要含む) の和訳を作成)

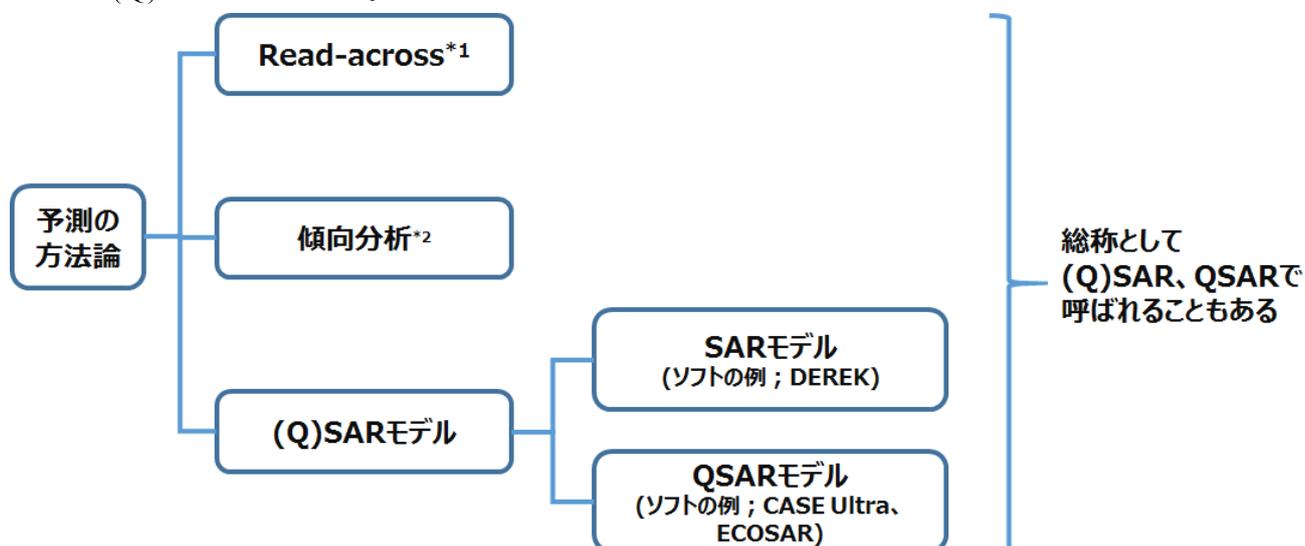
OECD (2014a) Guidance of Grouping of Chemicals, second edition. (目次の和訳を作成)

OECD (2015) Fundamental and Guiding Principles for (Q)SAR Analysis of Chemical Carcinogens with Mechanistic Considerations. (目次の和訳を作成)

## 2. (Q)SAR 等の方法論の概要等

### 2.1. 予測方法の種類

試験を実施することなく評価対象物質の活性を予測する方法には、図 I.-1 に示す(定量的)構造活性相関 ((Q)SAR) モデル、アナログ/カテゴリーアプローチの総称となるグルーピングアプローチがある。なお、本文書では後述する SAR 及び QSAR の総称として(Q)SAR を用いる。



\*1 : アナログアプローチ及びカテゴリーアプローチで使用される

\*2 : 通常、カテゴリーアプローチで使用される方法

図 I.-1 予測法について

Read-across や傾向分析は、「類似性 (後述)」に基づくグルーピングにより形成されたグループ内にある物質間で予測を行う際に主に用いられる。Read-across は 1 つ以上のソース物質がもつエンドポイントの情報を用いて、ターゲット物質の同一エンドポイントの毒性を予測する方法であり、定性的にも定量的にも利用できる。また、傾向分析は実験データにおける増加、減少、一定といった定量的な傾向を分析して予測を行う手法である (内挿、外挿のいずれも可能)。

ここで、内挿 (interpolation) とは、ターゲット物質をソース物質で挟み込む予測であり、外挿 (extrapolation) とは、ターゲット物質の近傍にあるソース物質に基づく予測である。一般に、外挿は、内挿による予測よりもエラーが起きやすい (特にカテゴリーの境界の定義が困難な場合に起こりやすい)。

## 2.2. (Q)SAR や read-across 等における類似性とは

(Q)SAR や read-across 等による予測は、“類似した”物質の既知の活性に基づいて行われることから、“類似性”の評価は予測の信頼性や妥当性に大きく影響するため、非常に重要である。

例えば、構造的に類似している物質や構造アナログは、通常 1 つ以上の原子又はグループ原子が他の原子に置き換えられているが (図 I.-2, NAFTA, 2012)、類似性に関する考え方は構造の類似性だけではない。類似性については、表 I.-1 に示す考えがあり (OECD, 2014; NAFTA, 2012)、グルーピングアプローチによる予測を行う際に、予測を行う物質間、すなわち、Target 物質<sup>1</sup>と Source 物質<sup>2</sup>の間に表 I.-1 に該当する類似性がなければ、グループ化する根拠が薄れ、予測する結果の信頼性が低くなる。同様に、(Q)SAR モデルを構築する際にも、多くの場合、類似性が考慮される。(Q)SAR モデルの構築では、類似性の定義を狭めることで(Q)SAR で予測できる物質の範囲が狭まり、類似性の定義が広すぎる (すなわち、異なる構造やメカニズムをもつ物質がトレーニングデータに含まれる) と予測精度が悪くなるという、相反する関係がある (NAFTA, 2012)。

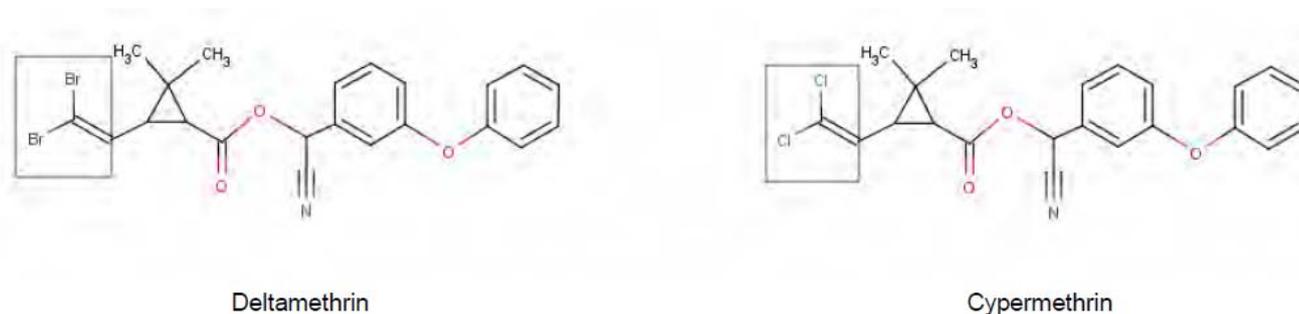


図 I.-2 構造アナログの例 (NAFTA, 2012 より抜粋)

表 I.-1 構造的な類似性を特定する際のクライテリア (NAFTA, 2012; OECD, 2014)

- 共通の官能基グループ又はサブストラクチャー (sub-structure) がある (例 ; アルデヒド、エポキシド、エステル、特定の金属イオン等)。
- 共通の作用機序/機構 (mode/mechanism of action) あるいはAOP (Adverse Outcome Pathway)  
NAFTA (2012) では類似の考え方として、類似の生物活性 (例 ; 毒性エンドポイント、殺虫剤の mode of action) 又は物理化学的性状 (例 ; logPow、溶解性、蒸気圧) を有する機能的に類似の物質又は機能的アナログ (Functional

<sup>1</sup> グルーピングアプローチを用いた評価を行う際、予測を行いたい対象物質をターゲット物質 (target substance) という。

<sup>2</sup> グルーピングアプローチを用いた評価を行う際、予測に必要なデータがある物質をソース物質 (source substance) という。

analogue) を挙げている。

- 類似の炭素数範囲のような、共通の組成あるいは共通の化学的分類 (Chemical Classes) (UVCBs<sup>3)</sup>に良く用いられる)
- 物理的又は生物学的過程を通じて、構造的に類似した共通の前駆体及び/又は分解生成物の可能性 (例；酸/エステル/塩のような関連のある物質を決める“代謝パスウェイアプローチ”)がある、あるいは
- 例えば、沸点範囲のような物理化学的性状で観察される、化学構造の増加的あるいは一定の変化 (例；炭素鎖長の増加)

### 2.3. グルーピングアプローチの概要

グルーピングアプローチには、グループ化した類似物質の数が少ないアナログアプローチと、グループ化した物質が構造の類似性の結果としてハザード等が類似又は一定のパターンに従う物質のグループとなるカテゴリーアプローチがある。グルーピングアプローチを用いた評価を行う際、予測対象とする物質をターゲット物質 (target substance)、予測に必要なデータがある物質をソース物質 (source substance)という。

グルーピングアプローチを用いた予測やケーススタディは、OECD のガイダンスにおいて詳細に説明されている(OECD, 2014) ため、本項ではアナログ及びケミカルカテゴリーアプローチを行う際の手順の概要のみを整理した。

グルーピングアプローチを行う際の特徴的な作業は、アナログ及びケミカルカテゴリーアプローチのいずれを用いる場合にも、マトリックス表を作成した上で (表 I.-2)、ターゲット物質の特性を read-across や傾向分析等より予測を行うことである。

表 I.-2 アナログアプローチを行う場合のマトリックス表 (OECD, 2014 より抜粋)

CAS #					
CHEMICAL NAME	[Category member 1]	[Category member 2]	[Category member 3]	[...]	[Category member n]
<b>PHYSICAL-CHEMICAL DATA</b>					
Melting Point					
Boiling Point					
Density					
Vapour Pressure					
Partition Coefficient (logKow)					
Water Solubility					

<sup>3</sup> “substances of unknown or variable composition, complex reaction products or biological material (組成が不明又は不定物質、複雑な反応性生物又は生物材料)”

MAMMALIAN TOXICITY					
Acute Oral					
Acute Inhalation					
Acute Dermal					
Repeated Dose					
Genetic Toxicity <i>in vitro</i>					
Gene mutation					
Chromosomal aberration					
Genetic Toxicity <i>in vivo</i>					
Reproductive Toxicity					
Fertility					
Developmental Toxicity					

なお、read-across の妥当性を評価する枠組みとして、2015 年に欧州化学品庁 (ECHA) が「Read-across 評価の枠組み (RAAF; Read-across Assessment Framework)」を公表している (ECHA, 2015)。この文書は、ECHA が管轄している REACH 規則<sup>4</sup>において、化学品の登録の際に、既存データがない場合に最もよく利用される read-across の評価として記載されている。化学品の評価を目的とした文書であるため、記載されている考えの中に食品に係る評価には適用できないものもある可能性はあるが、アナログ及びカテゴリーアプローチを用いた評価における類似性根拠の違い等をシナリオとして、そのシナリオごとに考慮すべき項目及びその評価の考え方を明らかにしており、今後 read-across による評価の妥当性等を考慮する際に有用な文書のひとつと考えられる。

### 2.3.1 アナログアプローチ

アナログアプローチは、あるひとつの物質の特性又は活性を、単一あるいは少ない数の物質のデータに基づき予測する方法である (NAFTA, 2012; OECD, 2014)。例えば、親化合物のデータを、代謝物等の毒性の推定に用いることができる。アナログアプローチを用いる際には、対象とする毒性エンドポイントとサブストラクチャー (部分構造) との関係性に十分な根拠があり、かつ、その部分構造が親化合物から評価対象とする代謝物等にまで保持されていることが重要となる (NAFTA, 2012)。

アナログアプローチを実施する手順としては以下がある (OECD, 2014)；

**Step-0**：対象とする物質が既存カテゴリーのメンバーであるかを確認する

**Step-1**：潜在的なアナログを特定する

<sup>4</sup> 化学品の登録・評価・認可及び制限に関する規則 (欧州委員会規則第 1907/2006)。REACH 規則では、動物を使用しない試験法 ((Q)SAR/read-across や *in vitro* 試験) が推奨され、動物試験は「最後の手段」とされている。このような背景から、REACH 規則に基づく事業者による登録では (Q)SAR/read-across や *in vitro* 試験の利用が促進されている。しかし、(Q)SAR の場合、適用範囲の制約等により、評価したいエンドポイントの予測が行えない等の理由から、read-across による評価が多いと考えられる。

最もよく利用される方法としては、構造類似性による探索で、多くの公開データベースにおいて、類似構造検索が可能である。また、OECD QSAR Application Toolbox も有用なツールとなる。

#### **Step-2：アナログのデータを収集する**

ソース物質となるアナログについて、必要な既知見を収集する（例；物理化学的性状や予測対象とするエンドポイントを含むハザード情報等）。

#### **Step-3：利用可能なデータの妥当性を評価する**

必要に応じて専門家の意見を取り入れながら、利用可能なデータの信頼性、関連性、妥当性を評価する。

#### **Step-4：利用可能なデータのマトリックスを作成する**

予測対象となるターゲット物質のデータも含めた、利用可能なデータのマトリックスを作成する。並べる順番はその特性等を反映させる（例；炭素数順）。

#### **Step-5：アナログアプローチの妥当性を評価し、データギャップの穴埋めを行う**

評価の際には構造の類似性だけではなく、物理化学的性状や MoA/AOP 等のメカニズム等を考慮する必要がある。

#### **Step-6：アナログアプローチに関する文書化**

実施したアプローチの正当化し、文書化する必要がある。

記載項目；

- [1] アナログアプローチの仮説
- [2] ソース物質に関する記載
- [3] ソース物質及びターゲット物質の純度/不純物
- [4] アナログアプローチの妥当性
- [5] データギャップの穴埋めに使用した戦略

### **2.3.2 カテゴリーアプローチ**

カテゴリーアプローチに用いられるケミカルカテゴリーは、構造の類似性の結果として、物理化学的性状、ヒト健康影響又は生態影響が、類似又は一定のパターンに従う物質のグループであり（OECD, 2014）、このグループに含まれる物質を用いてデータギャップの穴埋めを行う。なお、カテゴリーに含まれる全ての物質で、全ての性質に類似性がある必要はない。また、物質によっては、様々なカテゴリーに含まれることもある。ここで重要となる構造の類似性には、表 I.-1 に示した類似性の考え方が適用される。

カテゴリーアプローチを実施する手順としては以下がある（OECD, 2014）；

**Step-0：対象とする物質が既存カテゴリーのメンバーであることを確認する**

**Step-1：カテゴリーの仮説及び定義を構築し、カテゴリーメンバーを特定する**

表 I-1 に示した類似性の考え方等に基づき記載する必要がある。

**Step-2** : 各カテゴリーメンバーのデータを収集する

**Step-3** : 利用可能なデータの妥当性を評価する

**Step-4** : 利用可能なデータのマトリックスを作成する。

**Step-5** : カテゴリーの予備的な評価を行い、データギャップの穴埋めを行う

**Step-6** : 試験を実施及び/あるいは提案する

Step-5 の評価において、十分な情報がない場合に実施する。

**Step-7** : カテゴリーの更なる評価を実施する

Step-6 のデータを含めて、評価する。必要に応じて、Step-5 に戻る。

**Step-8** : 最終化したカテゴリーの文書化を行いカテゴリーの理由付けを改善する

文書化の際に記載する項目には以下がある ;

[1] カテゴリーの定義

[2] カテゴリーメンバー (純度/不純物、物理化学的性状等の情報を含む)

[3] カテゴリーの仮説

[4] カテゴリーの正当化

[5] カテゴリーの適用範囲

[6] カバーされるエンドポイントのリスト

[7] データギャップの穴埋めに使用した戦略

## 2.4. (Q)SAR の概要

(Q)SAR は化学構造と活性の相関に関する研究であり、最終的なゴールは、構造的に類似した物質の既知の活性に基づき、試験を実施することなく評価対象物質の活性を予測することである (NAFTA, 2012)。

構造活性相関 (SAR) は、定性的な相関で、一般には活性の有無に関連した構造アラートの形式をとる (NAFTA, 2010)。具体的な SAR モデルの例としては DEREK があり、例えば活性の有無や強弱等を予測できる。

これに対して、定量的構造活性相関 (QSAR) は化学構造と活性/性質の間に定量的な相関性を見出すもので、化学構造は求電子性、水素結合性や物理化学的性状 (*logPow* 等) 等の記述子で表現され、活性/性質との数学的相関性を見出す際に用いられる。数学的相関性は多変量解析、多重線形回帰、部分最小二乗回帰等により解析され、通常、数学的な式として表される。具体的な予測結果は、通常、定量的な値で表される。

なお、(Q)SAR はコンピューターに基づくモデルとしてイメージされるが、例えば、論文的に見出されている予測式等は必ずしもコンピューター化されていない(Q)SAR もある。

## 2.4.1 信頼性補強の方法

### (1) OECD の(Q)SAR 検証の原則

OECD では QSAR 検証の原則 (表 I.-3) を公表している (OECD, 2007)。この原則は、(Q)SAR 評価の国際調和における概念的枠組みが不足により、農薬や一般化学物質等の各評価機関によって(Q)SAR が大きく異なる適用が行われていたことが背景のひとつにある。そのため、OECD による国際的に調和された原則は、(Q)SAR データの受容性や意思決定を行うための科学的根拠こと等が期待され、農薬 (NAFTA, 2012)、医薬品 (ICH, 2014; 厚生労働省, 2015; EMA, 2015; US FDA, 2015) や一般化学物質 (ECHA, 2008) でも重要視されている。なお、この原則には拘束力がないため、その運用は各国に委ねられている (OECD, 2007)。

表 I.-3 OECD (Q)SAR 検証の原則 (OECD (Q)SAR Validation Principles)

OECD (Q)SAR モデル検証の原則*	概要
原則-1 : エンドポイントの定義 (a defined endpoint)	モデル構築に用いられたデータセット/試験系を明らかにすることでモデルによって予測できるエンドポイントの透明性を担保する。
原則-2 : 曖昧さのないアルゴリズム (an unambiguous algorithm)	モデルのアルゴリズム (モデルの種類 (統計モデル/エキスパートモデル等) やモデル構築に用いた手法等) を明らかにし、その透明性を担保する。商用目的のモデルの場合、この情報は必ずしも公開されない。
原則-3 : 適用範囲の定義 (a defined domain of applicability)	(Q)SAR モデルの予測性は、モデル構築に使用されたトレーニングセットに依存することから、精度の高い予測を行える化学構造・物理化学的特性・作用機構の種類には限りがある。そのため、信頼できる予測をするために、(Q)SAR モデルを適用できる化学構造、物理化学的性状、作用機序の限界を明らかにする。
原則-4 : 適合度、頑健性、予測性の適切な評価 (appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictivity)	適合度と頑健性は、トレーニングセットによって判定される「モデルの内部性能」である。 予測性は、適切なテストセットを用いて判定される。
原則-5 : 可能ならば、メカニズムに関する解釈 (mechanistic interpretation, if possible)	必ずしも実施可能ではないが、モデルの記述子と予測エンドポイントとのメカニズム的な関連性を示す。このようなメカニズム的な解釈が可能であれば、原則-3 の適用範囲の一部にもなり得る。

\*NITE 「構造活性相関に関する用語集<sup>5</sup>」の訳を記載

<sup>5</sup> 構造活性相関に関する用語集 ; [http://www.nite.go.jp/chem/qsar/qsar\\_glossary.html](http://www.nite.go.jp/chem/qsar/qsar_glossary.html)

この原則に関する要件を記載する文書様式として、以下のふたつの様式が提示されている (OECD, 2007)。

- ・ QSAR モデルに関わる様式 ; (QMRF) QSAR Model Reporting Format
- ・ 個別の QSAR 予測結果に関わる様式 ; (QPRF) QSAR Prediction Reporting Format

QMRF は QSAR モデルごとに作成される様式で、例えばモデル開発者などが既に作成していれば作成する必要はない。これまでに作成された QMRF は JRC の Web サイトに QMRF データベース<sup>6</sup>として公表されている。例えば、変異原性等に関するモデルとして、DEREK version13 や Toxtree のルール等が公表されている (Langton K., 2009; Kovarich S., 2015; Benigni R., Bossa C., 2010a; 2010b)。

QPRF は個別の予測ごとに作成する必要がある文書である。以前、JRC のサイトから DEREK の皮膚感作性に関する QPRF の例が公表されていたが、現在は公表されておらず、他の公的機関等が作成した QPRF の例は見つからなかった。

なお、最新の QMRF<sup>7</sup>及び QPRF<sup>8</sup>の様式はそれぞれ JRC が中心となって改訂を行い、JRC のサイトで公開している。QMRF 及び QPRF の具体的な記載項目をそれぞれ、表 I.-4 及び表 I.-5 に示す。

表 I.-4 QMRF の項目<sup>7</sup>

<ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>QSARを特定するための情報 (QSAR identifier)</b> ソフトの名称やバージョン情報等</li><li>2. <b>一般的な情報 (General information)</b> QMRFの作成日 (更新日)、作成者、モデル作成者、コンタクト先、文献情報等</li><li>3. <b>エンドポイントの定義 (OECD原則1)</b> 生物種、エンドポイント、単位、従属変数、実験プロトコール、データの品質等</li><li>4. <b>曖昧さのないアルゴリズム (OECD原則2)</b> モデルタイプ (エキスパートシステム、QSAR等)、アルゴリズムの説明 (記述子から予測値を出す方法)、説明変数、記述子の選択方法、モデル構築の方法、記述子作成に用いたソフトウェアの名称・バージョン、変数とトレーニングデータの数の比等</li><li>5. <b>適用範囲の定義 (OECD原則3)</b> モデルの適用範囲に関する記載、適用範囲の評価に用いた方法及びソフトウェアの名称・バージョン、適用範囲の限界性等</li><li>6. <b>適合度及び頑健性の評価 (OECD原則4)</b> トレーニングデータセットの入手可能性、トレーニングデータセットに関する情報、トレーニングデータセット内の記述子及び従属変数、変数の処理の方法、適合度、頑健性、等</li><li>7. <b>予測性 (OECD原則4)</b> 外部検証データセットの入手可能性、外部検証データセットに関する情報、トレ</li></ol>
---

<sup>6</sup> <http://qsardb.jrc.ec.europa.eu/qmrf/>

<sup>7</sup> QMRF version1.2 : [https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive\\_toxicology/qsar\\_tools/qrf/QMRF\\_version\\_1.2.pdf](https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/qsar_tools/qrf/QMRF_version_1.2.pdf)

<sup>8</sup> QPRF version 1.1 : [https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive\\_toxicology/qsar\\_tools/qrf/QPRF\\_version\\_1.1.doc](https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/qsar_tools/qrf/QPRF_version_1.1.doc)

ーニングデータセット内の記述子及び従属変数、外部検証データを得るための試験デザイン、予測性及びその評価等

8. 可能ならば、メカニズムに関する解釈 (OECD原則5)

モデルの基本的なメカニズム、先験的又は事後的なメカニズムの解釈等

9. その他

関連する情報

10. ECBインベントリーに掲載するための要約

表 I.-5 QPRF の項目 <sup>8</sup>

1. 物質

1.1 CAS 番号:

1.2 EC 番号:

1.3 物質名:

1.4 構造式:

1.5 構造コード:

a. SMILES:

b. InChI:

c. 他の構造描写:

d. 立体化学的特性:

2. 一般情報

2.1 QPRF の日付:

2.2 QPRF の作者及び連絡先:

3. 予測

3.1 エンドポイント (OECD 原則 1)

a. エンドポイント:

b. 従属変数:

3.2 アルゴリズム (OECD 原則 2)

a. モデル又はサブモデルの名称:

b. モデルのバージョン:

c. QMRF への参照:

d. 予測した値 (モデルの結果):

e. 予測した値 (コメント):

f. 予測のための入力:

g. 記述子の値:

3.3 適用範囲 (OECD 原則 3)

a. 範囲 (Domain):

i. 記述子の範囲

ii. 構造フラグメントの範囲

iii. メカニズムの範囲

iv. 代謝の範囲, 関連がある場合

b. 構造アナログ:

c. 構造アナログにおける考慮事項:

3.4 予測の不確実性 (OECD 原則 4)

3.5 予測結果を支持する、モデルによる化学的かつ生物学的なメカニズム (OECD 原則 5).

4. 妥当性 (任意)

4.1 行政目的:

4.2 予測結果の行政的説明のためのアプローチ:

4.3 結果 (アウトカム):

4.4 結論:

## (2) 結果の受け入れに対する考え方

(Q)SAR 予測の妥当性を評価する考えとして、NAFTA (2012)、欧州化学品庁 (ECHA) や JRC の文書 (2010) でも、図 I.-3 に示す考えが採用されている。

予測の妥当性を構成する要素のひとつ、科学的妥当性 (Scientific Validity) については、前述した OECD の (Q)SAR 検証の原則の考えに従う内容となる。適用性 (Applicability) は、評価対象の特性 (組成や構造情報の入手性、ポリマー/金属等；(Q)SAR 予測が適用できる物質であるかを判断する材料) 及び使用するモデルの適用範囲に依存するため、それらの評価が必要となる。また、(Q)SAR 評価で重要な項目となる信頼性 (Reliability) については、科学的に妥当な (Q)SAR の適用範囲での予測に基づき評価されるものである (図 I.-3 参照)。さらに、評価対象との関連性 (Relevance) については、予測対象となるエンドポイントの情報が直接的に特定の行政目的に適用できるかということである。例えば、行政目的で必要としているデータが培養細胞における染色体異常誘発性の場合、サルモネラにおける変異原性の情報では適用できない。このように、行政目的の (Q)SAR 予測結果の受け入れに関わる十分さ (Adequacy) は、これら 4 つの因子によって構成される。

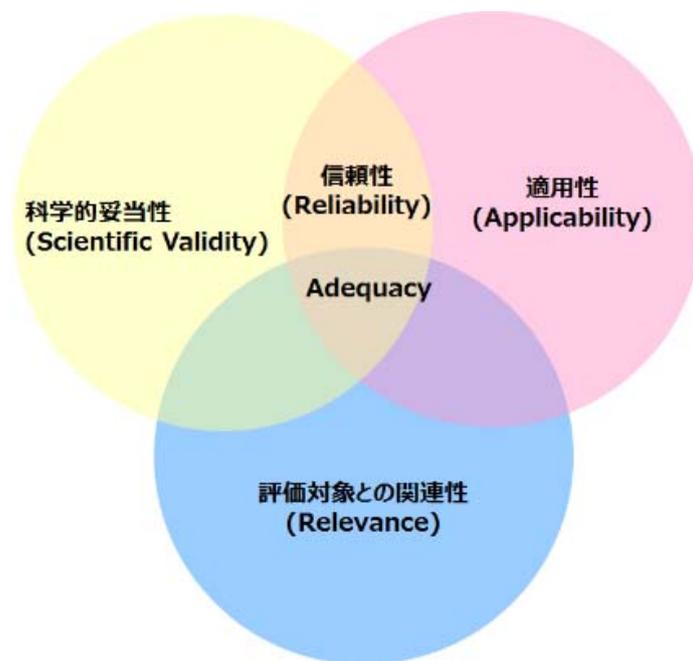


図 I.-3 (Q)SAR 予測の妥当性を評価する考え

(ECHA 2008, Worth A. et al. 2011, NAFTA 2012 を参考に作成)

JRC (2010) では、(Q)SAR の有用性と予測の十分さに関する評価についてはケースバイケースで行う必要があり、一般化は困難であるとして、リスク評価者向けの (Q)SAR 予測の適切さに関するチェックリストを提案している (表 I.-6)。このチェックリストに含まれない他の内容に関し

ては特別な(Q)SARの専門知識が必要となる、としている。なお、NAFTA(2012)の(Q)SARのガイダンスにおいても、(Q)SAR利用についてはその利用の適切さを判断する上において、専門家による判断が必要であるとしている。

表 I-6 JRC が提案した (Q)SAR 予測の適切さを確認するチェックリスト (JRC, 2010)

No	設問	解説
1	予測対象とするエンドポイントは明確に定義されているか?	もし、エンドポイントが明確に定義されていない場合、予測の使用は、異なる解釈がし易くなってしまい、疑わしいものとなる。
2	もし予測対象とするエンドポイントが明確に定義されている場合、規制対象(例; PPP指令)の下で直接的に要求している情報、あるいは要求情報に関連しているものか?	もし、予測対象とするエンドポイントが直接的な要求情報の場合、実験データの代わりに利用できる可能性がある。予測対象とするエンドポイントが要求情報に間接的に関連している場合、要求情報をサポートするとしても有用となり得る。
3	もし、モデルが統計に基づく場合、モデルのトレーニングデータセットは完全に入手可能か?	もし、統計ベースモデルのトレーニングデータセットが入手できない場合(例えば、データに所有権がある等)、他の熟練者であってもモデルを再構築することは不可能であり、モデルによる予測の信頼性を低下させ得る。しかし、モデルがソフトウェアツールの中にプログラムされている場合には問題にはならないだろう。ただし、ヒトの知見に基づき、明確なトレーニングセットを持たない知識ベースのモデル場合には当てはまらない。
4	モデル開発に使用された手法は文書化あるいは論文化されているか(例; 投稿論文又はQMRF)?	もしモデル開発の詳細が文書化されていない場合、他の熟練者が独立してモデルを開発・確認することができない。このことはモデルによる予測の信頼性を低下させ得る。方法論が文書化されていたとしても、(Q)SARの専門家がモデルを再現するために十分な詳細のある文書であるか判断する必要がある。
5	統計学的特性の点で、goodness-of-fit、予測性、堅牢性及び予測のエラー(不確実性)を含む、モデルの性能に関する情報は利用可能か?	モデルの統計学的特性は、ある状況下での利用性に関する証拠を提供し(例; 偽陰性を最小化する必要がある)、モデルがオーバーフィットしているかを評価するために利用できる。
6	もしモデルが統計ベースの場合、利用可能な統計値はモデルがオーバーフィットを示すか?	予想できないエラーをもたらす可能性があるため、統計ベースのモデルのオーバーフィットは望ましくない。なお、知識ベースのモデルにこの考えは適用されない。オーバーフィットした統計モデルは、内部検証の統計値が示すよりも、(トレーニングデータセット外における)予測性が悪い結果を示す。いくつかの単純な判断基準が存在している。例えば、 a) モデル予測のエラー(予測の不確実性)は既知の実験エラーよりも有意に小さくすべきではない。 b) 物質数と変数の比は少なくとも5:1とすべきである。

No	設問	解説
7	モデルのトレーニングデータセットに関心のある化合物が含まれているか?	モデルのトレーニングセットに関心のある物質が含まれている場合、実験データが利用可能であるため、予測は不要である。
8	モデルは、関心のある物質アナログに対して、信頼性のある予測ができるか?	関心のある物質のアナログに対して信頼性のある予測ができることは予測の信用を向上させる。ソフトウェアツールの場合、ソフトウェアが自動的にアナログ及びトレーニングデータセットに含まれる関連のあるデータを特定できるかどうかを明示すべきである。論文上のモデルの場合、(入手可能な場合には) トレーニングデータセットに含まれる適切なアナログが特定できるかどうかを考慮すべきである。
9	モデルの適用範囲に基づく論証により、モデルによる予測が立証されているか?	モデルの適用範囲に関する情報及び関心のある物質をモデルに適用できるかに関する情報が得られる場合、予測における信用は増す。適用範囲には物理化学的性状、構造、メカニズム及び代謝に関する考慮が含まれる。
10	モデルの予測は簡単に再現できるか?	モデル開発プロセスの複雑さや透明性、更にはモデルを実装するソフトウェアの利用可能性によって、モデルによる予測は必ずしも簡単に再現できない。モデルが単純な SAR (構造アラート) の場合、視覚的な検査が適用できる。しかし、専門家による解釈の違いが生じる可能性がある。モデルが透明性のある数式の QSAR の場合、表計算 (例; Excel) に適用が可能だろう。モデルが無償あるいは有償で提供されているソフトウェアツールの場合、(モデル開発プロセスに透明性がなくとも) 異なるユーザーが同じ結果を確認でき、予測の信用を増すことができる。

## 2.5. メカニズムを考慮した(Q)SARにおける信頼性補強の方法

OECD(Q)SAR 検証の原則に「原則-5：可能ならば、メカニズムに関する解釈」がある。(Q)SAR モデルのメカニズムに関する解釈は必ずしも実施可能ではないが、(Q)SAR モデルの構築過程や予測結果の解釈の際にメカニズム情報を活用することは、(Q)SAR の予測の信頼性を向上させるとともに、今後解明すべきメカニズムの特定や、あるエンドポイントに関する知見を得る際に追加すべき *in silico* あるいは *in vitro* 試験等の特定といった活用が可能となる。近年、メカニズム理解に関する新たな概念として AOP が導入されつつあることから、AOP の概念の理解を深めるとともに、MoA/AOP 等のメカニズムがどのように(Q)SAR における信頼性補強に寄与するかを概説する。

### 2.5.1 AOP (Adverse Outcome Pathway) について

#### (1) AOP の背景

従来行われている毒性評価では多くの毒性試験を必要とするが、費用や時間、動物愛護の観点等から、従来法に代わる評価法が長く求められてきた。近年、コンピューター技術の進展、生物に係る知見を得るための技術や知見 (オミックス技術、シス

テムバイオロジー等)の進展が著しく、これらが新たな評価法を切り開くアプローチとして期待されるようになってきた。2007年に米国のNational Research Council (NRC)が示した「21世紀の毒性試験:見通しと戦略 (Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy)」では、*in vitro*/HTS試験、トキシコゲノミクス、バイオインフォマティクス、システムバイオロジー、計算毒性学等を活用した毒性評価及びリスク評価のパラダイムシフトが提案された(図I.-4; NRC, 2007)。このNRCが提案したビジョンにおいて毒性試験は、生体内応答が毒性応答となる質的な変化をする毒性パスウェイ (toxicity pathway) に基づき、的を絞った試験を実施する、という戦略をとる。この戦略を実現させるためのツールとして、HTS試験、マイクロアレイ、コンピューター生物学等が挙げられており、これらの結果を繋ぎ合わせる基盤として、毒性パスウェイが位置づけられている。

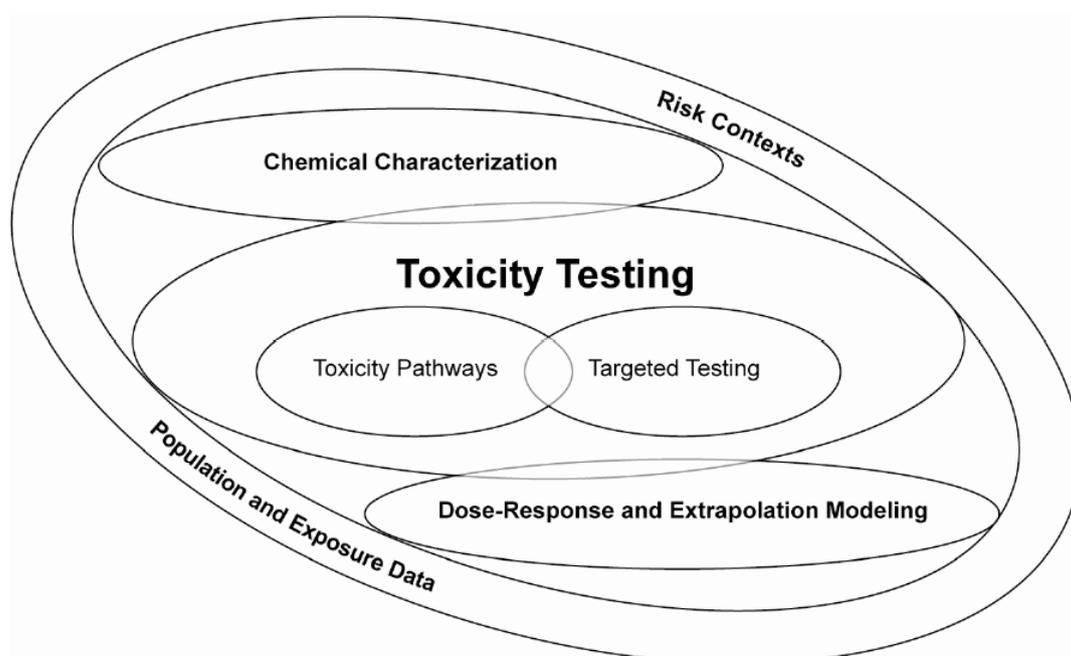


FIGURE S-1 The committee's vision for toxicity testing is a process that includes chemical characterization, toxicity testing, and dose-response and extrapolation modeling.

図 I.-4 NRC (2007) が示したビジョンのイメージ図

このようなパスウェイに基づく評価の概念は過去 20 年に様々なグループが提唱してきており、例えば、2001 年には IPCS から動物データのヒトとの関連性の決定のための作用機序 (MOA; Mode of Action) 情報の使用に関する枠組みが発表されている。さらに、2006~2008 年の予測毒性に関する McKim 会議<sup>9</sup>以降、IPCS 作用機序枠組みの改良と平行して、「Adverse Outcome Pathway」の概念が生まれた (OECD, 2013)。

AOP が初めて論文で登場したのは、Ankley ら (2010) によるものであり、「『分子

<sup>9</sup> <http://mckim.qsari.org>

レベルで始まる現象 (MIE; Molecular Initiating Event)』と『行政における意思決定と関連のある生物の生物学的レベルにおける最終的な有害影響』との間の因果関係を結ぶパスウェイに関する既知見を描写する構成概念<sup>10)</sup>』であると説明されている。

## (2) AOP とは

AOP は前述の通り、「『分子レベルで始まる現象 (MIE; Molecular Initiating Event)』と『行政における意思決定と関連のある生物の生物学的レベルにおける最終的な有害影響』との間の因果関係を結ぶパスウェイに関する既知見を描写する構成概念」である (Ankley et al, 2010)。この概念は、毒性は生物体内で最初に到達して最初の標的又は複数の標的と相互作用する化学物質から生じるとの考えに基づくため、AOP は MIE から対象とする *in vivo* 転帰までの Key event の連続的進行であり、以下のパスウェイのセットであるとみなせる。OECD (2013) を参考に作成した AOP の概念図を図 I.-5 に示す。

- 1) 化学物質が生体内の標的と相互作用する MIE から始まり (例 ; DNA 結合、タンパク質酸化等)、
- 2) 連続した一連の生物学的活性が続き (例 ; 遺伝子の活性化や組織発達の変化等)、
- 3) ヒト健康影響あるいは生態影響評価に関連する最終的な有害影響に達する (例 ; 致死、繁殖攪乱、発がんあるいは絶滅等)

AOP に関しては、OECD が 2013 年に公表した AOP の開発及び評価に関するガイダンス文書」において、用語集を含む言葉の定義が記載されているが、まだ、新しい概念であることもあり、AOP に関連する用語の定義確定はまだ将来課題であるとして流動性が残されている。また、実際の AOP の作成は現在、OECD の EAGMAS (Expert Advisory Group of Molecular Screening and Toxicogenomics) が中心となって促進しており、開発済み/開発中等の AOP は、AOPwiki<sup>11)</sup> に公表されている、2016 年 3 月 20 日時点で 120 を超える。

---

<sup>10)</sup> “AOP is a conceptual construct that portrays existing knowledge concerning the pathway of causal linkages between a molecular initiating event and a final adverse effect at a biological level of organisation that is relevant to a regulatory decision (Ankley et al., 2010).”

<sup>11)</sup> [https://aopkb.org/aopwiki/index.php/Main\\_Page](https://aopkb.org/aopwiki/index.php/Main_Page)

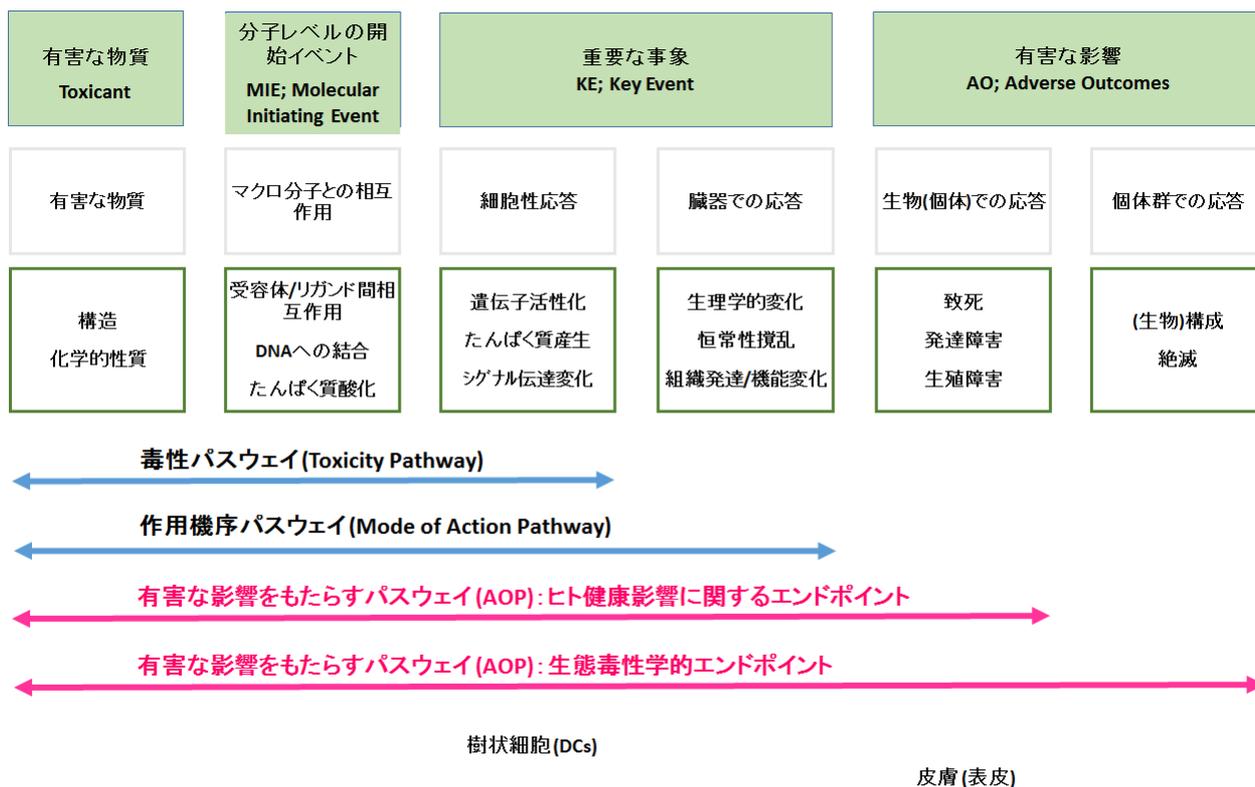


図 I-5 AOP の概念図 (OECD, 2013 を参考に作成)

AOPの活用法として、OECD (2013) では以下を挙げている；

- ・ 追加試験の優先順位付け
- ・ ハザードの特定
- ・ 分類及び表示
- ・ リスク評価
- ・ 開発すべき試験法の特定/提案
- ・ IATA (試験評価の統合戦略) や ITS (統合的試験戦略) の開発における必要情報の特定等
- ・ グルーピングを行う際、MIE や KE の有無を評価することによる適用範囲の特定や AOPに関連した *in vitro* データ等を利用したグループの妥当性評価のための証拠の重み付け

特に、OECD では AOP を OECD QSAR Toolbox で行うグルーピングのためのプロファイルとしての組み込むことが当初から検討されており、既に Toolbox への導入も行われている。Toolbox では MIE や KE の有無が判断できる情報も含まれているため、AOP に含まれ MIE や KE の有無に基づきグルーピングを行えるようになっている。このことにより、単純な構造情報だけでなく、毒性に関連する機序があるかをグルーピングの根拠に含めることが可能となり、read-across 等グルーピングを必要とする評価の際の妥当性を支持する情報となる。ただし、現時点で OECD Toolbox に収載されて

いる AOP の数はきわめて限定的である 例；共有結合に基づく皮膚感作性)。今後さらに多様な毒性エンドポイントへの適用を進めるには、収載される AOP の拡張、AOP に含まれる MIE 及び KE の有無を判断するため情報等が必要となる。

2015年12月にOECDが「メカニズムの考慮した化学発がんの(Q)SAR解析のための基本的原理及び指針」を公表した (OECD, 2015)。この文書はUS-EPA及びカナダ保健省 (Health Canada) が作成しており、実例として、発がん性をエンドポイントとして、(Q)SAR解析におけるメカニズムの考慮の重要性、様々な(Q)SARアプローチを改善する上でのメカニズム考慮の重要性、ケモインフォマティクス及びバイオインフォマティクスの組み合わせによる統合したアプローチの可能性について、まとめている (OECD, 2015)。この文書は、NAFTA (2012) を一般化学物質にも拡張し、メカニズムの考慮に焦点を当てたものとなっており、信頼でき、科学的に支持できる(Q)SAR情報を必要としているハザード評価者及びリスク評価者、並びに科学的に信頼できる(Q)SARを開発する研究者/開発者を読者として想定している (OECD, 2015)。なお、この文書では、メカニズムに係る説明にAOPで用いられるMIEや有害影響 (Adverse outcome; AO) といった表現が使用されている。

### 2.5.2メカニズムを考慮した信頼性補強及び(Q)SAR 解析の利点

従来の(Q)SARモデルの開発では、解析対象とする毒性データから必ずしもメカニズムに関する情報が得られない等の理由により、統計学的な性能に基づいて記述子の選定が行われてきた。しかし、メカニズムに基づく情報は、(Q)SARモデルの開発における適切な分類/グルーピング及び適切な記述子の選定に有用であり、結果として、(Q)SARの信頼性 (reliability) /信用 (confidence) が増すことになる。例えば、発がん性の場合、表I.-7に示すような作用機序を考慮して、記述子や構造特性の選定を行う。このような考慮を行うことで、必ずしも統計学的解析を行うことなく、比較的少ない物質数でモデル化が可能であるという利点がある。また、OECD (Q)SARの原則3 (適用範囲) 及び原則5 (可能な場合、メカニズムに基づく説明) をする際に有用である。さらには、メカニズム情報を考慮することで、従来の(Q)SARでは見過ごしていた潜在的な投与経路特異的な影響あるいは臓器特異性だけでなく、毒性の人との関連性の推定あるいは評価にも役立つと考えられている (OECD, 2015)。

さらに、このような解析はread-across等による評価において、read-acrossを支持する有用な情報となる。

表 I.7 発がんの段階、メカニズム的な考慮及び(Q)SAR の記述子 (OECD, 2015)

	Initiation	Promotion	Progression
Main event(s)	Direct DNA binding Indirect DNA damage	Clonal expansion via: ↑ cell proliferation ↓ apoptosis ↓ differentiation ↑↓ homeostasis ↑↓ gene expression	Overcoming suppression & enabling immortality (e.g., immunosuppression, p53, angiogenesis, etc.)
Key mechanistic considerations	Electrophile, resonance stabilization, DNA adduct, reactive oxygen species, etc.	Receptor, cytotoxicity, gene expression, etc.	Free radical, receptor, gene suppression, chromosome instability, immunosuppression, etc.
		Signal transduction, homeostasis, etc.	
(Q)SAR molecular descriptors	Electrophilicity, HOMO/LUMO, delocalization, ...	Molecular size/shape, docking, biopersistence, DNA methylation, hormonal antagonists/agonists/precursors,...	Reduction potential, DNA methylation, ...

上述したような、メカニズムの考慮による(Q)SARの信頼性を向上させる際には、以下の要素を取入れる必要がある(OECD, 2015)。

- ・トキシコキネティクス (物質/最終的な毒性物質が標的臓器に到達する可能性を決める段階)、
- ・トキシコダイナミクス (毒性作用の分子開始イベント (MIE; Molecular Initiating Event) が起こる段階)
- ・バイオインフォマティクス等による知見のインプット (*in vitro*データやトキシコゲノミクスデータ) である

### (1) トキシコキネティクスの考慮 (OECD, 2015)

- ・生物学的利用能の考慮に基づく活性の有無判断 (主に物理化学的性状(例; 分子量、溶解度、pKa、logP、蒸気圧、粒径、安定性/反応性)により生物学的利用能を考慮する。
- ・特に、直接反応性の高い物質の場合、ばく露/投与経路の考慮を要する。例えば、ヒトの呼吸器における発がん性物質である bis-(chromomethyl) ether では、経口経路では速やかに加水分解するために発がん性は示さない。
- ・作用機序が同じ物質間での毒性傾向、活性の幅やカットオフの値等を決める際、構造アラートだけでなく、トキシコキネティクスの情報が必要である。考慮しない場合、偽陽性となる要因となる。

- ・困難な点としては、最終的に発がん性を示す中間体及び標的臓器を見出すことである。しかし、近年は OECD QSAR Toolbox、OASIS TIMES や Lhasa 社の METEOR による代謝物予測が可能であり、発がん性を示す中間体を特定し得る。ただし、実施できる内容に限界性があることの認識は必用である。

## (2) トキシコダイナミクスの考慮 (OECD, 2015)

- ・特定の毒性に係る構造アラート (例 ; 求電子性の強さ、1~複数官能性及びその距離、分子のフレキシビリティ、反応性と安定性のバランス、置換基の位置等)、解析対象物質及びその構造的あるいは機能的に関連した物質の毒性プロファイルに基づきトキシコダイナミクスの段階を評価できる。

## (3) バイオインフォマティクス等による知見のインプット

- ・トキシコゲノミクスや *in vitro* データ等に基づくバイオインフォマティクスや短期の予測試験結果は、標的とするエンドポイントについての様々なメカニズム情報を提供する。OECD (2015) の文書では、図 I.-6 に示す統合した解析が提示されている。

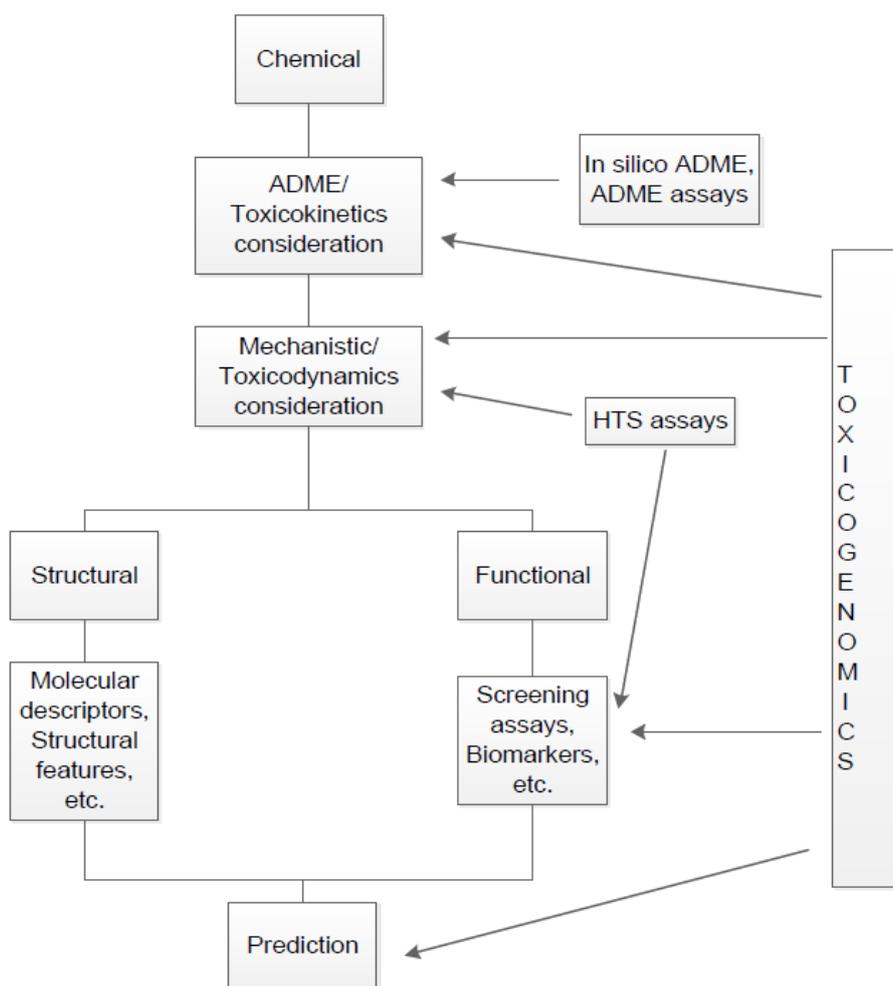


図 I.-6 メカニズムに基づく(Q)SAR の要素

- 短期試験等の情報

例えば、発がん性の場合には、DNA との反応性、遺伝毒性試験、形質転換試験等である。これらの情報は表 I-7 に示した発がん段階を評価する上で非常に有用な情報となる。

- トキシコゲノミクス

トキシコゲノミクスは作用機序の探索と確認において有力な情報源である。また、短期試験に基づく遺伝子発現量変化を予測に用いることも可能と考えられており、肝臓における発がん性については、*in vivo* に基づく遺伝子発現量データに基づく複数のモデルについての報告がある (Nie et al., 2006 ; Ellinger-Zieglbauer et al., 2008 ; Auerbach et al., 2010 ; Matsumoto et al., 2009, 2011; Uehara et al., 2011)。

- 統合的アプローチとツール

例えば、OncoLogic は発がん性の解析において、統合した既知見(例 ; 亜慢性等の *in vivo* 試験の所見、遺伝毒性等)、更には発がんに係る作用機序 (イニシエーション、プロモーション、プログレッション) に基づき、予測を行うツールである。

また、OECD Toolbox は評価対象とする物質の化学的反応性に係る情報 (profile) や予測代謝物、互変異性化等に関する情報を与えてくれる。このようなツールは (Q)SAR の予測と併用することにより、WoE を増すことができる。例えば、Ames の結果を予測した結果が陽性で、Toolbox から DNA 結合性に関する示唆が得られれば WoE が増す。

- ToxCast 等の HTS データに基づくアプローチ

HTS の情報もメカニズムに関する情報を与えてくれるため、データを活用できる可能性がある。ただし、ToxCast で得られているデータは Phase-I のデータである (メカニズムの網羅性が低い) ため、実際的な利用性についてはまだ検討が必要である。

- MoA/AOP 及びヒトとの関連性

開発対象とする毒性エンドポイントについて、MoA/AOP が既知の場合 (例 ; MIE や KE)、AO を確認するための情報や試験の選定に繋がるため、メカニズムを考慮した (Q)SAR 解析においては非常に有用である。また、潜在的には従来の (Q)SAR ではカバーできない知見が得られる可能性もある。

・ *in silico* の組合せ及び *in vitro* のアプローチ (図 I.-7)

例えば、発がん性については図 I.-7 に示すアプローチが考えられている。

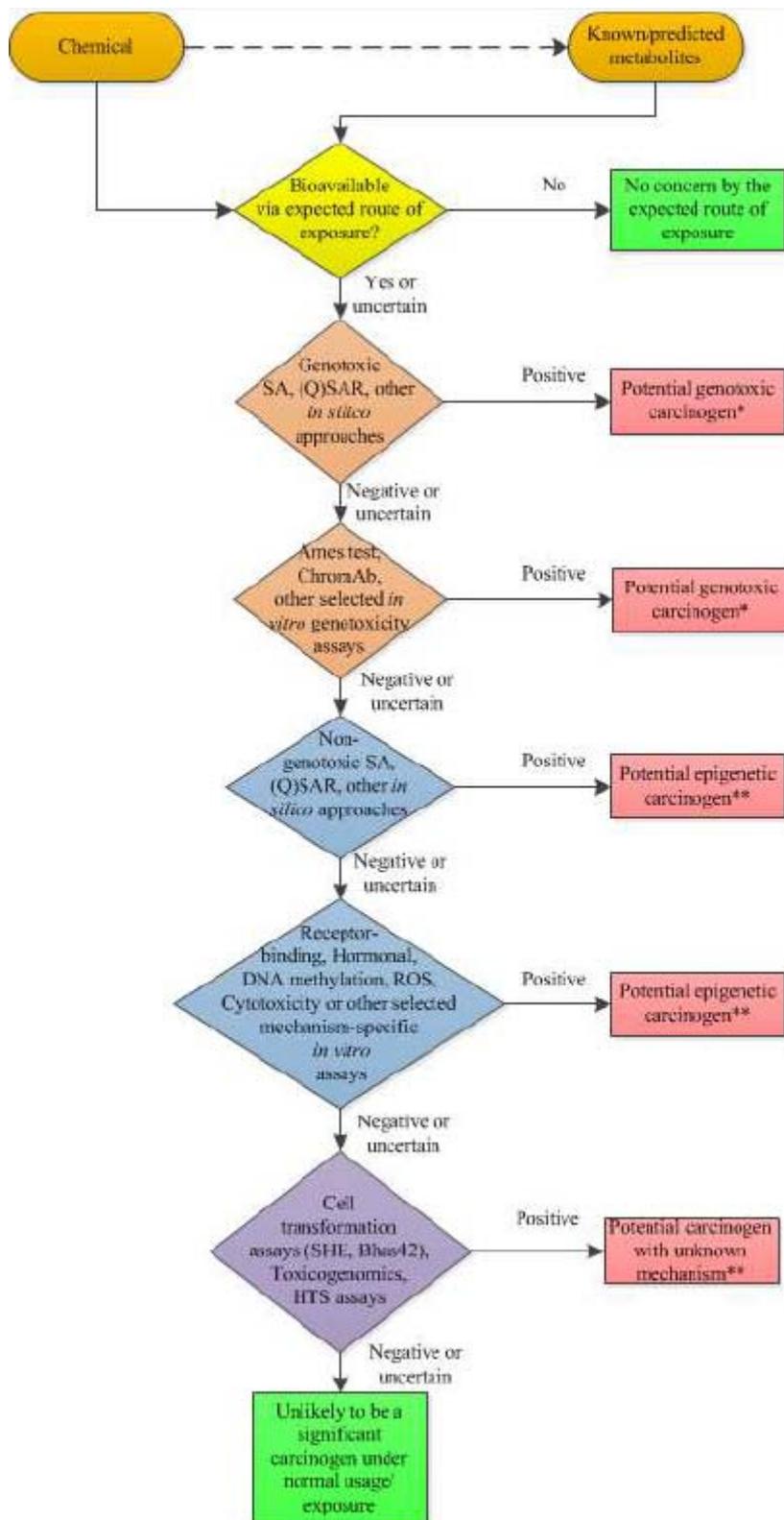


図 I.-7 統合した *in silico* 及び *in vitro* によるアプローチを用いた発がん性のスクリーニング

## 2.6. IATA への適用

IATA (Integrated Assessment and Testing Approach ; 評価試験の統合戦略) は、既知見に基づく利用可能な情報や *in silico*、*in vitro*、*in vivo* のデータ等から必要な試験の特定や評価の結論を導く手段となることが期待されて、現在開発が進められている。この際利用される既知見には AOP 等のメカニズム情報も含まれ、このような情報があることにより、対象とするエンドポイントの評価に必要な情報を特定しやすくなる。

現時点で公的に構築されている IATA としては OECD が公表している皮膚腐食性/刺激性の IATA がある (OECD, 2014b)。OECD (2014b) でも述べられているが、IATA と類似の考え方として、以下があり、いずれも利用可能なデータ及びその結果に応じて必要となるデータ/試験や評価を導くものであり、IATA が完全に新規の概念ではないことがわかる。

- OECD Sequential Testing and Evaluation Strategy (例 ; OECD TG 404)
- UN-GHS Sequential Testing and Evaluation Strategy
- ECHA Integrated Testing Strategy 等

OECD が公表した皮膚腐食性/刺激性の IATA を図 I-9 に示す。現在 OECD では IATA のガイダンスを作成すべく、IATA のケーススタディを積み重ねて知見の収集を行っている。また、US-EPA の OPPT と PMRA は将来の農薬の評価において IATA を取り入れるべく現在開発を進めている (NAFTA, 2012)。なお、US EPA OPP は 2011 年に「試験及び評価戦略の統合的アプローチ：新たな計算及び分子的ツールを用いて (U.S. EPA, 2011)」を公表しており、図 I-8 に示すようなビジョンを描いている。



図 I-8 農薬プログラムにおける現在から将来の IATA の利用  
(US EPA, 2011 より抜粋)

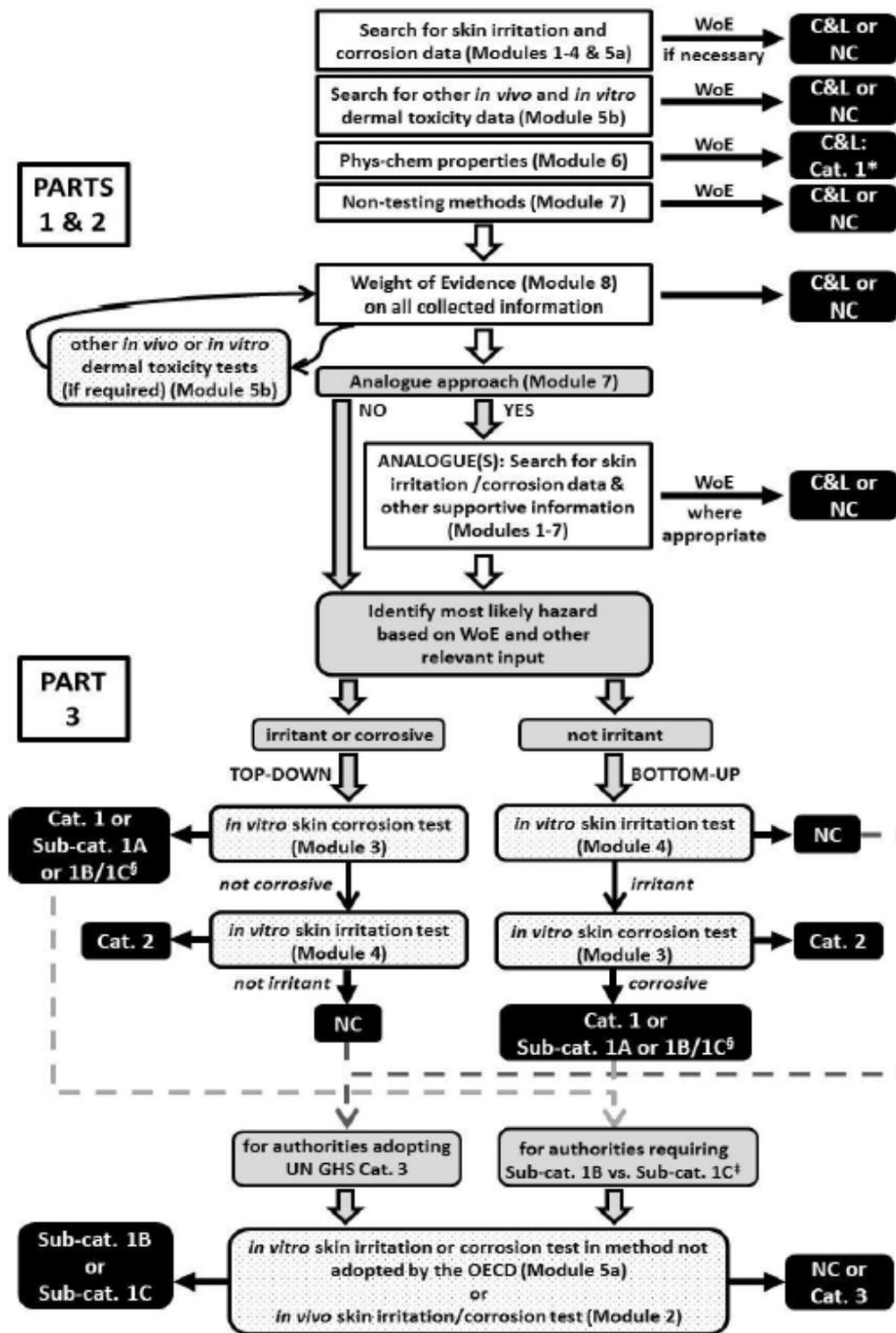


図 I.-9 皮膚腐食性/刺激性の IATA (OECD (2014a) より抜粋)

\*: 腐食性の細区分化が必要な場合、適切な *in vitro* の皮膚腐食性試験を実施する必要がある。さらに、混合物の規則の場合には、相加性ルールの使用により分類2あるいは分類できない (Not Categorized) になる可能性もある。

§: 細区分をする可能性は、使用する試験法に依存する。OECD TG435は細区分1A、1B及び1Cを区別するがOECD TG431は適用範囲に限界性があるため、細区分1Aとその他の腐食性の分類の区別となる。試験法によって、細区分1Aへの分類の割合は異なり、後者の試験では細区分1B及び1Cには分類できない。OECD TG430では、細区分に分類できず、単一の区分、つまり、区分1のみを特定できる。

†: OECD TG435の適用範囲外の場合。

### 3. 主要国での実用化動向

#### 3.1. JRC のアンケート調査に基づく実用化動向の全体像

JRC (2010) は、「食品安全分野において国の規制当局又は国際的な諮問機関や企業がどのように(Q)SAR 等解析を使用しているか」について、US-EPA、US-FDA、JECFA、カナダ環境省 (Environment Canada)、カナダ保健省 (Health Canada)、並びにコンサルタント及び企業の専門家を対象にアンケート調査を実施した。最終的に 23 か国から 38 の回答が得られたと報告されているおり、その概要を以下に示す。

##### アンケート結果の概要

- ✓ 食品リスク評価の目的で(Q)SAR あるいは他の構造に基づく解析を実施していないという回答が 60%、実施しているという回答が 37%であった。
- ✓ (Q)SAR 等の解析を実施していない組織の 60%ではこれまでに検討したこと自体がなく、一方 40%では検討したことはあるが、主に専門性がないことから受け入れていない。
- ✓ 最も一般的に用いている方法はグルーピングアプローチと read-across と思われる。次のソフトが最も使用されている； DEREK、MultiCASE、Leadscope、TOPKAT、EPI Suite、OECD Toolbox、Toxtree。
- ✓ 予測対象としているエンドポイントとして、最も高頻度に予測されるのは、遺伝毒性、発がん性及び慢性毒性に続いて ADME、急性毒性及び生殖毒性である。
- ✓ 2、3 の組織では(Q)SAR を作用機序 (mode of action) に関する知見を得るために適用しており、これらのケースでは構造アラートの使用を主としているようである。
- ✓ (Q)SAR 利用に関して以下の興味深い回答があった。
  - 毒性データがない物質、あるいは非常に低いレベルで存在する物質の安全性に関して迅速な決定が必要な場合に(Q)SAR を使用する。
  - Read-across (SAR) は毒性データが存在する類似構造の物質と対象物質の毒性を比較するために使用する。もし、活性成分の作用機序 (mode of action) が既知の場合、関連する構造の作用機序も同様とみなす。
  - 米国においては、食品リスク評価のための TOR (規制の閾値; Threshold of Regulation) アプローチの潜在的利用性に関する評価が行われている。想定されるばく露が閾値未満の場合、(Q)SAR モデルを考慮できる。全てのケースにおいて、(Q)SAR モデルから得られた結果は追加の実験データを要求するためのレビューの一助として使用できる。
  - 試験結果がない場合には、(Q)SAR の陽性結果を受け入れる。しかし、複数の(Q)SAR モデルにおいて、毒性影響を示す分子上の構造アラートがなけれ

ば、陰性予測の結果も受け入れられる可能性が高い。

- 多様なタイプのモデルからの予測を総合的予測 (overall prediction) として組み合わせることにより、予測性能が改善される仮定に基づき、コンセンサスモデルが時として適用される。
  - 毒性評価に基づき、ある特定の代謝物が残渣の定義に含まれるか決定するために、WoE (証拠の重み付け) によるアプローチが適用される。毒性に関する既知の構造アラートが証拠の重みづけによるアプローチにおいて重要な役割を果たし得る。また、これらの結果から追加データ要求につながることもあり得る。
- ✓ 食品安全分野における(Q)SAR 利用に関して自由にコメントする質問項目で得られた重要なポイントを以下に示す。
- (Q)SAR 解析は一般的に有望なツールとして認識されているが、食品安全分野における利用に関するトレーニングが必要である。当局で作業する者のために(Q)SAR 利用に関するワークショップを組織すべきである。リスク評価における(Q)SAR の利用及び受容性については、ガイダンスの提供を通じて、行政が産業界による使用を受け入れる方法の透明性を明らかにする必要がある。
  - 特定の生物学的標的を有する農薬分子については、記述子に基づくモデルよりも構造フラグメントに基づくモデルの方が良いだろう。これは生物学的利用能を理解する上で重要である。
  - (Q)SAR のより幅広い行政利用をするための主要な障壁のひとつは、モデル構築のための高品質な毒性データの入手可能性が限定されていることによつて、関連性があり、妥当な(Q)SAR モデルがないことである。食品原料となる物質は非常に多様であり、まだ十分なデータが公で利用可能となっていないことがあげられる。
  - 最も必要な研究のひとつとしては、利用可能なデータをデジタル化し、高品質な公的データベースで利用可能にすることである。

### 3.2. EFSA

欧州では、「科学的な目的で使用される動物保護に係る欧州議会及び理事会指令 2010/63/EU」が 2010 年 9 月 22 日に発行されており、この指令は 3R (代替 (replacement), 削減 (reduction), 改善 (refinement)) を掲げた横断的法規である。EFSA においても、この 3R をコミットしているため、可能な場合には、動物試験を必要最低限とし、代替的手段によって取得されたデータ (*in silico* や *in vitro* 等) の利用を促進するリスク

評価アプローチを支持している<sup>12</sup>。このような背景から、EFSA では、既存のガイダンスや手順に(Q)SAR 等の *in silico* 手法の組入れや、実際の評価における利用を積極的に実施している<sup>12</sup>。

2014年に公表されたEFSAの科学的報告書である「化学物質によるヒトのハザード評価のための最新技術及びツール (Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals) (EFSA, 2014a)」では、(Q)SAR や read-across を含む *in silico* ツールについて次のように述べている；『ADME や亜慢性/慢性毒性の予測はまだ限定的で、更なる研究が必要であるが、急性毒性、遺伝毒性、変異原性及び生物蓄積性について予測ができてきている。WoEアプローチを用いて、入手可能な情報 (*in vitro* や *in vivo*) に加え、異なる(Q)SAR モデル、構造アラートや read-across による予測結果を組み合わせることで、*in silico* 法の信頼性が増す』。また、2011年に公表された「遺伝毒性の試験戦略に関する科学的意見 (Scientific Opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment) (EFSA Scientific Committee, 2011)」においても、同様の見解 (他の情報との組合せによる評価により解釈の信頼性が増すこと) が述べられている。

なお、EFSA は現在、欧州化学品庁 (ECHA) と下記の項目等についての協力を行っている (EFSA, 2014a)。

- ・ 化学物質のハザードデータベース
- ・ 調和テンプレート
- ・ オントロジー
- ・ OECD QSAR Toolbox (OECD も共同)
- ・ Read-across
- ・ 物質のリスクランキング/優先順位づけ

### 3.3. US-FDA OFAS

US FDA の OFAS (Office Of Food Additive Safety) では、米国における食品添加物及び食品包装の安全性を評価しており、直接的な食品添加物、バイオ技術による食品、GRAS (一般的に安全と認められる食品) 及び食品接触物質に関する提出資料に基づく安全性評価を実施している。その中で、「連邦食品・医薬品・化粧品法」のデラニー条項に基づき、重点的に発がん性を評価している (Volarath, 2015)。

#### 3.3.1(Q)SAR の利用目的

主に利用しているエンドポイントは遺伝毒性及び発がん性であり (JRC, 2010)、以下の利用が行われている (Volarath, 2015)；

- ハザードの特定ツール

---

<sup>12</sup> <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/3rsriskassessment>

FDA が推奨しているエンドポイントについて評価を行い、データギャップを特定し、特定の推奨試験を導く。

○ 意思決定のサポートツール

複数の(Q)SAR 及びデータベースを活用することで、毒性のデータギャップの穴埋めを行い、証拠の重み付けによる評価を行う。

○ リスク評価

動物試験データ又は TD50 値がある構造アナログを特定し、動物試験データ又は TD50 値から、ユニット発がんリスク (UCR) を外挿し、ばく露推定と合わせて、生涯発がんリスクの推定を行う。

### 3.3.2利用しているデータベース及びソフトウェア

#### (1) データベース (Volarath, 2015)

利用されているデータベースの例として以下がある。

【商用データベース】

- ・ Leadscope [Leadscope社]  
(FDA CFSAN, FDA CDER, Public databases (NTP, DSSTox, RTECS))
- ・ Vitic (Lhasa社)  
(FDA CFSAN, FDA CDER, Public data, Industry data)

【公表データベース】

- ・ ChemID Plus
- ・ ToxNet
- ・ DSSTox
- ・ CPDB

#### (2)ソフトウェア (Volarath, 2015)

利用されているソフトウェアの例として以下がある。・

- ・ ToxTree (EC-JRC)
- ・ OncoLogic (US EPA)
- ・ Derek for Windows (Lhasa社)
- ・ MC4PC (MultiCase社)
- ・ MDL QSAR
- ・ Leadscope Model Applier (Leadscope, Inc.)

評価中のソフトウェアとして以下がある。

- ・ Advanced Chemistry Development Labs Suite (ACD)
- ・ BioEpisteme (Prous Institute)
- ・ SciQSAR (Scimatics)
- ・ ADMET Predictor, GastroPlus MedChem (Simulations Plus)

なお、MultiCase、MDL QSAR、DEREK (Lhasa Ltd.)、Leadscope の市販製品は共同開発研究契約 (CRADA; Cooperative Research and Development Agreements ) を通じて FDA に提供されている (JRC, 2010)。

### (3) 利用方法

各ソフトウェアは、異なるアプローチにより構築されているために、異なる側面からエンドポイント評価している。また、適用範囲を拡充する意味もあり、複数のソフトウェアを用いた評価を行い、「Consensus prediction」によって判断している。具体的には、全て又は多くのソフトウェアで陽性又は陰性となった場合、最終的な予測結果として陽性又は陰性とする。また、場合によっては、陽性の予測結果ひとつのみで最終的な予測結果を陽性とする。ただし、どのような考えを適用するかは、評価目的や評価対象によって代わり、最も保守的な方法としては、ひとつでも陽性の結果がある場合には、構造アナログの探索や追加試験要求等の追加アクションを必要とするものである。

なお、モデルの利用や予測結果の評価は SAR チームが実施している。

### (4) 新規食品接触物質の認可のための評価 (US FDA Web サイトより<sup>13</sup>)

遺伝毒性、発がん性を評価する Ashby-Tennant 構造アラート、MultiCASE、Oncologic 等の発がん性の予測能を未公表の遺伝毒性試験との比較により評価し、Ames、染色体異常、マウスリンフォーマ試験よりも良好な精度で予測できることを確認している。このことから、実験値が十分ではない又は、入手できない場合に価値のある毒性情報を提供する、と位置づけている。なお、(Q)SAR 結果を受け入れる際には、論理的 (legitimate) であり、適切に検証され、代表的なトレーニングデータセットを含んでいる必要がある、としている。

(Q)SAR 利用の留意点として、以下を挙げている；

- ・ (Q)SAR プログラム構築に用いる情報は信頼性のあるものでなければ、信頼できる予測はできない。
- ・ (Q)SAR プログラムはトレーニングデータセットに含まれる物質類似した物質しか評価できない。
- ・ 多くの場合、トレーニングデータに含まれていないため、金属、ポリマー、イオンは(Q)SAR プログラムでは評価できない。

---

<sup>13</sup> US FDA のサイト：  
<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/PackagingFCS/ucm064166.htm#f3>

## (5)JRC (2010) のアンケートにおける回答

JRC (2010) が実施した「(Q)SAR を食品安全分野にどのように利用しているか?」に関するアンケートにおいて、US FDA CFSAN OFAS は以下の回答をしている。

- ✓ 作用機序 (mode of action) に関する知見を得ることを目的としてはまだ(Q)SAR 解析を利用していないが、重要な問題であると認識している。作用機序 (mode of action) を考慮し、ばく露及び作用機序に関連する TTC コンセプトに拡張する知識ベースのシステムを構築するプロジェクトが進行している。
- ✓ 通常、QSAR はレビュープロセスの一部として受けて入れている。しかし、現行の方法が提供する生物学的な説明が不十分で、透明性に欠ける懸念を持つこともある。これが、市販製品のブラックボックスタイプを使用するより、内部的に知識ベースのシステムの構築に乗り出す理由である。作用機序に基づく透明性のあるトレーニングセットは生物学と化学を強く結びつけ、その解釈を助けるものと確信している。また、作用機序及びメカニズムの理解を助けるために *in vitro* 試験を潜在的に含む、他の機関とのコラボレーションを開始している。
- ✓ トレーニングデータを構築するデータの不足が主要な課題である

### 3.4. US-EPA 農薬プログラム部 (US EPA OPP)

環境保護庁農薬プログラム部 (US EPA OPP) では、1996年に策定された食品品質保護法 (Food Quality Protection Act (FQPA)) によりに基づき、農薬の代謝物や分解物の監視の必要が生じたことを背景に、農薬の代謝物や分解物の評価において、(Q)SAR や Read-across 等を利用している (NAFTA, 2012)。さらに、「橋渡しテクニック (bridging technique)<sup>14</sup>」や構造活性相関を用いて、環境中分解物のための追加の生態毒性試験の要否判断や、対象とする残渣が農薬の環境中のばく露推定に含めるべきかといった特定を行っている。

食餌のリスク評価においては、EPI Suite、OncoLogic、Derek、及び類似構造による一般的な read across とグルーピングを実施している (JRC, 2010)。農薬、不活性物質及び分解物の物理化学的性状、環境中運命及び生態毒性については、データがない場合にはケースバイケースで EPI Suite で予測している。これらの予測は食餌や環境リスク評価のサポートにも利用できる可能性があるが、その利用については現時点では正式なガイダンスがなく、OPP 内でも統一されていない (JRC, 2010)。

なお、(Q)SAR の利用については、NAFTA (2012) が適用されると考えられる。

また、US EPA OPP は長期的なビジョンとして、カナダの PMRA とともに、IATA の研究を行っている。

---

<sup>14</sup> Read-across に相当する手法

### 3.5. カナダ保健省疫病管理規制庁 (PMRA)

カナダ保健省疫病管理規制庁 (PMRA) は、US EPA OPP と共同して NAFTA (2012) の (Q)SAR ガイダンス文書を作成している。PMRA では農薬の代謝物や分解物を対象に (Q)SAR を利用しており、US EPA OPP と同様の考え方である。また、PMRA では既存データ要求の際に代謝物/分解物に関する (Q)SAR 予測結果を要求することもできる。また、潜在的な懸念を特定するために (Q)SAR 予測を行うことがある (NAFTA, 2012)。

### 3.6. WHO

毒性学的懸念の閾値 (TTC) は、化合物の特性とばく露予測に基づいて、ヒト健康影響への懸念を評価するために用いられる。具体的には、化学物質のばく露がある一定濃度以下の場合に、当該物質による毒性懸念はないものとする考えである。ただし、アフラトキシン様物質、N-ニトロソ化合物等限られた構造群ではあるが、TTC が適用できない化合物群がある。TTC の考え方は、既に EFSA、SCF、EMEA、US-FDA、FAO/WHO/JECFA 等で用いられている<sup>15</sup>。

WHO は EFSA との共同プロジェクトとして、Cramer スキームの更新又は改訂や TTC アプローチの拡張によって、いかに TTC フレームワークを改良、拡張できるかについての提案を行い、リスク評価における TTC 適用に関する段階的アプローチのための、国際的に調和した決定木の開発を目指してきた。2014 年 12 月にブリュッセルにて、各国のステークホルダーと専門家が集まったワークショップを開催し、2015 年 1 月に「Threshold of Toxicological Concern Approach: Conclusions and Recommendations of the EFSA/WHO Expert Workshop」の文書案を公表した (WHO/EFSA, 2015)。このワークショップの報告書で示されていた TTC 決定樹案を図 I.-10 に示す。この TTC 決定樹案では、Step-2 で DNA 反応性の発がん性物質の可能性について、WoE に基づき遺伝毒性の評価を行うこととしており、この際 Toxtree に含まれる Benigni / Bossa rulebase を用いて構造アラートの有無や利用可能な試験データを用いて評価を行う、とされている (WHO/EFSA, 2015)。

---

<sup>15</sup> <http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqtte.htm>

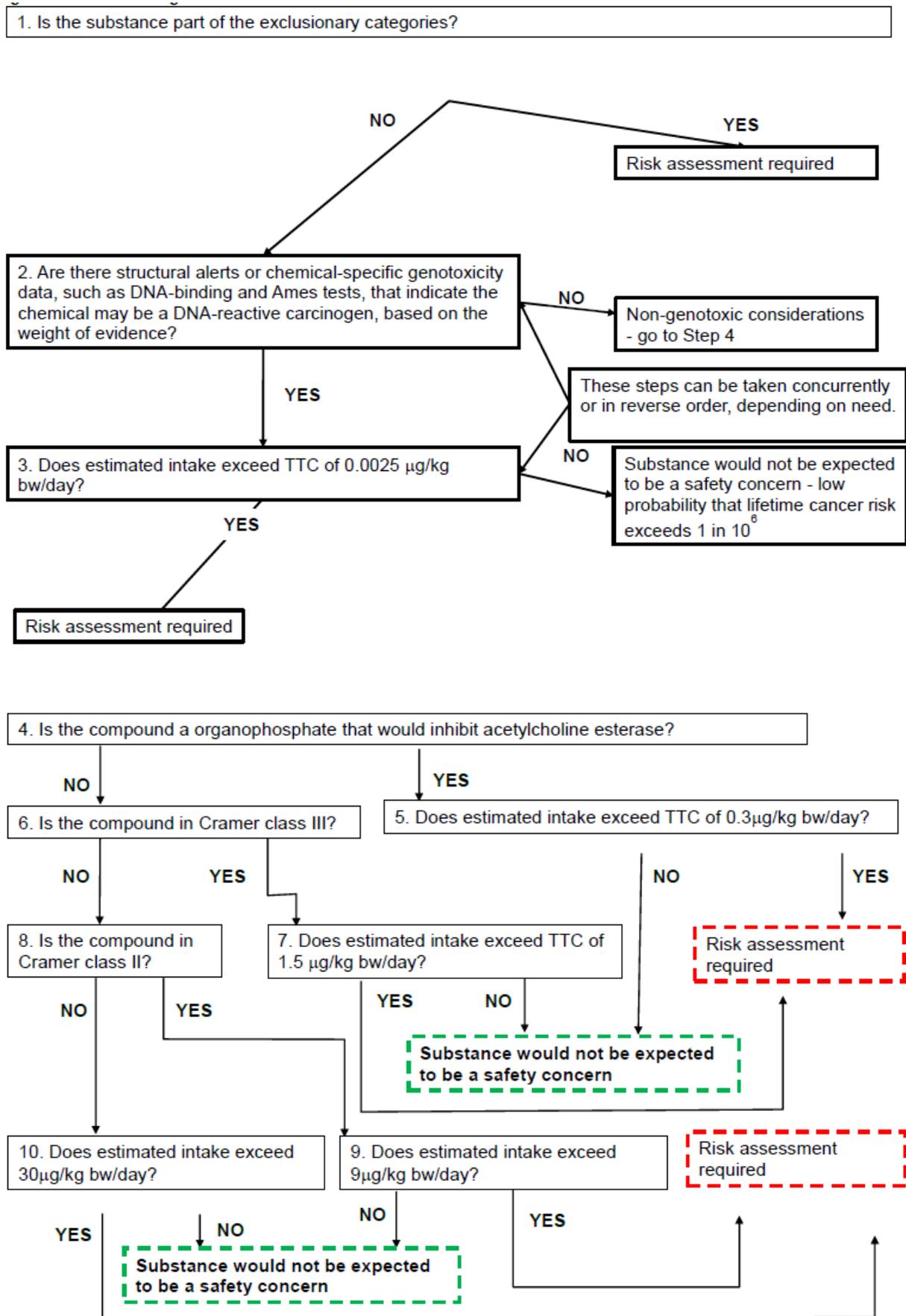


図 I.-10 改訂した TTC 決定木の図 (案) (WHO/EFSA (2015) の Figure 1 より抜粋)

また、WHO (2015) が公表した食品中の残留農薬に関する WHO モノグラフ及びレビューのためのガイダンス文書において、農薬の代謝物や分解物に関して、TTC 及び read-across を用いた決定木タイプの非試験法 (non-testing) による評価スキームを示している (図 I.-11)。Read-across を使用する際には、十分な構造類似性があることを考慮して read-across 実施の妥当性を評価する必要があるとし、代謝物の場合には、親化合物と十分に類似性があるときには、親化合物の毒性学的情報を評価に利用してよい、とされている (WHO, 2015)。

なお、TTC は「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」に関する ICH ガイドライン (ICH M7) においても利用されており、ICH M7 の中では Ames 試験のデータがない医薬品中不純物について、TTC による管理あるいは、知識ベース及び統計ベースの相補的なふたつの (Q)SAR を用いて必要な管理法を選択する考えを示している (ICH, 2015)。

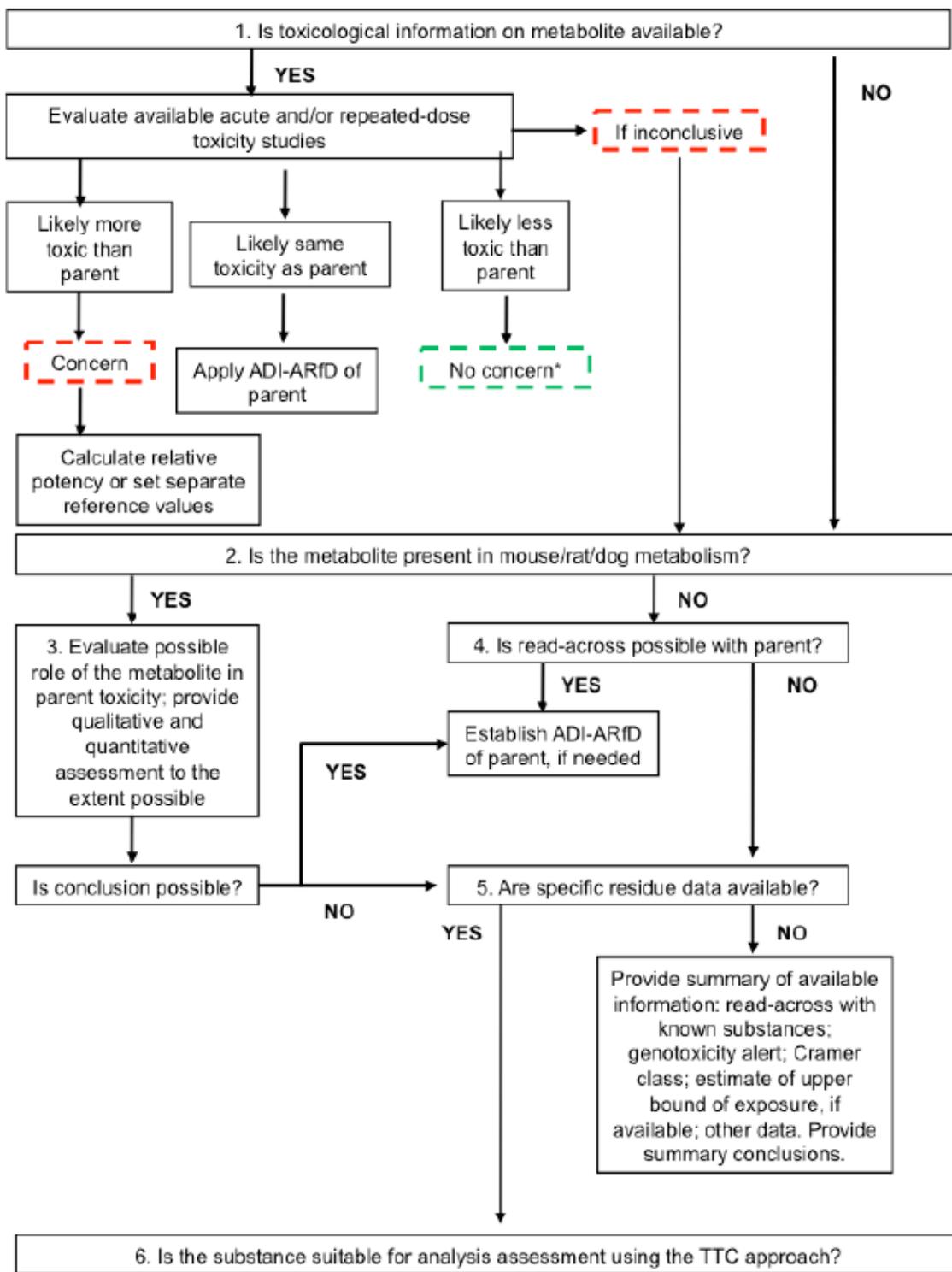
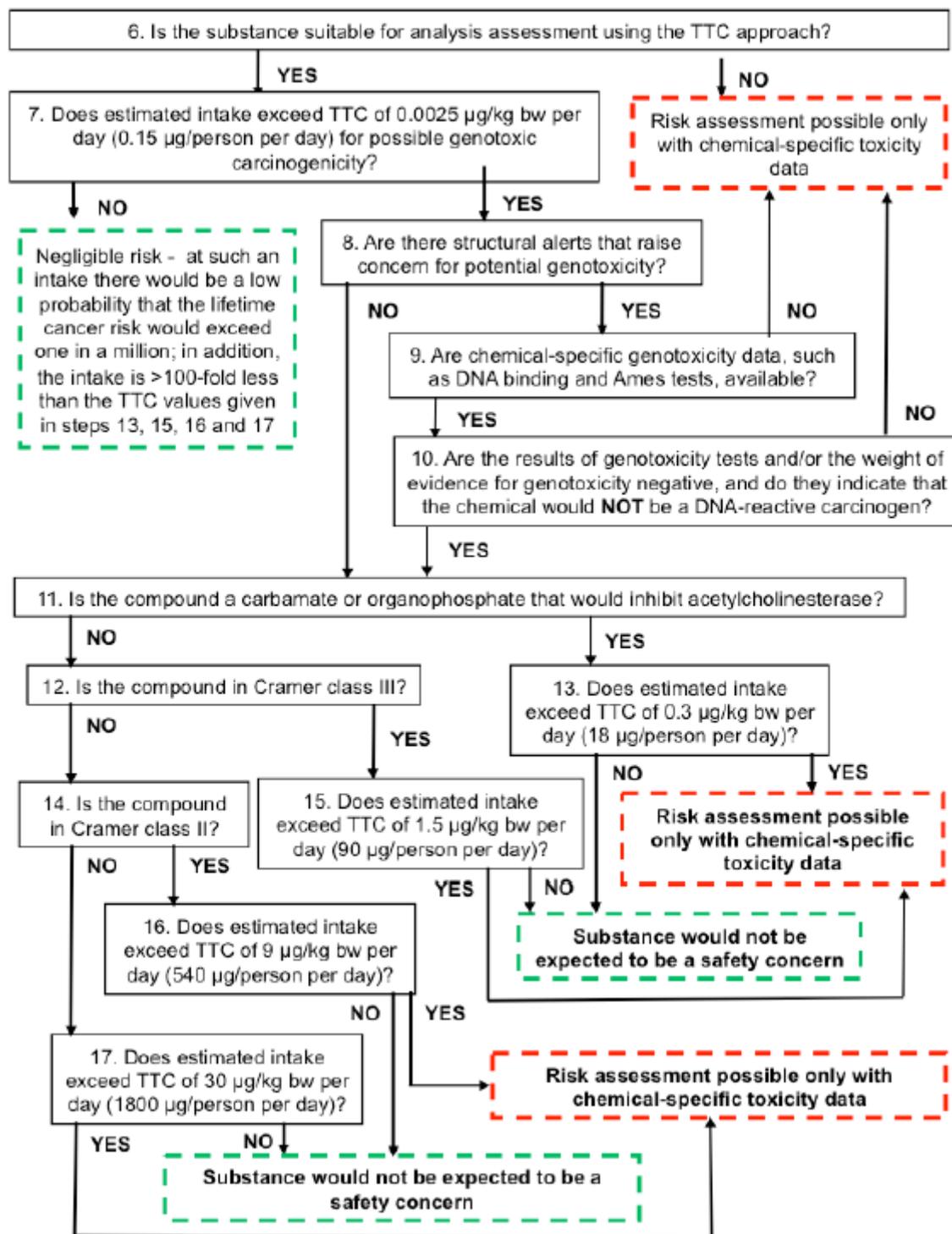


図 I.-11 農薬代謝物/分解物の評価スキーム (WHO (2015) より)



ADI: acceptable daily intake; ARfD: acute reference dose; bw: body weight; TTC: threshold of toxicological concern

図 I.-11 (続き) 農薬代謝物/分解物の評価スキーム (WHO (2015) より)

## 4. 主要国での開発状況

### 4.1. CAESAR (欧州)

利用している新規評価法:	<input checked="" type="checkbox"/> QSAR <input checked="" type="checkbox"/> read-across <input type="checkbox"/> オミックス <input type="checkbox"/> AOP/MoA <input type="checkbox"/> 確率論的評価 <input type="checkbox"/> <i>in vitro</i> <input type="checkbox"/> IATA/ITS		
実施期間:	TBD	予算:	TBD
参加機関等:	コーディネーター; Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (イタリア) 参加機関; The Food and Environment Research Agency (FERA, イギリス) BioChemics Consulting SAS (フランス) Politecnico di Milano Dipartimento di Elettronica e Informazione (イタリア) KnowledgeMiner Software (ドイツ) Liverpool John Moores University (イギリス) Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung (UFZ, ドイツ) Kemijiski inštitut Ljubljana Slovenija (スロベニア) TNO (オランダ) 協力機関; 米国環境保護庁 協力プロジェクト; <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OSIRIS</b>, providing data and models, used within the intelligent testing strategy under development within OSIRIS</li> <li>• <b>CASCADE</b>, on models for endocrine disruptors</li> <li>• <b>CHEMOMENTUM</b>, providing data and models, used to check automatic QSAR models under development within CHEMOMENTUM</li> <li>• <b>CHEMPREDICT</b>, providing data, used to develop models based on SMILES and InChI</li> </ul>		
<b>開発対象 (どのような課題に対して、何を開発しているのか?)</b>			
REACH 規則に適用できる QSAR の開発 対象エンドポイントは、濃縮性、変異原性、発がん性、発達毒性及び皮膚感作性。			
<b>具体的成果の概要</b>			
濃縮性の予測モデルは REACH のガイダンスで紹介されている。また、開発した BCF 及び発達毒性の QSAR の QMRF が JRC の QMRF データベースに登録されている。			
<b>成果に関する主要論文、報告書</b>			
成果要約 ; <a href="http://www.caesar-project.eu/index.php?page=results">http://www.caesar-project.eu/index.php?page=results</a> オンラインモデル ; <a href="http://www.vega-qsar.eu/index.php">http://www.vega-qsar.eu/index.php</a> 濃縮性の論文 ; <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Assessment and validation of the CAESAR predictive model for bioconcentration factor (BCF) in fish.</u> Lombardo A., Roncaglioni A., Boriani E., Milan C., Benfenati E. Chemistry Central Journal 2010, 4(Suppl 1):S1 (29 July 2010)</li> <li>• Base-line model for identifying the bioaccumulation potential of chemicals. Dimitrov S., Dimitrova N., Parkerton T., Comber M., Bonnell M., Mekenyan O. SAR QSAR Environ Res, 16, 531-554, 2005.</li> </ul> 皮膚感作性の論文 ; <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Global QSAR models of skin sensitizers for regulatory purposes.</u> Chaudhry Q., Piclin N., Cotterill J., Pintore M., Price N.R., Chrétien J.R., Roncaglioni A. Chemistry Central Journal 2010, 4(Suppl 1):S5 (29 July 2010)</li> </ul> 変異原性の論文 ; <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>An open source multistep model to predict mutagenicity from statistical analysis and relevant structural alerts.</u> Ferrari T., Gini G. Chemistry Central Journal 2010, 4(Suppl 1):S2 (29 July 2010)</li> </ul> 発がん性の論文 ;			

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>New public QSAR model for carcinogenicity.</u> <i>Fjodorova N., Vračko M., Novič M., Roncaglioni A., Benfenati E.</i> Chemistry Central Journal 2010, 4(Suppl 1):S4 (29 July 2010)</li> </ul> 発達毒性の論文；
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>CAESAR models for developmental toxicity.</u> <i>Cassano A., Manganaro A., Martin T., Young D., Piclin N., Pintore M., Bigoni D., Benfenati E.</i> Chemistry Central Journal 2010, 4(Suppl 1):S4 (29 July 2010)</li> </ul>
<b>参照文献、サイト等</b>
<a href="http://www.caesar-project.eu/">http://www.caesar-project.eu/</a>

#### 4.2. PSTISAR (欧州)

利用している新規評価法：	<input checked="" type="checkbox"/> QSAR <input checked="" type="checkbox"/> カテゴリー評価 <input type="checkbox"/> オミックス <input type="checkbox"/> AOP/MoA <input type="checkbox"/> 確率論的評価 <input type="checkbox"/> <i>in vitro</i> <input type="checkbox"/> IATA/ITS		
実施期間：	不明	予算：	不明
参加機関等：	JRC		
<b>開発対象 (どのような課題に対して、何を開発しているのか?)</b>			
<p>農薬の活性成分の代謝物や分解物については、ヒト健康影響へのリスク懸念がある性質を有する可能性があるにもかかわらず、わずかな物質でのみ動物試験が行われており、動物試験に代わる方法が必要である。そのため、このプロジェクトでは、農薬の活性成分の代謝物や分解物の毒性学的評価において、QSAR、SAR 及び専門家システム (Expert system) のようなコンピューター手法の潜在的な適用性を評価することを目的としている。具体的成果としては、以下が実施されている；</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>QSAR モデルの実際の適用性及び予測の適切さ (adequacy) の観点からの QSAR モデルの有用性評価のためのフレームワークの開発 (表 I.-6 参照)          遺伝毒性に関するモデル (HazardExpert、Caesar、ToxBoxes、Toxtree、TOPKAT、Lazar、DEREK) について、チェックリストに対する回答例も報告されている。</li> <li>毒性エンドポイント (急性、反復投与毒性、遺伝毒性、発がん性、発達・生殖毒性、免疫毒性) 及び内分泌に係る影響 (特に核内受容体介在性の影響) に着目した食物のリスク評価において潜在的に有用な(Q)SARs のレビュー</li> <li>ADME (経口による生物学的利用能、ヒトの腸管吸収、血液脳関門通過率、血漿タンパク結合、代謝及びクリアランス) に係るコンピューターモデル (QSAR 及びルールに基づく方法) のレビュー</li> <li>食品安全分野の各国の規制当局や国際的な諮問機関における QSAR 利用に関する調査</li> <li>TTC コンセプトの適用に QSAR 解析を組み込む概念的フレームワークを開発するための遺伝毒性及び発がん性の潜在的 QSAR 利用のためのケーススタディ</li> <li>食品安全分野におけるコンピューター手法の取り込みを促進させることを目的とした更なる活動に関する提案を導くために必要な研究開発の特定</li> </ol>			
<b>成果に関する主要論文、報告書</b>			
JRC (2010) Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment			
<b>参照文献、サイト等</b>			
同上			

### 4.3. SEURAT-1 (欧州)

SEURAT-1 は欧州における代替試験における主要な研究コンソーシアムのひとつであり、以下に示す 6 つの研究プロジェクトと COACH と呼ばれるプロジェクト間の調和を図る取り組みで構成されている。

ヒトにおける有害影響が化学物質によってどのように引き起されるのかを理解することによる予測毒性学を用いて、*in vitro* 試験やコンピューターツール (予測毒性ツール) を組み合わせることで動物試験による反復投与毒性を代替することを目標としている。

利用している 新規評価法:	<input checked="" type="checkbox"/> QSAR <input checked="" type="checkbox"/> カテゴリー評価 <input checked="" type="checkbox"/> オミックス <input checked="" type="checkbox"/> AOP/MoA <input type="checkbox"/> 確率論的評価 <input checked="" type="checkbox"/> <i>in vitro</i> <input checked="" type="checkbox"/> IATA/ITS
実施期間:	2011 年 1 月～2015 年
予算:	2007-2013 は、欧州委員会の第 7 次フレームワークプログラム (FP; Framework Programme) が 5 千万ユーロ (60 億円; 120 円換算) を資金提供。また、SEURAT-1 に寄与するプロジェクトには欧州化粧品工業会 (Cosmetics Europe) が資金提供している。
参加機関等:	21 の中小企業 / 18 の大学 / 20 の研究機関の他、5 つの企業 (Covance, AstraZeneca, Roche, Henkel-HSA, Merck)、5 つの機関 (JRC, US-FDA, NIBSC, NIBSC-HPA, ILIS-EU) が参画している。
開発対象 (どのような課題に対して、何を開発しているのか?)	
<p>安全性評価に必要な定量的な出発点 (point of departure) を(Q)SAR や <i>in vitro</i> 試験の結果から予測する方法の開発である。 (方法/アプローチ)</p> <p>Level 1: 化学的ストレスにより開始される生物学的プロセスのキーイベント (Key event) を表した理論的な AOP の開発 具体的には、肝毒性を中心とした AOP の開発 (肝臓の繊維化 (Liver fibrosis))。</p> <p>Level 2: 予測対象とする毒性に関連する AOP に基づく毒性予測のための試験戦略 (主に、キーイベントを引き起す <i>in vitro</i>, <i>in silico</i>, <i>in chemico</i> の組合せデータ) 8 つのケーススタディが実施されており、2015 年末に公表予定である。</p> <p>Level 3: 既存情報 (物理化学的性状、動物やヒトにおける <i>in vivo</i> データ等) と生物動力学的モデリングの組み合わせによる試験戦略の結果が化学物質の安全性を評価するために十分な証拠を示せる方法論 3 つのケーススタディ</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) <i>ab initio</i> アプローチ (対象物質及びその類似化合物に <i>in vivo</i> データがない)</li> <li>(2) read-across (代替データに基づき論拠を裏づけて、ソース物質のデータを用いて評価する)</li> <li>(3) TTC の受け入れ (コンピューターモデルを用いて明らかにした物質の特性に基づく)</li> </ol>	

## SEURAT の研究戦略

SEURAT-1 研究イニシアチブのクラスタレベルの目標は、次の通り；

- ・最終的に行政における安全性評価を支援ができる高度に革新的なツールと方法論の開発
- ・作用機序 (mode-of action) の知見を創出、適用した研究戦略の策定と実践
- ・理論、システム及びアプリケーションの様々なレベルでの実施可能性の実演
- ・化学、毒性及び規制における適用領域拡大のための青写真の提供

SEURAT-1 の研究活動を構成する要素は以下の通り；

- ・*in vitro* 試験に基づいて、反復投与毒性をより良く理解するための革新的な科学的なツールの確立
- ・今後の研究により埋められる知識のギャップの特定
- ・臓器モデルデバイスの開発
- ・ヒト由来細胞の使用
- ・関連のあるエンドポイント及び中間マーカーの同定
- ・システムバイオロジー、コンピューターモデル及び予測技術からのアプローチの適用
- ・並びに統合したデータ解析

### 取り組み対象：

*In vitro* やコンピューター技術を組み合わせた予測毒性ツールで *in vivo* の反復投与による全身毒性の代替に向けた取り組みとして、下記 7 プロジェクトを設置した取り組みを実施している。個別プロジェクトの詳細は次項に示す。

1. **Scr&Tox** (Stem Cells for Relevant efficient extended and normalized TOXicology)
2. **HeMiBio** (Hepatic Microfluidic Bioreactor)
3. **DETECTIVE** (Detection of endpoints and biomarkers for repeated dose toxicity using *in vitro* systems)
4. **COSMOS** (Integrated *In silico* Models for the Prediction of Human Repeated Dose Toxicity of COSMetics to Optimise Safety)
5. **NOTOX** (Predicting long term toxic effects using computer models based on systems characterization of organotypic cultures)
6. **ToxBank** (Supporting Integrated Data Analysis and Servicing of Alternative Testing Methods in Toxicology)
7. **COACH** (Coordination of projects on new approaches to replace current repeated dose systemic toxicity testing of cosmetics and chemicals)

### 具体的成果の概要

※2015 年 12 月 4 日に SEURAT-1 シンポジウム (painting the future animal-free safety assessment of chemical substances: Achievements of SEURAT-1) がベルギーのブラッセルで開催され、種々のケーススタディの結果等が報告される (<http://www.seurat-1.eu/pages/library/events/seurat-1-symposium.php>)。

### 今後の開発課題

—

### 成果に関する主要論文、報告書

Schultz, T.W., 2014. Chapter 2.6. Read-across as a basis for one of the SEURAT-1 proof-of-concepts and an overview of the outcome of the SEURAT-1 read-across workshop. In: Gocht, T., Schwarz, M. (Eds.), Toward the Replacement of *in vivo* Repeated Dose Systematic Toxicity Testing. Volume 4: Implementation of the Research Strategy. COACH Consortium, Paris, pp. 72–80.

### 参照文献、サイト等

<http://www.seurat-1.eu/>

#### 4.4. EU-ToxRisk (欧州)

直ちに食品に係るリスク評価に関係するものではないが、プロジェクトの最終成果は多様な分野へ波及することが想定されているため、2016年1月から開始されるEU-ToxRiskについて紹介する。

利用している 新規評価法:	<input checked="" type="checkbox"/> QSAR <input checked="" type="checkbox"/> カテゴリー評価 <input checked="" type="checkbox"/> オミックス <input checked="" type="checkbox"/> AOP/MoA <input type="checkbox"/> 確率論的評価 <input checked="" type="checkbox"/> <i>in vitro</i> <input checked="" type="checkbox"/> IATA/ITS
実施期間:	2016年1月にキックオフ。6年間プロジェクト
予算:	30 million €
参加機関等:	<p>多くの Universities/Research Institutions/大企業、中小企業が参画しているほか、以下の規制当局も参画している。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Federal Institute for Occupational Safety and Health, Germany</li> <li>• Istituto Superiore di Sanità, Italy</li> <li>• The Danish Environmental Protection Agency, Denmark</li> </ul> <p>また、以下ともコラボレーションしている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EURL-ECVAM</li> <li>• EU JRC</li> <li>• EU IHCP</li> <li>• Tox21 (US)</li> </ul>
<b>開発対象 (どのような課題に対して、何を開発しているのか?)</b>	
<p>毒性試験及び評価のパラダイムシフトを志向して、安全性試験に動物を使用しないヒトと関連のある <i>in vitro</i> 試験及び <i>in silico</i> のコンピューター技術を用いて毒性の分子メカニズムの理解に替えて行くことで、信頼できる動物不要のハザード及びリスク評価を実現させることを目指している。AOP の理解に基づき新たな定量的なリスク評価法の確立を目指すものである。また、データギャップを埋める最も有用なアプローチである read-across の改良も行う。</p> <p>実質的に SEURAT-1 の後継プロジェクトに相当する。</p> <p>対象としているエンドポイントは反復投与毒性、発達 (development) 及び生殖毒性である。</p>	
<b>具体的成果の概要</b>	
2016年1月にキックオフされたばかりであり、具体的なまだ成果はない。	
<b>今後の開発課題</b>	
—	
<b>成果に関する主要論文、報告書</b>	
—	
<b>参考文献、サイト等</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="http://science.leidenuniv.nl/index.php/research/projects/eu-toxrisk">http://science.leidenuniv.nl/index.php/research/projects/eu-toxrisk</a></li> <li>• <a href="http://www.eu-toxrisk.eu">www.eu-toxrisk.eu</a></li> </ul>	

## 4.5. CompTox (米国)

米国環境保護庁 (US-EPA)の Computational Toxicology (CompTox) は、「ヒト健康や環境への化学物質のハザードやリスクを予測するための数学的なコンピューターモデルであり、分子生物学的アプローチ」である<sup>16</sup>。US-EPA では、毒性パスウェイに基づく *in vitro* 試験により、毒性試験及びリスク評価を 21 世紀のアプローチする取組みのひとつとして、CompTox プロジェクトによるツール作成を行っている。

CompTox の研究は、数千もの化学物質の潜在的なリスクを短期間かつ低コストで実施するため、リスクに基づく化学物質の優先順位づけをする迅速かつ自動スクリーニングを行うことを目的としている。CompTox に係る研究は、様々な国内外の行政、大学、産業界などと連携して行われており、NCCT (National Center for Computational Toxicology) がマネージメント等の活動をしている。CompTox に含まれる Tox21 を通じて、US-FDA や NIH もパートナーに含まれている。

NCCT で実施される研究計画は 5 か年ごとに作成される「Chemical Safety for Sustainability Strategic Research Action Plan<sup>17</sup>」に基づき実施されている。

なお、CompTox では「Computational Toxicology Communities of Practice<sup>18</sup>」をほぼ毎月ウェビナーを通じて開催しており、CompTox に関心のある者は誰でも参加できる。

CompTox ([www.epa.gov/comptox](http://www.epa.gov/comptox)) を構成するものを以下に示す。

### **4.5.1ACToR: Aggregated Computational Toxicology Resource**

ウェブ<sup>19</sup>からアクセス可能な毒性情報のデータベースであり、物質名、CAS No.、構造等からの検索が可能である。

収載されている物質数は 500,000 超であり、公知の毒性データベース (1,000 を超える) がほぼ網羅されている。また、ToxCast、DSSTox のデータ、さらには、ばく露に係る情報も収載されている。

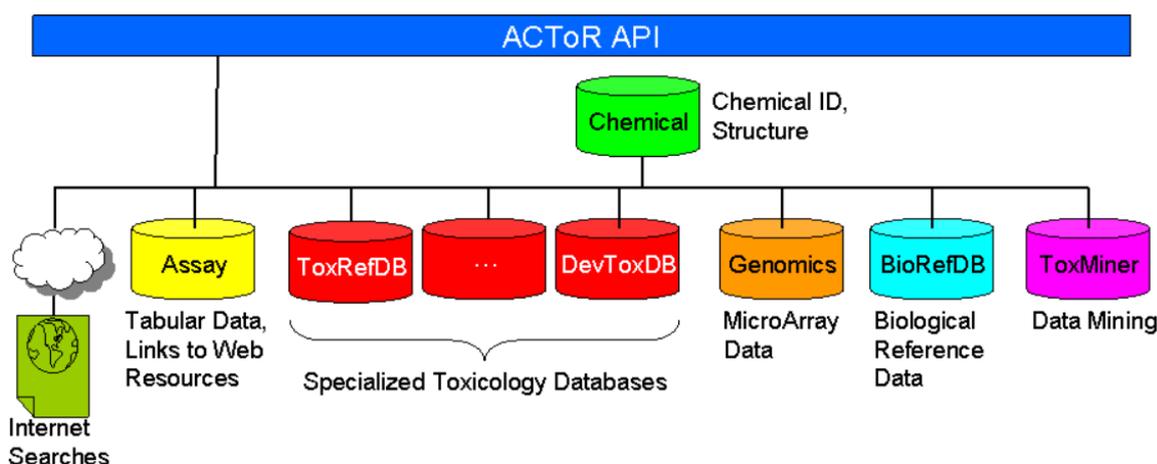
---

<sup>16</sup> <https://www.epa.gov/aboutepa/about-national-center-computational-toxicology-ncct>

<sup>17</sup> <http://www.epa.gov/research/chemical-safety-sustainability-strategic-research-action-plan-2016-2019>

<sup>18</sup> <http://www.epa.gov/chemical-research/computational-toxicology-communities-practice>

<sup>19</sup> <http://actor.epa.gov/actor/faces/ACToRHome.jsp>



なお、食品安全に関する情報として、「Food Safety (食品に係る安全を目的として試験が実施されているか)」の情報も収録されている。

#### 4.5.2 Distributed Structure-Searchable Toxicity (DSSTox) Public Database Network

化学構造に対応した毒性データや物理化学的性状のデータと対応づけられており、化学構造を含む情報を SDF ファイルでダウンロードできること等から、毒性予測の開発をサポートする情報源になると考えられる。また、similarity や substructure による検索も可能である。

なお、ToxCast や Tox21 でデータが取得されている物質の構造情報等は DSSTox からダウンロードできる<sup>20</sup>。

#### 4.5.3 ExpoCast

ExpoCast では、多様なばく露ルートを検討して、数千の物質に対してばく露予測を行う。使用しているのは、下記によく知られている、ふたつのばく露モデルである。

- ・ Farfield ばく露モデル：工業的放出により屋外環境に放出される化学物質からのばく露予測モデル
- ・ Nearfield ばく露モデル：消費者製品や家庭用品で使用される化学物質のばく露予測モデル

#### 4.5.4 ToxCast

ToxCast (toxicity forecaster) では、EPA が関心のある数千の化学物質について *in vitro* の HTS データを取得し、予測モデルを構築することを目的としている。ToxCast では、ランク付けし、優先順位づけするために、High-throughput スクリーニング法 (HTS) や computational toxicology アプローチを用いている。具体的には、約 300 のシ

<sup>20</sup> [ftp://newftp.epa.gov/COMPTOX/DSSTox\\_Oct\\_2015](ftp://newftp.epa.gov/COMPTOX/DSSTox_Oct_2015)

グナリングパスウェイに関する 700 を超える HTS アッセイを実施しており、すでに、EPA の Endocrine Disruption Screening Program (EDSP) では ToxCast のランク付け、優先順位づけを使用している。

ToxCast では、工業化学物質、消費者製品、食品添加物、既存の化学物質を代替できるより安全な可能性のある「グリーン」な化学物質を含む 1800 のデータを取得しており、Tox21 にデータ提供する等の貢献をしている。

なお、ToxCast で取得したデータは全てダウンロード可能である<sup>21</sup>。

#### 4.5.5 Virtual Tissues

動物試験への依存を軽減し、より迅速なリスク評価を実現するために、化学物質がヒトの発達 (development) に与える影響を推定するコンピューター手法の開発を目的に実施されている。

##### v-Embryo™ (バーチャル胚モデル)

化学物質が胎児にどのような影響を与えるのかをよりよく理解し、予測モデルを構築するための研究で、*in vitro*、*in vivo* 及び *in silico* のモデルを統合して、胚発達における重要な段階のシミュレーションを行っている。

##### ・血管発達モデル

ToxCast の HTS データを用いて、血管形成に化学物質が潜在的に与える影響を予測するモデルの開発を行っている。

##### ・発達毒性モデル

従来動物試験データと ToxCast で取得した HTS データを用いて、胎生期に化学物質が与える影響についての研究を行っている。

##### バーチャル甲状腺モデル

甲状腺機能の化学物質によるかく乱の潜在的な影響とその後に起こる脳発達への有害な影響をモデル化することを目標に開発を行っている。

#### 4.5.6 Tox 21

Tox21 は、2008 年から開始された連邦当局間協力で実施している取組みで、US-EPA、米国国立衛生研究所 (NIH)、米国環境健康科学研究所 (NIEHS) の国立先進トランスレーショナル科学センター (NCATS) 及び米国国家毒性プログラム (NTP)、さらには US-FDA が参加している。

Tox21 では、人に対して良くない影響 (negative effect) をもたらす可能性のあるかく乱プロセスを化学物質が持ちうるかを *in vitro* の試験を実施することで、効果的かつ低コストで実施可能な、よりよい毒性評価手法 (化学物質がどのような影響を与えるのかの推定方法) の開発を目的としている。将来的には、従来動物試験に依存し

---

<sup>21</sup> <http://www.epa.gov/chemical-research/toxicity-forecaster-toxcasttm-data>

た毒性評価を削減した化学物質の規制への利用のための戦略構築を目指している。

Tox21 は、下記の 3 つの段階で構成されている；

第一段階：NCATS で HTS のロボットを用いて 2800 物質について 50 以上のアッセイを実施。

第二段階：NCATS で 10,000 物質 (Tox21 10K library) の 15 濃度区での試験データの取得。まずは、核内受容体 (AhR, AR, ER $\alpha$ , FXR, GR, PPAR $\gamma$ , PPAR $\delta$ , TR 及び VDR) 及びストレス応答パスウェイ (p53, NF- $\kappa$ B, pH2AX, 小胞体ストレス, ミトコンドリア膜電位, ARE/Nrf-2s, ヒートショック応答及び DNA 損傷) による影響に関する試験系を構築している。また、初期の HTS で特定された活性についてさらに特徴づけを行う第二、第三のフォローアップ試験の開発も行われている。現在はこの第二段階にある。

第三段階：・初代培養又は幹細胞のような生理学的により関連性のある細胞をスクリーニングアッセイに使用する。

- ・遺伝子発現量の測定により調べられる分子パスウェイ (molecular pathway) の数を増やす。
- ・混合物やフルーツや野菜からの抽出物を含む化合物ライブラリーを拡大する。
- ・ヒトの健康に影響を与える特定の化合物を予測するモデル構築のため、Tox21 データセットの利用及びモデル構築する科学者コミュニティからの積極的な援助が得られるクラウドソーシング (無償又は低報酬で不特定多数へ仕事を依頼する方法) を活用する (例；Tox21 Data Challenge 2014)。

Tox21 ではスクリーニングする手法に 2 つの科学的なテーマを掲げている。一つ目は、二次スクリーニングにおいて目的に合った細胞モデルを構築することである。これは、10K library でのスクリーニングでヒットした物質についてさらに詳しく解析するための試験としての利用が想定されており、ディッシュ内病態モデル (disease-in-a-dish model)、3 次元培養法、多細胞共培養モデル、iPS 細胞からの分化等を用いた肝細胞、ニューロン、皮膚の内皮細胞、心筋細胞モデルの開発が進められている。二つ目は、ハイスループットな遺伝子発現のコア施設の構築である。Tox21 では 1 年で 100,000 のサンプルについて 1,400 のヒト遺伝子の測定が行える RASL-Seq 技術を開発している (Li H. et al., 2012)。

また、Tox21 では、NCGC の BioPlanet において、Tox21 や ToxCast で取得されたデータ等を用いてパスウェイへのアノテーション付けを行っている<sup>22</sup>。

---

<sup>22</sup> <http://spotlite.nih.gov/tox21/>で公開されている

#### 4.6. 21st Century Toxicology: Integrated Approaches to Testing and Assessment (米国/カナダ)

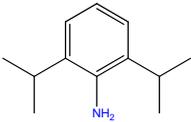
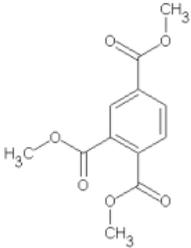
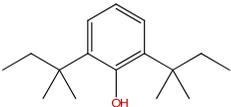
US EPA OPPとカナダ保健省のPMRAは、将来的な農薬評価の中心にIATAを据えることを念頭に、「21st Century Toxicology: Integrated Approaches to Testing and Assessment」のプロジェクトを実施している。具体的には、*in vitro*の生化学・細胞分析の結果にもとづく化学物質の分類や計算に基づく予測、ばく露情報等の情報を活用して、AOPも取り入れつつ、試験に関する要件を特定・評価することを目指している。そのひとつのアプローチとして、このプロジェクトにおいて毒性評価のための計算ツールの網羅を実施しており、NAFTA (2012) の(Q)SARガイダンスもこのプロジェクトの成果の一つである。

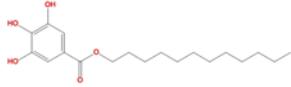
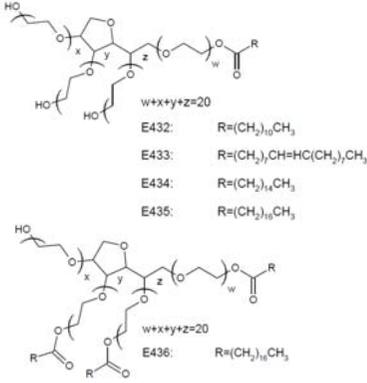
## 5. 各国における(Q)SAR等を活用した評価事例

各国における(Q)SAR等を活用した評価事例について、EFSA及びJECFAを中心に収集した。調査した評価事例の要約を表I-8に、また詳細を付属資料I-1に示す。

- ・ 今回調査した事例では、FCM、食品添加物、香料において、(Q)SAR及びread-acrossを用いた評価事例があり、多くの場合において、(Q)SARの結果とread-acrossは併用して用いられていた。
- ・ 評価されたエンドポイントは、(Q)SARでは遺伝毒性、read-acrossでは、遺伝毒性、発がん性及び慢性毒性があった。
- ・ 遺伝毒性を評価する(Q)SARとして、発がん性のモデルとの併用が行われていた。
- ・ 適用シーンとして、(Q)SAR及びread-acrossは、データギャップの穴埋め、追加試験要求根拠、遺伝毒性の結論を導くためのサポートデータとして利用されていた。また、read-acrossでは、JECFAにおける安全性懸念(リスク評価)に関する評価にも用いられていた。さらに、農薬についてはNAFTA(2012)の(Q)SARガイダンスにおいて、read-acrossを用いた試験要否判断のための意思決定に関するケーススタディがあった。
- ・ (Q)SARの結果のみで判断している事例は、表I-8の5番目の食品添加物の再評価のみであった。なお、この事例では、OECD QSAR Toolboxの5種類のプロファイラーを構造アラートとして利用している事例であり、OECDが推奨している利用法ではないものの(OECD QSAR Toolboxのプロファイラーは構造アラートではないというのが、OECDの見解)、培養細胞における変異原性の構造アラートが検出されたとして、検出された構造アラートが実際の評価対象物質に適用可能であるかを判断するために、非常に詳細な考察(構造アラートの根拠データの確認及びその作用機序)が行われていた。
- ・ 新規リスク懸念を特定するためのスクリーニングとして、熱変化によって生成する物質について、急性毒性(LD<sub>50</sub>)、変異原性及び発がん性に基づくスクリーニングが行われた事例があった。ただし、課題そのものとしては、既に取り組みれていたため新規テーマとしては取り上げられていない。

表 I-8 各国の(Q)SAR 等の活用事例の要約

No	対象	評価項目	判断根拠情報	判断/活用シーン/アクション	引用
1	FCM <sup>1</sup> 親化合物の加水分解生成物 	遺伝毒性	実験データなし <ul style="list-style-type: none"> <li>• ToxTree (Mutagenicity*) : 陰性</li> <li>• 親化合物の結果 (Ames, 培養細胞を用いた染色体異常試験/突然変異試験) からの read-across※ : 陰性</li> <li>• 構造類縁体 (Ames) からの read-across ※ : 陰性</li> </ul>	判断: 遺伝毒性なし 活用シーン: データギャップ穴埋め 行政アクション: 申請用途の許可/ポジティブリストに収載	EFSA CEF Panel (2007, 2010)
2	FCM <sup>1</sup> 親化合物 	遺伝毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ames; <b>Equiv.</b> 染色体異常; <b>陽性</b>、MLA; <b>陽性</b></li> <li>• <i>in vivo</i> 小核(赤血球); 陰性、<i>in vivo</i> UDS; 陰性</li> <li>• TOPKAT (Mutagenicity /Carcinogenicity) : 陰性</li> </ul>	判断: 遺伝毒性なし 活用シーン: 最終結論のためのサポート情報/データギャップの穴埋め 行政アクション: 申請用途の許可/ポジティブリストに収載	EFSA CEF Panel (2011a)
3	FCM <sup>1</sup> 親化合物の加水分解性生物 2,6-di- <i>tert</i> -amylphenol 	遺伝毒性	実験データなし <ul style="list-style-type: none"> <li>• 構造類縁体 (親化合物の加水分解性生物のひとつ)からの read-across : 陰性</li> <li>• ToxTree (Mutagenicity /Carcinogenicity) : 陰性</li> <li>• OECD Toolbox (DNA との反応性) : 陰性</li> <li>• Oncologic (発がん) : 陰性</li> </ul>	判断: 遺伝毒性無し 活用シーン: 分解生成物のデータギャップの穴埋め 行政アクション: 申請用途の許可/ポジティブリストに収載	EFSA CEF Panel (2011b)

No	対象	評価項目	判断根拠情報	判断/活用シーン/アクション	引用
4	食品添加物 認可済み物質の再評価 dodecyl gallate 	遺伝毒性	実験データなし ・構造類縁体から (最終結論; <i>in vivo</i> で遺伝毒性なし) の read-across : 陰性 ・構造類縁体と評価対象物質間の構造の違いに遺伝毒性の構造アラートが含まれない ・ToxTree (Mutagenicity*) : 陰性	判断: 遺伝毒性なし 活用シーン: データギャップの穴埋め  判断: 評価を行うには不十分 (過去の評価で算出した構造類縁体データに基づく ADI は不適切)。最新ガイダンスに従ったデータが必要と結論。 活用シーン: 追加試験要求 行政アクション: 不明	EFSA ANS Panel (2014a, 2015a)
		全身毒性	・以前は構造類縁体データに基づき read-across で評価したが、根拠となるキネティクス (代謝速度とその程度) の情報が不足している		
5	食品添加物 認可済み物質の再評価 ポリソルベート類 	遺伝毒性	・バクテリアでの変異原性; 陰性 ・OECD QSAR Toolbox ver.3.2 の Profiler を使用 <u>DNA との反応性:</u> - DNA binding by OECD : アラートなし(陰性) -, DNA binding by OASIS : アラートなし(陰性) <u>in vitro 遺伝毒性:</u> - Alerts for Ames, chromosomal aberrations and micronuclei by Oasis 1.2 : アラートなし(陰性) - in vitro mutagenicity by ISS : アラートあり (ただし、精緻な考察からポリソルベート類とは関連の無	判断: 遺伝毒性なし 活用シーン: データギャップの穴埋め 行政アクション: 遺伝毒性に基づくマネジメントの変更はない	EFSA ANS Panel (2015b)

No	対象		評価項目	判断根拠情報	判断/活用シーン/アクション	引用
				<p>いアラートと評価;付属資料 1-1 参照)</p> <p><u>発がん性:</u></p> <p>- <i>Carcinogenicity (genotoxic and nongenotoxic) by ISS</i>: アラートなし(陰性)</p>		
6	香料	JECFA における安全性懸念の評価 (36 物質)	慢性毒性 (NOEL)	<p>実験データなし</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>構造類縁体 (NOAEL) からの read-across※ (評価対象をさらに小さな subgroup に分けて評価)</li> </ul>	<p><b>判断:</b> 構造類縁体データに基づき 30 物質は安全性懸念なしと結論。6 物質は構造類縁体データがなく、追加データが必要と結論。</p> <p><b>活用シーン:</b> データギャップのある物質の安全性懸念の評価 (データの穴埋め及びリスク評価)</p> <p><b>行政アクション:</b> JECFA の安全性懸念の評価</p>	JECFA (2011)
7	香料	ポジティブリスト収載のための評価	遺伝毒性	<p>実験データなし</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>もともと遺伝毒性の構造アラート (<math>\alpha,\beta</math>-不飽和ケトン)がある</li> </ul> <p>①既知見がないため</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ISS Local Model (Ames)</li> <li>MultiCASE (Ames, CHO 細胞での染色体異常及び CHL 細胞での染色体異常, MLA) を実施</li> </ul> <p>⇒適用範囲外のため、追加試験を要求</p>	<p>判断①:</p> <p>(Q)SAR の結果で判断できない</p> <p>活用シーン①:</p> <p>追加試験要求根拠</p>	EFSA CEF Panel (2014)

No	対象		評価項目	判断根拠情報	判断/活用シーン/アクション	引用
				②追加試験により得られたデータから、構造類縁体の read-across※	判断②：遺伝毒性なし 活用シーン②：データギャップの穴埋め 行政アクション：？	
8	農薬	バイオサイド登録のための追加試験要求を判断する意思決定のための評価	発がん性	Read-across ができる根拠として <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗菌作用の機序が共通</li> <li>・構造の違いに関する考察（半減期が延長する）</li> <li>・構造クラスとして発現している毒性症状特徴（刺激性/皮膚感作性が主体）</li> <li>・毒性の POD が胃腸刺激である</li> </ul>	農薬代謝物のための(Q)SAR ガイダンスに記載されたケーススタディ  判断：農薬登録で追加試験の必要性なし(と判断できる事例) 活用シーン：データギャップの穴埋め、試験要否判断の材料	NAFTA, 2012
9	新規リスクのスクリーニング	熱によるメイラード反応又は脂肪酸化で生成される食品汚染	変異原性 発がん性 急性 LD <sub>50</sub>	—	すでに取り組まれている課題であったため、「新規課題」にはなっていない。	EFSA, 2015

\*詳細な記載はないが Toxtree に収載されている *in vitro* の遺伝毒性モデルは Mutagenicity

## 6. 実用化のためのガイダンス、ツール等の整備状況及び分析

### 6.1. 実用化のためのガイダンスの整備状況及び分析

EFSA や US EPA を中心に、食品に係る分野において(Q)SAR 利用に言及したガイダンスが整備されている。具体的な内容については付属資料 I-5 に整理した。付属資料 I-5 の内容から、食品に係る分野における(Q)SAR の利用については主に以下が言える；

- ・(Q)SAR や read-across 等の予測結果の適用条件やの妥当性根拠については言及されていない。ただし、NAFTA (2012) のガイダンスではその評価の考え方等について詳細に言及している（「2.4.1(2) 結果の受け入れに対する考え方」参照）。
- ・(Q)SAR の予測結果を単独で用いるような指針はなく、ほとんどのケースで他の情報を加えた WoE アプローチによる判断を採用/推奨している。
- ・その上で、追加試験の要否等の判断（実験データがないあるいは十分でない場合、それに代わるデータがあるか（データギャップの穴埋め）の判断含む）を行うこととしている。
- ・特定のソフトウェア、データベースを指定しているガイダンスはない。例として挙げられていたソフトウェアツールとしては、DEREK、MultiCASE、Leadscope、Toxtree、OECD QSAR Toolbox 等があった。一方、食品に係る分野での利用も含めて、WHO/EFSA が公表した TTC 決定木案では、TTC を適用できない Cohort of Concern (TTC が適用できない構造群) 以外の物質について、Toxtree に含まれる Benigni / Bossa ルールに基づく DNA 反応性の発がん性評価のための遺伝毒性評価が推奨されていた。

なお、食品分野に限定しているわけではないが、「2.3 グルーピングアプローチの概要」で述べたように、OECD では(Q)SAR や Read-across 等の手法について、以下のガイダンスを提供している。これらの文書では、(Q)SAR や read-across 等の受け入れに関する一般的な考え方が示されており、今後、食品に係るリスク評価において(Q)SAR 等の情報を受け入れる際の考えを整理する上で非常に有用と考えられる。また、欧州化学品庁 (ECHA) では、2015 年に欧州における化学品規則 (REACH 規則；第 1907/2006 号) に従った登録において、データがない際に最も利用される read-across の妥当性評価の方法論を「Read-across 評価フレームワーク」として公表しており、有用である (ECHA, 2015)。

- OECD (2007) GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION OF (QUANTITATIVE)STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS [(Q)SAR] MODELS. Series on Testing & Assessment No. 69.
- OECD (2014a) GUIDANCE ON GROUPING OF CHEMICALS, SECOND EDITION.

- ECHA (2015) Read-Across Assessment Framework (RAAF)

## 6.2. 潜在的な利用が期待できるソフトウェアツール及びデータベース

### 6.2.1 ソフトウェアツール

ヒト健康影響に係るエンドポイントごとの(Q)SAR の利用可能性について、JRC (2010)を参考にするとともに、その他の近年の開発動向を加えたものを表 I-9 に示す。

最もモデルが充実しているのは、急性毒性、皮膚感作性及び遺伝毒性である。JRC (2010) では、特に遺伝毒性については、TTC 評価の際に利用できるレベルであると、JRC 自ら実施した検証結果に基づき述べている。遺伝毒性、特に Ames のモデルが多い背景としては、モデル構築に必要なデータが豊富にあることが挙げられる。またこのことは、Ames 予測を行う際の適用範囲の広さにも寄与する。現在、NIHS によるプロジェクトにおいて、我が国の労働安全衛生法で取得されてきた Ames 試験のデータ((Q)SAR に利用できるデータとして約 20,000) を活用し、主要の(Q)SAR ツールの開発者が参加した検証及び改善が現在行われている。このプロジェクトにより、プロジェクトに参加しているツールについては、Ames 予測の更なる精度向上が期待できるとともに、同一データセットによる予測精度の把握が可能となっている。

他のエンドポイントについては、JRC (2010) の文書が公表されてから大きな進展は少ないが、反復投与毒性については、read-across による評価を支援する HESS (有害性評価支援システム統合プラットフォーム) が我が国において開発されている。また、臓器特異的な毒性のモデルについても、(Q)SAR モデル構築に利用される公開データ数が近年急激に増え、モデル改良が進んできている。

なお、JRC (2010) 及び OECD (2014a) で整理されている内容を参考に、現在、潜在的な利用が期待できる(Q)SAR 等のツールの名称及びその特徴を付属資料 I- 6 に、その予測対象エンドポイントを付属資料 I-7 に示した。

### 6.2.2 データベース

潜在的な利用が考えられる利用可能なデータベースについて、JRC (2010) 及び OECD (2014a) を参考に整理した一覧を付属資料 I-8 に示す。

非常に多くのデータベースが存在しているものの、必ずしも(Q)SAR 開発の目的で利用するには利用性が良いものは少ない。(Q)SAR 開発を行う上では、少なくとも以下が必要である

- ・信頼できる構造情報 (少なくとも 2 次元の構造情報。例えば SMILES や SDF ファイル形式)
- ・毒性結果 (数値又は陽性/陰性の分類等)

- ・ 結果の信頼性指標 (例 ; Klimisch コード)
- ・ 試験条件 (試験の名称、生物種等)
- ・ 試験情報の引用元情報
- ・ 物質を特定するための ID (例えば、CAS No.等)

これらの情報がテキスト情報ではなく、加工しやすい形式 (例えば、Excel、SDF 形式等) で提供されていることにより、モデル構築に必要なデータセットの構築が容易になる。なお、米国における CompTox では、様々なデータベースにある情報を統合した ACToR や DSSTox 等のデータベースを公開している。これらのデータベースには米国で取得されている大規模な HTS データも含まれている点において、今後進展が考えられる定量的構造-活性-活性相関 (QSAAR) の開発を支えるデータベースになるものと考えられる。さらに、read-across を行う際の観点からは、DSSTox 等のように類似構造検索の機能があるものが有用である。

また、read-across 等を行う場合にはできるだけ多くの毒性データのある物質があることが望ましい。そのような観点からは、付属資料 I-8 に示したような毒性情報を含む全てのデータベースが有用ということになる。

表 I-9 エンドポイントごとの利用可能と考えられる(Q)SARの入手可能性及びその課題

	JRC (2010) におけるコメント	課題(JRC (2010)より)	備考
急性毒性(経口)	<ul style="list-style-type: none"> <li>げっ歯類の LD<sub>50</sub> 又は急性毒性に基づく分類を推定する幅広いモデルが入手可能。</li> <li>論文上のモデルは、適用範囲が限定的なローカルモデルの傾向がある。</li> <li>無償かつ誰でもが利用できるツールとして適しているツール殆どない (ToxBoxes, ChemBench)。</li> <li>有償かつ誰でもが利用できるツールとして適しているのは、ACD/Tox Suite, MCASE/MC4PC, MDL QSAR, TerraQSAR 及び TOPKAT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>定量的構造-活性-活性相関による構造記述子と <i>in vitro</i> データを合わせた利用の更なる探索が必要。</li> <li>公的ドメインでのモデルの入手性を増す必要がある。</li> </ul>	—
反復投与毒性(経口)	<ul style="list-style-type: none"> <li>2-3 のモデルしかない。</li> <li>有償ツールとして TOPKAT, MolCode Toolbox (12 ヶ月以上の LOAEL の予測)がある。</li> <li>無償ツールには、Lazar (ヒトにおける MRTD の予測) 及び Toxtree (経口毒性に基づく懸念レベルを反映した Cramer 分類) がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TOPKAT と MolCode Toolbox の適用範囲の比較が必要。</li> </ul> <p>[長期的課題]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新規モデル開発における重要な対象となるが、高品質データの入手性に依存する。このエンドポイントには生物学的な複雑さがあることから、通常の QSAR 解析に加えシステムバイオロジーのアプローチを検討する価値がある。</li> </ul>	反復投与毒性をグルーピングに基づき判断するツールとして NITE HESS が開発されている。SEURAT-1 で read-across によるケーススタディの積み重ねが行われている。
臓器及びシステム特異的な毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>日常的は評価に有用なソフトウェアは特定できていない。</li> <li>(これらのエンドポイントに関する)ツールの開発は apical な影響のモデルを補完する意味があり、肝毒性、腎毒性及び(発達)神経毒性のモデルは殆どない。</li> <li>論文的なモデルは適用範囲が限定的である。</li> <li>CASE/MC4PC (MultiCASE)、MDL-QSAR、BioEpisteme、及び Leadscope Predictive Data Miner は肝毒性及び尿路毒性のモデル開発において、有用な研究用ツールとして報告されている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>組織及びシステム毒性のモデル化に適した公的データベースの構築が必要。</li> </ul> <p>[長期的な課題]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>新規モデル開発における重要な対象となるが、高品質データの入手性に依存する。</li> <li>急性及び慢性の apical な影響のモデルと組み合わせる。</li> </ul>	DEREK や MultiCASE 等においてモデル開発が進んでいる。

	JRC (2010) におけるコメント	課題(JRC (2010)より)	備考
皮膚感作性	— (JRC, 2010 では取り上げていない)	— (JRC, 2010 では取り上げていない)	DEREK、TOPKAT、VEGA 等で予測可能であり、最新の DEREK (ver. 5.0) では、従来の定性予測に加え、read-across 的な概念を利用した定量評価 (LLNA の EC3) の推定も可能となっている。
遺伝毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主に求電子性の DNA 反応性の化学物質に対する幅広いモデルが利用可能。</li> <li>・多くのモデルが Ames 変異原性の予測。</li> <li>・遺伝毒性の影響は一般に特異的なエンドポイントに関する参照がないモデルである。</li> <li>・無償でだれでも利用できるツールには ToxBoxes application, Lazar, Toxtree (Benigni-Bossa and <i>In vivo</i> Micronucleus), CAESAR, OECD QSAR Toolbox (DNA-binding profiler)がある。</li> <li>・TTC 評価における遺伝毒性発がん物質の特定において、様々な遺伝毒性モデルに十分な予測性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・偽陽性予測を削減するために現在のエキスパートシステムのルールを改定又はルールの追加をする必要がある。</li> <li>・統計アルゴリズム及びメカニズム的な知見に基づくハイブリッドアプローチがモデル開発における方法として有望である。</li> <li>・遺伝毒性又は発がん性よりも特定のエンドポイントに関するモデルを構築する必要がある。</li> <li>・陽性又は陰性予測を最適化する、予測結果の解釈方法の探索が必要である。</li> <li>・モデルバッテリーの使用についてさらに研究が必要である。</li> </ul> <p>[長期的な課題]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ADME を現在のモデル又はエキスパートシステムに取り入れる必要がある。</li> <li>・非遺伝毒性発がん性のモデルの入手性を向上させる必要がある</li> </ul>	<p>医薬品では ICH M7 において、医薬品不純物の管理を行う手段を選択する方法として、相補的な 2 つのモデルを用いた (Q)SAR による構造アラートの有無判断を用いている。</p> <p>NIHS の本間先生のプロジェクトで我が国の労働安全衛生法で取得されてきたデータを活用した主要の (Q)SAR ツールの開発者が参加した検証及び改善プロジェクトが現在行われている。このプロジェクトにより、プロジェクトに参加しているツールについては更なる精度向上が期待できる。</p>
発がん性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主にげっ歯類モデルについての発がん性の可能性を予測する幅広い分類モデルが利用可能。</li> </ul>		—

	JRC (2010) におけるコメント	課題(JRC (2010)より)	備考
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ただい、発がん性の強さ (potency) を予測するモデルはない。</li> <li>• 構造アラートの蓄積が有用と思われる (例 ; Ashby, Bailey, Kazius, Benigni-Bossa)。</li> <li>• 誰でも利用しやすい無償ツールには Lazar, Oncologic, Toxtree がある。</li> <li>• 誰でも利用しやすい有償ツールには、Derek, TOPKAT, MolCode Toolbox, HazardExpert, OASIS TIMES がある。</li> <li>• 近年ある発がん性のモデルは単独利用の予測には十分ではないと考えられる。</li> <li>• しかし、TTC 評価において遺伝毒性モデルの使用を補完するための利用においては価値がある可能性がある。</li> <li>• モデル構築に有用な研究ツールに CASE/MC4PC, MDL-QSAR がある。</li> </ul>		
生殖発生毒性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-3 のモデルしかなく、そのほとんどが分類モデルである。</li> <li>• 論文的なモデルは適用範囲が限定的な傾向がある。</li> <li>• 誰でも利用しやすい無償ツールには: CAESAR (発達毒性) がある。</li> <li>• 誰でも利用しやすい無償ツールには TOPKAT (発達毒性), Derek, Leadscope がある。</li> <li>• モデル構築のための研究ツールとして有用なのは、CASE/MC4PC, Toxmatch である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ILSI イニシアティブのような生殖毒性影響をモデル化するのに適した公的データベースの構築が必要である。</li> </ul> <p>[長期的な課題]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 新規モデル開発における重要な対象となるが、高品質データの入手性に依存する。</li> <li>• 分類モデルと同様 LOAEL のようなポイント推定に基づくモデル構築が必要である。</li> <li>• このエンドポイントには生物学的な複雑さがあることから、通常の QSAR 解析に加えシステムバイオロジーのアプローチを検討する価値がある。</li> </ul>	—

	JRC (2010) におけるコメント	課題(JRC (2010)より)	備考
内分泌活性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特にエストロゲン、アンドロゲン及び AhR の核内ホルモン受容体への結合性又は、状態介在性の影響を予測する多くのモデルがある。</li> <li>・多くの場合モデルは研究調査の結果であり、日常的な利用には適さない。</li> <li>・誰でも利用しやすい有償ツールには、ADMET Predictor, ToxBoxes, MolCode Toolbox, TIMES 及び VirtualToxLab がある。</li> <li>・単純である上、無償の決定木アプローチがスクリーニング及び優先順位づけには適している。特に、US-EPA の決定木は OECD QSAR Toolbox に適用されている。</li> <li>・重要な挑戦として、行政目的においてこれらのモデルの結果をどのように解釈するか?また、評価に代謝の情報を如何に統合できるか?、を開発することは重要な課題である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エストロゲン、アンドロゲン、AhR 以外の幅広い受容体のモデルを構築する必要がある。</li> <li>・受容体モデルからのデータをどのようによりよく理解できる方法が必要である。</li> </ul> <p>[長期的な課題]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・モデルに ADME の考慮を取り入れる必要がある。</li> </ul>	<i>In vitro</i> の試験系においても、代謝をどのように考慮するのかの検討が行われている段階。
ADME 予測に有用な物理化学的性状	<ul style="list-style-type: none"> <li>・適用範囲内では高い信頼性のある logP、logD、pKa、溶解性のような重要な物理化学的性状を予測する幅広いツールが入手可能である。</li> <li>・誰でもが利用しやすい無償ツールに EPISuite, SPARC, VCCLab 及び ADMEBoxes がある。</li> <li>・専門家ではない誰でもが利用しやすい有償ツールとして、Accord for Excel with ADME/Tox Add-on, ACD, ADMEBoxes がある。</li> </ul>	—	—
ADME	<ul style="list-style-type: none"> <li>・多くの場合が医薬品を対象として開発されており、他の化学物質への適用性について疑問が残るが、多くのモデルが入手可能である。</li> <li>・文献的モデルは適用範囲が限定的なローカルモデルである傾向がある</li> <li>・幅広い研究用ツールが利用可能である (例; 酵素の相互作用や代謝のモデリング)が、専門家以外の日常的評価には適さない。</li> <li>・化学物質評価における日常的利用のために、単純かつ大雑把な数字がおおよその予測やスクリー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・公的ドメインにおけるもモデルの入手性を向上させる必要がある。</li> <li>・有望なモデル構築法を特定する必要がある。</li> <li>・入手可能なツールの医薬品以外の化学物質への適用性について評価する必要がある。</li> </ul> <p>[長期的な課題]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・幅広い ADME に関するデータベースが有償で入手可能となっている</li> </ul>	—

	JRC (2010) におけるコメント	課題(JRC (2010)より)	備考
	<p>ニング目的では有用である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>誰にでも利用できる無償ツールとして ADMEBoxes (生物学的利用能の予測、分布の程度 <i>P-gp</i> 結合) がある。</li> <li>誰でも利用しやすい有償ツールとして ACD/ADME Suite, MetabolExpert, Meteor, Accord for Excel with ADME/Tox Add-on, Symcyp がある。</li> </ul>	<p>が、公的ドメインに更なる情報を集める多くの努力が必要である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>古典的 QSAR アプローチを数学的かつ生理学的なモデル PBPK モデルで補完すべきである。</li> </ul>	

## 7. 取りまとめ

### 7.1. (Q)SAR/read-across による評価が可能なエンドポイント及びそのためのソフトウェア等

一般的には、モデルの入手性及び適用範囲の広さの観点から、実際的に(Q)SAR モデルが利用できるエンドポイントは、急性毒性、皮膚感作性及び遺伝毒性 (Ames, *in vitro* 染色体異常等) となる。もちろん、個別評価の際に、これらのエンドポイント以外についても適切と考えられる(Q)SAR モデルがあれば利用できる。利用可能と考えられるソフトウェアとしては、急性毒性については、ACD/Tox Suite、MultiCase、MDL QSAR、TerraQSAR 及び TOPKAT 等、皮膚感差性については、DEREK、TOPKAT、VEGA 等、遺伝毒性 (Ames, *in vitro* 染色体異常等) については、DEREK、SARAH、MultiCase、Leadscope 等が挙げられる。なお、市販ツールに限定するわけではなく、その他の無償ツールも利用可能である。最終的な(Q)SAR モデル選定の際には、OECD (Q)SAR の原則を確認し、トレーニングデータセットとして食品に係る評価対象物質を多く含むものを複数選定することで、妥当性及びナレッジの網羅性を担保していくことができる。

(Q)SAR モデルでカバーできないエンドポイント (例 ; 一般毒性、生殖発生毒性等) や(Q)SAR モデルにおいて適用範囲外の物質については、適切な Source 物質がある場合には、read-across 等による評価が現実的な解決策と考えられる。Read-across を行う際のツールとしては OECD (Q)SAR application Toolbox が挙げられる。Toolbox を利用するメリットとしては、Source 物質を探索する上で重要となる構造類似性を評価する機能、検索可能なデータベースの豊富さ、さらには半自動で定量的あるいは定性的な read-across の結果が得られることに加え、その適切性をユーザーが判断しやすいようにグラフィカルに提示してくれること等が挙げられる。また、Toolbox はデータベースの拡張等、ユーザーによる多様なカスタマイズが可能であり、食品に係る物質のデータを追加することで、より食品に係る評価への適用性の向上が期待できる。もちろん、そのデータを OECD が受け入れれば、Toolbox に包含される公的データのひとつにすることも可能である。さらには、食品に係る物質のまとまった毒性データ等を公表することにより、それらのデータを用いた(Q)SAR モデルの開発促進が期待できる。

## 7.2. 食品のリスク評価において期待できる(Q)SAR/read-across等の活用場面

(Q)SAR/read-across等の評価の実用化のための分析として、食品評価において期待できる(Q)SAR等の活用場面、従来法と比較したメリット/デメリットを表 I.-10 に示す。

### (1) データギャップの穴埋めの根拠データのひとつとして利用できる (表 I.-10)

### (2) 追加試験要求の判断材料のひとつとして利用できる (表 I.-10)

データギャップ穴埋めの根拠データのひとつとして利用可能である。従来は、データギャップがある場合、食品に係るリスク評価においてはグルーピング評価を行うこともあったが、多くの場合には試験指示により必要な知見を得てきた。しかし、例えば単離精製が困難な物質等、試験が困難な物質の場合に評価ができないといった問題があった。そのような場合に、(Q)SAR/read-across等のアプローチを行うことにより、実験データがなくとも評価が可能となり、実験データを必要とする機会が大幅に削減され、コスト削減、評価期間の短縮、動物試験の削減等に繋がる。また、メカニズムを考慮した(Q)SARの知見を取り入れることにより、従来よりも精緻化した評価を行える可能性がある。このような多くのメリットがある一方、(Q)SAR/read-across等による評価の専門家が新たに必要になるとともに、WoEによる評価を行うための情報収集や評価のためのリソース(例;時間、調査量、人材)を増加する必要がある。また、従来使用してきた戦略を変更することになるため、特に国民の理解を得るための十分な説明が必要となるといったデメリットがある。しかし、これらのデメリットは克服可能なものであり、得られるメリットは大きいと考えられる。

(Q)SARモデルを利用する場合には、単独の(Q)SARモデルの結果で評価するのではなく、エキスパートシステム等の知識に基づくモデルと統計モデルを含んだ、複数の(Q)SARモデルに基づく評価結果、可能な場合にはread-acrossによる評価結果等を踏まえたWoEによる評価により最終的な結論を行うことが望ましい。このことは、単独の(Q)SARモデルでカバーできていないナレッジを補い、より適切な結論を導く上で重要である。Read-acrossを利用する場合には、read-acrossを適用することの論拠(例;薬物動態や構造の類似性)を明確にするとともに、アラート構造等の情報を踏まえたWoEにより、最終結論を導く必要があると考えられる。

なお、どのような評価結果となったときに追加試験要求するのかは、今後検討していく必要がある。

上に述べた(1) データギャップの穴埋め、あるいは(2) 追加試験要求の判断材料のひとつとしての活用については、FCM、食品添加物、香料や農薬等、食品に係る

幅広い分野での利用可能性があると考えられる。また、構造を特定することができるのであれば、親化合物だけでなく、その代謝物（例；加水分解生成物等）にも利用できると考えられる。なお、代謝物についての予測を行う際には、評価すべき代謝物を適切に特定する必要がある。代謝物を推定するいくつかの(Q)SAR モデルが入手可能であるが、その適用性、精度等を含め、検討すべき課題があると考えられる（例；検証に利用できるデータが少ない）。

なお、データギャップの穴埋めや追加試験要求の判断材料のひとつとする活用については、既に EFSA における FCM、食品添加物及び香料、NAFTA の(Q)SAR ガイダンス（2012）における農薬評価で示されている。

**(3) 最初の試験（特に *in vitro* の試験）で結論を導ける結果が得られず、上位の試験データがない場合、最終結論を導く際のサポートデータになることがある（表 I.-10）**

例えば、Ames 試験の結果が equivocal の場合、多くの場合、その上位試験のデータがないが、この際に(Q)SAR/Read-across 等の結果を、最終結論を導く際のサポートデータに利用できることがある。このことは、上位の試験が動物試験の場合に、動物試験を削減できることに加え、評価期間の短縮、事業者のコスト削減等のメリットが考えられる。特に、メカニズムに基づく(Q)SAR を利用する際に有効であるが、既存の実験データ等を含めた当該エンドポイントの専門家の判断も必要となる。

**(4) 詳細な評価が必要な物質の優先順位付けに利用できる**

**(5) 多くの物質について評価が必要な場合のスクリーニングに利用できる**

上記ふたつの場面での(Q)SAR/read-across 等の活用が可能である。(Q)SAR 利用の場合には、構造情報さえあれば実施が可能であり、(Q)SAR が適用範囲外の物質の場合等には read-across による評価の実施が考えられ、いずれの場合にも効率的かつ短期間で必要な知見が得られる。このような評価において、(Q)SAR モデルによる予測を実施する場合には、データギャップの穴埋め等と同様に、エキスパートシステム等の知識に基づくモデルと統計モデルを含んだ、複数の(Q)SAR モデルに基づく評価結果を行うことにより、単独の(Q)SAR モデルでの限界性を補うことが可能である。非常に多くの物質を対象とし、予測結果の評価をある程度自動化する必要がある場合には、統計モデルについては適用範囲を自動で判断するソフトウェアの利用（例；TOPKAT、MultiCase）が現実的であろう。また、優先順位付け/スクリーニングを目的とした利用の場合、重要なことは感度を最大にし、偽陰性を最小にすることである。そのため、複数の(Q)SAR モデルを適用した際の陽性/陰性等の判定方法の構築や、複数モデルにおいて適用範囲外で予測できないモデルがある場合には read-across の評価を併用する等のアプローチが必要となる。一方、統計モデルでは陰性だが、エキスパートシステムのモデルによる構造アラートにより陽性と判断される場合、モデルに搭載されている構造アラートの説明があれば、その内容に基づいた

結果の見直し、あるいは、read-across による評価を併用する等のアプローチが必要になると考えられる。また、Stepan AF et al (2011) のように、創薬の分野ではアラート構造がある際に更なる *in vitro* 試験を実施してスクリーニング等の評価を行う研究も行われている。このことは、アラート構造がない場合には、その評価時点までにおける知見として危険有害性があるとは言えない、というサポートになる可能性がある。

**(6) TTC 管理を適用できるシーンがあれば、TTC 管理の適切性の判断に利用できる**

食品のリスク評価/管理を実施する際に TTC 管理を適応できる場合には、WHO/EFSA (2015)<sup>23</sup>や WHO (2015) で示されているように、TTC を用いた決定木における判断指標のひとつに (Q)SAR (例 ; Cramer ルール、Benigni-Bossa ルール)/read-across を利用することができる。(Q)SAR を活用して構造アラートの有無と食品中濃度が特定できれば、TTC 管理が行え、事業者側のコスト削減、評価期間の短縮及び動物試験の削減に繋がる。なお、TTC 管理への利用にも、エキスパートシステム等の知識に基づくモデルと統計モデルを含んだ、複数の(Q)SAR モデルに基づく評価結果を行う必要があると考える。

---

<sup>23</sup> <http://www.efsa.europa.eu/en/consultationsclosed/call/150212>

表 I.-10 期待できる(Q)SAR等の活用場面、従来法と比較したメリット/デメリット

期待できる(Q)SAR等の活用場面	適用事例	従来法と比較したメリット/デメリット	
		メリット	デメリット
(1) データギャップの穴埋め根拠のデータのひとつとして利用できる  全く実験データがない場合にも活用可能	EFSAにおけるFCM、食品添加物、香料の評価対象物質あるいはその代謝物(例;加水分解生成物)の評価(陰性の結果を最終結論に導いている事例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特に以下のようなケースで有効である; <ul style="list-style-type: none"> <li>-単離生成が困難などの理由により試験困難な物質の評価</li> <li>- (評価が適切な場合)これまでにデータがなくとも利用されてきた物質の再評価 等</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・評価の際に専門的判断が必要となるため、(Q)SAR/read-across等による評価が可能な専門家が新たに必要となる。</li> </ul>
(2) 追加試験要求の判断材料のひとつとして利用できる	EFSAにおける香料の評価で、データギャップがあるが、(Q)SARで評価ができないことを理由に追加試験を要求	<ul style="list-style-type: none"> <li>・実験データがなくとも評価が可能になる。</li> <li>・試験を要する機会の大幅な削減に繋がる。 <ul style="list-style-type: none"> <li>⇒事業者側のコスト削減</li> <li>⇒最終結論に至るまでのトータル期間の短縮</li> <li>⇒動物試験の削減</li> </ul> </li> <li>・メカニズムに基づく(Q)SARの情報を取り入れることで、従来よりも評価の精緻化が図れる可能性がある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WoEによる評価を行うための情報収集及び評価のためのリソースが増える(例;時間、調査量、人材)。</li> <li>・長く利用されてきた戦略を変更することになるため、理解を得るための十分な説明が必要となる。</li> </ul>
(3) 最初の試験(特に <i>in vitro</i> の試験)で結論を導ける結果が得られず、上位の試験データがない場合、最終結論を導く際のサポートデータに	EFSA(2011a)のFCMの評価において、下記の結果がある中で、最終結論を得る根拠のひとつに(Q)SARを活用されていた Ames; <b>Equv.</b> , <i>In vitro</i> CA;	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特に、上位試験が <i>in vivo</i> の場合、動物試験の削減等につながる</li> <li>・試験削減に伴う評価期間の短縮及びコストの削減等</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・当該エンドポイントの専門家判断だけでなく、(Q)SAR/read-across等による評価が可能な専門家判断も必要となる。</li> </ul>

期待できる(Q)SAR等の活用場面	適用事例	従来法と比較したメリット/デメリット	
		メリット	デメリット
なることがある	陽性, MLA; 陽性 <i>in vivo</i> 小核(赤血球);陰性、 <i>in vivo</i> UDS; 陰性		
(4) 詳細な評価が必要な物質の優先順位付けに利用できる	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 構造情報のみで判断できる</li> <li>・ 迅速かつ低コストで効率的に必要な知見が得られる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 構造情報がない場合、(Q)SARが適用範囲外の場合適用できない(その場合、read-acrossを行うという選択肢はある)</li> </ul>
(5) 多くの物質について評価が必要な場合のスクリーニングに利用できる	「熱によって生成される食品汚染」において(Q)SAR(遺伝毒性、発がん性、急性毒性(LD <sub>50</sub> ))に基づくスクリーニングが行われている。ただし、行政アクションは行われていない(EFSA, 2015)		
(6) TTC管理を適用できるシーンがあれば、TTC管理の適切性の判断に利用できる	WHO/EFSAの決定木案(2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食品中の濃度と構造アラートの有無さえ判断できれば、管理が行える。</li> <li>⇒ 事業者側のコスト削減</li> <li>⇒ 最終結論に至るまでのトータル期間の短縮</li> <li>⇒ 動物試験削減</li> </ul>	—

### 7.3. (Q)SAR 等を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案

(Q)SAR 等を食品のリスク評価に実用化する上での課題と実用化に向けた方策/提案について表 I.-11 にまとめた。

#### A. 行政関係者における (Q)SAR/read-across 等の特性に対する理解の深化

(Q)SAR/read-across 等の手法を行政目的において適切に運用し、一貫性のある評価、さらには結果の説明を行うためには、行政関係者がこれらの手法の特性について理解を深めておく必要がある。短期的アプローチとして、当面は、実際の評価の際に参考データとして提示する等のケーススタディを積み重ねるとともに、JRC (2010) でも挙げられていたように、(Q)SAR/read-across 等の利用法及び行政目的に応じた結果の解釈に関する訓練を行う必要がある<sup>24</sup>。この際、実際のツールを操作し、予測結果を得る工程を体感することも重要である。このような実践的な評価を行うことは、(Q)SAR/read-across 等の特性の理解につながる。中/長期的には、上記のような経験等を通じて、評価結果の公表/説明あるいは評価のための委員会/会議で説明を行う上で必要とされる(Q)SAR 等に関する専門知識のある行政担当官の人材育成を行っていく。また、適切な運用、一貫性のある評価/説明を行うために、後述する(Q)SAR/read-across を利用した評価に係るガイダンスの整備を進める必要がある。さらに、実際の評価でケースバイケースの判断が行われる場合、その内容を蓄積していくとともに、ガイダンスを改定する必要がある。

#### B. 我が国の食品安全分野に求められる (Q)SAR/read-across 等の利用に必要な情報の透明性及び評価精度の特定

我が国の食品安全分野に求められる(Q)SAR/read-across 等の利用に必要な情報の透明性は、実際の評価において必要となるとともに、必要とされる評価精度を特定することにより、今後も行われる(Q)SAR 開発/改良において(Q)SAR 開発者が目指すべき指標のひとつとなるため重要である。どの程度の情報の透明性や評価精度が必要であるかを特定するために、短期的には、なぜ(Q)SAR/read-across 等による情報の受け入れが必要なかを明確にした上で、一般公衆への説明や評価の一貫性を確保するために結果の受け入れに関する考えを明確に設定する必要がある。

---

<sup>24</sup> 既存の(Q)SAR 等に関するトレーニングは、U.S. EPA の「EPA's Sustainable Future Program (<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/about-using-predictive-models-and-tools-assess-chemicals-under-tsca#training>)」のステークホルダー向けのトレーニングや、ブルガス大学 (OECD QSAR Toolbox の開発元) や International QSAR Foundation による OECD QSAR Toolbox のトレーニング等がある。また、Toolbox については OECD のウェブサイトトレーニング・マテリアルが提供されている (<http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/theoecdqsartoolbox.htm>)。

る。例えば、(Q)SAR モデルが OECD (Q)SAR 検証の原則に則っている、知識ベース及び統計ベースのモデルを併用する、食品に係る物質をトレーニングデータセットに含む等である。さらには、受け入れに関する考えをどの程度の透明性をもって説明すればよいかを QMRF 及び QPRF 等を参考にエンドポイントごと、あるいは(Q)SAR モデルのシステムごと（知識ベースあるいは統計ベース等）に検討するとともに、評価目的に応じた予測結果の精度（定性的でも良い）について検討する（例；トレーニングデータセットの種類や偽陰性率の程度等）。これらは、「A.」で述べたケーススタディを通じて獲得できるものと考ええる。なお、このような透明性や評価精度に係る情報は可能な限り早く公表することで、(Q)SAR 開発の活性化にもつながる可能性がある。中長期的には、JRC (2010) でも指摘されているように、後述する(Q)SAR/read-across 等による予測結果の受け入れクライテリア、結果の妥当性説明を含む評価や利用法に係るガイダンスを整備していく必要がある。

なお、本項に示した項目については、「8.2」で示した活用場面によって内容が異なる可能性があるため、活用場面によって検討する必要がある。

### C. (Q)SAR/read-across 等の活用法の策定

実際に(Q)SAR/read-across を評価に活用するためには、その具体的な活用法を策定する必要がある。短期的には、「A.」で述べた実際の評価の際に参考データとして提示する等のケーススタディを通じて、陰性/陽性あるいは定量値等の結果を導く考え方の整理と結果に応じた行政判断についての検討を行う。この際、複数(Q)SAR モデルを利用する際の評価法も合わせて検討する（後述「D.」にも関連）。なお、これらは「9.2」で示した活用場面によって異なる可能性があるため、活用場面に適した考え方を整理/検討する必要がある。また、「read-across の評価のフレームワーク (ECHA, 2015)」やケーススタディ等を活用して、read-across による結果の妥当性の説明に関する考え方の整理を行う。また、行政判断に必要な各エンドポイントの結論を導く際に得られる情報を総合的に判断することでより精緻な評価が行えることから、WoE 及び IATA を用いた評価に関する調査及び検討も行う。中長期的には、WoE による評価の枠組みも含めた(Q)SAR/read-across 利用/受け入れに関するガイダンスを策定し、食品における評価に IATA が受け入れられる場合には、重要なエンドポイントから IATA 構築についての検討を行う。そして、可能な場合には、IATA に基づく評価に関するガイダンスを策定する。

#### D. 使用するツールの選定又は構築

前項「C.」でガイダンスを作成するにあたって、(Q)SAR モデルの場合には適用範囲等の観点からケースバイケースに選定する必要が考えられるが、具体的に利用可能なツールの候補をある程度、選定する必要がある。そこで、短期的には、JRC (2010) でも挙げられているように、食品で評価対象とするケミカルスペースにおける市販(Q)SAR ソフトウェアの適用範囲/透明性の程度、評価精度を調査し、我が国の食品分野における既存モデルの適用可否を判断する必要がある。中長期的には、既存モデルが適用できる場合には、(Q)SAR モデルが搭載されたソフトウェアの多くは毎年更新されるため (多少の(Q)SAR モデルの変更を含む)、モデル検証の頻度等を検討する必要がある (例；更新ごとにモデル評価を行うのか、一定期間ごとに行うのか、一度評価したら行わないのか等)。一方、既存モデルが適用できない場合、さらに長期的なビジョンをもって対応する必要がある。具体的には、JRC (2010) が EFSA に提言していたように、今後構築が予定されている我が国独自の食品に係る毒性等のデータベース (仮称) のデータを活用したモデルを構築する。その際、自ら構築する、ソフトウェア開発を実施している(Q)SAR モデルの構築者にデータ利用あるいは共同開発を働き掛ける、構造及び毒性情報を含むデータベースの公開による任意の(Q)SAR モデル構築を促す等の選択肢がある。また、食品に係る物質等の網羅性を向上させるため、国内外の評価機関等 (例；US-FDA、EFSA) との共同作業も考えられる。なお、これらを実施するに当たり、未公表データを取り扱う場合は、化学物質やその毒性プロファイル等に関する固有の情報について知的財産権に配慮する必要がある。

#### E. 代謝活性化される物質の取り扱い

例えば、アクリルアミドは、通常の Ames 試験 (S9 系を含む) で陰性だが、代謝物であるグリシドアミドは DNA 付加体を形成することが知られており、発がんメカニズムとの関連が強く示唆されている (FAO/WHO, 2002)。しかし、親化合物のみを(Q)SAR/read-across 等で評価しても、このような物質を見出すことはできない。そこで、代謝活性化される物質についてどのように評価するのか検討を進める必要がある。当面は、代謝予測に利用可能な(Q)SAR モデルの調査を行い、実際の評価で行われる代謝物に関する専門家判断の知見を蓄積するとともに、利用可能な(Q)SAR モデルによる代謝物予測を実施し、専門家判断及び既知見等との比較により性能に係る知見を得る (適用性の検証)。この結果、ある程度適用性が認められれば、中長期的に代謝物予測における(Q)SAR 利用に関するガイダンスを策定する。(Q)SAR で一定の評価が可能と判断される場合は、(Q)SAR による代謝物予測に関する考えを取りまとめ、ガイダンスを策定する。(Q)SAR モデルがまだ十分な性能を有していないと結論された場合には、代謝物の評価に関する(Q)SAR 以外の戦略の検討を行う。

## F. 実際の運用に向けた準備等

実際に(Q)SAR/read-across等を活用した評価を行う際には、行政目的を理解した専門家を確保する必要がある。また、(Q)SARだけでなく毒性や代謝等に関わる各専門家が協力して評価する体制作りが必要である。また、情報の透明性や評価精度を確保するためにガイダンスを策定するとともに、食品にも適用可能なツールや毒性情報データベースを整備する必要がある。さらに、(Q)SAR/read-across等に係る開発等は現在も活発に行われていることから、これらの状況等について継続的な情報収集が必要であるとともに、必要に応じて、策定したガイダンスの改定を行う必要がある。

なお、今後直ちに利用できるエンドポイントとしては、重要性も高く、市販ツールではあるが利用し得るツールが整備されている変異原性 (Ames 試験結果の予測) が挙げられる。変異原性については、既に ICH-M7<sup>25</sup>において実際的な運用があり、ICH-M7 で対象としている医薬品不純物の物質群と食品で想定される物質群の間に、適用できるモデル選択に影響を与えるほどの大きな違いはないと考えられるため、その内容を食品分野の評価におけるガイダンス作成等の参考となると考えられる。また、急性毒性 (LD<sub>50</sub> 値) も食品安全分野における評価において重要性が高く、JRC (2010) においても市販ツールの利用し得るツールが整備されているエンドポイントとして挙げられているため、今後、その利用性についての検討を行うことで直ちに利用できる可能性がある。

---

<sup>25</sup> 「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」に関する ICH ガイドライン

表 I.-11 (Q)SAR 等を食品のリスク評価に実用化する上での課題と実用化に向けた具体的解決策の提案

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
<b>A. 行政関係者における (Q)SAR/read-across 等の特性に対する理解の深化</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実際の評価の際に参考データとして提示する等ケーススタディを積み重ねる。</li> <li>・ (Q)SAR/read-across 等の利用法及び行政目的に応じた結果の解釈に関する訓練を行う (JRC, 2010)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ (Q)SAR 等に関する十分な専門的知識を有する行政担当官 (専門調査会で説明を行う者、評価結果を公表/説明する者等)を育成する。</li> <li>・ 一貫性のある評価/説明をするための (Q)SAR/read-across 等を利用した評価に係るガイダンスの整備を進める。</li> <li>・ (Q)SAR/read-across 等による実際の評価でケースバイケースの判断が行われる場合、その内容を蓄積し、ガイダンスの改訂を行う。</li> </ul>
<b>B. 我が国の食品安全分野に求められる (Q)SAR/read-across 等の利用に必要な情報の透明性 (JRC, 2010) 及び評価精度の特定</b>	<p>A. で実施するケーススタディに基づき以下を行う；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ (Q)SAR/read-across 等の情報の受け入れ/活用の必要性を明確にする。</li> <li>・ 一般公衆への説明や評価の一貫性を確保するために、結果受け入れに関する明確な考えを設定する (例；OECD (Q)SAR 検証原則の適用、統計及び知識ベースのモデルの併用等)。</li> <li>・ QMRF や QPRM 等を参考に具体的な透明性の程度について検討する。</li> <li>・ 評価目的に応じた予測結果の精度 (定性的でも良い) について検討する (例；トレーニングデータセットの種類や偽陰性率の程度等)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ (Q)SAR/read-across 等による予測結果の受け入れクライテリア、結果の妥当性説明を含む評価や利用法に関するガイダンスを整備する (JRC, 2010)。なお、下記の「C. (Q)SAR/read-across 等の利用戦略の策定」の結果を反映した内容とする必要がある。</li> </ul>

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
<b>C. (Q)SAR/read-across 等の活用法の策定</b>	<p>A.で実施するケーススタディに基づき以下を行う；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 陰性/陽性あるいは定量値等の結果を導く考え方の整理と結果に応じた行政判断についての検討を行う。また、複数モデルの組み合わせによる評価法も検討する。〔9.2 で示した活用場面に応じて検討する〕</li> <li>・ ケーススタディの積み重ね等を通じて、Read-across の結果の妥当性説明に必要な考え方の整理を行う。</li> <li>・ WoE による評価法の調査を実施する。</li> <li>・ IATA による評価の可能性に関する調査を実施する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WoE による評価の枠組みを含めた、(Q)SAR/read-across 利用/受け入れに関するガイダンスを作成する。</li> <li>・ 食品における評価に IATA が受け入れられる場合には、食品における評価に必要な IATA を構築する。</li> <li>・ IATA に基づく評価のガイダンスを作成する。</li> </ul>
<b>D. 使用するツールの選定又は構築</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食品で評価対象とするケミカルスペースにおける市販(Q)SAR ソフトウェアの適用範囲/透明性の程度、評価精度を調査し、我が国の食品分野における既存モデルの適用可否を判断する (JRC, 2010)。</li> </ul>	<p><b>既存モデルが適用できる場合；</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 多くのソフトウェアで毎年の更新が行われるため、どのような評価を行うか (どのような頻度で検証するか) を検討する。</li> <li>・ 複数(Q)SAR ツールを利用する際の評価法を構築する。</li> </ul> <p><b>既存モデルが適用できない場合；</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ (構築が予定されている) 我が国独自の食品に係る物質の毒性データベースに基づく、モデルの構築を行う (JRC, 2010)。</li> </ul> <p>モデル開発の際の選択肢；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ データベースの公開による任意の(Q)SAR 構築を促す。</li> <li>◇ 主要(Q)SAR ツールの開発元へのデータ利用/共同開発を働きかける。</li> <li>◇ 食品に係る物質等の網羅性を向上さ</li> </ul>

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
		せるため、国内外の評価機関等と共同作業を行う（例；US FDA、EFSA）。特に、毒性データベースの共有を行う。
<b>E. 代謝活性化される物質の取扱い</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>代謝予測に利用可能な(Q)SAR モデルに関する調査を行う。</li> <li>実際の評価で行われる代謝物に関する専門家判断の知見を蓄積する。合わせて、利用可能な(Q)SAR による代謝物予測を実施し、専門家判断及び既知見等との比較により性能に係る知見を得る。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Q)SAR で一定の評価が可能と判断される場合、(Q)SAR による代謝物予測に関する考えを取りまとめ、ガイダンスを策定する。</li> <li>まだ(Q)SAR モデルが十分な性能を有していないと結論された場合、(Q)SAR 以外の手法による代謝物の評価に関する戦略の検討を行う。</li> </ul>
<b>F. 実際の運用に向けた準備等</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>行政的背景を理解した上で、(Q)SAR/read-across 等に関する専門知識を有する人材を確保し、毒性や代謝等に関わる各専門家が協力して評価する体制作りが必要である。併せて、(Q)SAR/read-across 等に関する専門知識を有する行政官及び評価者を継続的に育成する必要がある。</li> <li>(Q)SAR/read-across 等に係る開発、利用等の継続的な情報収集を実施し、必要に応じたガイダンスの改訂を行う。</li> </ul>	

#### 7.4. 食品安全委員会が今後構築するデータベースへの提言

- 「6.2.2 データベース」で記載したように、以下の内容があることで(Q)SAR 開発には有用となる。
  - ・ 信頼できる構造情報 (少なくとも 2 次元の構造情報。例えば SMILES や SDF ファイル形式)
  - ・ OECD QSAR Toolbox に収載されている情報に含まれる項目 ;
    - ◇ 物質を特定するための ID (例えば、CAS No.) 等
    - ◇ 毒性結果 (数値又は陽性/陰性の分類、標的臓器、病変の種類及びその程度\*等) [\*病変の程度は Toolbox には含まれていないが、HESS には含まれている]
    - ◇ 試験結果の信頼性指標 (例 ; Klimisch コード)
    - ◇ 試験条件 (試験の名称、生物種等)
    - ◇ 試験情報の引用元情報 等
  - ・ 利用可能な ADME に関する情報
- 加工しやすい形式 (例えば、XML、SDF 形式等) の情報で取り出しやすい情報であることが望ましい。
- データベースの機能に、類似構造検索を導入することで read-across のための情報検索が容易になる。
- 物理化学的性状について、EPI Suite のような予測モデルを組み込むことで、read-across を行う際に必要な情報を容易に取り出せるようにする。
- read-across に必要な情報マトリックスを自動的に出力する機能が付与できれば、実作業の時間短縮につながる。
- read-across を行うためにはデータのある選択可能な物質が多いことが望ましいため、可能であれば、他のデータベースとのリンク/データの自動抽出機能があると利便性が増す。
- 当該データベースを公表することで、我が国の食品に係るデータをトレーニングデータに含む(Q)SAR モデルの開発促進が期待できる。

- 作成したデータベースの活用として、食品に関連する評価対象のケミカルスペースを特定する。このことにより、食品に係る分野で必要な(Q)SAR探索の際の比較対象ができ、利用可能な(Q)SARモデルの特定に役立つ。また、入手可能な(Q)SARツールの検証にも役立つ。

また、内部運用を目的としたデータベースとして、以下の内容が望まれる。

- 過去に内外の評価で行われた専門家判断の内容を含める(国内の場合には、文書に記載されていない内容を含む)。また、必要な場合には、国内の専門家への確認を行う。
- 毒性情報だけでなく、最終的な(行政)判断の内容を含める。
- 未公表データの取載を検討する場合、化学物質やその毒性プロファイル等に関する固有の情報について、その知的財産権に配慮する必要がある。

なお、データベースは、常に最新の状態に保たれることが望ましいため、構築段階から適切に維持管理されるような仕組みを取入れる必要がある。

## 8. 参考文献

- 厚生労働省 (2015)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薬生審査発 1110 第 3 号. 平成 27 年 11 月 10 日.
- Benigni R., Bossa C. (2010a) QMRF. Toxtree: Benigni-Bossa rulebase for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity [QMRF No. Q26-35-35-295]
- Benigni R., Bossa C. (2010b) QMRF. Toxtree: rulebase for mutagenicity (in vivo micronucleus assay) [QMRF No. Q26-35-35-296]
- European Chemicals Agency (ECHA) (2008) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. May 2008. Guidance for the implementation of REACH. European Chemicals Agency.
- European Chemicals Agency (ECHA) (2015) Read-Across Assessment Framework (RAAF).
- EFSA (European Food Safety Authority) (2007) Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 14th list of substances for food contact materials - Adopted on 6 and 7 February 2007.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2014a) SCIENTIFIC REPORT OF EFSA. Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. EFSA Journal 2014, 12(4):3638. 87 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2014b) A systematic procedure for the identification of emerging chemical risks in the food and feed chain. EFSA supporting publication 2014: EN-547. 40 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015) Annual report of the Emerging Risks Exchange Network 2014. EFSA supporting publication 2015: EN-839. 24 pp.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel) (2012) Guidance for submission for food additive evaluations. EFSA Journal 2012; 10(7):2760. 60 pp.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel) (2014a) Scientific Opinion on the re-evaluation of propyl gallate (E 310) as a food additive. EFSA Journal; 12(4):3642. 46 pp.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel) (2014b) Statement on a conceptual framework for the risk assessment of certain food additives re-evaluated under Commission Regulation (EU) No 257/2010. EFSA Journal 2014; 12(6):3697. 11 pp.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel) (2015a) Scientific Opinion on on the re-evaluation of dodecyl gallate (E 312) as

- a food additive. EFSA Journal; 13(5):4086. 39 pp.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel) (2015b). Scientific Opinion on the re-evaluation of polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432), polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433), polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434), polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435) and polyoxyethylene sorbitan tristearate (E 436) as food additives. EFSA Journal 2015; 13(7):4152. 74 pp.
- EFSA Panel on Biological Hazards (EFSA BIOHAZ) (2010) Guidance on Revision of the joint AFC/BIOHAZ guidance document on the submission of data for the evaluation of the safety and efficacy of substances for the removal of microbial surface contamination of foods of animal origin intended for human consumption. EFSA Journal 2010; 8(4):1544. 32 pp.
- EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (EFSA CEF Panel) (2010) Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance bis(2,6-diisopropylphenyl)carbodiimide, CAS number 2162-74-5, for use in food contact materials. EFSA Journal; 8(12):1928. 11 pp.
- EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (EFSA CEF Panel) (2011a) Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance, trimethyl trimellitate, CAS No. 2459-10-1, for use in food contact materials. EFSA Journal; 9(2):1997. 11 pp.
- EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (EFSA CEF Panel) (2011b) Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance, phosphorous acid, mixed 2,4-bis(1,1-dimethylpropyl)phenyl and 4-(1,1dimethylpropyl)phenyl triesters, CAS No. 939402- 02-5, for use in food contact materials for use in food contact materials. EFSA Journal; 9(7):2305. 14 pp.
- EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (EFSA CEF Panel) (2013) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 217, Revision 1 (FGE.217Rev1). Consideration of genotoxic potential for  $\alpha,\beta$ -Unsaturated ketones and precursors from chemical subgroup 4.1 of FGE.19: Lactones. EFSA Journal 2013; 11(7):3304. 28 pp.
- EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (EFSA CEF Panel) (2010) Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings. EFSA Journal 2010; 8(6):1623. 38 pp.
- EFSA Scientific Committee (2011) Scientific Opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment. EFSA Journal 2011; 9(9):2379. 69 pp.

- EMA (2015) ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk
- ICH (2014) ICH harmonised tripartite guideline. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7.
- JECFA (2011) Safety Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 64.
- Joint Research Center (JRC) (2010) SCIENTIFIC REPORT submitted to EFSA. Applicability of QSAR analysis to the evaluation of the toxicological relevance of metabolites and degradates of pesticide active substances for dietary risk assessment.
- Kovarich S. (2015) QMRF. Toxtree: ISS rulebase for in vitro mutagenicity (Ames test) (Dated on 15 January 2015) [QMRF No. Q26-47-50-434]
- Langton K. (2009) QMRF. Derek for Windows – Mutagenicity (Dated on 9 June 2009). [QMRF No. Q13-33-36-312]
- Li H, Zhou H, Wang D, Qiu J, Zhou Y, Li X, Rosenfeld MG, Ding S, Fu XD. (2012) Versatile pathway-centric approach based on high-throughput sequencing to anticancer drug discovery. Proc Natl Acad Sci U S A. 109(12):4609-14.
- National Research Council (NRC) (2007) Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy.
- North American Free Trade Agreement (NAFTA) (2012) Technical Working Group on Pesticides (TWG). (Quantitative) Structure Activity Relationship [(Q)SAR] Guidance Document.
- OECD (2007) GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION OF (QUANTITATIVE)STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS [(Q)SAR] MODELS. Series on Testing & Assessment No. 69.
- OECD (2013) Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. Series on Testing & Assessment No. 184.
- OECD (2014a) GUIDANCE ON GROUPING OF CHEMICALS, SECOND EDITION. Series on Testing & Assessment. No. 194.
- OECD (2014b) NEW GUIDANCE DOCUMENT ON AN INTEGRATED APPROACH ON TESTING AND ASSESSMENT (IATA) FOR SKIN CORROSION AND IRRITATION. Series on Testing and Assessment No. 203.
- OECD (2015) Fundamental And Guiding Principles For (Q)SAR Analysis Of Chemical Carcinogens with Mechanistic Considerations. Series on Testing and Assessment No. 229.
- Schultz, T.W. (2014) Chapter 2.6. Read-across as a basis for one of the SEURAT-1 proof-

of-concepts and an overview of the outcome of the SEURAT-1 read-across workshop. In: Gocht, T., Schwarz, M. (Eds.), *Toward the Replacement of *in vivo* Repeated Dose Systematic Toxicity Testing*. Volume 4: Implementation of the Research Strategy. COACH Consortium, Paris, pp. 72–80.

Stepan AF, Walker DP, Bauman J, Price DA, Baillie TA, Kalgutkar AS and Aleo MD.

(2011) Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. *Chem Res Toxicol.*; 24(9):1345-410.

U.S. EPA (2003) A Framework for a Computational Toxicology Research Program in ORD. EPA/600/R-03/065. US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Washington, DC.

U.S. EPA (2011) Integrated Approaches to Testing and Assessment Strategy: Use of New Computational and Molecular Tools.

U.S. EPA (2013) GUIDING PRINCIPLES for DATA REQUIREMENTS

U.S. FDA (2015) M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk Guidance for Industry

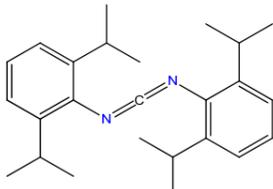
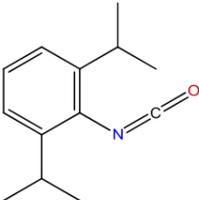
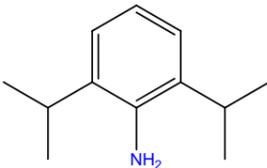
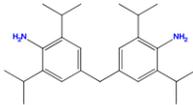
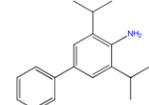
Volarath P. Development of *In silico* Tools at OFAS CFSAN FDA. SOT FDA Colloquia on Emerging Toxicological Science Challenge in Food and Ingredient Safety. 2015 Feb.

WHO (2015) Pesticide residues in food WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. Guidance document for WHO monographers and reviewers.

WHO/EFSA (2015) Threshold of Toxicological Concern Approach: Conclusions and Recommendations of the EFSA/WHO Expert Workshop DRAFT for public consultation. February 2015

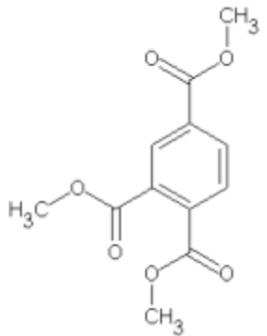
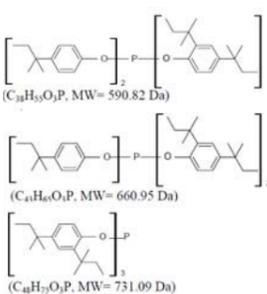
Worth, A., S. Lapenna, E. Lo Piparo, A. Mostrag-Szlichtyng, and R. Serafimova. (2011) A Framework for assessing *in silico* Toxicity Predictions: Case Studies with selected Pesticides. JRC report EUR 24705 EN. Publications Office of the European Union, Luxembourg.

付属資料 I.-1 各国における(Q)SAR等の活用事例

No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
1. FCM	 <p>bis(2,6-diisopropylphenyl)-carbodiimide (CDI) CAS : 2162-74-5</p>	<p>1935/2004 規則に基づき、食品と接触する材料 (FCM) として認可し、ポジティブリストに加える前に行う、EFSA の安全性に関する意見のための評価。</p> <p>[背景詳細] CDI は、室温で水溶性食物、酸性食物及びアルコール飲料 (エタノール 15%迄) との接触が意図された PET/PGA/PET の多層構造の内層として使用される PGA の製造を目的に EFSA で評価されたことがあり、PET 層の裏での使用に限定した SCF_List3<sup>26)</sup> に分類され、移行量が 0.05 mg/kg food を超えてはいけなく、とされている。</p> <p>・以下の用途で使用されるポリグリコール酸 (PGA) の製造に関する CDI の評価が行われた。</p> <p>i) ポリエチレンテレフタル酸 (PET) やポリ乳酸 (PLA)、他の食品と直接接触しない低拡散材料のようなポリエステル類の裏に使用される層</p> <p>ii) PET、PLA 又は他の食品と直接接触しない低拡散材料との混合</p> <p>最終製品は、室温での長期間保存のためにあらゆる種類の食品と接触する用途や、室温での長期保存のためのホットフィルに用いられる。</p> <p>評価者 : EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)</p>	<p>Dossier は Kureha 社から提出されているが、新たな毒性データは提出されていない。</p> <p>[物性] ・アセトン、トルエンのような有機溶剤に可溶 ・徐々に加水分解され、化学的に不安定で容易に diisopropylphenyl isocyanate (DIPI) を生成し、その後化学的に安定な最終分解物 2,6-diisopropylaniline (DIPA) となる</p>  <p>diisopropylphenyl isocyanate (DIPI)</p>  <p>2,6-diisopropylaniline (DIPA)</p> <p>[親化合物の遺伝毒性データ] ・3つの <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験 (バクテリアにおける遺伝子突然変異、培養細胞を用いる体細胞突然変異試験、培養細胞染色体異常試験) に基づき是非遺伝毒性物質</p>	<p>・SAR (Toxtree ソフト) ・構造類縁体の既知見情報 (Toxnet Database1 を使用)</p> <p>(※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)</p>	<p>遺伝毒性/ ・予測結果;DIPA は ToxTree で <i>in vitro</i> では非遺伝毒性と予測されている。 ・その他の考慮事項 ; -CDIは3つの <i>in vitro</i> 遺伝毒性試験に基づき是非遺伝毒性物質と結論されている。 -加水分解性生物DIPAは CDIの結果でカバーされていると考えられる。 -DIPAの構造的に関連のある物質 (4,4'-methylenebis 2,6-diisopropylaniline、4-phenyl 2,6-diisopropylaniline) は Ames試験で非変異原性である。</p>  <p>4,4'-methylenebis 2,6-diisopropylaniline</p>  <p>4-phenyl 2,6-diisopropylaniline</p>	<p>[遺伝毒性の結論] ・親化合物は過去の評価で非遺伝毒性と評価されており、DIPA は ToxTree の予測及び非遺伝毒性として予測されており、2つの構造類縁体の Ames でも変異原性は示されていない。</p> <p>[評価の結論] ・CDI は SCF List3 に分類され、CDI 及び CDI 及びその加水分解物の移行量の合計が 0.05 mg/kg food を越えてはいけない。</p> <p>[行政アクション] 申請のあった用途について、上記の適用を許可<sup>27)</sup></p>	<p>過去の評価 : EFSA, 2007</p> <p>今回の評価 : EFSA CEF Panel 2010</p>

<sup>26)</sup> SCF\_List3 の意味 ; ADI あるいは TDI が確立できなかったが、現在の用途は受入れられる。感覚器官を刺激する性質あるいは、気化し易いために最終製品に残らないため、いくつかの物質では自ら制御されている。非常に移行性が低い他の物質には、TDI は設定していないが、いかなる包装材においても使用できる最大レベルあるいは、特定の移行限界を示している。これは、利用可能な毒性学的データから TDI を設定でき、添加物の現在の用途に起因する想定最大摂取より特定の移行限界あるいは、組成限界が非常に高いレベルに固定される可能性があるためである。利用可能な毒性試験によって、3つの変異原性試験のみであれば 0.05 mg/食品 kg、あるいは、3つの変異原性試験に 90 日経口毒性試験のデータがあり、人における生物蓄積性の可能性がない場合は 5mg/食品 kg が食品中への移行制限となる。

<sup>27)</sup> [https://webgate.ec.europa.eu/sanco\\_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1](https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1) にて確認

No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
2. FCM	trimethyl trimellitate (TMTM) CAS No.: 2459-10-1  	1935/2004 規則に基づき、食品と接触する材料 (FCM) として認可し、ポジティブリストに加える前に行う、EFSA の安全性に関する意見のための評価。  [背景詳細] ・下記の用途に用いられることを目的とした TMTM の評価 用途：熱可塑性エラストマー (ホリブチレンテレフタレート及びホリブチレングリコールの共ホリマーブロック) 製造において最大レベル 0.35% w/w での共モノマーとしての利用を目的としており、最終製品は、いかなる時間及び温度においても表面に遊離脂肪を含まない乾燥食品、水溶性食品に接触する用途で用いる。 ・TMTM はこれまでに SCF (scientific committee of food) あるいは EFSA で評価されたことはない。  / EFSA CEF Panel	[変異原性/遺伝毒性] ・バクテリアにおける遺伝子突然変異試験 (2 報告) -Salmonella typhimurium strains TA98, TA100, TA1535, and TA1537 で陰性 (1980 年) -十分に実施された (adequately performed) 試験として、大腸菌 WP2uvrA において Equivocal (S9 +/-) ・In vitro 哺乳類細胞の遺伝子突然変異試験 -24 時間ばく露後に用量依存的な変異頻度の増加 (S9 +/-) ・In vitro 染色体異常試験 -構造及び数的異常を誘発する陽性 ⇒in vitro では明らかな遺伝毒性の可能性はある ・in vivo 赤血球小核試験 (雌雄マウス, 2000mg/kg) 及び in vivo/in vitro UDS 試験 (雄ラット, 2000 mg/kg) -マウス及びラットのいずれでも毒性影響及び遺伝毒性を示唆する影響は認められていない	QSAR (TOPKAT) の Mutagenicity 及び Carcinogenicity モデル  (※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)	<b>遺伝毒性/</b> [結論を導く際の考慮] ・QSAR 結果と、TMTM の in vivo 赤血球小核試験及び UDS 試験の結果と合わせて考慮 ・模擬的な腸液で観察されたモノメチルエステル及びジメチルエステル類の加水分解物は TMTM の経口投与による in vivo 試験でカバーされることが想定される。	[遺伝毒性の結論] ・in vivo で遺伝毒性が示されず、TMTM を含む 1000 Da 以下の分子量を持つオリゴマーに遺伝毒性の構造アラートがないことから、オリゴマーの低い移行量は毒性懸念をもたらすものではない。  [評価の結論] ・TMTM は SCF_List3 に分類され、表面に遊離脂肪を含まない乾燥及び水溶性食品と接触することが意図された改良ポリエステル類の製造において共モノマーとして 0.35% w/w までの使用、との制限を設ける。(この上限値は申請での上限値に基づく)  [行政アクション] 申請のあった用途について、上記の適用を許可 <sup>28</sup>	EFSA CEF Panel (2011a)
3. FCM	phosphorous acid, mixed 2,4-bis(1,1-dimethylpropyl)phenyl and 4-(1,1dimethylpropyl)phenyl triesters, CAS No. 939402-02-5  	1935/2004 規則に基づき、食品と接触する材料 (FCM) として認可し、ポジティブリストに加える前に行う、EFSA の安全性に関する意見のための評価。  ・下記の用途に用いられることを目的とした対象物質の評価 いかなる時間/温度において、全ての食品タイプとの接触がある全ポリマーにおける抗酸化剤として利用をする(最大含量 1500mg/kg-polymer)。  ・対象物質は SCF 又は EFSA で評価されたことがない。  /EFSA CEF Panel	・模擬的な腸液え観察された加水分解生成物は主に 4-tert-Amylphenol、僅かに 2,4-di-tert-Amylphenol。  [遺伝毒性] ・親化合物は下記の 3 遺伝毒性試験 (S9 +/-) において、変異原性なし バクテリアにおける遺伝子突然変異試験 L5178Y TK +/-マウスリンフォーマ試験 ・ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で染色体異常誘発性及び aneugenic はなかった。 ⇒非遺伝毒性物質と考えられる。  ・加水分解物である 4-tert-	2,4-di-amyphenol の遺伝毒性評価に用いた方法 ・Read-across ・Toxtree (carcinogenicity/mutagenicity) による構造アラート⇒アラートなし ・OECD QSAR Toolbox による DNA との反応性評価(詳細記載なし。注: Profiler の使用によるものと考えられる)	<b>遺伝毒性 (微量生成する 2,6-di-tert-amyphenol を評価)</b>  [結論を導く際の考慮] ・4-tert-amyphenol との read-across は妥当 (詳細記載なし)。 ・さらに、Toxtree で構造アラートなし、OECD QSAR Toolbox で DNA との反応性なし、Oncologic で発がん性は unlikely の結果	[2,6-di-tert-amyphenol 遺伝毒性の結論] 左記の結果を考慮し、遺伝毒性の懸念なしと結論  [評価の結論] 評価対象物質を、物質の亜リン酸塩及びリン酸塩及び加水分解物の 4-tert-amyphenol の合計として表される 5 mg/kg-food の制限のある SCF List3 に分類した。また、加水分解物の 2,6-di-tert-amyphenol の移行量は 0.05 mg/kg-food を超えてはならない。FRF (fat reduction factor) を適用したク	EFSA CEF Panel (2011)

<sup>28</sup> [https://webgate.ec.europa.eu/sanco\\_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1](https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1)にて確認

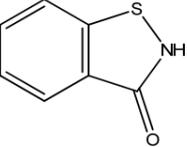
No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR 等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
			<p>Amylphenol は US-EPA が 2005 年に Reregistration Eligibility Decision (RED) を公表し、バクテリア遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス骨髄における小核試験の陰性の結果から、変異原性及び遺伝毒性はないと結論されている。</p> <p>・ 2,4-di-amylphenol については試験データがない</p>	<p>・ US-EPA のエキスパートシステム Oncologic</p> <p>(※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)</p>		<p>ライテリアで記載される [リスクマネジメント]</p> <p>申請のあった用途について、上記の適用を許可<sup>29</sup></p>	
4. 食品添加物	<p>dodecyl gallate (E 312)</p> <p>CAS No.:1166-52-5</p> 	<p>・すでに欧州で食品添加物として認可されている</p> <p>・食品添加物の評価を EFSA が実施することが食品添加物規則 (No 1333/2008) で定められており、再評価に関する規則 (No.257/2014) に従い、EU 内で優先順位が高い食品添加物とされた物質として再評価を実施。</p> <p>(注；欧州では食品添加物は認可によるポジティブリスト制度)</p> <p>・以前実施された評価では、トキシコキネティクスの類似性からプロピル、オクチル及びドデシル没食子酸をグループとした read-across による評価が行われたが、EFSA でプロピル没食子酸を評価した際に、プロピル、オクチル及びドデシル没食子酸のトキシコキネティクス (代謝の割合及び程度) の情報が不足しており、これらの物質は個別に評価が行われるべきと結論された。</p> <p>EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)</p>	<p>・ 1987 年に実施された SCF 及び 1997 年に実施された JACFA 評価で使用されたデータを中心にまとめられている。</p> <p>[トキシコキネティクス]</p> <p>・プロピル没食子酸は広く加水分解されプロピルアルコールと没食子酸になり、没食子酸はさらに 4-O-メチル没食子酸となって、グルクロン抱合されて尿中に排泄される。ドデシル没食子酸も代謝によりドデシルアルコールと没食子酸になると考えられるが、<i>in vivo</i> における代謝速度及び程度に関する情報が不十分である。</p> <p>・ <i>in vitro</i> で肝臓ホモジネート等とインキュベーションした実験で、プロピル、オクチル及びドデシル没食子酸の代謝速度及びその程度が異なる。</p> <p>[遺伝毒性]</p> <p>・ 遺伝毒性についてのデータはない</p> <p>・ JACFA では遺伝毒性は "unlikely" と結論</p> <p>・ 大腸菌における SOS-chromotest において DNA へのダメージはない (代謝活性化 +/-)。</p> <p>・ プロピル没食子酸は Ames (TA102) で弱い陽性、<i>in vitro</i> げっ歯類細胞の小核、染色体異常、姉妹染色分体交換で陽性だが、ヒト培養細胞系では陰性。<i>In vivo</i> のラットでの染色体異常及び優勢致死試験、並びに 2 つの小核試験 (致死量の腹腔内投与)。プロピル没食子酸の</p>	<p>・ Read-across</p> <p>・ Toxtree (エキスパートシステム) (詳細記載なし)</p> <p>(※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)</p>	<p><b>遺伝毒性/</b> [結論を導く際の考慮]</p> <p>以下の 3 点に基づき、プロピル没食子酸のデータからの read-across 及び <i>in silico</i> のエキスパートシステム (即ち、Toxtree) からドデシル没食子酸の遺伝毒性は科学的に正当である、としている。</p> <p>・ プロピル没食子酸に比べ、ドデシル没食子酸は DNA との反応性や他の遺伝毒性に係る事象を引起す官能基がない</p> <p>・ プロピル没食子酸とドデシル没食子酸の構造的な違いは芳香環にある飽和脂肪鎖の置換基であり、これは遺伝毒性にはならないと考えられる</p> <p>・ プロピル及びドデシル没食子酸はいずれも Toxtree において非遺伝毒性であり、非発がん性と予測されている</p> <p><b>全身毒性 (評価できなかった事例)/</b></p> <p>・ ドデシル没食子酸はプロピル没食子酸に比べ加水分解が減少し、<i>in vivo</i> におけるトキシコキネティクス (代謝速度及び程度) のデータが不十分なため、全身毒性の read-across を行うには不十分と</p>	<p>[遺伝毒性の結論]</p> <p>プロピル没食子酸の <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> の結果 (いくつかの <i>in vitro</i> 試験において遺伝毒性の限定的な証拠及び十分な全身ばく露をした <i>in vivo</i> 試験で遺伝毒性の証拠はない) から、ドデシル没食子酸に遺伝毒性の懸念はない、結論した。</p> <p>[全身毒性の結論]</p> <p>プロピル没食子酸の ADI を用いるグループ ADI は科学的に妥当ではなく、現在のグループ ADI の値は取りやめるべきである。代謝の違いがあるために共通の作用機序に欠ける、あるいは生物学的/毒性学的な用量反応性に欠けるために、全身毒性の read-across にはデータが不十分である。</p> <p>[評価の結論]</p> <p>・ ADI の算出はできず、毒性データは安全性マージンを考慮するアプローチを行うには限定的すぎる。</p> <p>・ 提出された用法及び分析データから安全性に関する懸念はなさそうだが、食品添加物としての評価を行うには食品添加物評価申請に関する最新のガイダンスに従った十分な毒性データが必要であると結論した。</p>	EFSA ANS Panel, 2014a; 2015a

<sup>29</sup> [https://webgate.ec.europa.eu/sanco\\_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1](https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1)にて確認

No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR 等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
			<p>抗酸化作用及び <i>in vivo</i> で完全に加水分解することから <i>in vitro</i> の結果は <i>in vivo</i> では現れないとして遺伝毒性無しとした (EFSA ANS Panel, 2014)。</p> <p>[慢性毒性及び発がん性]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>餌中のバター脂肪をトデシル没食子酸 (28, 160 or 400 mg/kg bw/day) を含むラットに替えてラットに生涯摂取させた結果、腫瘍発生の増加は見られていない (van Esch, 1955 cited in EFSA 2015) が、使用動物数が不明、検査対象臓器が不明等の理由からリスク評価に利は利用できない。</li> </ul>		結論。	[マネージメント] 結果の反映はまだ確認できていない <sup>30</sup>	
5. 食品添加物	<p>polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432, polysorbate 20, Tween20),</p> <p>polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433, polysorbate 80, Tween80)</p> <p>polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434, polysorbate 40, Tween40),</p> <p>polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435, polysorbate 60, Tween60)</p> <p>polyoxyethylene sorbitan tristearate (E 436, polysorbate 65, Tween65)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(上と同じ)すでに欧州で食品添加物として認可されている。</li> <li>(上と同じ)食品添加物の評価を EFSA が実施することが食品添加物規則 (No 1333/2008) で定められており、再評価に関する規則 (No.257/2014) に従い、EU 内で優先順位が高い食品添加物とされた物質として再評価を実施。</li> </ul>	<p>[トキシコキネティクス]</p> <p>オキシエチルソルビタン類及び食品の一般的成分である関連する脂肪酸に代謝される。個別ポリソルベート間で毒性的違いはない。</p> <p>[遺伝毒性]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>評価可能な polysorbate80 のバクテリアでの変異原性試験で陰性だが、培養細胞における変異原性及び染色体異常誘発性のデータがない。</li> </ul>	<p>OECD QSAR Toolbox ver.3.2 の Profiler を使用 DNA との反応性; DNA binding by OECD, DNA binding by OASIS <i>in vitro</i> 遺伝毒性; Alerts for Ames, chromosomal aberrations and micronuclei by Oasis 1.2, <i>in vitro</i> mutagenicity by ISS 発がん性; Carcinogenicity (genotoxic and nongenotoxic) by ISS (※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)</p>	<p>[遺伝毒性]</p> <p><i>in vitro</i> mutagenicity (micronucleus) by ISS において "Hacceptor-path3-Hacceptor" 及び "Oxolane" のアラートが検出された (それ以外はアラートなし)。 しかし、"Hacceptor-path3-Hacceptor" の陽性予測率が 34-63% (データベースによる) ときわめて低く、疑陽性率も高いことを指摘。 さらに、oxolane (テトラヒドロフラン) 部分は、環状ソルビトールを含む生物学的に重要なアルドペントースの骨格に存在していることを指摘した。さらに、<i>in vivo</i> 小核試験のこの構造による疑わしい陽性 (alleged positive) は ISSMIC データベースに含まれるヌクレオシド類縁体薬 (nucleoside-analogue drugs) にある oxolane 部分の存在による二次的なものであると指摘。  Oxolane 部分を有する物質で</p>	<p>[遺伝毒性の結論]</p> <p>バクテリアの変異原性のデータはあるが、ほ乳動物の細胞における遺伝子突然変異及び染色体異常に関わる十分なデータがないため、構造アラートによる情報を加えた総合的判断の結果として、遺伝毒性に関する懸念はないと結論した。</p> <p>[マネージメント]</p> <p>遺伝毒性に基づく変更はない。</p>	EFSA ANS Panel, 2015b

<sup>30</sup> [[https://webgate.ec.europa.eu/sanco\\_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1](https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1)] にて確認

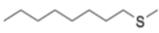
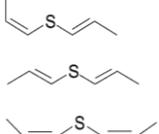
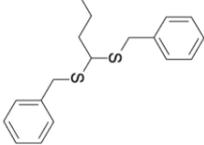
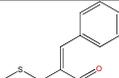
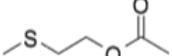
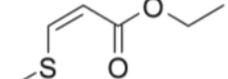
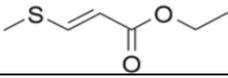
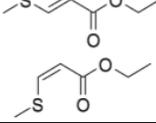
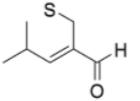
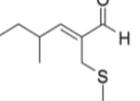
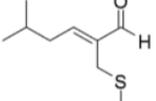
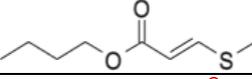
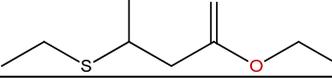
No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
					あり、 <i>in vivo</i> 小核において陽性であった物質は、実際にはDNAポリメラーゼ機能を阻害できるあるいは擬似的なヌクレオシドとしてDNAに取り込まれるヌクレオシド類縁体であった。このような活性はリボースのような単純なoxolaneとの関連性はなく、構造的にヌクレオシドと関係しないポリソルビトール類についてはメカニズム的に妥当ではない、とした。		
6. 香料	単純脂肪族及び芳香族硫化物及びフェー ル 36 化合物 付属資料 1-2 参照	JECFA による ADI 評価	付属資料 1-2 参照	・read-across (実際の評価では read-across という言葉は使われていない)	<b>慢性毒性</b> ・構造及び代謝の類似性 (詳細な根拠記載無し)	[結論] 構造類縁体のデータ安全性の懸念を評価。30 物質で懸念無し、6 物質でデータが必要と結論。	JECFA, 2011
7. 香料	Flavouring Group Evaluation 217 (FGE.217) に含まれる加水分解や酸化による $\alpha,\beta$ 不飽和脂環式ケトンの 12 物質  付属資料 1-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>872/2012 規則で評価が必要な香料及びその原体のリストに含まれる物質のため、理事会規則第 2232/96 号 (食品中又は食品上で使用される香料に関する手続き) における委員会規則第 1565/2000 号の手続きで、遺伝毒性の構造アラート (<math>\alpha,\beta</math>-不飽和ケトン) のある物質群について評価を実施。</li> <li>過去の評価で、12 物質中 1 物質 (6-メチルサリチン) は遺伝毒性なしと評価されているが、芳香環を含む <math>\alpha,\beta</math> ケトンであり、このグループの他の物質の代表物質にはならない。</li> <li>他の物質の遺伝毒性は結論付けられず、3 つの代表物質の追加遺伝毒性試験を求めている。</li> <li>今般、追加試験データが提出されたため、それらのデータを加えた評価を行う。</li> </ul>	付属資料 1-3 参照	<i>in vitro</i> 結果に基づく 5 つの QSAR モデルを使用 <ul style="list-style-type: none"> <li>ISS-Local Model ; Ames</li> <li>DTU-NFI-MULTICASE ; Ames、染色体異常 (CHO細胞)、染色体異常 (CHL細胞)、マウスリンフォーマ</li> </ul> Read-across	<b>遺伝毒性</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>過去の評価 ; 予測対象とする物質群の予測の妥当性 (validity) を評価するには十分ではない。 ⇒(Q)SAR 結果を受け入れていない。</li> <li>代表化合物に遺伝毒性の懸念を判断する十分なデータがあることから read-across を実施。 ⇒代表化合物が適切である根拠の記載なし。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去の評価 ; (多くのモデル適用範囲外であり) (Q)SAR 予測に完全に依存することは適切ではなく、追加試験要求 (注 ; )。</li> <li>今回の評価 ; 代表化合物で遺伝毒性の懸念がなかった物質については、類縁体の遺伝毒性も懸念なしと結論。 一部の物質について追加試験要求 (併合 <i>in vivo</i> 小核及びコメント (肝臓)) し、その結果がでるまでは、他の構造類似物質の評価も結論できないとしている。</li> </ul>	EFSA CEF Panel, 2013

No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR 等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
8. 農薬	1, 2-benzisothiazolin-3-one (BIT) 	<p>NAFTA (2012) のガイダンス文書において紹介されている、US-EPA OPP が提供した SAR 解析 (read-across) 及び WoE (証拠の重み付け) による方法の利用に関する評価事例である。</p> <p>バイオサイド登録において、追加試験を求めるかどうかの意思決定を目的とした評価の例として、US-EPA OPPT から提供された内容</p>	<p>付属資料 1-4 参照</p>	<p>・WoE ・read-across による比較</p>	<p>発がん性 (登録されている BIT の用途には慢性/長期ばく露も含まれ、通常は慢性/発がん性試験が要求される。)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BIT は isothiazolone クラスのバイオサイドのひとつであり、ベンゼン環の無い isothiazolone 類において慢性/長期毒性データがある。</li> </ul> <p>・構造活性の考慮</p> <p>isothiazolone 類の抗菌作用はいずれも isothiazolone 環内の S-N 結合が重要な役割を果たす。ベンゼン環があることにより、潜在的な毒性影響をもたらすかどうかがこの評価における問題点であるが、SAR 情報に基づくと体内における代謝中間体の半減期が延長する可能性がある</p> <p>read-across 比較の結果、以下が言える；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚刺激性：用量レベルは異なるが、BIT を含む全ての経皮試験で (CMIT/MIT、OIT) で同様の知見が得られている。</li> <li>皮膚の組織学的変化：BIT と OIT では同様の結果があり、CMIT/MIT のウサギの試験では認められていない。</li> <li>BIT (イヌにおける経口ばく露含む) 及び OIT で類似の生化学試験の結果が得られている。</li> <li>BIT の試験においては重篤な皮膚刺激性がある。 皮膚刺激性の相対強度： CMIT, DCOIT &gt; OIT, MIT, BIT 皮膚感差性の相対強度： CMIT ≥ DCOIT &gt; OIT &gt; MIT &gt; BIT</li> </ul> <p>・リスク評価において考慮すること</p> <p>Isothiazolone 類はクラスとしてはいずれの投与においても刺</p>	<p>[結論] Read-across 比較及び WoE に基づき、リスク評価が刺激性を保護するものであれば、現時点では BIT の慢性/発がん性試験は要求しない。これらの結論は以下に基づいている；</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>入手可能な isothiazolone 類の発がん性試験は陰性である</li> <li>BIT 及び他の isothiazolone 類の変異原性の懸念はない</li> <li>BIT 及び他の isothiazolone 類は、経口、経皮及び吸入ばく露による刺激性があり、亜慢性ばく露で同様の影響をもたらす</li> <li>グループとしての isothiazolone は既知の作用機序による抗菌作用がある</li> <li>刺激性が主要な影響であり、POD の基準となる</li> </ol> <p>BIT の代謝試験において、BIT は他の isothiazolone 類に比べ甲状腺に蓄積し、半減期が長い、90 日までの BIT の毒性作用は他の isothiazolone 類の作用と違わないことから、これらは毒性的に重大な影響を与えるものではないと判断した。</p> <p>[マネージメント] ※農薬代謝物の評価のための (Q)SAR ガイダンスに記載されているケーススタディであることから、実際の農薬代謝物の評価で利用できる考え方と考えられる。</p> <p>なお、これが実際の行政判断に用いられたかは不明である。</p>	<p>NAFTA (2012) Technical Working Group on Pesticides (TWG). (Q)SAR Guidance Document</p>

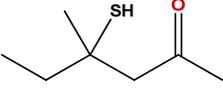
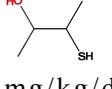
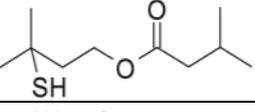
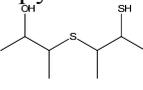
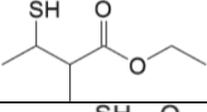
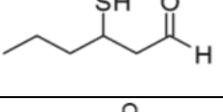
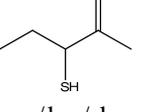
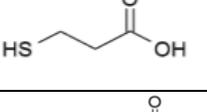
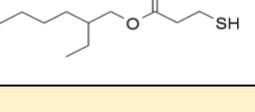
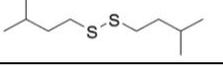
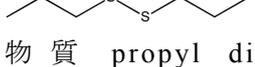
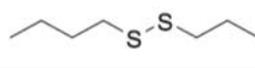
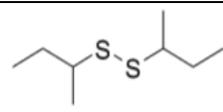
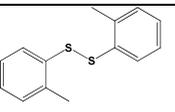
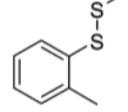
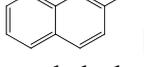
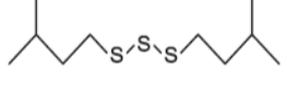
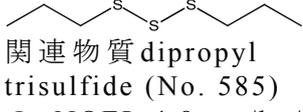
No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
					<p>激性及び皮膚感差性がある。 BITについては胃腸刺激が PODの基準となる。</p>		
9. 新規 リスクの スクリー ニング	熱によるメイラー ド (Maillard) 反応 又は脂肪酸化で生成 される食品汚染	HEATOX プロジェクト <sup>31</sup> で収集した 782化合物のデータベースにおいて、 毒性データがないために殆どリスク評 価が行われていないが、53の物質に 潜在的なハザードがあることが QSAR に基づく信頼できる予測の結果から見 出されている (変異原性、発がん性及 び急性 LD <sub>50</sub> 値による)。なお、本課題 は既に取組まれている課題であるため 新規課題にはなっていない。	なし	TOPKAT DEREK	変異原性 発がん性 急性 LD <sub>50</sub>	すでに取り組まれている課題であつ たため、「新規課題」にはなってい ない。	EFSA, 2015

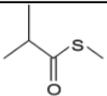
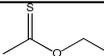
<sup>31</sup> Heat-induced food toxicants, identification, characterisation and risk minimization [[www.heattox.org](http://www.heattox.org)]

付属資料 I-2 JECFA による単純脂肪族及び芳香族硫化物及びチオールの評価

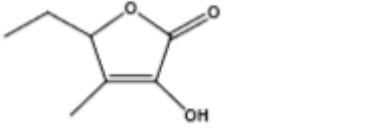
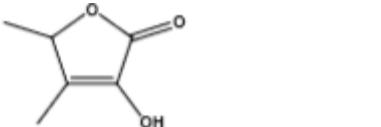
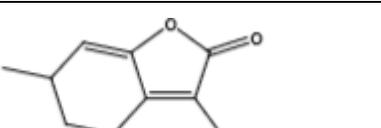
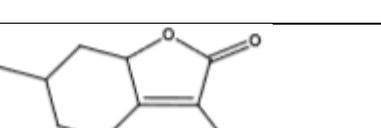
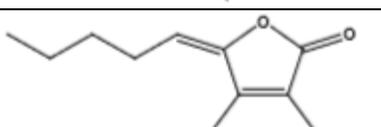
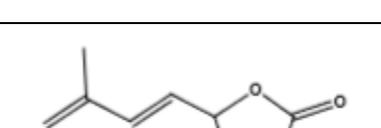
名称	No.	構造	評価	結論/Margin of safety
simple sulfides (4 物質)				
Methyl octyl sulfide	1909	Class I : 	関連構造 methyl sulfide (No. 452) の NOEL of 250 mg/kg/日と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。 $\text{CH}_3\text{-S-CH}_3$	懸念無し (37 500 倍)
Methyl 1propenyl sulfide	1910	Class I : 		懸念無し (7,500,000 倍)
Di-(1propenyl)sulfide (mixture of isomers)	1911	Class I : 		懸念無し (187,500 倍)
Butanal dibenzyl thioacetal	1939	Class III : 	—	データが必要
acyclic sulfides with oxidized side-chains (13 物質)				
Ethyl 2hydroxyethyl sulfide	1912	Class I : 	 関連構造の 2-(methylthiomethyl)-3-phenylpropenal (No. 505) の NOEL 1.4 mg/kg/day と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (28 000 倍)
2-(Methylthio)ethyl acetate	1913			懸念無し (280 倍)
Ethyl 3(methylthio)(2Z)-propenoate	1915			懸念無し (280 倍)
Ethyl 3(methylthio)(2E)-propenoate	1916			懸念無し (280 倍)
Ethyl 3-(methylthio)-2propenoate (mixture of isomers)	1917			懸念無し (280 倍)
4-Methyl-2(methylthiomethyl)-2pentenal	1918			懸念無し (672 000 倍)
4-Methyl-2(methylthiomethyl)-2hexenal	1919			懸念無し (56 000 倍)
5-Methyl-2(methylthiomethyl)-2hexenal	1920			懸念無し (28 000 倍)
Butyl β-(methylthio)acrylate	1921			懸念無し (28 000 倍)
Ethyl 3(ethylthio)butyrate	1922			懸念無し (3500 倍)

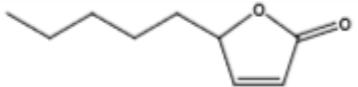
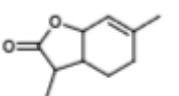
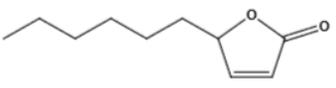
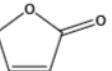
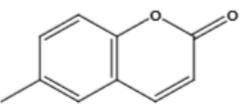
名称	No.	構造	評価	結論/Margin of safety
Methional diethyl acetal	1940			懸念無し (14 000 倍)
3-(Methylthio)propyl hexanoate	1941		—	データが必要
1-(3-(Methylthio)butyryl)-2,6,6-trimethylcyclohexane	1942	ClassIII : 	関連構造の 2-(methylthiomethyl)-3-phenylpropenal (No. 505) の NOEL1.4 mg/kg/day と香料として使用される推定 1 日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (336 000 倍)
cyclic sulfides (3 物質)				
2-Oxothiolane	1923	ClassII : 	 関連構造 4,5-dihydro-3(2H)-thiophenone (No.498)の NOEL 9.2 mg/kg/日と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (92,000 倍)
(±)-cis- and trans-2-Pentyl-4propyl-1,3-oxathiane	1943	ClassIII : 	 関連構造 2-methyl-4-propyl-1,3-oxathiane (No. 464) の NOEL 0.44 mg/kg/日との安全マージンは 88 と十分ではない	データが必要
2-Pentenyl-4propyl-1,3-oxathiane (mixture of isomers)	1944	ClassIII : 		データが必要
simple thiol (1 物質)				
Dodecanethiol	1924		 関連構造の cyclopentanethiol (No. 516) NOEL 0.56 mg/kg/日と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (22 400 倍)
thiols with oxidized side-chains (8 物質)				
3-(Methylthio)propyl mercaptoacetate	1914		関連物質を含め、評価できるデータがない	データが必要
2-Hydroxyethanethiol	1925		関連構造の 2-mercapto-3-butanol (No. 546)	懸念無し (190-280 倍)

名称	No.	構造	評価	結論/Margin of safety
4-Mercapto-4methyl-2hexanone	1926		 NOELs of 1.9 mg/kg/day、 $\alpha$ -methyl- $\beta$ -mercaptopropyl sulfide	懸念無し (380 000-560 000 倍)
3-Mercapto-3methylbutyl isovalerate	1927		(No.547)  の	懸念無し (5700-8400 倍)
(±)-Ethyl 3mercapto-2methylbutanoate	1928		NOEL 2.8 mg/kg/day 及び 3-mercapto-2-pentanone	懸念無し (1 140 000-1 680 000 倍)
3-Mercaptohexanal	1929		(No. 560) 	懸念無し (38 000-56 000 倍)
3-Mercaptopropionic acid	1936		NOEL 1.9 mg/kg/day	懸念無し (228 000-336 000 倍)
2-Ethylhexyl 3mercaptopropionate	1938		と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (3800-5600 倍)
simple disulfides (5 物質)				
Diisoamyl disulfide	1930		 関連物質 propyl disulfide	懸念無し (43 800 倍)
Butyl propyl disulfide	1932		(No. 566)の The NOEL of 7.3 mg/kg/day と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (2 190 000 倍)
Di-sec-butyl disulfide	1933			懸念無し (8760 (倍))
Bis(2methylphenyl) disulfide	1931		速やかにチオフェノールのアナログに還元されると考えられるが、還元の数度及び程度が不明である。	データが必要
Methyl 2methylphenyl disulfide	1935		 関連物質 2-naphthalenethiol (No. 531)の NOEL of 3.4 mg/kg/日と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (1,020 000 倍)
Trisulfide (1 物質)				
Diisoamyl trisulfide	1934		 関連物質 dipropyl trisulfide (No. 585) の NOEL 4.8 mg/kg/日と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (144 000 倍)
Thioester (1 物質)				

名称	No.	構造	評価	結論/Margin of safety
Methyl isobutanethioate	193 7		 関連物質 ethyl thioacetate (No. 483) の NOEL 6.5 mg/kg/日と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (6500倍)

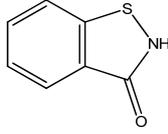
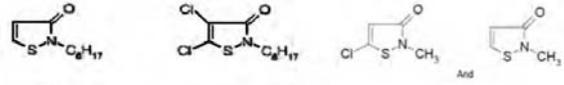
付属資料 I.- 3 Flavouring Group Evaluation 217 (FGE.217) に含まれる加水分解や酸化による  $\alpha, \beta$  不飽和脂環式ケトンの遺伝毒性評価

物質名 :	FL-no:	構造 :	過去の評価における(Q)SAR*結果					遺伝毒性データ	結論
			ISS-Ames	MC-Ames	MC-MLA	MC-CA-CHO	MC-CA-CHL		
5-ethyl-3-hydroxy-4-methylfuran-2(5H)-one	10.023		OD	Neg	Neg	Neg	Neg	Ames ; 陰性 <i>In vitro</i> 小核 ; 陰性	今回の評価 : 遺伝毒性の懸念なし
3-Hydroxy-4,5-dimethylfuran-2(5H)-one	10.030		OD	Neg	Neg	Neg	Neg	10.023 からの類推	今回の評価 : 遺伝毒性の懸念なし
5,6-Dihydro-3,6-dimethylbenzofuran-2(4H)one	10.034		OD	Neg	OD	OD	OD	—	今回の評価 : <i>in vitro</i> で遺伝毒性の懸念があるため、 <i>in vivo</i> の追加データがなければ 1565/2000 に従った評価ができない。 小核とコメント(肝臓)の併合試験が追加試験に挙げられている。
5,6,7,7a-Tetrahydro-3,6-dimethylbenzofuran-2(4H)-one	10.036		OD	Neg	OD	OD	OD	—	
3,4dimethyl-5-pentylidenefuran-2(5H)-one	10.042		OD	OD	OD	OD	OD	Ames ; 陰性 <i>In vitro</i> 小核 ; 陽性	
2,7-Dimethylocta-5(trans),7-dieno-1,4-lactone	10.043		-	-	-	-	-	—	

物質名 :	FL-no:	構造 :	過去の評価における(Q)SAR*結果					遺伝毒性データ	結論
			ISS-Ames	MC-Ames	MC-MLA	MC-CA-CHO	MC-CA-CHL		
Hex-2-eno-1,4-lactone	10.046		OD	Neg	OD	Pos	OD	—	
Non-2-eno-1,4-lactone	10.054		OD	<b>Neg</b>	<b>OD</b>	<b>Equ</b>	<b>OD</b>	—	
3a,4,5,7a-Tetrahydro-3,6-dimethylbenzofuran2(3H)-one	10.057		-	-	-	-	-	—	
2-Decen-1,4-lactone	10.060		OD	Neg	OD	Equ	OD	—	
<b>furan-2(5H)-one</b>	<b>10.066</b>		OD	<b>Neg</b>	<b>Pos</b>	<b>Equ</b>	<b>Equ</b>	<b>Ames ; 陰性</b> <b>In vitro</b> 小核 ; <b>陽性</b>	
6-methylcoumarin	13.012		OD	Pos	OD	OD	OD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ames ; 陰性 (2 試験)</li> <li>• MLA ; 陰性 (1 試験)</li> <li>• <i>in vivo</i> Drosophila melanogaster sex-linked recessive lethal test ; 陰性</li> <li>• <i>in vivo</i> 小核試験 (マウス,骨髄) ; 陰性</li> <li>• <i>in vivo</i> 小核試験 (マウス,末梢血) ; 陰性</li> <li>• 発がん ; 発がん性の懸念なし</li> </ul>	過去の評価 : 遺伝毒性/発がん性の懸念なし

太文字 : EFSA の要求に従い追加試験データが提出された物質、\*ISS-Ames; ISS Local Model Ames Test TA100、MC-Ames: MultiCase Ames test, MC-MLA; MultiCase Mouse Lymphoma test, MC-CA-CHO; MultiCase Chromosomal Abberation test in CHO, MC-CA-CHL; MultiCase Chromosomal Abberation in CHL

付属資料 I.- 4 BIT の評価に利用したデータの概要

<p>ベンゼン環ありのイソチアゾロン (1, 2-benzisothiazolin-3-one (BIT))</p> 	<p>ベンゼン環なしのイソチアゾロン (OIT、DCOIT、CMIT、MIT)</p>  <p>Oethilione 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-one or OIT</p> <p>Kathon RH287 4,5-Dichloro-2-n-octyl-4- isothiazolin-3-one or DCOIT</p> <p>RH 886 (Mixture of CMIT and MIT)</p>
<p>[殺虫剤としての作用機序] 共通したパスウェイによる抗菌作用（細胞呼吸の阻害及び同一クラス脱水素酵素の阻害）がある。いずれも、S-N 結合の開裂を通じて微生物細胞と反応し、標的酵素のチオール基と S-S 結合する。</p>	
<p>[変異原性] ガイドラインで実施された全ての変異原性試験で陰性（試験の種類に記載なし）</p>	<p>CMIT/MIT 及び DCOIT の <i>in vitro</i> 試験において 2-3 の陽性がある以外、ベンゼン環を含まない isothiazolone 類はほぼ陰性</p>
<p>[発がん性] データなし</p>	<p>3 つ慢性/発がん性試験があり（うち 2 試験は慢性毒性試験として大きな不備あり）、発がん性はいずれも陰性。 -ラット（雄/雌）に 14.2%の CMIT/MIT の混合物を 2.0/3.1、6.6/9.8、17.2/25.7 mg/kg/day で飲水投与した試験で、胃腸の過形成以外の全身影響は報告されていない。 -マウスに CMIT/MIT を 400 ppm の単一用量で 30 ヶ月経皮投与した試験で顕著な結果は皮膚刺激性のみであった。 -OIT の摂餌による発がん性試験において、78 週の 1000 ppm までの間で発がん影響は報告されていない。なお、いくつかの腫瘍に関する報告はあるが、その発生頻度は対照群の範囲内のものであった。</p>
<p>[亜慢性毒性] ・経口及び経皮ばく露による刺激性 -ラットに経口投与した亜慢性試験で胃腸における刺激性が 10 mg/kg/day（試験における最低用量）でみられ、その他の全身影響はない。 -ラットに 90 日間経皮ばく露した試験で、全用量（100、300、1000 mg/kg/day）にて皮膚刺激性及び組織学的変化がみられ、全身毒性は限度濃度においてのみ報告されている。胃腸の刺激性/組織学的変化は 100 mg/kg/day でもみられており、身繕い（grooming）によるものの可能性があるとされている。</p>	<p>—</p>
<p>[慢性毒性] データなし</p>	<p>—</p>
<p>[代謝/体内薬物動態] 反復投与による代謝及び体内動態試験の結果、BIT ばく露に関連した代謝物は親化合物よりも長く体内に留まる可能性があり、肝臓、腎臓及び甲状腺に蓄積する可能性が示されている</p>	<p>—</p>

付属資料 I-5 食品に係る分野における(Q)SAR 利用などに関するガイダンスの概要

文書名 (英語タイトル)	概要(文書を構成する主な内容)	(Q)SAR 等の利用	利用できる際の要件又は根拠	引用文献
<b>食品の安全性評価全体</b>				
食品及び飼料に適用できる遺伝毒性試験戦略に関する科学的意見 (Scientific Opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment)	食品の安全性評価のための遺伝毒性試験戦略として、主に以下の内容で構成される； <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝毒性試験の目的と関係性</li> <li>・ 遺伝毒性試験の主要な問題のレビュー</li> <li>・ 基本試験バッテリーのための考慮</li> <li>・ 食品/餌(feed)に存在する物質を試験する際の他の問題 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ データの解釈</li> <li>・ 近年及び将来的な開発</li> <li>・ 結論/提案</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ データ解釈の際に利用する情報として、(Q)SAR のデータが挙げられており、遺伝毒性及び発がん性を予測できるソフトウェアツールとして DEREK (ルールベース)、MultiCASE (統計ベース)、Toxtree (ハイブリッド)、OECD QSAR Toolbox (ハイブリッド)が紹介されている。</li> <li>・ 遺伝毒性の予測において(Q)SAR アプローチだけの利用は現時点では正当化できないが、入手できるデータがないあるいは限られている場合には、全ての入手可能な情報源からの情報 (例：read-across、実測値) を含んだ WoE アプローチが有用であるとされている。</li> <li>・ 基本試験バッテリーの結果のフォローアップに関する推奨事項として、<i>in vivo</i> 試験を行う前に <i>in vitro</i> データだけでなく、構造アラートや構造的に関連性のある物質からの read-across から有用な情報が得られる可能性があるとしてされている。</li> <li>・ データの解釈において、構造アラートや read-across の情報を含んだ WoE を推奨している。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 利用できる要件等の記載はない</li> <li>・ (Q)SAR 利用をする根拠として記載されているわけではないが、変異原性や培養細胞における細胞遺伝学に関する試験よりもバクテリアの変異原性を良好な性能で予測していることが説明されている (JRC, 2010 で評価した結果も引用)。</li> </ul>	EFSA Scientific Committee (2011)
<b>食品添加物</b>				
食品添加物評価の提出のためのガイダンス (Guidance for submission for food additive evaluations)	新規食品添加物の認可申請、既に認可された食品添加物に係る変更のためのデータ要求に関するガイダンスであり、主に以下の内容で構成される； <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ケミストリーとその仕様</li> <li>・ 既存の認可と評価</li> <li>・ 提案される用途及びばく露評価</li> <li>・ 毒性試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>- リスクに対するデータ要求のバランスが取れる 3 つの段階による段階的評価 (tiered approach) を採用。Tier-1 で最低限のデータを取得し、段階的に、Tier-2、Tier-3 へと進む。</li> </ul> </li> <li>・ リスク評価パラダイム</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 申請者に対して、申請用データの試験デザインの際、SAR の情報も考慮することを助言</li> <li>・ 遺伝毒性：いかなる試験を実施する際にも考慮することが重要な情報のひとつとして、SAR や構造的に関連性のある物質からの read-across の情報が挙げられており、結果の解釈や <i>in vivo</i> 試験選択の際にも重要とされている。</li> <li>・ 具体的に記載されていた活用段階として、まず、Tier-1 で Ames 試験及び <i>in vitro</i> 小核試験を要求され、Tier-2 で用いる情報のひとつとして、構造アラートや構造的に関連性のある物質からの read-across の情報が有用とされている。</li> </ul>	記載なし	EFSA ANS Panel (2012)
委員会規則第 257/2010 号に基づく食品添加物の再評価のリスク評価の概念的枠組みに関する意見 (Statement on a conceptual framework for the risk assessment of certain food additives re-evaluated under Commission Regulation (EU) No 257/2010)	主に以下の内容で構成される； <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 定義</li> <li>・ 特異的な考慮</li> <li>・ 提案する概念的フレームワークの背景</li> <li>・ 結論</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本質的な毒性の程度について決定をする際考慮する要素のひとつとして、構造アラートの有無、可能な場合には構造的に関連性のある物質からの read-across が挙げられている。</li> </ul>	記載なし	EFSA ANS Panel (2014b)

文書名 (英語タイトル)	概要(文書を構成する主な内容)	(Q)SAR 等の利用	利用できる際の要件又は根拠	引用文献
<b>香料</b>				
香料のリスク評価のために必要なデータに関するガイダンス (Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings)	香料のリスク評価に必要なデータ及び評価の方法に関するガイダンスであり、主に以下の内容で構成される； ・ PartA：新規等の香料のリスク評価に必要なデータ ・ PartB：欧州理事会規則第 1334/2008 号による評価承認が必要な香料のリスク評価に必要なデータ	<b>PartA：</b> ・ 段階的アプローチによる評価が行われるが、この際に SAR が考慮される情報のひとつに挙げられている。 ・ 評価に際して、物質は構造及び代謝から Cramer ルールによる構造クラス I～III に分類される。 ・ また、評価対象の物質 (candidate substance) と構造的に関連した物質 (Supporting substance) の情報を考慮する。	記載なし	EFSA CEF Panel (2010)
<b>農薬</b>				
(定量的)構造活性相関ガイダンス文書 (Quantitative) Structure Activity Relationship [(Q)SAR] Guidance Document)	米国及びカナダにおける農薬有効成分の代謝物及び分解物を評価するための (Q)SAR のガイダンス文書であり、主に以下の内容で構成される； ・ 各国行政における (Q)SAR 利用 ・ (Q)SAR の概要及び (Q)SAR 開発に係る重要事項 ・ リスク評価のための問題形成と (Q)SAR の関係性 ・ (Q)SAR 予測の妥当性評価 ・ 複数の予測情報の結合 ・ ハザード評価における (Q)SAR 予測の統合 ・ 結論、及び (Q)SAR と農薬の将来像	・ 評価のための問題形成を行った上で、(Q)SAR 利用の適切さを判断し、右の内容に基づき、(Q)SAR 結果を受入れる。 ・ なお、どのような基準で (Q)SAR の結果を受入れるかについては、その利用目的 (データギャップの穴埋め、試験要求等) によって異なる。(※利用目的ごとにどのような基準があればよいかについては言及されていない。) ・ (Q)SAR 結果の利用に際しては専門家の意見が必須とされている。	・ OECD QSAR 検証原則に基づく科学的妥当性、適用性、信頼性、予測対象エンドポイントとの関連性から妥当性を評価する。	NAFTA (2012)
データ要求のための指針 (Guiding Principles for Data Requirements)	米国の農薬登録の際の評価におけるデータ要求のための原則が述べられている文書であり、主に以下の内容で構成される； ・ 問題形成 (Problem formulation)/リスク管理のための原則 ・ リスク評価のための原則	データ要求をするか、しないかを判断する際には WoE による判断が必要であり、WoE を行う際の判断材料のひとつとして、農薬間での「橋渡し (Bridging)」やケミカルカテゴリー、read-across、(Q)SAR が挙げられている	NAFTA (2012) が参照されている	US-EPA (2013)
<b>その他</b>				
人が摂取する動物由来の食品の微生物の表面汚染除去のための物質の安全性及び有効性評価データ提出に関する AFC/BIOHAZ 共同の改定ガイダンス文書 (Guidance on Revision of the joint AFC/BIOHAZ guidance document on the submission of data for the evaluation of the safety and efficacy of substances for the removal of microbial surface contamination of foods of animal origin intended for human consumption)	食品衛生に関する規則 (EC 853/2004) における認可を目的とした、動物由来の食品の微生物による表面汚染を除去する物質の有効性評価のためのデータ提出に関するガイダンスであり、主に以下の内容で構成される； ・ 申請の提出方法等 ・ 申請に必要な情報 - 製造等の技術情報 - 消費者へのばく露評価 - 毒性及び生態毒性データ - 有効性評価に必要な情報 - バイオサイドに対する後天的な感受性の低下や治療的抗菌薬に対する抵抗性の出現の可能性を評価に必要な情報 環境への毒性学的な影響の評価に必要な情報	「環境に与える毒性学的な影響の評価に必要な情報」として、上市前に排水放出による環境への影響の評価を行う際に必要な試験データとして、read-across や他の方法で特定の分類学的なグループで感受性が高いことを明確に示すことができれば、試験はその高感受性グループに限定できる。	記載なし	EFSA BIOHAZ Panel (2010)

文書名 (英語タイトル)	概要(文書を構成する主な内容)	(Q)SAR 等の利用	利用できる際の要件又は根拠	引用文献
<p>食物連鎖における新規の化学物質リスクの特定のための系統的手順 (A systematic procedure for the identification of emerging chemical risks in the food and feed chain)</p>	<p>主に以下の内容で構成される；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな化学物質の課題及びリスクを特定する全体的な手順</li> <li>・(I)国際的に製造されている化学物質及び(II)国際的には製造されていない化学物質及び天然由来物質に関する手順の適用</li> <li>・パイロットプロジェクトを通じた提案手順の試行及び更なる改善</li> <li>・結論/推奨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・欧州規則第 178/2002 に基づく食品及び食事連鎖 (food and feed chain) における新規の化学物質リスクの特定のために、試験が実施されていない物質の毒性等 (環境中運命、生態毒性及び毒性) の予測に利用</li> <li>・ <i>in silico</i> ツールを用いた枠組みでは、ステップ-1 として既存情報の収集した後、ステップ-2a としてグルーピング及び read-across (ツールの例； OECD QSAR Toolbox にある SAR、Toxmatch 及び Toxtree)、ステップ-2b として(Q)SAR 予測 (ツール例； OECD QSAR Toolbox、Leadscope,MultiCASE)、ステップ-3 として代謝物予測/PBPK 予測 (ツール例； METEOR、MultiCASE、PK Bugs、PK-Sim、Barkley-Madonna) が挙げられている。</li> <li>・ 1 つ以上の(Q)SAR の予測結果に加え、read-across 等の情報を加味する WoE アプローチを用いることで <i>in silico</i> 評価の信頼性が向上するとされている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ステップ-2b で(Q)SAR 予測では適用範囲内での予測が挙げられている</li> </ul>	<p>EFSA (2014b)</p>

付属資料 I-6 利用可能性が考えられる(Q)SAR ソフトウェア/モデルの一覧

JRC (2010) 及び OECD (2014a) の情報を改変

(アルファベット順)

名称／開発者	有償/無償／Web サイト	概要	方法論／コメント	引用
ACD/Tox Suite ／ACDLabs and Pharma Algorithms	有償ツール (無償の Web 版もある)  製品説明: <a href="http://www.acdlabs.com/products/admet/tox/">http://www.acdlabs.com/products/admet/tox/</a> Free web application: <a href="http://www.pharma-algorithms.com/webboxes/">http://www.pharma-algorithms.com/webboxes/</a>	ACD/Tox Suite (以前は ToxBboxes と呼ばれていた) は遺伝毒性、ER への結合性、刺激性、げっ歯類 LC50 値、臓器特異的な健康影響、hERG 阻害等を予測する。 予測は信頼区間及び確率で示され、分子のどの部分が毒性に寄与しているかの情報が得られる。また、トレーニングセットから類似物質を見つける機能もある。	統計 (ニューラルネットワーク)  簡単に使用できるが、アルゴリズムに透明性がない。	JRC (2010)
ADMET Predictor ／Simulations Plus	有償ツール <a href="http://www.simulations-plus.com">http://www.simulations-plus.com</a>	吸収、分布、代謝、排泄及び毒性の予測が可能。また、ユーザーのデータを用いて新たなモデルを構築することも可能。	統計	JRC (2010)
BioEpisteme ／Prous Institute	有償ツール <a href="http://www.prousresearch.com/">http://www.prousresearch.com/</a>	主に医薬品の研究に用いられるツールで、モデル構築と予測を行うモジュールがある。	統計  研究用ツール	JRC (2010)
Derek ／Lhasa Ltd	有償ツール <a href="http://www.lhasalimited.org">http://www.lhasalimited.org</a>	SAR (構造アラート) に基づくシステムであり、参照文献、構造アラートのある物質の例等を提供する。DEREK に含まれるルールは物質クラスの作用機序に関係する仮説、あるいは、観察された経験的な関係性に基づくものである。 DEREK は代謝予測ソフトウェア METEOR (Lhasa 社) との組合せることで、代謝物及び代謝物の毒性予測も行える。	知識ベース  透明性がある	JRC (2010)
EPI Suite ／US EPA	無償ツール <a href="http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm">http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm</a>	EPI (Estimation Programs Interface) Suite は、US-EPA が Syracuse Research Corporation (SRC) と共同で開発した物理化学的性状、環境中運命を推定できる無償プログラム。 既に、既存化学物質や新規化学物質評価をサポートするために、行政や業界団体で広く利用されている。	統計  非専門家向き	JRC (2010)
HazardExpert ／CompuDrug Ltd	有償ツール <a href="http://www.compudrug.com">http://www.compudrug.com</a>	Pallas suite のモジュールのひとつで毒性に係るパラメータに基づき有機化合物の毒性を予測する。また、生物学的利用能に係る指標 (logP 及び pKa) の計算も行う。 発がん性、変異原性、催奇形性、膜刺激性、免疫毒性及び神経毒性等の予測を行う。また、MetabolExpert を用いることで代謝物の毒性予測も行える。	知識ベース	JRC (2010)

名称／開発者	有償/無償／Web サイト	概要	方法論／コメント	引用
HESS ／METI/NEDO プロジェクト (構造活性相関手 法による有害性 評価手法開発)	無償ツール <a href="http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html">http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html</a>	日本の NEDO/経済産業省のプロジェクトで構築された、反復投与毒性の read-across 等による予測をサポートするツールであり、Toolbox のプラットフォームを用いている。また、反復投与毒性試験で得られた詳細な結果 (血液生化学的検査、病理組織学的検査等の結果) を収載した HESS DB もある。なお、HESS は Toolbox にも収載されている。	特別な専門性が必要	OECD (2014a)
Lazar ／ <i>In silico</i> Toxicology (Freiburg university)	無償ツール <a href="http://lazar.in.silico.de">http://lazar.in.silico.de</a>	欧州の OpenTox プロジェクトで作成しているツールで、変異原性、ヒトにおける肝毒性、げっ歯類/ハムスターにおける発がん性、ヒトへの最大推奨 1 日容量 (MRDD) の予測が可能。 Lazar では自動的に適用範囲を推定し、各予測におけるコンフィデンス指標を提供してくれる。	統計  非専門家向き	JRC (2010)
Leadscope® Model Applier ／Leadscope, Inc.	有償ツール <a href="https://www.leadscope.com/model_appliers/">https://www.leadscope.com/model_appliers/</a>	遺伝毒性、げっ歯類の発がん性、生殖毒性、発達毒性、神経毒性等の予測が行える。	統計及び知識ベースに基づくハイブリッド	JRC (2010), OECD (2014a)
MDL QSAR	有償ツール <a href="http://www.symyx.com/">http://www.symyx.com/</a>	主に研究用途で用いられるツールで、モデル構築が行える。また、げっ歯類の発がん性の予測も可能。	統計  研究用ツール	JRC (2010)
Molcode Toolbox ／Molcode Ltd, Estonia	有償ツール <a href="http://molcode.com/">http://molcode.com/</a>	毒性及び ADEM の予測が可能。 モデルの QMRF として、JRC の QSAR モデルデータベースに掲載されており、使用した実験データや文献情報も公開されている。	統計 簡単に使用できる アルゴリズム及び 使用されているデ ータには透明性が ある	JRC (2010)
MultiCASE ／MultiCASE Inc	有償ツール <a href="http://www.multicase.com">http://www.multicase.com</a>	MultiCASE (あるいはバージョン等によって CASEUltra、MCASE、MC4PC 等と呼ばれる) は、フラグメントに基づく技術を用い、階層的な統計解析に基づきモデルが構築されている。発がん性、変異原性、催奇形性、刺激性、発達毒性及び急性毒性等の予測が可能。	統計	JRC (2010)
OASIS TIMES ／LMC, Bourgas University, Bulgaria	有償ツール <a href="http://www.oasis-lmc.org">http://www.oasis-lmc.org</a>	ブルガス大学が代謝予測と QSAR モデルの組合せにより開発したツールで、生体内変化や非生物学的な反応に基づき、尤もらしい代謝マップを作成する。急性毒性、受容体結合性 (エストロゲン、アンドロゲン、アリルイソカーボン受容体)、変異原性、染色体異常の予測が行える。	統計及び知識ベースに基づくハイブリッド	JRC (2010)

名称／開発者	有償/無償／Web サイト	概要	方法論／コメント	引用
OECD QSAR Application Toolbox ／OECD 等	無償ツール <a href="http://www.oecd.org">http://www.oecd.org</a>	物質がもつ反応性等に関する幅広いプロファイリング等に基づき、類似の特性がある物質のグルーピングを行い、read-across、傾向分析あるいはグループ内の物質から構築したローカル QSAR による予測ができる。このツールには、幅広いデータベースからの実験データも含まれている。	特別な専門性が必要	JRC (2010) OECD (2014a)
OncoLogic® ／US EPA	無償ツール <a href="http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/oncologic.htm">http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/oncologic.htm</a>	US EPA が LogiChem 社と共同で開発した、発がんの可能性を評価するための専門家システム。SAR のルール及び既知のメカニズムや疫学研究を取り入れて予測を行う。繊維、金属、ポリマー及び有機物質の評価が行える。	知識ベース  化学の知識が殆どないユーザーも利用できる。 透明性のある予測ができる	JRC (2010)
SARAH ／Lhasa Ltd	有償ツール <a href="http://www.lhasalimited.org/products/sarah-nexus.htm">http://www.lhasalimited.org/products/sarah-nexus.htm</a>	ICH-M7 に対応して開発されたツールで変異原性の予測を行う統計ベースのモデル。トレーニングデータセット内の類似構造及びその実験結果等、予測の妥当性を判断する材料が多く提供される。	統計	—
T.E.S.T ／US-EPA	無償ツール <a href="http://www.epa.gov/nrmrl/std/qsar/qsar.html#TEST">http://www.epa.gov/nrmrl/std/qsar/qsar.html#TEST</a>	ラットの LD <sub>50</sub> 及び Ames 変異原性を予測するグローバルモデルが提供されている。	—	OECD (2014a)
TOPKAT ／Accelrys Inc	有償ツール <a href="http://www.accelrys.com">http://www.accelrys.com</a>	変異原性、発達毒性、げっ歯類の発がん性、ラットの経口 LD <sub>50</sub> 、ラットの慢性 LOAEL、ラットの最大耐量 (MTD) 等の予測が行える。QSAR は、2次元構造に基づく記述子を用いた回帰分析あるいは判別分析により構築されている。また、予測の信頼性を推定する方法として独自の Optimal Predictive Space (OPS) 検証法を採用しており、適用範囲内の予測か否かの情報を提供する。	統計  アルゴリズムに透明性がない	JRC (2010) OECD (2014a)
ToxAlert ／CompuDrug Ltd	有償ツール	Pallas suite のモジュールのひとつであり、HazardExpert に利用されていた知識ベースの改良版等に基づき予測を行う。	知識ベース	JRC (2010)
Toxtree ／EC-JRC	無償ツール <a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools</a>	JRC が中心となって開発した Toxtree は、物質をカテゴリーに分類し、決定木アプローチを用いて多様な毒性の予測を行う。予測エンドポイントには、全身毒性 (Cramer スキーム及び拡張 Cramer スキ	統計及び知識ベースに基づくハイブリッド	JRC (2010) ; OECD

名称／開発者	有償/無償／Web サイト	概要	方法論／コメント	引用
		ームに基づく)、変異原性、発がん性が含まれる。OECD Toolbox にも含まれている。  眼刺激性はBFRルールベース (構造アラート) に従い分類を行う。  皮膚感作性はSMARTSアラートを用いる。  遺伝毒性はBenigni-Bossaルールベース及び <i>in vivo</i> 小核試験に基づくToxMic-ISS plug-inに基づく	非専門家向き	(2014a)
Toxmatch ／EC-JRC	無償ツール <a href="http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools">http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools</a>	生殖毒性の予測を行うためのカテゴリー作成やread-across評価のサポートを行うツール。Read-acrossによる予測も可能。	統計 構造類似性解析を行うケミカルグループリングや read-across のサポートツール 特別な専門性が必要	JRC (2010)
VEGA; Caesar model ／Caesar project	無償ツール <a href="http://www.caesar-project.eu">http://www.caesar-project.eu</a>	欧州の CAESAR プロジェクトで開発された統計ベースのモデルで、Web 上で利用できる。 変異原性 (Ames)、発がん性、発達毒性、皮膚感作性及び濃縮係数の予測が可能で、現在 VEGA のプラットフォームで運用されている。	統計  非専門家向き	JRC (2010) OECD (2014a)
VirtualToxLab	有償ツール <a href="http://www.biograf.ch">http://www.biograf.ch</a>	内分泌かく乱の可能性を推定するツールで、アリルヒド <sup>o</sup> カーボン受容体 (AhR)、エストロゲン受容体 $\alpha/\beta$ (ER $\alpha/\beta$ )、アンドロゲン受容体 (AR)、甲状腺ホルモン受容体 $\alpha/\beta$ (TR $\alpha/\beta$ )、グルココルチコイド受容体、肝臓X受容体 (LXR)、ミネ <sup>o</sup> ルコルチコイド受容体 (MR) 及びペ <sup>o</sup> ルキゾ <sup>o</sup> ーム増殖活性受容体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) との相互作用を定量的に予測する。またCYP450 3A4や2A13との相互作用も考慮する。このツールは多次元QSARと自動ドッキングの組合せに基づくものである。	特別な専門性が必要	JRC (2010)

付属資料 I.- 7 利用可能性が考えられる(Q)SAR 等のソフトウェア及びヒト健康影響に係る予測対象エンドポイント

(アルファベット順)

名称 (提供元)	急性毒性	刺激性	感作性	慢性経口 毒性	肝毒性	腎毒性	生殖/ 発生毒性	遺伝毒性	発がん性	その他	引用
ACD/Tox Suite	● LD <sub>50</sub>	●		● 臓器特異的 毒性				●		● 内分泌 (ER),hERG 等	JRC (2010)
ADMET Predictor				● ヒト MTD	●			●	●	● 内分泌	JRC (2010)
BioEpisteme					●	●			●		JRC (2010)
Derek 現、DEREK Nexus		● 眼	● 皮膚/呼 吸器	●	●	●	● 催奇形性 生殖/発 生毒性	● 変異原性, 染色体異 常, DNA 損傷等	●	● 免疫毒性/神経 毒性/内分泌	JRC (2010) OECD (2014a)
HazardExpert		● 膜					● 催奇形性	●	●	● 免疫毒性/神経 毒性	JRC (2010)
HESS				●							OECD (2014a)
Lazar				● ヒト MTD	●			●	●		JRC (2010)
Leadscope Model Applier					●	●	● 発達毒性	●	●	● 神経毒性	JRC (2010) OECD (2014a)
MDL QSAR	●			● ヒト MTD	●	●		●	●		JRC (2010)
MolCode				●				●	●	● 内分泌/細胞毒 性	JRC (2010)
MultiCASE	●		●	●	●	●	● 催奇形性 含む	●	●	● 内分泌/細胞毒 性等	JRC (2010)

名称 (提供元)	急性毒性	刺激性	感作性	慢性経口 毒性	肝毒性	腎毒性	生殖/ 発生毒性	遺伝毒性	発がん性	その他	引用
OASIS-TIMES	●		●				●	● Ames/ <i>in vitro</i> 染色 体異常、 <i>in vivo</i> 肝臓 遺伝毒 性、 <i>in vivo</i> 小核試験		● 内分泌	JRC (2010) OECD (2014a)
OECD QSAR Toolbox	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	JRC (2010) OECD (2014a)
OncoLogic									●		JRC (2010)
Pallas Suite including ToxAlert, Cytotoxicity								●	●	● 神経毒性/ 細胞毒性	JRC (2010)
TerraQSAR	●									● 内分泌	JRC (2010)
T.E.S.T	● LD <sub>50</sub>							● Ames			OECD (2014a)
TOPKAT	● 吸入 LC50 Rat 経口 LD <sub>50</sub>	● 眼/皮膚	● GMPT	● ラット経 口 LOAEL MTD			● 発達毒性	● Ames	●		JRC (2010) OECD (2014a)
Toxtree		● 眼	●	● ヒト MTD				●	●		JRC (2010) OECD (2014a)
VEGA (Caeser model 含む)			●				● 発達毒性	● Ames	●		JRC (2010) OECD (2014a)
VirtualToxLab										● 内分泌	JRC (2010)

付属資料 I.- 8 利用可能性が考えられるデータベース

(アルファベット順)

名称 (URL)	概要	急性 毒性	刺激性	感差性	反復 投与	生殖/発 生毒性	遺伝 毒性	発がん 性	引用
Acutoxbase <a href="https://acubase.amwaw.edu.pl">https://acubase.amwaw.edu.pl</a>	EU の FP6 プロジェクトである‘A-Cute-Tox’で開発されたデータベース (※現在はプロジェクト関係者に限定されている。)。97 の参照物質について、以下のデータが入手できる (医薬品 52%、工業化学物質 31%、農薬 12%、その他 5%)。 <ul style="list-style-type: none"> <li>約 100 の <i>in vitro</i> アッセイ (急性細胞毒性、代謝が介在した毒性、バイオキネティクス及び臓器特異的毒性)</li> <li>2200 を超える多様な投与経路 (経口、静脈内投与等) からのげっ歯類及び他の動物 (例；モルモットやイヌ) の LD<sub>50</sub> 値</li> <li>86 物質について、ヒトにおける中毒事例等も含まれる。</li> </ul>	●							JRC (2010)
Benchmark Data Set for <i>In silico</i> Prediction of Ames Mutagenicity <a href="http://doc.ml.tu-berlin.de/toxbenchmark/">http://doc.ml.tu-berlin.de/toxbenchmark/</a>	SDF ファイルで無償でダウンロード可能であり、6500 超の物質の Ames 変異原性のデータセットが含まれる。						● Ames		JRC (2010)
CEBS <a href="http://cebs.niehs.nih.gov/">http://cebs.niehs.nih.gov/</a>	米国 NIEHS が整備したデータベースインターネット上から無償で利用可能であり、 <i>in vivo</i> 試験結果及び数としては少ないがラットに対して肝毒性がある物質の急性用量のデータがある。	●							JRC (2010)
CPDB (Carcinogenic Potency Database) <a href="http://potency.berkeley.edu/cpdb.html">http://potency.berkeley.edu/cpdb.html</a>	1500 超の物質について、慢性、長期の発がん性試験野結果が含まれている。				●			●	JRC (2010)
ChemIDplus <a href="http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/">http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/</a>	インターネット上から無償で利用可能であり、構造検索も可能である。HSDB を含む TOXNET® から抽出した 139,000 超の毒性	●							JRC (2010)

名称 (URL)	概要	急性毒性	刺激性	感差性	反復投与	生殖/発生毒性	遺伝毒性	発がん性	引用
	データが収載されている。ラットについては13,000超、マウスについては28,000超の経口LD <sub>50</sub> が含まれている。								
DSSTox (Distributed Structure-searchable Toxicity) database <a href="http://www.epa.gov/ncct/dsstox">www.epa.gov/ncct/dsstox</a>	ダウンロード可能で、構造検索ができ、毒性データのある化学構造ファイルを提供する。遺伝毒性以外の情報も含まれている。						●		JRC (2010)
Danish QSAR database EPA site: <a href="http://qsar.food.dtu.dk/">http://qsar.food.dtu.dk/</a>	約200の(Q)SARからの予測結果を収載したデータベースで約600,000物質が登録されている。	●	●	●	●	●	●	●	JRC (2010)
eChemPortal <a href="http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&amp;request_locale=en">http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&amp;request_locale=en</a>	OECDを中心に世界の安全性評価に関わる機関が寄与して構築されている化学物質の毒性等の情報の検索サイト。	●	●	●	●	●	●	●	—
Fraunhofer <a href="http://www.fraunhoferrepose.de/">http://www.fraunhoferrepose.de/</a>	反復投与毒性のデータベースであり、OECD Toolboxにも収載されている。				●				OECD (2014a)
GAP (Genetic Activity Profile) <a href="http://www.ils-inc.com">http://www.ils-inc.com</a>	IARCモノグラフの1~50巻に含まれる約300物質のデータ及び、Superfund Priority Substancesに特定された115物質のデータが含まれる。						●	●	JRC (2010)
HESS Databae <a href="http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html">http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html</a>	500超の物質の反復投与毒性試験の結果の詳細(血液生化学検査、病理組織学的検査の結果等)が収載されている。				●				OECD (2014a)
Information on Chemicals <a href="http://echa.europa.eu/information-on-chemicals">http://echa.europa.eu/information-on-chemicals</a>	REACH規則に基づき登録された情報がECHAのウェブサイトで公表されている。	●	●	●	●	●	●	●	JRC (2010)
IARCウェブサイト <a href="http://monographs.iarc.fr/index.php">http://monographs.iarc.fr/index.php</a>	900物質以上の科学的総説及び400以上の既知の発がん(可能性)のある物質が含まれる。						●	●	JRC (2010)

名称 (URL)	概要	急性 毒性	刺激性	感差性	反復 投与	生殖/発 生毒性	遺伝 毒性	発がん 性	引用
ISSCAN (Istituto superiore di Sanità database) <a href="http://www.iss.it/">http://www.iss.it/</a>	1150 以上の長期発がん性試験及び変異原性のデータが含まれる。						●	●	JRC (2010)
JECDB (Japan Existing Chemical Data Base; 既存化学物質毒性データベース) <a href="http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp">http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp</a>	400 以上の HPV 物質のデータ (Ames、染色体異常あるいは小核)	●			●	●	●		JRC (2010)
Munro dataset	非発がんの慢性毒性の NOEL のデータセットであり、Munro et al (1996) をベースに、EFSA の External Scientific Report の添付として化学構造入りの圧縮ファイルが公表されている <sup>32</sup> 。				●				JRC (2010)
NTP database <a href="http://ntp.niehs.nih.gov">http://ntp.niehs.nih.gov</a>	NTP で実施された 500 以上の発がん性試験の結果や 2000 以上の遺伝毒性の試験結果が含まれる。				●		●	●	JRC (2010)
OCHEM <a href="https://ochem.eu/home/show.do">https://ochem.eu/home/show.do</a>	QSAR モデル作成に必要な各種生理活性や物理化学的性状等のデータベースがある。	●	●	●	●	●	●	●	JRC (2010)
OECD QSAR Toolbox	各国から提供された様々な毒性データを含む。	●	●	●	●	●	●	●	—
RTECS <a href="http://accelrys.com/products/collaborative-science/databases/bioactivity-databases/">http://accelrys.com/products/collaborative-science/databases/bioactivity-databases/</a> 又は <a href="http://www.leadscope.com/databases/">http://www.leadscope.com/databases/</a>	市販データベースであり、約 7000 物質 (有機 (4000 物質)、無機及び混合物) のラットの経口急性毒性値 (LD <sub>50</sub> ) 及び吸入急性毒性値 (LC <sub>50</sub> ) 文献が含まれる。	●							JRC (2010)

<sup>32</sup> <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/159e>

名称 (URL)	概要	急性 毒性	刺激性	感差性	反復 投与	生殖/発 生毒性	遺伝 毒性	発がん 性	引用
RepDose database <a href="http://www.fraunhofer-repdose.de/">http://www.fraunhofer-repdose.de/</a>	Fraunhofer Institute が開発したデータベースで無償でオンライン検索が可能である。655 の工業化学物質に関する亜急性から慢性の NOEL 及び LOAEL (ラット、マウス及びイヌの文献値) を含む。				●				JRC (2010)
TOXNET <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/">http://toxnet.nlm.nih.gov/</a>	米国 NLM (National Library of Medicine) のデータベースで、CCRIS (Chemical Carcinogenesis Research Information System) には 8,000 超の物質の発がん性、変異原性、腫瘍プロモーション試験、腫瘍抑制試験の結果が収載されている。また、GENE-TOX には 3000 超の物質について文献情報のピアレビューが行われた変異原性の結果が主催されている。また、TOXNET に含まれる他のデータベースには他のエンドポイントの情報もある。	●	●	●	●	●	●	●	JRC (2010)
ToxRefDB (Toxicity Reference Database) <a href="http://www.epa.gov/ncct/toxrefdb/">http://www.epa.gov/ncct/toxrefdb/</a>	470 超の物質の亜慢性、慢性、発がん性、発達及び生殖試験野結果が収載されている。				●	●		●	JRC (2010)
ZEBET <a href="http://www.dimdi.de">http://www.dimdi.de</a>	RTECS から抽出したラット及びマウスの LD <sub>50</sub> 値及び文献値から収集した 347 物質の細胞毒性データ (IC <sub>50</sub> ) が、BfR によって収載されている。	●							JRC (2010)

## 付属資料 I.- 9 (Q)SAR/read-across 等に関する用語集

下記用語集は、NAFTA (2012)、OECD (2007) 及び OECD (2013) に基づくものである。

(アルファベット順)

用語	用語説明
Adverse Outcome Pathway (AOP)	リスク評価に関連し、「分子が直接的な起因となる反応」と「有機体の生物学的レベルにおける有害転帰」との関連についての既存の知見を表す概念(NAFTA, 2012)。
Algorithm アルゴリズム	特定のタスクを実行するための一連の命令。一般に数学の方程式又はコンピューターコードの形をとる(NAFTA, 2012)。
Analogue アナログ(類似物質)	ある化合物と構造・特性が類似しているものの、ひとつ又は複数の原子又は官能基を異にする化合物(NAFTA, 2012)。
Applicability Domain/ Domain of Applicability 適用範囲	<p>(Q)SARモデルの適用範囲はある信頼性を持ってモデルが予測を行うことができる応答と化学構造の空間/範囲 (space) である。</p> <p>(Q)SARの適用は、信頼性のある予測を行うモデルにおける多次元空間/範囲 (space) における理論的な領域として考えられる。このように、適用範囲に関する情報は、モデルの利用者が新たな物質についての予測について信頼できるか否かを判断する助けとなる。トレーニングセットにおける物質の性質及びモデル開発に用いた手法に領域は依存する。適用範囲を定義する方法の開発や評価はQSAR研究における重要な分野となっている (OECD, 2007)。</p> <p>(Q)SARモデルの適用範囲とは、当該のモデルが定められた信頼性にもとづいて予測を行う化学構造と応答空間のことである。モデルが信頼性の高い予測を行う多次元空間中の理論的空間とも言える。トレーニングセットの化学物質の性質とモデルの作成方法に左右されるが、新規化学物質に関する予測の信頼性を判断する根拠ともなる(NAFTA, 2012)。</p>
Chemical category ケミカルカテゴリー	<p>物理化学的及びヒトの健康及び／又は環境毒性学的特性及び／又は環境運命特性が類似する、あるいは構造的類似性 (又はその他の類似の特徴) の結果として規則的パターンを取る可能性のある化学物質グループ (OECD, 2007)。</p> <p>構造的な類似性により、物理化学的・生態毒性的特性と健康への影響が類似する化学物質のグループ(NAFTA, 2012)。</p>

用語	用語説明
<p>Congeneric series 同族体</p>	<p>共通の親構造 (parent structure) (例 ; 脂肪族アルコール)、同じ作用機序、及び律速段階に従った、ひとつあるいはそれ以上の物質グループ (OECD, 2007)。</p> <p>共通のサブストラクチャーを持つものの (脂肪族アルコール等)、置換基の配列を異にする化学物質のグループ。ポリ塩化ビフェニル類は同族体とされている (NAFTA, 2012)。</p>
<p>Computational toxicology 計算毒性学</p>	<p>毒性学分野の予測力を高めるためにモデリング及び計算科学により分子生物学及び化学における進歩を融合させている研究領域 (Kavlock et al., 2008 cited in OECD (2013))。</p> <p>データ要件の (環境保護庁の) 政府機関の優先順位付け及び化学物質のリスク評価を向上させるための分子生物学による現代のコンピュータ処理及び情報技術の統合 (米国 EPA, 2003 cited in OECD (2013))。</p> <p>化学、生物学、薬理学、及び毒性学にまたがる学問分野。これは研究活動の比較的新しい領域であり、学界及び産業における異なる分野からの科学者の注目に値する。毒性影響を予測する正確なモデルの開発はこれら全ての学問分野を含む協同の取り組みを通してのみ達成できる (Nigsch et al., 2009 cited in OECD (2013))。</p>
<p>Cross-validation 相互検証</p>	<p>QSAR の予測性能を評価するための統計的手法。トレーニングセットから当該の化学物質の異なる部分を排除し、残りの化学物質について QSAR を作り、その QSAR により、排除された化学物質の作用を予測する。この作業を何度も繰り返し、既知のデータと予測データとを比較することにより、多くの統計データが得られる (NAFTA, 2012)。</p>
<p>Dependent variable 従属変数</p>	<p>従属変数 (y) は、従属変数の予測に利用されるひとつあるいはそれ以上の独立変数 (x) で表される式でモデル化される変数である。</p> <p>Quantitative structure-property relationship (QSPR) 及びQSAR解析においては、従属変数は一般に物理化学的性状、毒性エンドポイント、生態毒性エンドポイントあるいは環境に係るパラメータとなる。</p> <p>QSARモデルにおける独立変数 (x) は、通常、分子記述子である (OECD, 2007)。</p>
<p>Endpoint</p>	<p>生物学的影響を示す単位 (LC50、EC50 等)。規制を目的に化学物質を評価する際は大量のエンドポイントが</p>

用語	用語説明
エンドポイント	使用される。致死性・発がん性・免疫応答・臓器毒性・発達毒性・生殖毒性等に関するものが含まれる。(Q)SAR 分析の場合、各毒性エンドポイントについてモデルを作成することが重要である(NAFTA, 2012)。
Expert system エキスパートシステム	<p>必ずしもコンピューター化されていなくても、ユーザーに化学物質の性質あるいは活性についての合理的な予測を与える全ての形式化したシステム (formalized system)。</p> <p>生物系における化学物質のひとつあるいはそれ以上の影響を示した実験データ (データベース) 及び/あるいはそのようなデータから導かれたルール (ルールベース) に基づき、化学物質の性質あるいは活性の予測を行う全てのエキスパートシステムは構築されている (OECD, 2007)。</p> <p>構造活性相関についての専門家の知見を利用した形式化システム (概してコンピューターベース)。一連のエキスパートルールにもとづいて知識ベースが適用され、特定の化学構造をもとに化学物質の生物学的作用が予測される (NAFTA, 2012)。</p>
External validation 外部検証	<p>外部検証とは、トレーニングセットに含まれる物質とは異なるように選定されるが、化学物質の構造であるが、同じ化学物質の範囲を代表しているテストセットを使った検証の実施である。</p> <p>トレーニングデータセットの物質を使って開発されたQSARモデルは、モデルの予測能を明らかにするためにテストセットの物質に適用される。</p> <p>多くのQSARの実践者は、外部検証を、モデルの適用範囲を十分にカバーするためには、十分な実験データが必要であり、思慮深くテスト構造を選定する、検証において最も厳しい形式であると考えている。理想的な検証過程では、外部検証の結果は内部検証により得られた結果の補足として利用される。しかし、実際には、外部検証を行う十分なデータはないかもしれない (OECD, 2007)。</p> <p>テストセットの対象となる化学構造がトレーニングセットの化学構造とは異なる検証作業。しかし、同一の化学的領域を代表していなければならない。トレーニングセットの化学物質をもとに作成された QSAR モデルがテストセットの化学物質に適用され、同モデルの予測性能が評価される(NAFTA, 2012)。</p>
Functional group 官能基	分子を構成する一部で、ある種の特性をその分子にもたらす (水酸基・アミノ基・ニトロ基等)。官能基の数が限られている場合、当該の化学物質の化学・物理・生物学的特性はそれらに依るところが大きい。その数が多い複雑な化合物になると、官能基間の単純な相互作用のみで化学的挙動を予測すること難しい (ひと

用語	用語説明
	つの官能基が大勢を占め、それによって特定の作用が発現する場合を除く) (NAFTA, 2012)。
Genetic algorithm 遺伝的アルゴリズム	記述子の最適な組み合わせを選択し、特定の特性を記述する統計的手法。生物の繁殖における「適者生存の原理」をモデルとしている (NAFTA, 2012)。
Integrated Approach to Testing and Assesmnt (IATA) 試験評価の統合戦略	対象となる要求試験を特定する、あるいは評価の結論を得るために、化学物質、生化学的試験、細胞系試験、計算予測法、ばく露研究や他の情報源に基づく既知見を統合するアプローチである。 IATA を活用することは従来の試験の改善、削減及び/あるいは大体に繋がる (NAFTA, 2012)。
Internal validation 内部検証	内部検証は、トレーニングセットの物質を適用したひとつあるいはそれ以上の統計的手法による検証の実施である。内部検証では、ひとつあるいはそれ以上の適合度、モデルパラメータの頑健性及び予測性の推定結果が得られる。 多くのQSAR実践者は、内部検証は不可欠であるが、統計的検証の側面からは十分ではなく、理想的には外部検証によって補完されるべきであると考えている (OECD, 2007)。
<i>in silico</i> インシリコ	コンピューター上又はコンピューターによるシミュレーションによって実行すること (NAFTA, 2012)。
Lipinski's rule of 5 リピンスキーの5つの法則	Christopher Lipinski による経験則。化学物質の特性をもとに、その物質が経口でヒトに対して有効な薬物となるかどうかの評価される。この法則によると、一般に経口で有効とされる薬物の場合、以下の基準の抵触は一項目以下である。1) 水素結合ドナー (供与体) が 5 個以下、2) 水素結合アクセプター (受容体) が 10 個以下、3) 分子量が 500 以下、4) オクタノール・水分配係数が 5 以下 (NAFTA, 2012)。
Mechanism of action (toxicity) 作用機構	がん等の健康エンドポイントの誘発における重要事象を分子レベルで詳細に記述したもの。作用形態によるものと比較すると、作用機構による事象の理解と記述はより詳細である。毒性の作用機構は AOP の重要な構成要素である (NAFTA, 2012)。
Mode of action (pesticide) 作用機序	農薬の作用形態とは、農薬が害虫を駆除・不活化・制御する際の特定の生化学的又は物理的効果を意味する (NAFTA, 2012)。
Mode of action (toxicity) 作用機序	重要事象・作用のこと。機能的・解剖学的変化をともなう「薬剤と細胞との相互作用」に始まり、その結果、がん等の健康エンドポイントが発生する。毒性の作用形態は AOP の重要な構成要素である (NAFTA, 2012)。
(Model) Performance:	(Q)SARモデルの性能は、適合度、頑健性及び定義された適用範囲における予測能である。

用語	用語説明
(モデルの) 性能	モデルの性能は統計的な検証技術を用いて証明される (OECD, 2007)。
(Molecular) Descriptor (分子) 記述子	分子記述子は、分子の特異的な性状を特徴づけ、QSARにおける独立変数として使用される分子の構造あるいは物理化学的性状、あるいは分子の一部である。 当該のエンドポイントと関連づけられる化学物質に特有の定量可能な物理・化学・構造的な特性。記述子には3つのカテゴリー (疎水性記述子・立体記述子・電子記述子) がある。立体記述子は分子の大きさや形状に関するものである。電子記述子は分子間相互作用 (水素結合や双極子力等) と関連しており、原子電荷等の量子力学的・量子化学的記述子が含まれる。疎水性記述子 (Log P 等) は化学物質が親水性 (水性) と疎水性 (脂溶性) に分かれる傾向と関連している (NAFTA, 2012)。
OECD QSAR Toolbox OECD QSAR ツールボックス	OECD QSAR ツールボックスは、政府・化学産業等のステークホルダーが、化学物質の有害危険性の評価に必要とされる (生態) 毒性データを補填するためのソフトウェアである。論理的なワークフローにより、様々な情報・ツールが取り入れられる。このワークフローで重要となるのが、化学物質のグループ分けである (NAFTA, 2012)。
Outlier 異常値	他のデータセットのデータに程遠いデータポイント。一般に、(Q)SAR モデルの異常値の標準化残差 (相互検証されたもの) は3標準偏差単位以上である (NAFTA, 2012)。
Point of Departure 開始点 (POD)	一般に POD と表示され、低用量外挿の始点となる用量反応点を意味する。用量反応モデルから得られる観測発現率又は推定発現率における下限であることが多い (NAFTA, 2012)。
Predictivity 予測性	モデルの予測性 (あるいは予測能/予測キャパシティ) は、モデルのトレーニングセットに含まれていない化学構造に対する信頼できる予測ができるかという尺度である 回帰モデルでは、予測性の尺度は決定係数である。分類モデルでは、予測性には陽性及び陰性予測性が含まれる。(Q)SARの実践者には、内部あるいは外部検証に基づく予測性の推定あるいは尺度かによって内部予測性と外部予測性を区別する者もいる。また、“内部予測性”に“内部性能 (internal performance)”という言葉を用い、“予測性”は“外部”によって定義されると考える者もいる (OECD, 2007)。  モデルのトレーニングセットに含まれていない化学構造について精度の高い予測を行う性能の指標 (NAFTA, 2012)。
Read-across	ある化学物質 (標的化学物質) のエンドポイントを予測する際、ひとつ又は複数の化学物質 (標準化学物質)

用語	用語説明
リードアクロス	のエンドポイント情報が利用され、ある点における「類似性」が確認される（構造的類似性又は作用機構・形態上の類似性によるもの）。「データブリッジ」とも呼ばれる。一般に、リードアクロス法は物理化学的特性・毒性・環境動態・生態毒性の予測に利用可能である。これらのエンドポイントについては定性又は定量化が行われる（NAFTA, 2012）。
Reliable (Q)SAR and reliability 信頼性のある(Q)SAR及び信頼性	特定の目的において“信頼できる”あるいは“妥当である”と考えられる(Q)SARは、本来の使用目的において妥当な性能を示すモデルである。 モデルの性能が“妥当である”かどうかを決めるクライテリアは特定の目的に依存し、非常にコンテキストに依存する（OECD, 2007）。
Quantitative structure-activity relationship (QSAR) 定量的構造活性相関	QSARは、生物学的活性（例；毒性）と、活性予測に利用するひとつあるいはそれ以上の分子記述子間の定量的関係である（OECD, 2007）。 「エンドポイント」（毒性等の生物活性）と「エンドポイント又は活性と関連するひとつ又は複数の記述子」との間の定量的相関関係（NAFTA, 2012）。
Quantitative structure-property relationship (QSPR) 定量的構造物性相関	QSPRは、物理化学的性状あるいは環境に係るパラメータ（例；分配係数）と、ひとつあるいはそれ以上の性質を予測するために使用される記述子間の定量的関係である（OECD, 2007）。
SAR	構造活性相関。分子（基本）構造と生物活性の有無との間の定性的関係（結合等）、又は他の基礎構造によってもたらされる生物活性を調整する性能（NAFTA, 2012）。
SMILES SMILES 記法	Simplified Molecular Input Line Entry System の略。分子の化学構造をコンピューターに適した 2 次元記述子で標準化したもの。SMILES の文字列はいくつかのルールにもとづいて表示される。すなわち、各非水素原子（水素が含まれるのは特殊なケースのみ）はその記号で表示される。二重結合は「=」、三重結合は「#」、分枝はカッコ内に表示され、環は数字によって開閉される。たとえば、CCO はエタノールを意味し、c1ccccc1N はアニリンである（数字は環の始点と終点、小文字の「c」は芳香族炭素を意味する）（NAFTA, 2012）。
Structural alert 構造アラート	構造アラートは生物学的活性の存在と関係のある分子(サブ)ストラクチャーである（OECD, 2007）。

用語	用語説明
	特定の（主に有害な）生物活性の存在と関連する分子（サブ）ストラクチャー (NAFTA, 2012)。
Substructure サブストラクチャー	化学物質の生物活性又は特性との関連が考えられる化学構造全体の一部(NAFTA, 2012)。
Test set テストセット	QSAR の作成に利用されるトレーニングセットに含まれない化学物質のセット。QSAR の検証（予測性能の評価）に利用される。「独立」又は「外部」テストセット、あるいは検証セットとも呼ばれる。(Q)SAR を検証する際、テストセットとトレーニングセットの適用範囲を統一し、十分な数の化学構造を網羅することが重要である(NAFTA, 2012)。
Toxicity pathway 毒性パスウェイ	十分に摂動がある場合、健康に有害となる細胞応答経路のこと (NRC, 2007)。毒性経路は有害転帰経路 (AOP) の重要な構成要素である (NAFTA, 2012)。
Training (data)set トレーニング (データ)セット	QSAR を導き出すための化学物質の(データ)セット。一般に、トレーニング(データ)セットのデータは、化学物質のマトリクス及び毒性試験で確認される特性や影響によって体系化される。均質なトレーニング(データ)セットとは、共通のクラスに属する化学物質、又は共通の化学官能性あるいは作用機構を有する化学物質のセットである。一方、不均質 (heterogenous) トレーニング(データ)セットとは、異なるクラスに属する化学物質、又は化学官能性あるいは作用機構を異にする化学物質のセットである(NAFTA, 2012)。
Validation 検証	(Q)SAR の信頼性と妥当性を評価する作業。(Q)SAR とそのモデルの検証に関する OECD ガイダンス（試験・評価に関する OECD シリーズ No.69）によると、「検証」とは、定義を目的として、特定の手法・方法・過程・評価の信頼性と妥当性を確立する作業を意味する(NAFTA, 2012)。
Valid (Q)SAR, validated QSAR and validity  妥当な(Q)SAR、検証された(Q)SAR 及び妥当性	検証された(Q)SARとは、適用範囲及び必要な不確実性のレベルが定義された検証プロセスの結果に基づき、特定の目的において信用できると考えられるモデルである。 妥当な(Q)SARとは、信頼性が過去の使用あるいは検証プロセスによって示されていることから、使用目的のために十分と考えられるモデルである。 (Q)SARの妥当性（信頼性）を判断するクライテリアは 対象となる物質数、決定プロセスに要する時間、行政利用で許容できる不確実性のレベルを含む、メンバー国における特定の規制の制約によって決まる (OECD, 2007)。

## II. ベンチマークドーズ法の適用条件に関する調査

## 1. 調査目的及び方法

### 1.1. 調査目的

近年、定量的リスク評価法として、用量－反応関係に基づいたベンチマークドーズ (BMD) 法の各種リスク評価への適用が欧米及び国内で実施あるいは検討されている。BMD 法とは、用量反応データを統計学的に尤もフィッティングさせた数理モデルにおいて、通常の動物実験については、有害影響を有意に検出できる反応レベル (BMR) の用量に対する 95%信頼限界の用量下限値を BMDL として算出する手法である。

米国では、1980 年代から BMD 法の適用に関し議論され、2012 年 6 月に米国環境保護庁 (U.S. EPA) リスクアセスメントフォーラムの後援下で、テクニカルパネルによって「Benchmark Dose Technical Guidance (ベンチマークドーズ・テクニカルガイダンス)」が最終化されている。欧州では、EFSA が 2011 年 2 月「リスク評価に BMD 法を用いるために EFSA の科学パネル及びユニットが BMDS 及び PROAST ソフトウェアを使用することに関する技術的報告書 (2010 年 3 月 17 日付)」を公表した。また、BMD 法のリスク評価に対する適用や指針について EFSA が科学委員会に諮問し、2009 年 5 月に「SCIENTIFIC OPINION, Use of the benchmark dose approach in risk assessment, Guidance of the Scientific Committee (科学的意見書 リスク評価におけるベンチマークドーズ法の利用 科学委員会の指針)」が採択されており、本ガイダンスは 2016 年前半に更新されることが予定されている。2009 年の EFSA のガイダンスでは、BMD 法は、① NOAEL を同定することが難しいとき、② 遺伝毒性や発がん性を有する物質などでばく露マージンのための基準点を提供したいとき、③ 観察的疫学データを用いて量－反応評価を行いたいときなどに有用であるとしている。

一方、国内では、各種食品関連化学物質の健康影響評価において、BMD 法の適用が行われているが、BMD 法適用に関するガイドライン等の指針は未だ整備されていない。そこで、国際機関での食品関連化学物質のリスク評価における BMD 法の適用状況について調査・整理し、日本における本法適用に関するガイドライン等作成の際の基礎資料に資することを目的とする。

### 1.2. 調査方法

U.S. EPA 及び EFSA において、前述のガイダンス採択後の食品関連化学物質のリスク評価における本法の適用状況についての現状調査及び JECFA 等の国際機関におけるリスク評価への本法の適用状況について調査を行う。

#### 【調査項目】

評価機関、評価対象物質名、BMD 法が適用された理由、適用した試験/データ、評価した項目 (遺伝毒性、発がん性、一般毒性等)、適用したガイダンス、使用したモデル

名（記載があれば選択理由）、BMD/BMDL 値、根拠となる毒性影響、restrict の有無、P 値、BMDL/BMD 比、BMDL/最低用量、リスク評価結果への採択状況、評価結果の公表の有無

### 1.2.1. U.S. EPA

✓ U.S. EPA サイトでの検索

（Type : Documents、検索語 : "BMDL" and "contaminants" ⇒61 件）

【例】

<b>Pesticide</b>
Reregistration Eligibility Decision for Dichlorvos (DDVP), July 31, 2006

✓ IRIS サイトでの検索

（検索語 : BMDL ⇒89 件）

（重複除き、2013 年以降 ⇒3 件）

1,4-Dioxane
Methanol
Biphenyl

✓ FDA サイトでの検索

（Topics : Food、検索語 : benchmark dose ⇒46 件）

【例】

<b>Food</b>
A Quantitative Assessment of Inorganic Arsenic in Apple Juice, Draft Report Dated July 1, 2013

### 1.2.2. EFSA

✓ EFSA サイトでの検索

（Type : Publication、検索語 : benchmark ⇒312 件）

（2013 年以降 ⇒121 件）

✓ “Contaminants in the Food Chain”、“food additives” 及び “pesticide” 関連の文書を確認する。

【例】

<b>Food additives</b>
SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the re-evaluation of polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432), polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433), polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434), polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435) and polyoxyethylene sorbitan tristearate (E 436) as food additives, EFSA Journal 2015;13(7):4152 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) <a href="http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4152.pdf">http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4152.pdf</a>
<b>Contaminants in the Food Chain</b>
SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin, EFSA Journal 2015;13(6):4141 (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) <a href="http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4141.pdf">http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4141.pdf</a>
SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on nitrofurans and their metabolites in food EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), EFSA Journal 2015;13(6):4140 <a href="http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4140.pdf">http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4140.pdf</a>
Scientific Opinion on acrylamide in food EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), EFSA Journal 2015;13(6):4104 <a href="http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4104.pdf">http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4104.pdf</a>
SCIENTIFIC REPORT Scientific statement on the health-based guidance values for dioxins and dioxin-like PCBs, EFSA Journal 2015;13(5):4124 <a href="http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4124.pdf">http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4124.pdf</a>
SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water, EFSA Journal 2015;13(2):4002 <a href="http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4002.pdf">http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4002.pdf</a>
SCIENTIFIC / TECHNICAL REPORT submitted to EFSA An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children, (CT/EFSA/CONTAM/2009/03). Accepted for Publication on 28 January 2010. <a href="http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/47e.pdf">http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/47e.pdf</a>
<b>Pesticide</b>
Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for the active substance buprofezin in light of confirmatory data. EFSA Journal 2015, 13(8):4207, 24 pp. <a href="http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4207.pdf">http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4207.pdf</a>

### 1.2.3. JECFA (FAO/WHO 食品添加物専門会議)

- ✓ JECFA のサイト上に掲載されている近年の会合（第 63 回会合（2004 年）～第 80 回会合（2015 年））の Summaries and conclusions を確認。
- ✓ “Food additives” 及び “Contaminants” の健康リスク評価の例を確認する。

#### 【汚染物質評価例】

アクリルアミド(第 64 回、第 72 回；雌ラットにおける乳腺腫形成に関する BMDL<sub>10</sub>、雄マウスにおけるハーダー腺腫形成に関する BMDL<sub>10</sub>)  
ヒ素（第 72 回；疫学データ、肺がんの発生率に関する BMDL<sub>0.5</sub>）  
フラン（第 72 回；マウスの肝細胞腺腫に関する BMDL<sub>10</sub>）  
無機水銀（第 72 回；雄ラット腎比重量に関する BMDL<sub>10</sub>）  
過塩素酸塩（第 72 回；健康な成人の甲状腺におけるヨウ化物の取込み阻害に関する BMDL<sub>50</sub>）

#### 【カビ毒・自然毒評価例】

デオキシニバレノール（第 72 回；ARfD 設定のための豚の嘔吐に関する BMDL<sub>10</sub>）  
フモニシン（第 74 回；雄マウスの巨大肝細胞の出現に関する BMDL<sub>10</sub>）  
ピロリジンアルカロイド（第 80 回；雌ラットの肝血管肉腫に関する BMDL<sub>10</sub>）

## 2. BMD 法適用状況の調査結果

U.S. EPA、EFSA 及び JECFA 等の国際機関における食品関連のリスク評価の BMD 法の適用状況について調査した結果を表 II-1 に示す。

本調査の範囲において把握できた BMD の適用理由は以下の通りである；

- ビフェニルのための生物学に基づく用量反応モデルがない。このような場合、U.S. EPA は BMDS で利用可能な全てのモデルで評価する（ビフェニル；U.S. EPA, 2013b）。
- アクリルアミドのリスク評価において中心となる重要な影響は“遺伝毒性”と“発がん性”である（アクリルアミド；JECFA, 2010）。

また、適用されていない理由は以下の通りである；

- 肝臓及び腎臓の変性及び壊死の発生頻度又は重篤度に関するデータが無い場合 BMD 法は適用できない（1,4-ジオキササン；U.S. EPA, 2013a）。

表 II-1 食品関連のリスク評価における BMD 法の適用状況

評価機関	評価対象物質名	BMD 法が適用された理由 (括弧内は BMD 法が適用されなかった理由)	適用した試験/データ	評価項目	適用したガイダンス	使用したモデル名と * 選択理由 (記載あれば)	BMD 値 (mg/kg bw/day)	BMDL 値 (mg/kg bw/day)	影響	Restrict の有無	P 値	BMDL /BMD 比	BMDL/最 低用量	リスク評価結果 への採択状況	評価 結果 の公 表	参照文献	
EPA (IRIS)	ビフェニル	ビフェニルのための生物学に基づく用量反応モデルはない。このような場合、U.S. EPA は BMDS で利用可能な全てのモデルで評価をする。	2 年間混餌投与試験 (F344 ラット)	非発がん影響	U.S. EPA, 2012	BMDS Multistage (1-degree) * 適合したモデル間で BMDL 値に 3 倍以上の差が無かった為、最小の AIC のモデルを選択	92 (BMD <sub>10</sub> )	58 (BMDL <sub>10</sub> ) 13.9 (BMDL <sub>10/HED</sub> )	雄ラットにおける腎乳頭石灰化	有	0.88 (<0.10 は不適合)	—	—	Oral RfD 算出	○	U.S. EPA (2013b)	
			—	2 年間混餌投与試験 (BDF <sub>1</sub> マウス)	発がん性	U.S. EPA, 2012	BMDS Multistage (1-degree) * 最小の AIC のモデルを選択	18.7 (BMD <sub>10/HED</sub> )	12.2 (BMDL <sub>10/HED</sub> )	雌マウスにおける肝臓腫瘍 (腺腫 or がん) 発生	有	0.96 (<0.05 は不適合)	—	—	Oral Slope Factor 算出		○
U.S. EPA (IRIS)	1,4-ジオキサン	(肝臓及び腎臓の変性及び壊死の発生頻度又は重篤度に関するデータが無いいため BMD 法は適用できない)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	U.S. EPA (2013a)	
			—	2 年間吸入ばく露試験 (F344/DuCrj 雄ラット)	非発がん影響	U.S. EPA, 2012	—	—	—	嗅上皮の萎縮及び化生	—	—	—	—	モデルへの適合度が低い又はモデルの不確実性のため Inhalation RfC 算出には使用せず (LOAEL を使用)。	△	U.S. EPA (2013a)
			—	2 年間飲水投与試験 (BDF <sub>1</sub> 雌マウス)	発がん性	U.S. EPA, 2012	BMDS Log-logistic	49.88 (BMD <sub>50</sub> ) 7.51 (BMD <sub>50/HED</sub> )	32.93 (BMDL <sub>50</sub> ) 4.95 (BMDL <sub>50/HED</sub> )	雌マウスにおける肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生	—	—	—	—	Oral Slope Factor 算出	△	U.S. EPA (2013a)
			—	2 年間吸入ばく露試験 (F344 雄ラット)	発がん性	U.S. EPA, 2012	BMDS MS_Combio multi-tumor	40.1 mg/m <sup>3</sup> (BMC <sub>10</sub> ) 26.0 mg/m <sup>3</sup> (BMC <sub>10/HED</sub> )	30.3 mg/m <sup>3</sup> (BMCL <sub>10</sub> ) 19.5 mg/m <sup>3</sup> (BMCL <sub>10/HED</sub> )	雄マウスにおける複数の腫瘍発生 (鼻腔扁平上皮細胞癌、肝癌、腎細胞癌、腹膜中皮腫、乳腺繊維腺腫、ジンバル腺腫)	—	—	—	—	Inhalation Unit Risk 算出	△	U.S. EPA (2013a)

評価機関	評価対象物質名	BMD法が適用された理由 (括弧内はBMD法が適用されなかった理由)	適用した試験/データ	評価項目	適用したガイドランス	使用したモデル名と*選択理由(記載あれば)	BMD値 (mg/kg bw/day)	BMDL値 (mg/kg bw/day)	影響	Restrictの有無	P値	BMDL/BMD比	BMDL/最低用量	リスク評価結果への採択状況	評価結果の公表	参照文献
U.S. EPA (IRIS)	メタノール	—	発達毒性試験 (CD-1 雌マウス、妊娠期 (GD7-17)吸入ばく露)	非発がん影響	U.S. EPA, 2012	BMDS NLogistic *p値>0.1、目視検査、低AIC、スクレーリングされた残差が小さいため選択	66.7 mg/L (BMD <sub>05</sub> ) BMDの算出には母動物(GD6)の血中濃度を使用	43.1 mg/L (BMDL <sub>05</sub> ) BMDLの算出には母動物(GD6)の血中濃度を使用	マウス胎児における骨格異常(頸助の増加)	有	0.34	—	—	Oral RfD 算出	○	U.S. EPA (2013c) U.S. EPA (2013d)
		—	2世代生殖毒性試験 (SD ラット、吸入ばく露)	非発がん影響	U.S. EPA, 2012	BMDS Hill *モデル間のBMDLが広範囲であり、最小のBMDLを選択	1730 mg-hr/L (BMDL <sub>1SD</sub> ) BMDの算出には血中濃度(AUC)を使用	858 mg-hr/L (BMDL <sub>1SD</sub> ) BMDLの算出には血中濃度(AUC)を使用	雄ラットにおける脳重量の減少	有	0.59	—	—	Inhalation RfC 算出	○	
EFSA	delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC)	—	13週間反復投与毒性試験 (F344ラット、強制経口投与)	非発がん影響	EFSA, 2009	PROAST38.9 Exponential m5-	5.44 (BMD <sub>10</sub> )	0.73 (BMDL <sub>10</sub> )	雌ラットにおける発情周期の増加	—	—	—	—	× (ヒトでの臨床研究データからARfDを算出)	○	EFSA (2015b)
EFSA	アクリルアミド	—	2年間発がん性試験 (F344ラット、飲水投与)	非発がん影響	EFSA, 2009	BMDS v.2.4 Quantal-Linear	0.61 (BMD <sub>10</sub> )	0.43 (BMDL <sub>10</sub> )	雄ラットにおける末梢神経(坐骨)軸索変性	無	0.63	—	—	MOE	○	EFSA (2015a)
			2年間発がん性試験 (B6C3F1マウス、飲水投与)	発がん性	EFSA, 2009	BMDS v.2.4 LogLogistic *最小のBMDLを選択	0.37 (BMD <sub>10</sub> )	0.17 (BMDL <sub>10</sub> )	雄マウスにおけるハーダー腺腫及び腺癌	有	0.30	—	—	—	MOE	
EFSA	ニッケル (Ni)	—	用量設定試験及び2世代試験	非発がん影響	EFSA, 2009	BMDS v.2.4 Multistage	0.76 (BMD <sub>10</sub> )	0.28 (BMDL <sub>10</sub> )	F1世代(ラット)における着床前胚損失の発生	無	0.54	—	—	TDI	○	EFSA (2015c)
JECFA	アクリルアミド	アクリルアミドのリスク評価において中心となる重要な影響は“遺伝毒性”と“発がん性”である。	2年間発がん性試験 (F344ラット、飲水投与)	発がん性	—	BMDS Log-logistic	0.58 (BMD <sub>10</sub> )	0.31 (BMDL <sub>10</sub> )	雌ラットにおける乳腺腫形成	有	0.68	—	—	MOE	○	JECFA (2010) WHO (2011)
			2年間発がん性試験 (B6C3F1マウス、飲水投与)	発がん性	—	BMDS Log-logistic	0.37 (BMD <sub>10</sub> )	0.18 (BMDL <sub>10</sub> )	雄マウスにおけるハーダー腺腫形成	有	0.257	—	—	—	MOE	
JECFA	ヒ素	—	飲料水中の無機ヒ素濃度と肺がんに関する疫学調査	発がん性	—	BMDS Quantal-linear	4.5 µg/kg bw/day (BMD <sub>0.5</sub> )	3.0 µg/kg bw/day (BMDL <sub>0.5</sub> )	肺がんの発生	無	0.89	—	—	PTWI	○	
JECFA	フラン	—	2年間発がん性試験 (B6C3F1雌マウス、強制傾向投与)	発がん性	—	BMDS version 2.0	2.66 (BMD <sub>10</sub> )	1.34 (BMDL <sub>10</sub> )	雌マウスにおける肝細胞腺腫及び肝細胞癌	無	0.91	—	—	MOE	○	

評価機関	評価対象物質名	BMD法が適用された理由 (括弧内はBMD法が適用されなかった理由)	適用した試験/データ	評価項目	適用したガイドライン	使用したモデル名と*選択理由(記載あれば)	BMD値 (mg/kg bw/day)	BMDL値 (mg/kg bw/day)	影響	Restrictの有無	P値	BMDL/BMD比	BMDL/最低用量	リスク評価結果への採択状況	評価結果の公表	参考文献
JECFA	無機水銀	—	6ヶ月反復投与毒性試験 (Fischerラット、強制経口投与)	非発がん影響	—	BMDS version 2.1.1 Exponential 4 *最小のBMDLを選択	0.22 (BMD <sub>10</sub> ) as mercury (II) chloride	0.11 (BMDL <sub>10</sub> ) as mercury (II) chloride	雄ラットにおける腎相対重量の減少	—	0.12	—	—	PTWI	○	
JECFA	過塩素酸塩	—	ヒト臨床研究データ(健康な成人男女、14日間飲水)	非発がん影響	—	PROAST software (version 23.0) Exponential model *最小のBMDLを選択	0.14 (BMD <sub>50</sub> )	0.11 (BMDL <sub>50</sub> )	健康な成人の甲状腺におけるヨウ化物の取込み阻害	—	—	—	—	PMTDI	○	
JECFA	デオキシニバレノール	—	21日間混餌投与試験(豚)	非発がん影響	—	PROAST software (version 23.2) Log-logistic *最小のBMDLを選択	0.63 (BMD <sub>10</sub> )	0.21 (BMDL <sub>10</sub> )	豚における嘔吐	—	—	—	—	ARfD	○	
JECFA	フモニシン	—	6ヶ月の混餌投与試験(male transgenic p53+/- and corresponding wild-type mice)	非発がん影響	—	BMDS version 2.1.2 Log-logistic *最小のBMDLを選択	284 µg/kg bw/day (BMD <sub>10</sub> )	165 µg/kg bw/day (BMDL <sub>10</sub> )	雄マウスにおける巨大肝細胞の出現	—	0.13	—	—	PMTDI	○	JECFA (2011) WHO (2012)
JECFA	Teflubenzuron	—	発がん性試験	非発がん影響	—	—	—	0.54 (BMDL <sub>10</sub> )	雄マウスにおける肝細胞肥大	—	—	—	—	ADI	△	JECFA (2015)

— : 記載なし、× : BMD法非適用、HED : human equivalent dose (ヒト等価用量)、HEC : human equivalent concentration (ヒト等価濃度)、AIC : Akaike Information Criteria (赤池の情報量基準)、PTWI : 暫定耐容週間摂取量、PMTDI : 暫定最大1日耐容摂取量

### 3. U.S. EPA ガイダンスにおける BMD 法適用のための条件

米国環境保護庁 (U.S. EPA) のベンチマークドーズ・テクニカルガイダンス (U.S. EPA, 2012) に記載されている BMD モデル化の実行可能性を決定するための評価ステップのフローチャート (図 II-1) の BMD 法の適用条件を以下に示す。以下の①～⑤の条件に該当すれば、原則として、BMD 法を適用できると考えられている。

① 十分なデータがあること\*。

#### 【例】

- ✓ 平均値を用いる場合、標準偏差や標準誤差がある。
- ✓ 生存率や反応時期が問題である場合、利用可能な十分なデータがある。
- ✓ 発達影響の場合、腹毎の胎児データがある。

\* 無い場合は、BMD モデル化は不可能。NOAEL/LOAEL での評価を適用する。  
又は、他のエンドポイントやデータセットの見直しを行い、十分なものがあれば適用できる可能性はある。

② 統計学的又は生物学的に有意な用量に関する傾向があること。

#### [注]

通常用いられる一般的なエンドポイント以外のエンドポイントでの単調な傾向や、動物数の少ない試験での悪影響が生物学的に有意である場合、統計的有意差は必ずしも要求されない。

③ 十分な群数があること。

#### [注]

あまりにも群数が少ないと適用可能なモデルが限定されるため、群数は少なくとも反応の平均値や信頼区間を推定するために、フィッティングモデルのパラメータ数と同じくらいの数であるべきである。

普通、1 群では十分でないが、ばく露/反応の有用な範囲では、モデルにより影響の推定や信頼限界を得ることができる。

2 群であればモデル適用のサポートになるかもしれないが、最終的な結果におけるモデルの不確実性評価には利用できないかもしれない。

④ モデルが適用できる用量反応関係があること\*\*。

#### 【例】

- ✓ 用量の増加に伴う単調な変化 (生物学的考慮を含める) を示す、明らかな用量反応関係がある。

- ✓ データはほぼ直線又は超線形である。
- ✓ BMR が観察された反応の範囲に近い (BMR に近いデータポイントを有している)。

\*\* モデル化が適用できる用量反応関係ではない場合でも、以下のいずれかに該当する場合は BMD 法を適用できる可能性がある。

- A) 最高用量でのみ反応が見られる (図 II- 2; Dataset A)。非連続データの場合、反応が 100% を十分に下回っていること。
- B) 全ての投与群で同一レベルの反応が見られる (図 II- 2; Dataset B)。非連続データの場合、反応が 100% を十分に下回っていること。

[注]

全てのデータポイントモデルをフィッティングさせることに加え、異なる反応レベルの隣接する用量間に引かれた直線にモデルを近似させることを考慮する。

- C) 明らかな用量反応関係が認められるが、最低用量で BMR よりも高いレベルの反応が見られる場合 (つまり外挿) (図 II- 2; Dataset C)、モデルが本当に適切であるかをよく吟味すること。
- D) [注]特に観察された反応よりも低用量への外挿におけるモデルの不確実性を考慮すること。

《ガイダンス本文より抜粋》

一部のデータセットでは、観察値は選択した BMR をかなり超えた反応レベルに対応することがあり、観察可能な範囲未満で十分に外挿することはあまりに不確実で、選択した BMR に対し信頼性のある BMD/BMDL を推定できない (例、全ての投与群が最大反応に近い場合)。そのような事例では、BMD のモデル化は推奨されず<sup>注</sup>、その方法はデータの制限を解決することができないことを認識した上で、より多くのデータを得るか、又は NOAEL/LOAEL 法を使うことが必要となる可能性がある (U.S. EPA (2012) のセクション 2.1.5 を参照されたい)。

<sup>注</sup>モデル化されるデータセットの特徴が様々であり、作用機序など関連する情報の影響力が大きいため、詳細な決定プロセスは提供していない。BMD のモデル化に頼らない決定は、モデル化に熟知した統計学者又は他の研究者、及び考慮中のデータタイプ又は特定なデータベースに精通した科学者によって、事例毎になされるべきである。

- ⑤ フィットするモデルがあり、BMD 及び BMDL の推定ができること。

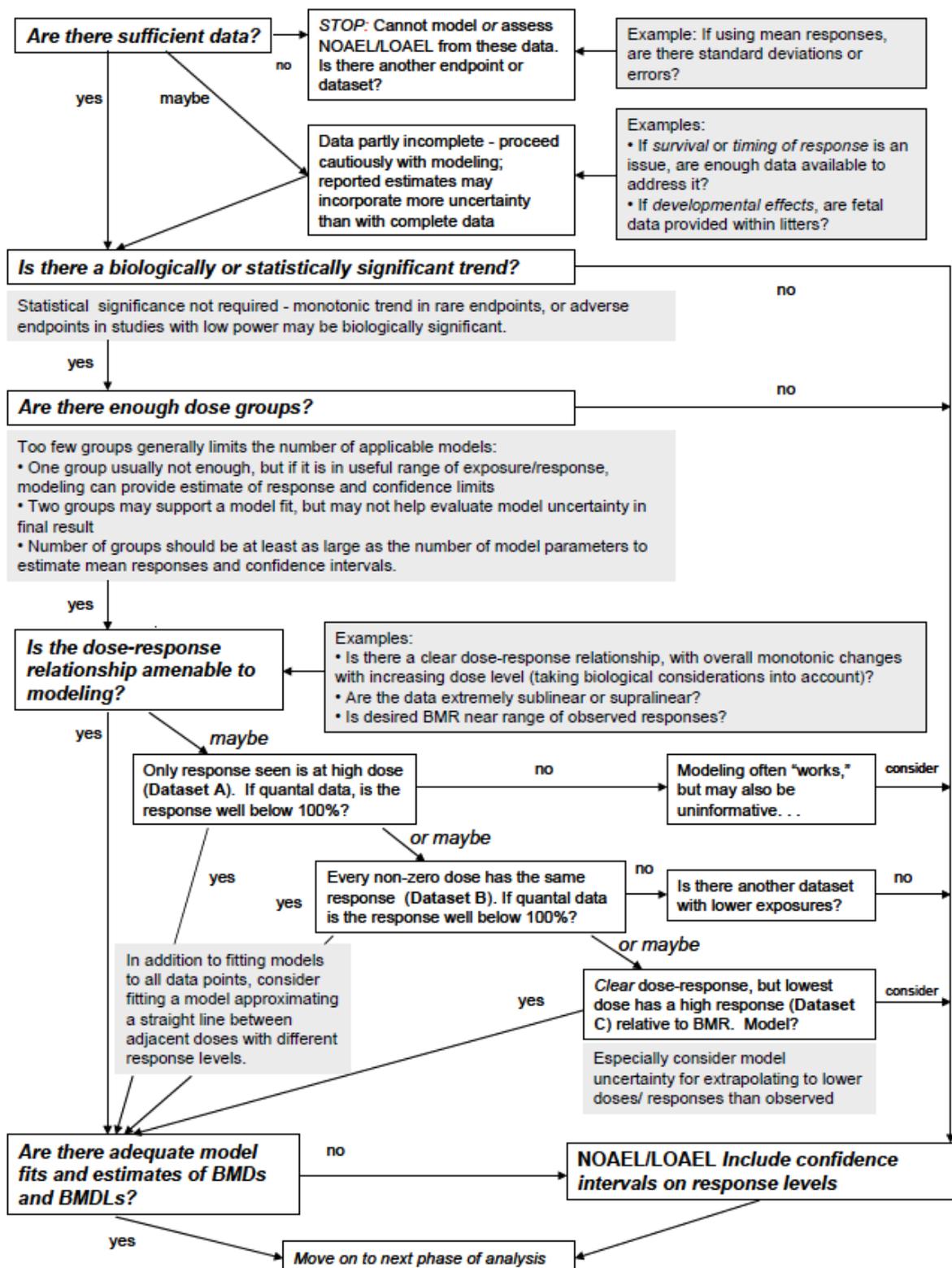


Figure 2A. Flowchart of data evaluation steps for determining BMD modeling feasibility. (See Figure 2B for Datasets A, B, and C.)

図 II- 1 BMD モデル化の実行可能性を決定するための評価ステップのフローチャート (U.S. EPA (2012) より抜粋)

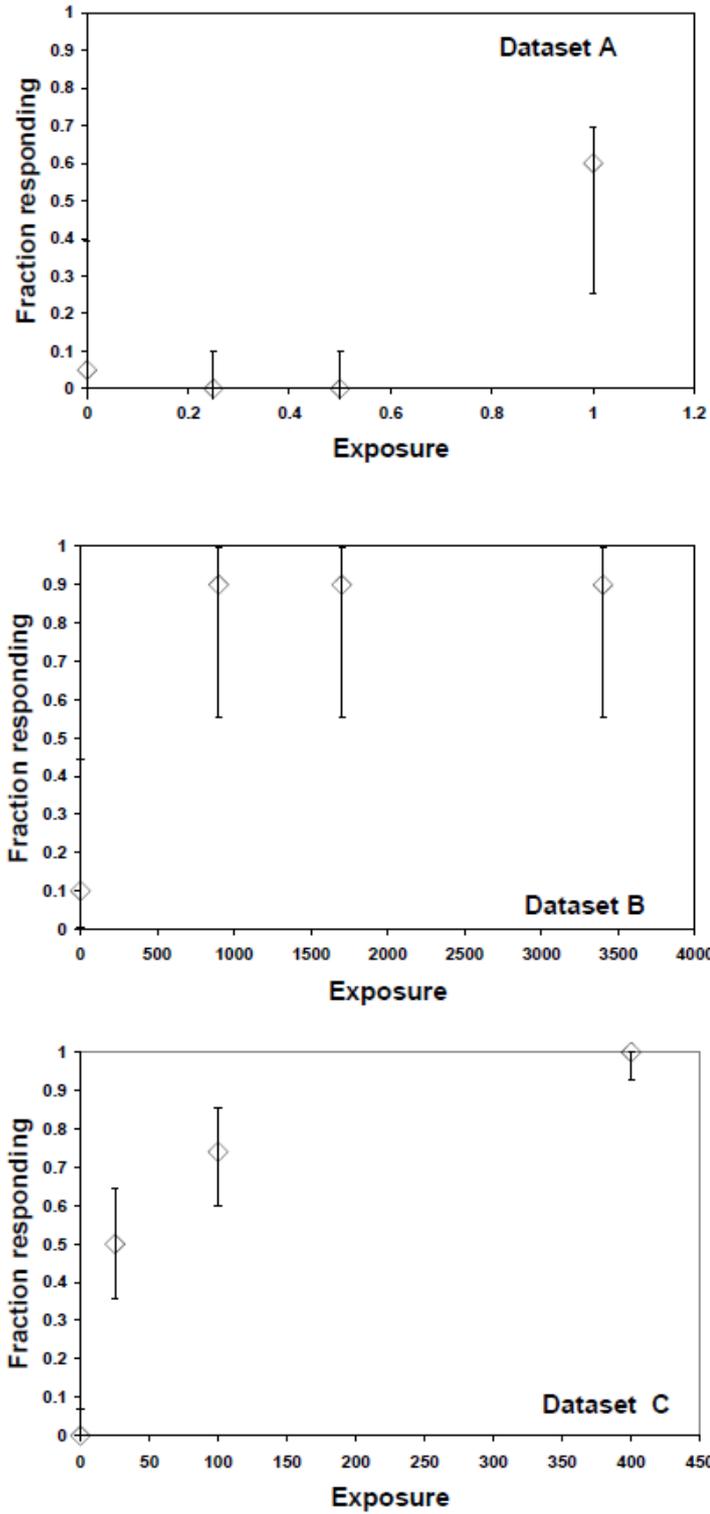


Figure 2B. Illustrations of Datasets A, B, C corresponding to Figure 2A.

図 II- 2 「図 II- 1」 で解説されている Dataset

#### 4. BMD 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案

BMD 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題と実用化に向けた方策/提案について表 II-2 にまとめた。

##### A. BMD 法適用のための条件について

今回実施した国際機関等で実施された BMD 法を用いたリスク評価に関する調査では、BMD 法を適用した理論的な根拠を得ることはできなかった。しかし、今後食品のリスク評価に BMD 法を実用化させる上では、遺伝毒性発がん性物質である場合等の明確な場合を除き、NOAEL/LOAE 法ではなく BMD 法を適用すべきと判断する理論的な根拠が必要である。

さらに、3.で整理したように、BMD 法適用の条件としては、①十分なデータがあること、②統計学的又は生物学的に有意な用量に関する傾向があること、③十分な群数があること、④モデルが適用できる用量反応関係であることの4つがある。しかし、具体的にどのような場合に「十分」と判断できるのか？「モデルが適用できる用量反応関係がある」のか？といった点について、明確にされたガイダンス文書等がない。

しかし、BMD 法の適用については、物質の持つ特性や入手可能なデータ等に基づき専門家が判断せざるを得ない。そこで、当面はこれらの専門家判断の蓄積を行っていく。また、BMD 法による計算を行うソフトウェアを実際に操作する等して、行政官及び評価者が BMD 法の計算工程を体感することも、その性質や計算結果を理解する上では重要である。そして、中長期的には、明確にした条件に基づき具体的なガイダンスを策定することが望ましい。

##### B. BMD 法適用における透明性の確保（BMD 法適用の正当化）

国内外で BMD 法を用いたリスク評価が行われているが、なぜ NOAEL/LOAEL 法ではなく BMD 法を適用したのかについて明記されている評価文書はほとんど見られない。しかし、実施したリスク評価の透明性を確保するという点からは、なぜ BMD 法を適用したのかを含め、BMD 算出までの各プロセス（BMD 算出に用いた試験、エンドポイント、用量反応データ、用量反応モデル等の選択）の理論的根拠について明確に提示すべきである。そこで、短期的には、明らかにすべき項目について整理をするとともに、前述のように専門家が実施する判断の蓄積を行っていく。そして、中長期的には、提示すべき理論的根拠を明確にし、具体的なガイダンスを策定することが望ましい。

表 II- 2 BMD 法を食品のリスク評価に実用化する上での  
課題と実用化に向けた方策/提案

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
A. BMD 法適用のための条件について	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 当面の評価では、物質の特性や利用可能なデータ等に基づき専門家に基づく判断を行う。</li> <li>・ これらの専門家判断を蓄積する。</li> <li>・ 行政官及び評価者が BMD 法による計算を行うソフトウェアを実際に操作する等して、BMD 法の計算工程の性質や計算結果の理解に務める。</li> </ul>	<p>整理した具体的な条件に基づき、食品のリスク評価のための BMD 法適用ガイドンを作成することが望ましい。</p>
B. BMD 法適用における透明性の確保 (BMD 法適用の正当化)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国際機関等のガイダンス文書に基づき、BMD 法を選択した根拠、BMD 算出に用いた試験やモデルの理論的選択根拠等、BMD 法適用を正当化するために提示すべき具体的項目を整理する。</li> <li>・ 専門家判断を蓄積する。</li> </ul>	

## 5. 参考文献

- European Food Safety Authority (EFSA) (2015a) CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific Opinion on acrylamide in food. EFSA Journal 2015, 13(6):4104, 321 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015b) CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. EFSA Journal 2015, 13(6):4141, 125 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015c) CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. EFSA Journal 2015, 13(2):4002, 202 pp.
- JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) (2010) Seventy-second meeting Rome, 16–25 February 2010, SUMMARY AND CONCLUSIONS.
- JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) (2011) Seventy-fourth meeting Rome, 14–23 June 2011, SUMMARY AND CONCLUSIONS.
- JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) (2015) Eighty-first meeting (Residues of veterinary drugs) Rome, 17–26 November 2015, SUMMARY AND CONCLUSIONS.
- U.S. EPA (2012) Benchmark dose technical guidance. (EPA/100/R-12/001).
- U.S. EPA (2013a) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary. 1,4-Dioxane; CASRN 123-91-1.
- U.S. EPA (2013b) TOXICOLOGICAL REVIEW OF BIPHENYL (CAS No. 92-52-4) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- U.S. EPA (2013c) TOXICOLOGICAL REVIEW OF METHANOL (NONCANCER) (CAS No. 67-56-1) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- U.S. EPA (2013d) TOXICOLOGICAL REVIEW OF METHANOL (NONCANCER) APPENDICES (CAS No. 67-56-1) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- World Health Organization (WHO) (2011) WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 63. FAO JECFA MONOGRAPHS 8. Safety evaluation of certain contaminants in food.

World Health Organization (WHO) (2012) WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 65. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the Seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

### III. モンテカルロシミュレーションを用いた ばく露評価に関する調査

## 1. 調査目的及び方法

### 1.1. 調査目的

近年、不確実性解析をばく露及びハザード評価においてそれぞれ実施することにより、リスク評価に含まれる不確実性を克服していけるとして、WHO 等において確率論的アプローチが提唱されている (IPCS/WHO, 2014)。また、2015 年にリスク評価のための Codex 作業原則 (Codex Working Principles) において、「リスク評価に影響のある制約 (constrains)、不確実性や仮定について、リスク評価の各段階で積極的に考慮すべきであり、透明性のある方法で文書化されるべきである (Codex, 2015)」としており、確率論的アプローチへの関心が高まっている。確率論的アプローチには、ハザード評価においては、ベンチマークドーズ (BMD) や WHO が新たに提唱している Human Target Dose (WHO, 2014) 等の方法があり、本調査でもこれら BMD や Human Target Dose を調査対象としている。一方、ばく露評価に関しては、近年、一般的に順応性が高く、正確な確率論的アプローチであるとされるモンテカルロシミュレーション (Monte Carlo simulation ; 以下、MC 法) が利用され、欧米の食品分野におけるばく露評価での利用が進んでいる。我が国でも、食品のばく露評価のアプローチとして既に MC 法を取り入れているが、その利用経験はまだ少ない。

そこで、主要国における MC 法の実用化動向等の情報を総合的かつ網羅的に収集し、我が国におけるリスク評価への適用可能性を考察するとともに、実用化に向けた課題及びその具体的解決策の提案を取りまとめることを本調査の目的とする。

### 1.2. 調査方法

成果報告書の冒頭にある「調査の概要」に示した検索対象データベース及び国際機関等のウェブサイトにおいて、「"Monte Carlo" AND "risk assessment" AND food」等をキーワードとして検索を行い、関連があると考えられる文書等をリスト化した (500 件以上)。

MC 法を用いたばく露評価については、主要国の食品に関わる評価機関等から下記のガイダンス等が既に公表されていることからこれらを中心に情報を整理した。なお、下記文書に引用されている文書/論文等の詳細について確認する必要があると考えられた場合には、個別に論文等を入手した。

和訳については、成果報告書には含めず、別添資料とした。

AIST (2006) 詳細リスク評価テクニカルガイダンスー 詳細版 ーその 4 分布のあるデータの処理ー より定量的なリスク評価のために ー 2006 年

EFSA (2015) Draft Guidance on Uncertainty in EFSA Scientific Assessment EFSA Scientific Committee (目次、要約、用語集の和訳を作成)

EFSA PPR (2012) SCIENTIFIC OPINION. Guidance on the Use of Probabilistic

Methodology for Modelling Dietary Exposure to Pesticide Residues. EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR). EFSA Journal 2012;10(10):2839. (目次、要約、用語集の和訳を作成)

IPCS/WHO (2008) Uncertainty and Data Quality in Exposure Assessment. Part 1: Guidance Document on Characterizing and Communicating Uncertainty in Exposure Assessment. Harmonization Document No.6. (エグゼクティブサマリーの和訳を作成)

IPCS/WHO (2009) Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental Health Criteria (EHC) No. 240.

U.S. EPA (1997) Guiding principles for Monte Carlo analysis. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, March.

## 2. モンテカルロシミュレーションの概要

リスク評価においては、人間の体重のばらつきのような自然に存在する変動性 (variability) やリスク評価における知識の欠如に基づく不確実性 (uncertainty) 等が含まれており、従来実施されているような平均値や最大値等のひとつのデータを取り扱うだけでは、ばく露の可能性等を評価する上では十分ではない。このような不確実性の程度を把握することは、より正確なリスク評価を実施する上では不可欠であり、データの変動性と不確実性を取り扱う必要があるため、確率論的アプローチが必要となる (AIST, 2006)。一般的には、決定論的アプローチよりも高次の評価が必要である、あるいは、あるばく露予測を改善する必要がある物質に対して、ばく露のばらつきに関する確率論的アプローチの適用が行われている。実際、JECFA や JMPR による評価においても、ばく露評価におけるばく露量の精緻化に用いる方法のひとつとして位置づけられている (IPCS/WHO, 2009)。

高次のばく露評価におけるデータの変動性や不確実性を評価する確率論的アプローチを行う方法のひとつとして、取り扱うデータの分布タイプを反映させた無作為抽出を実施するMC法がある。MC法では、ある分布を持つデータから、その分布密度を反映させながら無作為にデータを抽出し、その結果を用いて目的とする値 (例えば、推定ばく露量) を、計算モデルを用いて求める (図III.-1; AIST, 2006)。これを通常1,000~10,000回繰り返すことで、目的とする値の分布を推定する。計算モデルに適用するパラメータが相互に独立した分布のあるデータの場合には、各パラメータの分布特性を反映させて無作為抽出を行う必要がある。そのため、そのようなデータを扱う場合には、各変数の分布型を決定し、確率密度関数を決めた後に図III.-2に示すように、乱数に基づき分布型に対応する頻度での計算を行う必要がある (AIST, 2006)。取り扱うデータの分布型が確定できる場合には一次元モンテカルロ (1D-MC)、パラ

メータの分布が変動性及び不確実性が組み合わさったデータの場合には二次元モンテカルロ (2D-MC) が用いられる (図III.-3, AIST, 2006)。

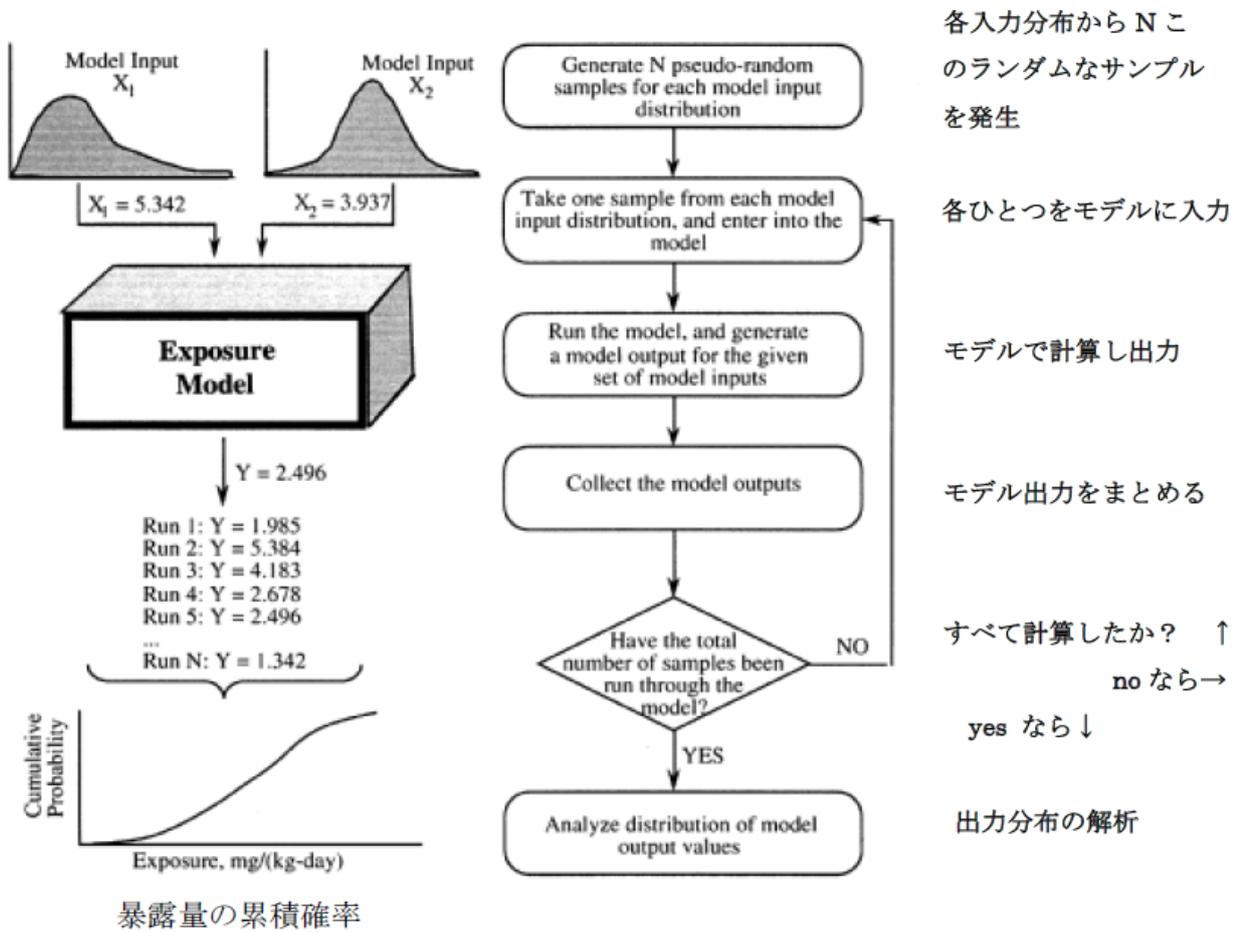


図 III.-1 MC 法の流れ図 (AIST (2006) より抜粋)

原理図 Cullen et al(1999) p. 200,208

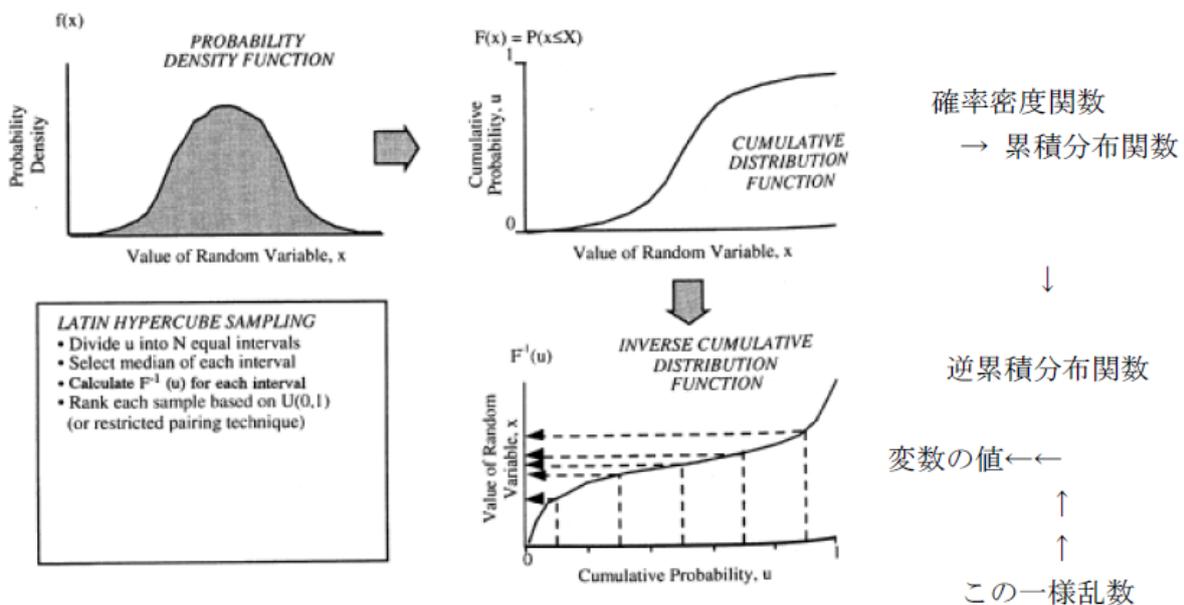


図 III.-2 MC 法の原理図 (AIST (2006) より抜粋)

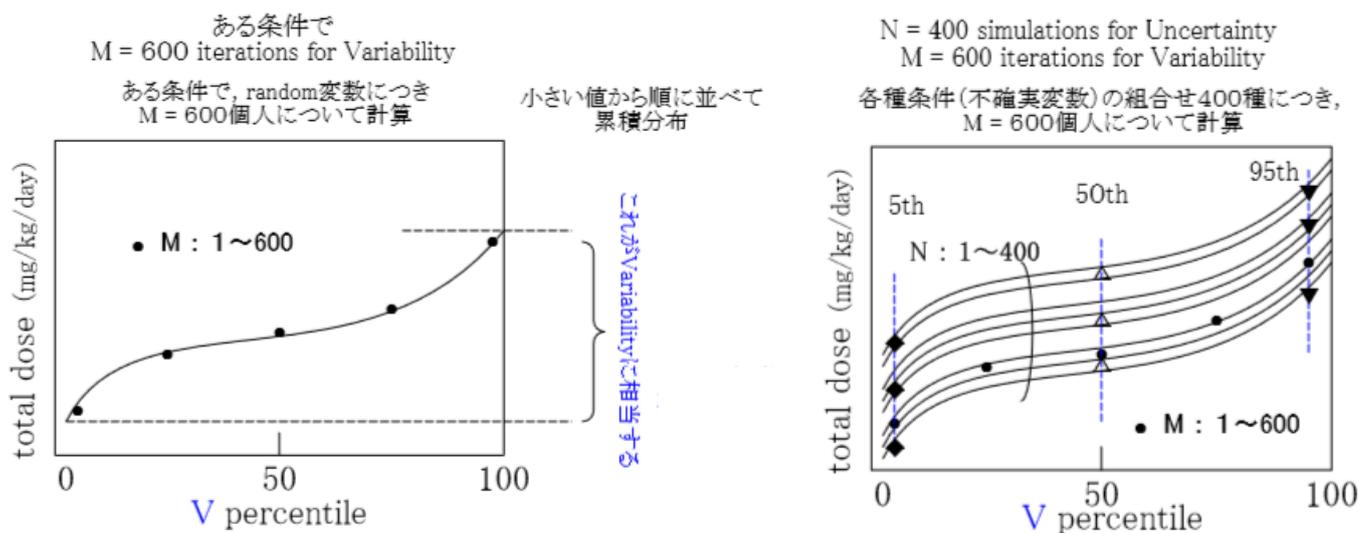


図 III.-3 1D-MC と 2D-MC (AIST, 2006 より改変)

### 3. 主要国での実用化動向/開発状況

#### 3.1. WHO

FAO/WHOのJECFA、JPMR及びJEMRAにおけるばく露評価において、既にMC法が使用されている (EFSA, 2015)。FAO/WHOは、2008年に「ばく露評価における不確実性の特性化及び伝達に関するガイダンス文書 (FAO/WHO, 2008)」を公表しており、段階的アプローチのTier-3における確率論的な不確実性解析の手段のひとつにMC法を位置付けている。その後、2009年に「食品中に含まれる化学物質の評価に関する原則及び方法 (WHO/IPCS, 2009)」を公表し、MC法の利用について言及している。IPCS/WHOから推奨されている現実的な食事ばく露評価を得るための段階的アプローチを図III.-4に示す。IPCS/WHO (2009) では、保守的な仮定に基づくスクリーニングにおいて懸念のない物質については、更なる評価は不要としている。つまり、懸念のある物質 (例えば、ばく露量がADIやTDIの値を超える場合) について更なる評価が必要ということになる。そして、そのような際に確率論的な分布解析を行ったばく露評価の改善の際の確率論的モデルのひとつにMC法を位置付けている。

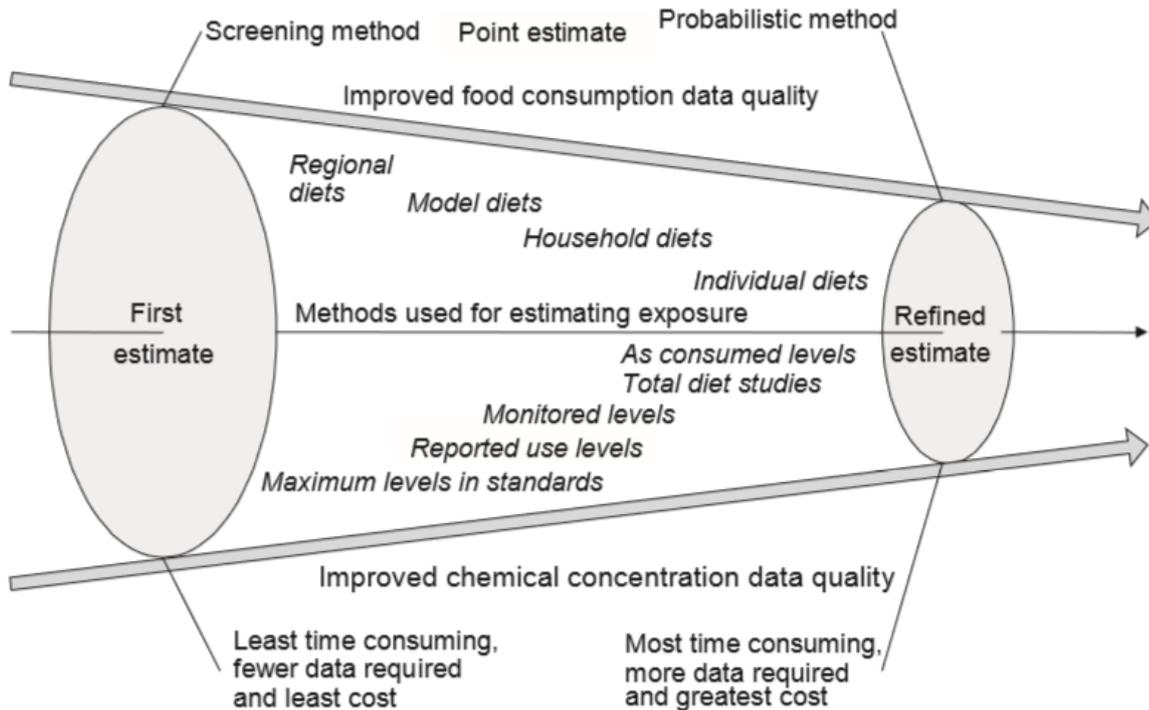


Fig. 6.1. Stepwise approach to obtaining realistic dietary exposure

図 III.-4 IPCS/WHO が推奨している現実的な食事ばく露評価を得るための段階的アプローチ (IPCS/WHO (2009) より抜粋)

### 3.2. 欧州

MC 法は、EFSA では、微生物のリスク評価の分野において広く使用されてきており、2D-MC の使用を含む農薬のばく露評価への適用に関するガイダンス文書も作成されている (EFSA PPR, 2012; EFSA, 2015)。また、EFSA 以外の欧州の各国機関 (RIVM, BfR, ANSES 等) においても、MC 法は使用されている (EFSA, 2015)。

2015 年 6 月には「EFSA の科学的評価における不確実性に関するガイダンス案 (EFSA, 2015)」が公表され、意思決定の際に必要な精度を高める際に利用する分布を求める方法として MC 法を位置付けている (図 III.-5)。そして、EFSA における MC 法の適用に非常に関連のある文書として、1997 年の U.S. EPA による「MC 法の使用に関する指針」を挙げている。

また、MC 法に利用可能なツールとして、以下を挙げている。

- 微生物のリスク評価：FDA-iRISK、sQMRA、MicroHibro、
- ヒトへの化学物質に対する食事によるばく露評価：MCRA、Creme、
- 農薬の環境リスク評価：Webfarm

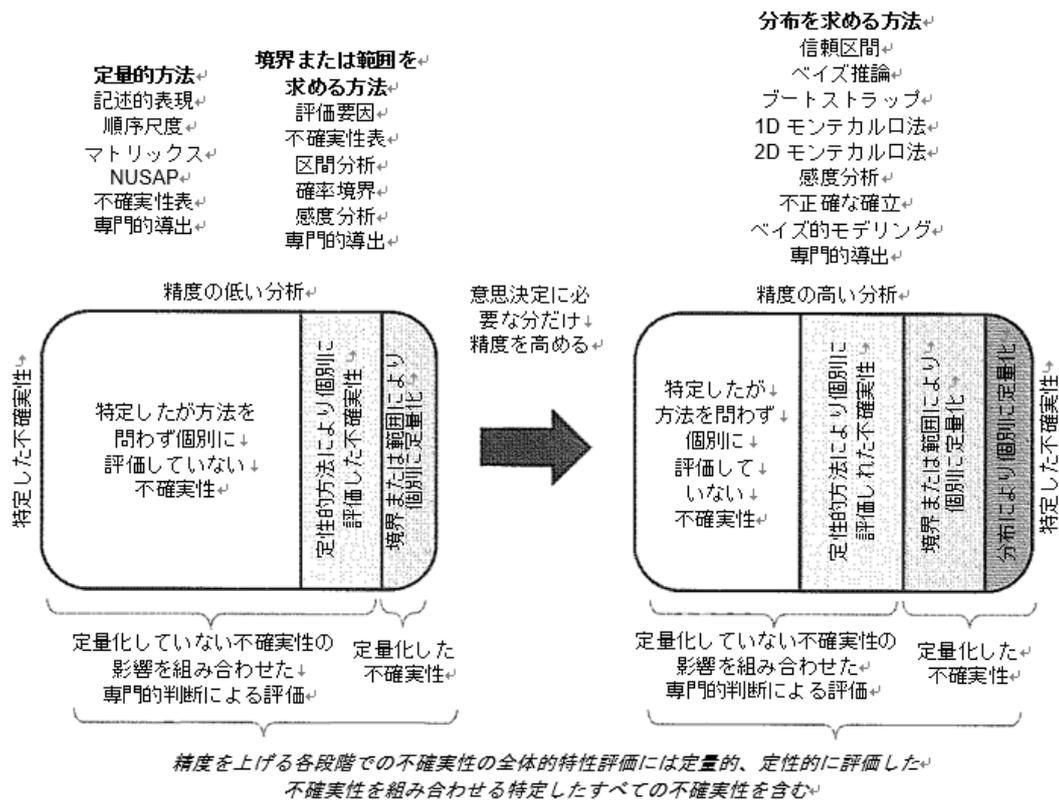


図 III.-5 不確実性の精度に応じた方法の選択肢と不確実性の全体的特性評価の過程

さらに、このガイダンス案 (EFSA, 2015) では、MC 法について、以下の強み・弱みを挙げた上で、下記の結論を導いている。

強み	弱み及びそれを削減するアプローチ
1. 専門家判断、定性的又は半定量的アプローチよりも信頼性を増すことができる、不確実性を明らかにする完全な定量方法 (fully quantitative method) を提供する。 2. モデル及びインプットの妥当性次第で、有効な数学的方法となる。 3. 複雑な系、以前のモデルと比べた結果や迅速にモデルにできる変化をモデル化できる。 4. 複雑な数学も含まれるが、必要とされる数学レベルは非常に標準的である。 5. 二次元モンテカルロは変動性に関する不確実性を定量化できる。 6. モデルの挙動を比較的容易に調べら	1. 入力する分布が不確実な場合、感度分布と組み合わせる必要がある。 2. (体系的な専門家による導出という代替はあるが、) 入力する分布を定義するための適切なデータを得るデータ集約型 (data-intensive) となる。 3. 変数間の統計的依存関係の推定又は仮説が必要となる。モデル内で定量化されなければ、これらに影響する不確実性は大きく、全体的な不確実性の特性化の際に考慮しなければならない。この際、感度分析が役立ち得る。 4. 一次元モンテカルロは変動性と不確実性を区別できないが、二次元モンテカルロは区別できる。新規のデータ

<p>れる。</p> <p>7. 最新コンピュータを用いれば結果はかなり短時間で得られる。</p> <p>8. (ソフトによっては実施が困難であり、実施されていないことが多いが、) 相互関係や依存性をモデル化できる。</p>	<p>は、全てのインプット因子の統合的分布ではなく、単一のインプット因子の確率分布を更新するためだけに利用できる。なお、これについては、より高度なベイジアンモデルや推定を用いることもできる。</p>
--	---

<p>結論：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MC法は、不確実性及び変動性の完全な確率論的評価を行う最も現実的な方法であり、非常に重要な方法 (tool) である。</li> <li>2. MC法を利用するためには、完全な確率分布が必要なために多くの要求 (事項) がある。特に、二次元モンテカルロでは、データ又は専門知識からの統計的推論を用いた分布パラメータの不確実性の定量化やモデル選択(分布族 (distribution families)) が必要となるため、要求 (事項) が多い。</li> <li>3. 特に変動性がモデル化されている評価では、他の不確実性に対処するために他の方法を用いつつ、MC法は主要な不確実性の定量化に利用できる可能性がある。</li> <li>4. MC法の結果は、確率限界解析 (probability bounds analysis) に用いられるパラメータに関して、確率論的な意見を述べる際に利用できる。</li> </ol>
---

また、EFSAでは「統計学的報告に関するガイダンス (EFSA, 2014a)」を公表しており、MC法を含む、リスク評価を行う際に利用した統計学的方法に関して報告すべき項目のテンプレートを提示している。これは、EFSAにおける作業やドシエを含むEFSAが受け取る情報及び解析の品質、開示性、透明性を改善することを目的としている。

欧州の食品安全分野においてMC法を利用するための研究開発としては、主に欧州委員会のフレームワークプログラム (FP) で行われたMonte Carlo Project (FP5; 2000-2003)/NOFORISK (FP6; 2004-2006; 2,700万ユーロ) 及びACROPOLIS (FP7; 2009-2011; 300万ユーロ) がある。Monte Carlo Project/NOFORISKは、過去のプロジェクトであるため詳細は不明であるが、MC法等が組み入れられた解析ツール、Crèmeが開発されている。また、ACROPOLISについては、オランダのRIVMが中心となって、欧州におけるリスク評価戦略を改善するひとつとして、蓄積 (cumulative) 及び複合 (aggregate) 的なリスクの評価戦略を構築することを目標として、以下が実施された<sup>1</sup> ;

<sup>1</sup> ACROPOLIS のウェブサイト [<http://acropolis-eu.com/> (2016年3月20日アクセス確認)]

- 1) 確率論的なリスク評価の枠組みにおける蓄積的なばく露及び影響の評価の不確実性等の統合、必要となるデータ、入手可能なデータに関する調査
- 2) 多様なルートからのばく露を扱うモデルの1つの複合ばく露モデルへの統合
- 3) 相加的又は相乗的な影響を特定するための毒性試験戦略の構築と蓄積ばく露グループの改善戦略の開発
- 4) 全てのステークホルダーがアクセス可能なデータを取り込んだ、不確実性解析を含む蓄積及び複合的なリスクモデルのウェブツールへの統合
- 5) ステークホルダーの態度分析、トレーニング、複数ステークホルダーの会議における新規の方法論の議論等を通じたヨーロッパにおけるリスク評価戦略の改善

本調査に関連する ACROPOLIS の成果として「4) 不確実性解析を含む蓄積及び複合的なリスクモデルのウェブツールへの統合」があり、モンテカルロ法を取り入れたウェブツール、MCRA8.0 を開発し、近年実施された欧州における MC 法を用いた解析で実際に使用されている。また、MCRA に搭載された方法論によるシミュレーション比較の結果に関する報告も出されている (Goedhart PW et al., 2012)。

### 3.3. 米国

U.S. EPA は 1997 年に MC 法を使用する際の原則を示しており (U.S. EPA, 1997)、U.S. FDA では、特に化学物質のばく露評価において MC 法を使用している。また、微生物のリスク評価に関する U.S. FDA/FDIS と U.S. EPA の省庁間ガイドライン (2012) では、特にばく露評価及びリスクキャラクター化に MC 法を用いることとしている。

下記に 1997 年に US-EPA が公表した MC 法に関する 16 項目の指針を示す (AIST, 2006)。

表 III.-1 MC 法の使用に関する指針 (AIST (2006) より抜粋)

#### インプットデータと分布の選択

1. 予備的な感度分析又は数値実験を実施し、モデル構造、ばく露経路及びモデルに入力する仮定及びパラメータを特定する
2. PA の使用は意味のある significant 経路とパラメータに限定する
3. データを使ってモデルに使う変数に対する入力分布の選択に資する
4. 代わりに surrogate データも適切に正当化され得るなら分布の開発に使用できる
5. ばく露モデル変数の入力分布の開発に経験的データを入手する場合は、環境サ

ンプリングの基本を守るべきである．さらに分布の裾部分における情報の質に特に注意すべき

6. アセスメントの目的にもよるが，各種の方法を使って分布を開発すること，あるいは他の可能性のあるシナリオを選んで並列的に解析する点で，コンピュータによる解析に，専門家の判断も加えてよい．専門家の判断を入れるときには，そのことを明白に示すべきである

#### 変動性 (V) と不確実性 (U) の評価

7. V とU の概念は別物である．ふたつは解析の中で独立に追跡・評価されうるか，同じコンピュータ演算の枠の中で解析されうる．V とU を別に扱うことは，説明可能性と透明性を高めるためにも必要である．それらを独立に追跡する方法の決定は，各変数について場合に依ってなされなければならない．
8. モンテカルロ解析でV とU が処理されることに関しては方法論的な差がある
9. 統計モーメントの数値的安定性と分布の裾部分の検討にはいろいろな方法がある
10. U の源をすべて説明し解明するには評価者の能力に限界がある．評価者は，U の領域をはっきりさせ，定量的にも定性的にも解析の中にそれを含めるべきである．

#### 結果の提示

11. ばく露のモデルと計算式を完全に徹底して記述せよ．それには方法と結果の限界の議論も含む
12. 選択した入力分布について詳しい情報を提供する．情報は，入力が主としてV か，主としてU か，両者の混合したものかを明らかにすべき．さらに，fit の程度の統計に関する情報も考察すべき
13. どの出力分布に対しても詳しい情報とグラフを提供すべき
14. 相互依存性と相関関係の有無を考察すべし
15. 1点推定も計算して提示せよ
16. 段階的なプレゼンスタイルで，説明材料をいろいろなレベルの詳しさとまとめて示すと有用である．説明は，聞き手の疑問とニーズに応えるように整理すべきである

#### 4. 主要国での評価事例

汚染物質等の化学物質を中心として WHO、EFSA 及び U.S. FDA での評価事例を表 III.-2 にまとめた。

- WHO によるアクリルアミドの評価では、短期間の摂取量について MC 法を用いた推定を行っているが、実際の食品の残渣データとの比較により、推定値の妥当性の確認が行われていた。
- EFSA の CONTAM パネルが行った鉛の食品中濃度設定の見直しの際には、決定論的アプローチとの比較を行い、最終的に他の重金属の評価との一貫性を保つために決定論的アプローチの結果を採用していた。
- EFSA の NDA による鉄の摂取量基準の設定においては、得られた結果の不確実性に基づき精緻化が必要な事項を特定していた。
- EFSA の CEF によるビスフェノール A の評価では、決定論的アプローチによる結果を評価する目的で利用されていた。
- FDA によるダイオキシン類の評価では、トータルダイエットスタディ<sup>2</sup> (TDS) 及び非 TDS のデータを用いたばく露予測を実施している。

---

2 市場で売られている広範囲の食品を対象とし、食品添加物や農薬などを実際にどの程度摂取しているかを把握するために、加工・調理によるこれらの物質の増減も考慮に入れて行う摂取量の推定方法のこと（「食品の安全性に関する用語集(食品安全委員会,2013)」から抜粋）

表 III.-2 主要国での評価事例

評価目的	評価対象物質	実施機関	方法	方法の選定根拠	結果の解釈等	引用文献
汚染化学物質の評価	アクリルアミド	WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 短期間摂取の予測に MC 法を使用</li> </ul> <p>[入力パラメータ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ スウェーデンが提供したアクリルアミド残渣のデータを基に、入手可能な2つの食品摂取量データ (オランダ及び米国) を使用</li> </ul>	<p>直接的な選定根拠ではないが、下記の記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 既存の限定されたデータを用いた事前解析において、ジャガイモやその製品が全アクリルアミド摂取に最も寄与することが様々な国々のデータから明らかである。しかし、アクリルアミドの濃度は低い毎日(又はそれ以上)の頻度で摂取されるパンのような食品群や含有量がわかっていない食品群も、国や研究対象とする集団によっては総摂取量に寄与している可能性がある。</li> </ul>	<p>[短期間摂取の予測]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂取される食品の残渣データとモデリング方法ではわずかな違いはあったが、推定されたばく露は同程度であった。</li> <li>・ 推定摂取量は、平均的消費者は 0.8 µg/kg/day、95%タイルの消費者では 3µg/kg/day、98%タイルの消費者では 6.0µg/kg/day であった。</li> </ul>	FAO/WHO (2002)
食品中汚染物質の行政的に設定している最大値の見直し (Regulation (EC) No 1881/2006)	鉛 (Lead)	EFSA CONTAM panel	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 亜集団におけるばく露評価に利用</li> </ul> <p>EFSA の EFSA Concise European Food Consumption Database の各国データを用いて、従来の決定論的アプローチと確率論的アプローチ (定量できないサンプルについて (non-quantifiable samples) 上限及び下限値を Crème Monte Carlo システムで算出。統計パラメータは SAS (これ以上の詳細は不明)) による全集団及び亜集団での平均及び 95%タイルの食事経由の鉛ばく露量を国ごとに算出した。</p> <p>[入力パラメータ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ EFSA の資金援助で実施したプロジェクトにて、13 の調査データを用いて、欧州 11 か国の 1-14 歳の子供の食品による長期間の鉛摂取量算出に MCRA ソフトウェアに搭載された BBN モデル (beta binominal normal model) を使用して算出。</li> <li>・ 全ての 1 日の消費パターンに食品ごとの平均鉛濃度の上限及び下限を乗じ、個人の 1 日当たりの食品摂取量と合わせる。1 日ばく露量は平均濃度/(食品又は食品群)として算出。</li> </ul>	<p>直接的な選定根拠ではないが、下記の記載がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国によっては、全年齢段階の食品摂取量のデータがあるわけではない。特に 1-14 歳については 4 つの研究データしかない。</li> </ul> <p>[BBN モデルの選定理由]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1 日ばく露量の算出には個人間及び個人の日間の変動が含まれるが、長期間の摂取を評価するためには、個人の日間変動は平均によりならされるため、個人間の変動が評価における関心対象となる。</li> <li>・ この個人の日間変動を 1 日ばく露量の分布から除くために、BBN モデルでは 1 日ばく露の分布を正規分布に変換し、個人の日間変動を排除したのちに、元の分布に戻し長期の食事経由のばく露分布が考慮できる。</li> <li>・ 各国の食品消費調査に含まれる年齢が異なっており、低年齢における 1 日ばく露が高いことが想定されるため、BBN モデルを用いてこの co-variable の式 (function) としてばく露を計算した。</li> </ul>	<p>[食事経由の鉛ばく露]</p> <p>平均的消費者については決定論的アプローチの値と同程度であり、他の重金属に対する評価との一貫性を保つために、食事経由のばく露について決定論的アプローチの結果が最終的には用いられた。</p> <p>※算出結果は付属資料 III.-1 に示す。</p>	EFSA CONTAM Panel (2010)

評価目的	評価対象物質	実施機関	方法	方法の選定根拠	結果の解釈等	引用文献
鉄の食餌摂取基準値設定	鉄 (Iron)	EFSA NDA Panel	<ul style="list-style-type: none"> <li>下記の手順により鉄の損失 (iron losses) の分布推定を実施。これは不確実性の説明を目的に実施されている。</li> </ul> <p>手順：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>回帰モデルに含まれる各インプット因子の実測データにパラメトリックな確率分布をフィットさせる。サンプリングの不確実性により回帰パラメータは影響を受けるため、考慮する際には分布を用いる。</li> <li>フィットさせた分布はモンテカルロサンプリングを用いた回帰分析で推定されたモデル式に統合。</li> <li>鉄の損失に関する分布を推定</li> <li>分布のパーセンタイル値を平均要求 (AR) 及びPRI (Population Reference Intake)を算出するもととして算出</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>回帰分析で推定した式に入れるためのパラメトリック分布の作成、統合に使用できるため。</li> <li>MC法は十分なサンプルサイズがあれば優れたアウトプット分布を推定できる。また、無作為抽出であるため得られた値の分布を標準的な統計手法により分析できる利点がある。</li> </ul>	<p>MC法により得られた分布を下記の式にあてはめ鉄の損失を算出</p> $Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \epsilon_i$ <p>Y<sub>i</sub> : 鉄の損失 (mg/day)  β<sub>j</sub> : 係数  X<sub>1</sub> : 代謝性の体重 (metabolic body weight)  X<sub>2</sub> : 鉄のターンオーバー率  ε<sub>i</sub> : ランダム誤差項</p> <p>サンプルサイズが小さいことと、北アメリカの健常な大人のデータを使用したこと (特に体重が欧州の大人と違う) を不確実性要因として、更なるデータの必要性を指摘している。</p>	EFSA NDA panel (2015)
食品中のビスフェノール A の存在に関連した公衆衛生へのリスク	ビスフェノール A (BPA)	EFSA CEF Panel	<ul style="list-style-type: none"> <li>BPAのばく露源 (食品由来/非食品由来) を特定し、ばく露源ごとにばく露推定モデルを設定。</li> <li>MC法は感熱紙経由のばく露における不確実性、変動性の評価の際に使用。</li> </ul> <p>[入力パラメータ]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>感熱紙を触った後の指についた量</li> <li>感熱紙使用に使われる指の数</li> <li>感熱紙の取り扱い頻度</li> <li>体重 (3-10歳、未成年、大人)</li> <li>感熱紙中のBPA量</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>決定論的アプローチによる 95%タイルを大まかにチェックする目的で使用。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BPAへのばく露推定における不確実性の影響を評価する基準を示し(下図)、結果の解釈を説明している。</li> <li>MC法では 400 ng/kg/日、決定論的アプローチでは 163 ng/kg/日だったことから、決定論的アプローチでは過小評価している可能性があったが、感熱紙への接触をワーストケースで行っている実験は過剰推定するものである。</li> <li>そのため、上記のふたつの可能性として実際の 95%タイルは推定値よりも 2-5倍高いか、低い、としている。</li> </ul>	EFSA CEF panel (2015)

評価目的	評価対象物質	実施機関	方法	方法の選定根拠	結果の解釈等	引用文献
<p>食事経由のばく露予測 (リスク評価は実施していない)</p> <p>FDA のダイオキシン戦略に基づき、FDA のダイオキシンモニタリングプログラムを拡張して、食品及び食餌中のダイオキシン類のベースラインを把握するために、TDS 及び非 TDS による解析を実施している</p>	<p>ダイオキシン類 (ダイオキシン類、フロン類、ダイオキシン様 PCB 類)</p>	<p>U.S. FDA</p>	<p>トータルダイエツトスタディ (TDS) を用いたばく露評価が行われているが、本調査では FDA 上の RUL が開かないため詳細な情報は得られなかった。 以下は、ウェブサイトから部分的に得られた情報である；</p> <p>【データ】 マーケットバスケット方式で約 280 の主要な食品について、農薬残渣、汚染物質、栄養素の測定を行い、特定の年齢、性別におけるばく露推定が行われている。サンプリングは地理的地域としえ西部、北中央部、南部、北東部で毎年行われており、各地域の 3 都市にある食料雑貨店及びファストフードレストランで実施し、調理された混合された状態で分析している。そのためデータポイントは調理された状態の 3 サンプルの混合物の代表値となる。</p> <p>・非 TDS による解析</p> <p>【データ】 ※詳細なデータは付属資料 III.-2 に示す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・濃度：2001-2003 に CFSAN が実施した non-TDS による食品分析における結果</li> <li>・食品摂取量データ：USDA が 1994-1996、1998 に実施した個人による食品摂取の継続調査 (CSFII と呼ばれる) (2 日間調査) (USDA, 2000) [Environ Dietary Exposure Assessment (EDEA) ソフトウェア (Environ Inc.社製)を使用]。なお、主に原料として消費される食品 (卵、マーガリンを除く脂肪/オイル等) は USDA の食品商品コード (原料としての利用 (ingredient use)) に基づく食品摂取を使用。一方、マーガリンを含む日常的な製品や個々の魚種については、USDA の食品コード (食品全体としての摂取 (consumption as a whole food) に基づく食品摂取を使用。特定の魚種については</li> <li>・不検出の同族体に割り当てるため、食品ごとにゼロ、検出限界の半量 (1/2LOD) 及び検出限界 (LOD)として、3つの平均 PCDD/PCDF 濃度を用いた。</li> </ul> <p>【ばく露量推定】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・濃度データと食品摂取量データの組合せ</li> <li>・食品に含まれる特定の PCDD/PCDF を消費する人々の参照とする食事するヒトのみ (eaters-only) のための個々の食品、及び潜在的な消費者集団による一人当たりの消費に関する平均及び 90 パーセントイルの推定ばく露量を算出。</li> </ul> <p>【解析アプローチ】：下記の両手法で実施</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・マイクロソフト Excel にアドオンした</li> </ul>	<p>全体として、個々人及び個々の食品からの日常的なばく露の分布のある推定を提供するために MC 法を適用</p> <p>食品摂取量データで 2 日間調査のデータを利用している理由；全体の集団が対象としている食品の長期にわたる消費を反映していると考えられるため。特に、一般的であり、定期的に摂取される食品 (例；牛乳) には妥当 (plausible) である。摂取頻度が低い食品については、長期にわたる消費に関して保守的な値を与えてくれる。</p> <p>特定の食品を個人が摂取する可能性 (食事をするヒトの割合 (percent eaters)) を考慮しながら、PCDD/PCDF を含む個々の食品ごとに、食品摂取量の値 (EDEA が決定した蓄積的な食品摂取分布からサンプリング) と、PCDD/PCDF 残渣値の離散一様分布 (discrete uniform distribution) からサンプリングした PCDD/PCDF の値とを掛け合わせることで、個々人のばく露値の繰り返し計算を実施。</p> <p>食品ごとに、安定的なばく露結果を得る上で十分な 10,000 の繰り返し計算を実施 (2300 の繰り返し以降は、50 回ごとに得られる統計的な変化は 1%以下である (the change in statistics monitored every 50 iterations is less than 1% after 2300 iterations))。そして、一日あたりの体重ベースのばく露を計算する。</p>	<p>管理を行うためのばく露予測であり、ヒトへのばく露を削減する手段を特定するために利用されている。</p>	<p>U.S. FDA (2007a)</p> <p>U.S. FDA (2007b)</p>

評価目的	評価対象物質	実施機関	方法	方法の選定根拠	結果の解釈等	引用文献
			<p>@Risk</p> <p>なお、MC法だけでなく、実際には、標準的な点推定による評価も実施されている。</p> <p>(方法)  食品中 PCDD/PCDF の平均濃度に、食品摂取量データの平均又は 90 パーセンタイルにおける消費を掛け合わせて、「食事をするヒトのみ (eaters-only) のばく露」を算出。対象とする食品からの一人当たりのばく露量は「食事をするヒトのみ (eaters-only) のばく露」に食品を食べるヒトの割合 (percentage of eaters of the food) を掛け合わせて算出。1日あたりの体重に基づくばく露量として算出。</p>			

MC法：モンテカルロシミュレーション、TDS：トータルダイエットスタディ、non-TDS：非トータルダイエットスタディ、CFSAN：食品安全・応用栄養センター、USDA：米国農務省  
USDA (2000) United States Department of Agriculture, Agricultural Research Service. Continuing Survey of Food Intakes by Individuals 1994-96, 1998 [CD-ROM]. NTIS No. PB2000-50027. 2000.

## 5. 実用化のためのガイダンス等の整備状況

### 5.1. ガイダンス等の整備状況

MC 法を用いた食品に関連する評価に関連して、表 III.-3 に示すガイダンス等がある。

表 III.-3 主要国で整備されている MC 法を扱っているガイダンス、ガイドライン等

題名	著者	発行年
Guidelines for exposure assessment.	US-EPA	1992
Guiding principles for Monte Carlo analysis.	US-EPA	1997
Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food	US-FDA	2006
Uncertainty and Data Quality in Exposure Assessment. Part 1: Guidance Document on Characterizing and Communicating Uncertainty in Exposure Assessment.	IPCS/WHO	2008
Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food.	IPCS/WHO	2009
Guidance on a harmonised framework for pest risk assessment and the identification and evaluation of pest risk management options by EFSA	EFSA PLH	2010
Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data	EFSA	2012
Guidance on the Use of Probabilistic Methodology for Modelling Dietary Exposure to Pesticide Residues	EFSA PPR	2012
Guidance on Expert Knowledge Elicitation in Food and Feed Safety Risk Assessment	EFSA	2014
Guidance on Statistical Reporting	EFSA	2014
Draft Guidance on Uncertainty in EFSA Scientific Assessment EFSA Scientific Committee	EFSA	2015

### 5.2. 潜在的に利用可能性のあるツール

食品分野における化学物質等のばく露評価に潜在的な利用可能性があるツールを表 III.-4 に示す。

US-FDA は 2012 年に「FDA-iRISK」と呼ばれる MC 法による食品汚染リスクを分析するウェブツールを公表しており、現在バージョン 2.0 となっている<sup>3</sup>。また、米国では@RISK を利用した評価事例もあった。

MCRA は 2009-2011 年に実施された欧州の ACROPOLIS プロジェクトの成果の一つであり、既に残留農薬の食事ばく露のための確率論的手法の利用に関するガイダンス (EFSA, 2012) や不確実性に関するガイダンス案 (EFSA, 2015) において言及されるとともに、欧州における確率論的アプローチの際に最も頻繁に使用されているウェブツールである。

<sup>3</sup> <https://irisk.foodrisk.org/>

表 III.-4 潜在的に利用可能性があるツール

名称/開発元/Web	概要	本調査における使用実績
iRISK/ U.S. FDA CFSAN/ <a href="https://irisk.foodrisk.org/">https://irisk.foodrisk.org/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>食品中の微生物及び化学物質に関するデータを解析し、個体群レベルにおける健康負担 (health burden) を推定する Web ベースのシステム。</li> <li>Random Latin Hypercube sampling が用いられている。</li> <li>Model-Then-Add: 2014 年に追加されたモジュールで、個人の平均摂取量の分布が通常の統計分布を示さない場合の長期摂取量予測に使用される。</li> </ul>	微生物ハザードのリスクランキングツールに適切、と EFSA のガイダンス (EFSA BIOHAZ Panel, 2015) において扱われている。
MCRA/ Wageningen: Biometris and RIKILT, Wageningen University and Research Centre. <a href="https://mcra.rivm.nl/Account/Login?ReturnUrl=%2f">https://mcra.rivm.nl/Account/Login?ReturnUrl=%2f</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Web ベースの食品中の化学物質についてモンテカルロ法を用いて、確率論的なばく露及びリスク評価を行うシステム。</li> <li>EFSA のデータベースともリンクしている。</li> </ul>	EFSA における評価での使用実績あり
@RISK/ Palisade Corp./ <a href="http://www.palisade.com/risk/jp/monte_carlo_simulation.asp">http://www.palisade.com/risk/jp/monte_carlo_simulation.asp</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Excel のアドインツールとして利用できる。</li> </ul>	US FDA における評価で使用実績あり
Creme/ Monte Carlo Project&NOFORISK/ <a href="http://www.cremeglobal.com/modelling-software/creme-microbial">http://www.cremeglobal.com/modelling-software/creme-microbial</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒトへの化学物質に対する食事によるばく露評価に利用できるツール。</li> </ul>	EFSA における評価での使用実績あり。
sQMRA FoodRisk.org <a href="http://foodrisk.org/exclusives/sqmra/">http://foodrisk.org/exclusives/sqmra/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>微生物のリスク評価に利用できるツール。</li> </ul>	—
MicroHibro <a href="http://www.microhibro.com/">http://www.microhibro.com/</a>		—
Webfram <a href="https://webfram.com/home.aspx">https://webfram.com/home.aspx</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>農薬の環境リスク評価に利用できるツール。</li> <li>英国 Defra が Webfram のウェブサイトの管理を行っている。</li> </ul>	—

## 6. 取りまとめ

### 6.1. 食品のリスク評価において期待できる MC 法の活用場面

MC 法の活用場面及び従来法との比較におけるメリットデメリットを表 III-5 に示す。

#### (1) 利用可能なデータを活用した実態に近いばく露評価の実施

#### (2) 決定論的アプローチによる評価でリスクが懸念される場合に利用できる

#### (3) リスク管理措置の適正化を行う際に利用できる

決定論的アプローチではワーストシナリオ等を想定した点推定に基づく評価が行われるが、このような手法は評価が比較的容易であるとともに、説明し易い等のメリットがあるが、リスクが規制レベルを超える確率等の評価が行えず、評価を精緻化させる情報が得られない (AIST, 2007)。また、代表値や平均値等による評価であるため、実際を反映した評価とは言えない。一方 MC 法は、入手可能なデータを最大限活用して、より実態に近い評価が可能となる。具体的には、分布を持つデータが取り扱えるために、ばく露評価における変動性及び不確実性を考慮した解析が可能となる。このことは、ばく露評価における不確実性の低減やリスク評価での不確実性を明らかにできる等のメリットがある。MC 法を利用する更なるメリットとしては、感度分析を行うことでばく露に大きな影響を与える因子の特定等が可能となることに加え、二次元 MC 法が可能な場合には評価の不確実性を把握でき、評価を精緻化する情報が得られることが挙げられる。加えて、例えば、ばく露は低いですが、リスク管理のコストが高い場合等において、リスク管理措置の適正化を図りたい場合等にばく露を低減させる要因を定量的に特定できる。

ただし、ばく露推定に用いる十分なデータがない (例；食品中濃度、食品の網羅性、食品摂取量/頻度のデータ不足等)、ばく露に係るパラメータの実際の分布が反映されていないような、実態を反映していないデータ等が扱われる可能性がある。そのような場合には、データの不足や評価対象の母集団の代表性が低い等の理由により、過小あるいは過大評価する可能性がある。また、ばく露量を推定するためのモデル、入力パラメータ/データの選定が適切でなければ、現実から乖離した結果となる。そのため、入力データの妥当性については専門家の判断を仰ぐ必要がある。加えて、MC 法はまだ一般的に浸透している手法ではないため、誤った解釈/説明がなされる可能性があり、評価や管理の決定に不信感をもたらす可能性がある。また、MC 法による解析のために新たなリソース (例；人材、時間、解析コスト) が必要になると同時に、結果解釈のための負荷が増すことがデメリットとして挙げられる。

しかし、従来行っている決定論的評価では行えない実態を反映した評価が可能という点では、得られるメリットは大きいと考えられる。

**(4)評価における変動性要因、不確実性を特定したい場合に利用できる。**

従来の点推定に基づく決定論的アプローチに比べ、MC法を用いることにより、ばく露の変動要因や不確実性が評価に与える影響を評価できるようになったことで、各要因の評価への影響を考察でき、評価を精緻化するためのアクションを特定しやすいというメリットがある。ただし、MC法を適用する前に、データの変動性に係るデータの分布については、実験的に必ずしも決定できるわけではないため、データの分布タイプ（例；ベータ分布、正規分布等）の決定には非常に高度な専門家判断を要する。また、変動要因及び不確実性に関する考察には、高度な専門家判断を要するという意味でのデメリットがある。

表 III.-5 MC 法の活用場面及び従来法との比較におけるメリットデメリット

MC 法の活用場面	従来法 (決定論的アプローチ) との比較 (評価精度/容易性/コスト/時間等)	
	メリット	デメリット
<p>(1) 利用可能なデータを活用した実態に近いばく露評価の実施に利用できる</p> <p>(2) 決定論的アプローチによる評価でリスクが懸念される場合に利用できる</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 入手可能なデータを最大限活用できる → 点推定に基づく決定論アプローチに比べ、分布をもつデータを取り扱えることから、変動性及び不確実性を考慮した実態に近いと考えられる解析が行える。 → 不確実度を低減する (例; 体重の違いによる個体間差が考慮等)。 → リスク評価での不確実性を伝えられる (例; 信頼性の定量的表現等)</li> <li>・ 感度分析を行うことで、影響が大きなばく露因子等を特定できる。 → 評価精度を向上させられる</li> <li>・ 高濃度のばく露集団や影響を受けやすい集団を特定できる。</li> <li>・ 十分な説明ができれば、リスクコミュニケーションの促進に繋がる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 以下の場合に、過剰又は過小評価を行う可能性がある。 <ul style="list-style-type: none"> <li>- ばく露量推定に用いる十分なデータがない (例; 食品中濃度、食品の網羅性、食品摂取量/頻度のデータ不足等)</li> <li>- 実態を反映していないデータがある (すなわち、ばく露に係るパラメータの実際の分布が反映されていない)(例; 実際の調理とはかけ離れた実験によるデータ、食物含有成分の品種等に由来するばらつきが反映されていないデータ)</li> </ul> </li> <li>・ ばく露量の推定モデル (例; 鉄損失の推定モデル)、入力パラメータ及びデータの適切さが結果に大きな影響を与える (専門家判断が必要)。</li> </ul>
<p>(3) リスク管理措置の適正化を行う際に利用できる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 例えば、ばく露は低いですが、リスク管理のコストが高い場合等において、ばく露を低減させる要因を定量的に特定できる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 概念が広くは知られていないため、誤った説明/解釈をされる可能性がある。 → 十分な説明が行われていないと、評価や管理の決定に不信感を呼ぶ可能性がある (例; 確率分布の示す意味合い等)。</li> <li>・ 解析のためのリソースを要し、評価者、管理者の負荷が増す。</li> </ul>
<p>(4) 評価における変動性要因、不確実性を特定したい場合に利用できる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ばく露の変動性要因や不確実性を定量的に評価できるため、各要因の評価への影響を考察でき、評価の精緻化に必要なアクションを特定できる (例; データの取得等)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 必ずしも実験的には決定できない評価に用いるパラメータの分布タイプ (例; ベータ分布)の決定や得られた結果の解釈には、高度な専門家判断を要する。</li> </ul>

## 6.2. MC 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案

MC 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題と実用化に向けた方策/提案について表 III.-6 にまとめた。

より実態に近いばく露評価を行うためには、実際の評価やケーススタディを積み重ねながら、当面は以下に示す内容等についての知見を集積していく必要がある。また、MC 法による評価を行う多くの場面において、専門家による判断が必要となるため、このような判断についても知見の集積を行って行く必要がある。そして、中長期的には得られた知見等に基づき以下に示す A~F の内容を含む、MC 法による評価を行うための包括的なガイダンスを策定することが望ましい。

### A. MC 法を適用する必要性の判断

必ずしも全てのリスク評価において MC 法を含む確率論的な評価が必要ではなく、また得られた結果も必ずしも保証されるものではない。そのような前提がある中で、従来行われてきた点推定に基づく決定論的アプローチは、通常ばく露を過剰に見積もる方法であり、明確にリスク懸念がないことが示されれば、MC 法は不要と考えられる。そのため、通常は、決定論的アプローチの結果に基づき、必要な場合に応じて MC 法を用いた評価を行う、段階的評価が現実的と考えられる。なお、国際的にも直ちに全ての食品のリスク評価において MC 法を用いるという状況ではなく、近年公表された WHO (2014) や EFSA (2015) の文書においても段階的アプローチによる評価が示されている。

MC 法を用いた評価を行う必要があると判断した場合には、適切な手法及びデータ等選定や適切な結果解釈を行うために、MC 法による評価を必要と判断した理由や明らかにしたい問題等を明確にしておく必要がある。これらについて一定の考え方がまとめられる場合には、MC 法を適用する必要性判断に関するガイダンスを策定する。

### B. 適切な評価モデル、ツールの特定

短期的にはばく露評価を行うための適正なモデルの選択には、多くの場合ケースバイケースでの判断が必要であり、その際には専門家による判断を仰ぐことが現実的であると考えられるが、EFSA (2015) に示されているように、このような専門家判断の根拠等についての知見の蓄積を行う。中長期的にはこれらの経験等を踏まえてモデル選択の基準を策定することが望ましい。

ツールについては、欧米では既に自らの評価に適したツールがそれぞれ開発されている (FDA ; iRISK、欧州 ; MCRA)。短期的には、MC 法を行うためのツール開発の必要性を判断するとともに、欧米のツールの内容を吟味し、各ツールの利点、改

良点等を整理する。その結果、必要と判断された場合には、我が国で実施するリスク評価に必要な機能を特定し、中長期的に、公表を前提として、必要な開発を行っていく必要がある。

### C. 入力するデータの特定

MC 法によるばく露評価を行う適切な評価を円滑に行うためには、現実に近い評価対象の母集団を代表したデータを使用することが望ましい。そこで、実際の評価においては、当面、評価対象物質の用途等の背景を十分に精査し、専門家との協議により決定することが現実的である。また、短期的には、潜在的に利用可能なデータを利用し易い状態に整理するとともに、その品質、調査対象の母集団の代表性の評価する方法について調査・検討を行う必要がある。中長期的には、検討した結果、実際の評価やケーススタディの積み重ねにより得られた知見に基づき、利用可能なデータの特定に関するガイダンスを策定する。また、透明性確保の一環として、利用し易く整理したデータについても公表していく。

また、ばく露評価を行う際に必要と考えられるデータがないあるいは不足している場合、適切な測定データを得る必要がある。その際にも実態を反映した推定が可能になるよう、評価対象の母集団の代表性が高くなるデータ取得が必要となるが、どのようにデータ取得のための試験デザインを行うのか等、専門的な判断が必要となる。また、限られたデータであっても他の解析（例；BBN）等を行うことにより、データが活用できる可能性もある。そこで、短期的には、データの取得や他の解析の利用等、実際の評価での判断等についての蓄積を行い、中長期的には、必要な対応や考え方に関するガイダンスを策定する。また、合わせて必要なデータの取得/蓄積を行う必要がある。そのためにも、例えば、長期的な影響を見積もる際の不確実性が大きくなる要因に食品摂取頻度データの不足がある等、我が国における食品に係るばく露を適切に評価するために必要なデータの入手性を改善するために、例えば、季節による食習慣の変化や調理・摂取条件等を考慮したデータ等、可能な限り早いタイミングで必要かつ不足しているデータを特定することが必要である。

### D. MC 法に必要な入力項目等の特定/決定

MC 法によるシミュレーションを行うためには、シミュレーションに係る各種項目を入力する必要がある。例えば、入力するデータの分布型（例；対数正規分布）、上限/下限の設定等である。しかしながら、これらの項目についてどのように決定するのか等については、ケースバイケースで専門的な判断を行うことでその妥当性が担保される。そこで、当面は専門家による判断を蓄積するとともに、MC 法に関する専門書等に基づき、入力するデータの分布型やデータが不足する場合の代わりになるシナリオの設定等の MC 法を行うために必要な入力項目の決定方法や考え方について整理する。中長期的には、これらに加え、実際の評価やケーススタディの積

み重ねにより得られた知見に基づき具体的なガイダンスを策定する必要がある。

#### E. 得られた結果の解釈/考察 (妥当性評価含む)

MC 法による結果の解釈についても、多くの場面で専門家の判断を要するため、その判断の一貫性を担保するとともに、判断内容の透明性を確保する必要がある。そこで、短期的にも、中長期的にも、専門家による判断が必要な理由、判断された内容及びその妥当性を報告書に含める必要がある。また、中長期的には、それまでに得られた情報を整理し、結果の解釈/考察に関するガイダンスを策定することで、判断の一貫性を担保する措置を講ずる。また、得られた結果の妥当性を評価する必要がある。

#### F. 誤解のない説明

MC 法による評価は点推定に基づく決定論的アプローチに比べ、一般的な理解が進んでいる手法ではないため、誤った解釈/説明が行われ、評価あるいは管理に不信感を抱かせる可能性がある。この点については、US-EPA (1999)、EFSA (2015) でも多くのページを用いて説明がなされている。そこで、まず、透明性の確保の観点から、以下の情報を報告書に含める必要がある。ただし、評価書を難解なものにする印象を与えない配慮も必要である；

- ・ MC 法による評価の目的
- ・ データの入手性に基づく評価の限界性・妥当性
- ・ 解析手法に関する記載 (結果を再現するために必要な情報全て (例；全てのデータ (入力パラメータ含む)、使用モデル、ソフトウェア等)
- ・ MC 法による結果
- ・ 必要に応じて、決定論的アプローチから得られた結果との比較 (手法やデータの類似性や相違点の説明を含めた説明を含む)
- ・ 専門家による判断を行った場合には、その理由

また、一貫性があり、誤解のない適切な結果の説明を行うために、どのような知識背景がある対象者に説明するのかの理解に努め、説明対象者の代表との対話や分かり易い資料の作成を行いながら (例；食品ではなくとも身近な他のリスクとの相対的な比較)、継続的に検討、改良を行う必要がある。加えて、説得力を増す手段の一つとして、国際動向に関する情報発信を行う。

## G. 実際の運用

MC 法を実施するためには、多くの場面で専門家判断が必要となるため、関連する分野の専門家の確保が必要である。また、必要情報の収集・解析、必要データの取得のためのリソース（例；時間、費用）の確保が必要である。さらに、ケーススタディの実施により蓄積した A.～E.に関する知見等を踏まえたガイダンスの策定が望ましい。

表 III.-6 MC 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題と実用化に向けた具体的解決策の提案

課題	具体的解決策の提案		
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ	
A.MC 法を適用する必要性の判断	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食品分野でのケーススタディの積み重ね</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・決定論的アプローチの結果から、段階的評価に基づき必要に応じて MC 法を実施する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・判断するための考え方について、まとめられる場合には、MC 法を適用する必要性判断に関するガイダンスを策定する。</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・MC 法の必要性を判断する考えを整理するために、MC 法を用いた評価を必要とした理由、MC 法を用いることにより明らかにしたい理由を明確にする。</li> </ul>	
B.適切な評価モデル、ツールの特定		<p>[評価モデル]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・当面の評価を行う際には、専門家による判断を仰ぐとともに、判断根拠等の蓄積を行う。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・可能であれば、専門家判断の根拠等の蓄積に基づき、モデル選択基準を策定する。</li> </ul>
		<p>[評価ツール]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・MC 法を行うためのツール開発の必要性を判断する (例 ; ばく露に係るデータを含むデータベースと連動させたツール等)。</li> <li>・合わせて、欧米で開発されたツールの内容を吟味し(MCRA, iRISK 等)、利点、改良点等を整理する。</li> </ul>	
C.入力するデータの特定		<ul style="list-style-type: none"> <li>・実際の評価等においては、評価対象物質の用途等の背景を十分に精査し、専門家との協議により決定する。</li> <li>・潜在的に利用可能なデータを利用し易い状態に整理する。</li> <li>・データの品質、母集団の代表性を評価する方法について調査・検討を行う。</li> <li>・データの欠如/不足がある場合のデータ取得あるいは他の解析の利用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・調査・検討の結果、実際の評価やケーススタディの積み重ねにより得られた知見に基づき、利用可能なデータの特定に関するガイダンスを策定する。</li> <li>・データの欠如/不足がある場合の専門家判断や情報収集の結果等から、必要な対応や考え方に関するガイダンスを策定する。</li> <li>・透明性確保の一環として、利用し易く整理したデータについても公</li> </ul>

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
	<ul style="list-style-type: none"> <li>等についての専門家判断等の蓄積を行う。また、専門文書等からの情報収集を行う。</li> <li>我が国の食品に係るばく露を適切に評価するデータの入手性を改善するため、可能な限り早いタイミングで必要かつ不足しているデータを特定する(例;季節による食習慣の変化等を考慮したデータ)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>表する。</li> <li>実態を反映させるために必要なデータ取得/蓄積を行う。</li> </ul>
<b>D.MC法に必要な入力項目等の特定/決定(例;MC法の適用に必要な分布型の決定方法等)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>専門家判断を蓄積する。</li> <li>MC法に関する専門書等に基づき、入力項目を決定する方法や考え方を整理する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>蓄積した知見、整理した情報、実際の評価やケーススタディの積み重ねにより得られた知見に基づき、入力項目の決定に関する具体的なガイダンスを策定する。</li> </ul>
<b>E.得られた結果の解釈/考察(妥当性評価含む)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>専門家による判断が必要な理由、判断された内容及びその妥当性を報告書に含める</li> </ul>	
	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>得られた情報を整理し、結果の解釈/考察に関するガイダンスを策定する。</li> </ul>
<b>F.誤解のない説明</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>報告書が難解にならないように配慮しながら、透明性を確保するため、MC法による解析が再現できるレベルの情報を報告書に含める。</li> <li>説明対象者の知識背景の理解に務め、説明対象者の代表との対話や分かり易い資料の作成を行いながら(例;食品ではなくとも身近な他のリスクとの相対的な比較)、適切な説明についての継続的な検討、改良を行う。</li> <li>説得力を増す手段の一つとして、海外動向等の発信を行う。</li> </ul>	
<b>G.実際の運用</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>関連する分野の専門家を確保する。</li> <li>必要情報の収集・解析、必要データの取得のためのリソース(例;時間、費用)を確保する。</li> </ul>	

## 7. 参考文献

- AIST (2006) 詳細リスク評価テクニカルガイダンスー 詳細版ー その4 分布のあるデータの処理ー より定量的なリスク評価のためにー 2006年
- Codex Alimentarius Commission (Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization), 2015. Procedural Manual, 23rd edition. Joint FAO/WHO Food Standards Programme.
- EFSA European Food Safety Authority (EFSA) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. EFSA Journal 2012, 10(3):2579. 32 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2014a) Guidance on Statistical Reporting. Journal 2014, 12(12):3908. 18 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2014b) Guidance on Expert Knowledge Elicitation in Food and Feed Safety Risk Assessment. EFSA Journal 2014, 12(6):3734. 278 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015) Draft Guidance on Uncertainty in EFSA Scientific Assessment EFSA Scientific Committee.
- EFSA Panel on Biological Hazards (EFSA BIOHAZ Panel) (2015) Scientific Opinion on the development of a risk ranking toolbox for the EFSA BIOHAZ Panel. EFSA Journal 2015, 13(1):39390. 131 pp.
- EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (EFSA CEF Panel), 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Part I – Exposure assessment. EFSA Journal 2015, 13(1):3978, 396 pp.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel); Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Journal 2010; 8(4):1570. 151 pp.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel) (2015) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for iron. EFSA Journal 2015, 13(10):4254, 115 pp.
- EFSA Panel on Plant Health (EFSA PLH) (2010) Guidance on a harmonised framework for pest risk assessment and the identification and evaluation of pest risk management options by EFSA. EFSA Journal 2010, 8(2):1495. 66 pp.
- EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (EFSA PPR) (2012) Guidance on the Use of Probabilistic Methodology for Modelling Dietary Exposure to Pesticide Residues. EFSA Journal 2012, 10(10):2839. 95 pp.
- FAO/WHO (2002) Health Implications of Acrylamide in Food. Report of a Joint FAO/WHO Consultation WHO Headquarters, Geneva, Switzerland 25-27 June 2002.

- Goedhart PW, van der Voet H, Knüppel S, Dekkers ALM, Dodd KW, Boeing H, van Klaveren JD (2012) A comparison by simulation of different methods to estimate the usual intake distribution for episodically consumed foods. Supporting Publications 2012, EN-299. [65 pp.].
- IPCS/WHO (2008) Uncertainty and Data Quality in Exposure Assessment. Part 1: Guidance Document on Characterizing and Communicating Uncertainty in Exposure Assessment. Harmonization Document No.6.
- IPCS/WHO (2009) Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental Health Criteria (EHC) No. 240.
- IPCS/WHO (2014) Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization. Harmonization Project Document No.11.
- US-EPA (1992) *Guidelines for exposure assessment*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (EPA/600/Z-92/001, 29 May). *Federal Register*, 57(104): 22888–22938.
- US-EPA (1997) *Guiding principles for Monte Carlo analysis*. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, March.
- US-FDA/FSIS and US-EPA (2012) U.S. Department of Agriculture/Food Safety and Inspection Service and U.S. Environmental Protection Agency. Microbial Risk Assessment Guideline: Pathogenic Organisms with Focus on Food and Water. FSIS Publication No. USDA/FSIS/2012-001; EPA Publication No. EPA/100/J12/001
- US-FDA (2006) Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food
- U.S. FDA (2007a) Dioxin Analysis Results/Exposure Estimates [<http://www.fda.gov/Food/FoodborneIllnessContaminants/ChemicalContaminants/ucm077444.htm#gen-tds> (2016年2月11日にアクセス確認)]
- US-FDA (2007b) PCDD/PCDF Exposure Estimates from Non-TDS Foods Analyzed in 2001-2003. [<http://www.fda.gov/food/foodborneillnesscontaminants/chemicalcontaminants/ucm077478.htm> (2016年2月11日にアクセス確認)]

付属資料 III.-1 : EFSA Panel on CONTAM (鉛)

**Table 24:** Table 24: Minimum, median and maximum estimates across four to thirteen surveys in up to ten Member States of 50<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentile lead exposure in children at different ages as calculated using the BBN model in the MCRA software.

	Age in years (number of surveys in brackets)													
	1 (6)	2 (8)	3 (9)	4 (13)	5 (13)	6 (13)	7 (9)	8 (9)	9 (9)	10 (9)	11 (4)	12 (4)	13 (4)	14 (4)
<b>Lead exposure µg/kg b.w. per day for P50 lower bound</b>														
Minimum	1.27	1.19	1.10	0.93	0.87	0.81	0.80	0.75	0.71	0.66	0.46	0.43	0.40	0.35
Median	1.32	1.31	1.19	1.12	1.05	0.98	0.89	0.82	0.77	0.72	0.68	0.63	0.59	0.55
Maximum	1.60	1.72	1.58	1.44	1.32	1.26	0.99	0.92	0.86	0.80	0.72	0.68	0.64	0.60
<b>Lead exposure µg/kg b.w. per day for P50 upper bound</b>														
Minimum	2.39	2.24	2.10	1.62	1.62	1.62	1.60	1.52	1.42	1.33	0.87	0.59	0.76	0.68
Median	2.54	2.58	2.37	2.19	2.04	1.91	1.72	1.59	1.46	1.37	1.24	0.82	1.04	0.96
Maximum	2.85	3.10	2.85	2.61	2.49	2.41	1.95	1.81	1.64	1.51	1.29	1.21	1.14	1.10
<b>Lead exposure µg/kg b.w. per day for P95 lower bound</b>														
Minimum	2.08	1.83	1.71	1.50	1.39	1.30	1.39	1.28	1.18	1.09	0.76	0.72	0.67	0.58
Median	2.66	2.54	2.24	1.87	1.72	1.62	1.49	1.38	1.30	1.23	1.03	0.96	0.89	0.83
Maximum	3.09	2.93	2.80	2.66	2.56	2.43	1.81	1.68	1.55	1.44	1.16	1.09	1.03	0.97
<b>Lead exposure µg/kg b.w. per day for P95 upper bound</b>														
Minimum	3.83	3.60	3.38	2.57	2.57	2.57	2.51	2.30	2.10	1.93	1.41	1.34	1.25	1.11
Median	5.07	4.67	4.33	3.54	3.32	3.12	2.95	2.75	2.57	2.39	1.79	1.68	1.59	1.53
Maximum	5.51	5.35	5.15	4.41	4.83	4.66	3.62	3.40	3.18	2.97	1.98	1.82	1.67	1.54

P50: 50<sup>th</sup> percentile; P95: 95<sup>th</sup> percentile; MCRA: Monte Carlo risk assessment; b.w.: body weight.

付属資料 III.-2 : FDA による PCDD/PCDF のばく露量推定パラメータ

(1) 2001-2003 に分析した非 TDS の食品及び栄養補助食品中の平均 PCDD/PCDF 濃度  
(pg WHO-TEQ/g sample) <sup>1,2</sup>

Food Category	Food	Number of Samples	Mean PCDD/PCDF Concentration (pg WHO-TEQ/g sample)		
			ND=0	ND=1/2LOD	ND=LOD
Dairy	Milk	203	0.01	0.02	0.02
	Butter	19	0.36	0.38	0.41
	Cheese, American	10	0.10	0.11	0.11
	Cream	9	0.26	0.28	0.30
	Ice Cream	10	0.03	0.04	0.06
	Yogurt	5	0.00	0.02	0.04
Eggs	Egg	71	0.04	0.06	0.08
Fats/Oils	Canola Oil	11	0.01	0.03	0.05
	Corn Oil	8	0.01	0.04	0.06
	Cottonseed Oil	9	0.01	0.02	0.03
	Lard	20	0.12	0.13	0.15
	Margarine	10	0.00	0.02	0.03
	Olive Oil	20	0.01	0.04	0.07
	Safflower Oil	19	0.01	0.03	0.04
	Soybean Oil	17	0.01	0.02	0.03
	Vegetable Shortening	8	0.02	0.04	0.06
Fruits/Vegetables	Apple	10	0.00	0.01	0.03
	Avocado	15	0.00	0.02	0.03
	Banana	10	0.00	0.00	0.01
	Carrot	9	0.00	0.01	0.01
	Coconut	10	0.00	0.02	0.04
	Cucumber	10	0.00	0.01	0.02
	Olive	9	0.00	0.02	0.05
	Onion	9	0.00	0.01	0.01
	Orange	6	0.00	0.00	0.01
	Potato	10	0.00	0.01	0.02
	Pumpkin	8	0.01	0.02	0.04
Grains/Cereals	Corn Flour	5	0.00	0.02	0.03

Food Category	Food	Number of Samples	Mean PCDD/PCDF Concentration (pg WHO-TEQ/g sample)		
			ND=0	ND=1/2LOD	ND=LOD
	Corn Meal	8	0.00	0.01	0.02
	Oatmeal	13	0.00	0.01	0.01
	Rice	10	0.00	0.01	0.02
	Wheat Flour	19	0.00	0.02	0.03
Seafood-Finfish	Basa	8	0.00	0.05	0.10
	Bluefish	28	0.85	0.93	1.01
	Catfish	120	0.60	0.68	0.76
	Flounder	21	0.04	0.09	0.14
	Halibut	14	0.01	0.04	0.07
	Ocean Perch	12	0.07	0.13	0.19
	Pollock	13	0.00	0.06	0.13
	Salmon, Aquaculture	46	0.13	0.27	0.42
	Salmon, Wild	20	0.05	0.23	0.42
	Salmon, N/D	5	0.05	0.19	0.32
	Salmon, Smoked	18	0.07	0.11	0.15
	Sardines, Canned	18	0.53	0.57	0.60
	Sole	27	0.03	0.09	0.16
	Striped Bass, Aquaculture	19	0.14	0.24	0.33
	Striped Bass, Wild	26	0.68	0.76	0.84
	Striped Bass, N/D	8	0.70	0.80	0.90
	Swordfish	18	0.05	0.11	0.17
	Tilapia	38	0.01	0.17	0.32
	Trout	28	0.24	0.40	0.55
	Tuna, Canned	37	0.02	0.10	0.18
Tuna, Not Canned	7	0.01	0.04	0.07	
Seafood-Shellfish	Clam	15	0.08	0.09	0.11
	Crab	61	0.12	0.26	0.40
	Mussel	24	0.04	0.22	0.40
	Oyster	50	0.16	0.32	0.48
	Scallop	20	0.01	0.05	0.09
	Shrimp	21	0.03	0.07	0.11
Tree nuts/Peanuts	Almond	2	0.00	0.01	0.02

Food Category	Food	Number of Samples	Mean PCDD/PCDF Concentration (pg WHO-TEQ/g sample)		
			ND=0	ND=1/2LOD	ND=LOD
	Cashew	27	0.01	0.02	0.04
	Peanut	5	0.00	0.01	0.02
	Pecan	5	0.00	0.01	0.02
	Pistachio	3	0.00	0.01	0.02
	Walnut	7	0.00	0.01	0.03
Dietary Supplements	Cod Liver Oil	11	1.48	1.55	1.62
	Fish (Body) Oil	47	0.15	0.22	0.28
	Vitamin A	3	0.06	0.07	0.09
	Vitamin D	7	0.03	0.03	0.04
	Vitamin E	21	0.40	0.41	0.42
	Vitamin K	7	0.04	0.05	0.06
	Wheat Germ Oil	6	0.02	0.03	0.03

<sup>1</sup> スモークサーモンを除くサーモン及びシマスズキについては、幅広い情報源（つまり、水産養殖、天然及びそのどちらかが特定できない）からの PCDD/PCDF 濃度を統合して、ばく露推定を実施した。

<sup>2</sup> 略称について

PCDD；ポリ塩素ジベンゾ-*p*-ダイオキシン、PCDF；ポリ塩素化ジベンゾフラン、WHO；世界保健機構、TEQ；毒性等量、TDS；トータルダイエットスタディ、ND；検出されず、LOD；検出限界、FY；事業年度

(2)2001-2003 に分析した非 TDS 食品に基づくある人口集団における一人当たりの食事経由の PCDD/PCDF ばく露推定 ((pg WHO-TEQ/kg 体重/月) <sup>1</sup>)

Population Group	Total Mean PCDD/PCDF Exposure (pg WHO-TEQ/kg bw/month)		
	ND=0	ND=1/2LOD	ND=LOD
Persons age 2+ years: Point estimate approach	5.65	10.25	14.85
Persons age 2+ years: Monte Carlo simulation	5.16	9.37	13.57
Children age 2-5 years: Monte Carlo simulation	14.30	26.06	37.82
Females age 15-45 years: Monte Carlo simulation	3.80	6.93	10.06

<sup>1</sup> 略称について

PCDD；ポリ塩素ジベンゾ-*p*-ダイオキシン、PCDF；ポリ塩素化ジベンゾフラン、WHO；世界保健機構、TEQ；毒性等量、TDS；トータルダイエットスタディ、ND；検出されず、LOD；検出限界、FY；事業年度

(3) 2001-2003 年に分析した非 TDS 食品に基づく 2 歳以上の個人の一人当たりの  
食事経路による PCDD/PCDF ばく露推定<sup>1,2,3</sup>

Food Category	Food	Mean PCDD/PCDF Exposure(pg WHO-TEQ/kg bw/month)					
		モンテカルロシミュレーション			ポイント推定アプローチ		
		ND=0	ND=1/2LOD	ND=LOD	ND=0	ND=1/2LOD	ND=LOD
Dairy	Milk	1.55	2.28	3.01	1.56	2.3	3.04
	Butter	0.26	0.28	0.3	0.25	0.27	0.29
	Cheese, American	0.78	0.8	0.83	0.78	0.81	0.84
	Cream	0.16	0.17	0.18	0.16	0.17	0.19
	Ice Cream	0.29	0.43	0.56	0.29	0.43	0.57
	Yogurt	0.02	0.1	0.18	0.02	0.1	0.19
Eggs	Egg	0.42	0.63	0.83	0.43	0.63	0.84
Fats/Oils	Canola Oil	0.01	0.03	0.04	0.01	0.02	0.04
	Corn Oil	0.01	0.03	0.05	0	0.03	0.05
	Cottonseed Oil	0.23	0.7	1.16	0.24	0.71	1.19
	Lard	0.29	0.34	0.38	0.29	0.34	0.38
	Margarine	0.01	0.02	0.03	0.01	0.02	0.03
	Olive Oil	0	0.01	0.02	0	0.01	0.01
	Safflower Oil	0	0	0	0	0	0
	Soybean Oil	0.15	0.28	0.41	0.15	0.27	0.39
	Vegetable Shortening	-	-	-	0.5	0.88	1.26
Fruits/Vegetables	Apple	0	0.36	0.72	0	0.37	0.75
	Avocado	0	0	0.01	0	0	0.01
	Banana	0	0.04	0.08	0	0.04	0.08
	Carrot	0	0.03	0.06	0	0.03	0.06
	Coconut	0	0	0	0	0	0
	Cucumber	0	0.02	0.04	0	0.02	0.05
	Olive	0	0.01	0.01	0	0.01	0.01
	Onion	0	0.03	0.07	0	0.03	0.07
	Orange	0	0.15	0.3	0	0.15	0.3
	Potato	0.01	0.27	0.53	0.01	0.27	0.53
	Pumpkin	0	0	0.01	0	0	0.01
Grains/Cereals	Corn Flour	0.01	0.05	0.08	0.01	0.05	0.09
	Corn Meal	0	0.03	0.06	0	0.03	0.06
	Oatmeal	0	0.02	0.04	0	0.02	0.04
	Rice	0.01	0.1	0.18	0.01	0.1	0.19
	Wheat Flour	0.11	0.8	1.49	0.1	0.79	1.49
Seafood-Finfish	Basa	0	0.02	0.05	0	0.02	0.05
	Bluefish	0.22	0.24	0.26	0.2	0.22	0.24

Food Category	Food	Mean PCDD/PCDF Exposure(pg WHO-TEQ/kg bw/month)					
		モンテカルロシミュレーション			ポイント推定アプローチ		
		ND=0	ND=1/2LOD	ND=LOD	ND=0	ND=1/2LOD	ND=LOD
	Catfish	0.29	0.33	0.37	0.29	0.33	0.37
	Flounder	0.01	0.03	0.04	0.01	0.03	0.04
	Halibut	0.01	0.02	0.03	0.01	0.02	0.03
	Ocean Perch	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	Pollock	0	0.07	0.13	0	0.06	0.13
	Salmon	0.03	0.08	0.13	0.03	0.18	0.14
	Salmon, Smoked	0	0	0	0	0	0
	Sardines, Canned	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
	Sole	0.01	0.03	0.05	0.01	0.03	0.04
	Striped Bass	0.03	0.04	0.05	0.02	0.03	0.04
	Swordfish	0	0.01	0.01	0	0	0.01
	Tilapia	0.01	0.06	0.1	0.01	0.05	0.1
	Trout	0.05	0.08	0.11	0.04	0.07	0.1
	Tuna, Canned	0.02	0.12	0.21	0.02	0.12	0.21
	Tuna, Not Canned	0	0	0	0	0	0
Seafood-Shellfish	Clam	0.07	0.09	0.1	0.07	0.09	0.1
	Crab	0.02	0.04	0.06	0.02	0.04	0.06
	Mussel	0	0.01	0.01	0	0.01	0.01
	Oyster	0.01	0.02	0.02	0	0.01	0.01
	Scallop	0	0	0.01	0	0	0.01
	Shrimp	0.02	0.05	0.08	0.02	0.05	0.08
Tree nuts/Peanuts	Almond	0	0	0	0	0	0
	Cashew	0	0	0	0	0	0
	Peanut	0	0.02	0.03	0	0.02	0.03
	Pecan	0	0	0	0	0	0
	Pistachio	0	0	0	0	0	0
	Walnut	0	0	0	0	0	0
Total		5.16	9.37	13.57	5.65	10.25	14.85

<sup>1</sup> スモークサーモンを除くサーモン及びシマスズキについては、幅広い情報源（つまり、水産養殖、天然及びそのどちらかが特定できない）からの PCDD/PCDF 濃度を統合して、ばく露推定を実施した。

<sup>2</sup> 略称について

PCDD；ポリ塩素ジベンゾ-*p*-ダイオキシン、PCDF；ポリ塩素化ジベンゾフラン、WHO；世界保健機構、TEQ；毒性等量、TDS；トータルダイエットスタディ、ND；検出されず、LOD；検出限界、FY；事業年度

<sup>3</sup> 食物性ショートニングの摂取量分布の情報がなかったため、食物性ショートニングのばく露推定は実施していない。

(4) 2001-2003 における非 TDS 食品分析に基づく、2 歳以上で「摂取する人のみ (Eaters-Only)」における食事経由の  
PCDD/PCDF ばく露推定<sup>1,2,3</sup>

Food Category	Food	PCDD/PCDF Exposure (pg WHO-TEQ/kg bw/month)											
		モンテカルロシミュレーション						ポイント推定アプローチ					
		ND=0		ND=1/2LOD		ND=LOD		ND=0		ND=1/2LOD		ND=LOD	
		Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %
Dairy	Milk	2.26	5.74	3.33	8.25	4.4	11.06	2.29	5.56	3.37	8.19	4.46	10.83
	Butter	1.4	3.19	1.51	3.48	1.62	3.75	1.35	3.04	1.46	3.28	1.56	3.53
	Cheese, American	1.58	3.72	1.64	3.85	1.69	3.9	1.59	3.47	1.65	3.59	1.71	3.72
	Cream	2.9	6.43	3.12	6.87	3.34	7.21	2.95	5.74	3.18	6.18	3.4	6.62
	Ice Cream	1.44	3.28	2.11	4.58	2.78	6.08	1.45	2.93	2.12	4.27	2.79	5.62
	Yogurt	0.31	0.77	1.58	3.42	2.84	5.93	0.32	0.6	1.61	3.01	2.89	5.42
Eggs	Egg	0.5	1.2	0.74	1.83	0.98	2.5	0.5	1.25	0.74	1.85	0.99	2.45
Fats/Oils	Canola Oil	0.01	0.02	0.03	0.05	0.04	0.09	0.01	0.02	0.02	0.05	0.04	0.09
	Corn Oil	0.01	0.01	0.03	0.06	0.05	0.11	0	0.01	0.03	0.05	0.05	0.1
	Cottonseed Oil	0.24	0.6	0.7	1.66	1.17	2.8	0.24	0.47	0.72	1.4	1.19	2.34
	Lard	0.4	0.95	0.46	1.08	0.53	1.23	0.4	0.9	0.47	1.04	0.53	1.18
	Margarine	0.02	0.04	0.06	0.14	0.1	0.23	0.02	0.04	0.06	0.13	0.1	0.22
	Olive Oil	0.01	0	0.02	0.02	0.03	0.03	0	0	0.01	0.01	0.02	0.02
	Safflower Oil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soybean Oil	0.15	0.38	0.28	0.59	0.41	0.85	0.15	0.29	0.27	0.53	0.39	0.76
Fruits/Veg etables	Vegetable Shortening	-	-	-	-	-	-	0.5	1.01	0.88	1.76	1.26	2.52
	Apple	0	0.01	0.73	1.33	1.47	2.64	0.01	0.01	0.76	1.88	1.52	3.75
	Avocado	0.01	0.03	0.19	0.45	0.37	0.86	0.01	0.02	0.19	0.44	0.37	0.85
	Banana	0	0	0.08	0.23	0.16	0.46	0	0	0.08	0.23	0.17	0.46
	Carrot	0	0	0.06	0.14	0.11	0.29	0	0	0.06	0.14	0.11	0.28
	Coconut	0	0	0.03	0.07	0.06	0.14	0	0	0.03	0.06	0.05	0.12
	Cucumber	0.01	0.01	0.06	0.09	0.11	0.16	0.01	0.02	0.06	0.13	0.11	0.25
	Olive	0	0	0.05	0.09	0.09	0.17	0	0	0.05	0.11	0.09	0.23
	Onion	0	0	0.04	0.1	0.08	0.21	0	0	0.04	0.09	0.08	0.19
Orange	0	0.01	0.33	0.81	0.64	1.58	0.01	0.02	0.33	0.77	0.66	1.52	

Food Category	Food	PCDD/PCDF Exposure (pg WHO-TEQ/kg bw/month)											
		モンテカルロシミュレーション						ポイント推定アプローチ					
		ND=0		ND=1/2LOD		ND=LOD		ND=0		ND=1/2LOD		ND=LOD	
		Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %
	Potato	0.01	0.04	0.42	0.96	0.83	1.9	0.01	0.02	0.42	0.86	0.83	1.69
	Pumpkin	0.08	0.21	0.2	0.5	0.32	0.84	0.08	0.14	0.2	0.35	0.32	0.56
Grains/Cereals	Corn Flour	0.02	0.05	0.12	0.32	0.22	0.58	0.02	0.05	0.12	0.31	0.22	0.57
	Corn Meal	0.01	0.03	0.09	0.21	0.17	0.4	0.01	0.02	0.09	0.2	0.17	0.39
	Oatmeal	0.01	0.03	0.07	0.17	0.13	0.32	0.01	0.02	0.07	0.17	0.13	0.31
	Rice	0.02	0.02	0.23	0.54	0.43	1.04	0.02	0.04	0.23	0.52	0.44	1.01
	Wheat Flour	0.11	0.28	0.8	1.86	1.49	3.59	0.1	0.21	0.79	1.57	1.48	2.93
Seafood-Finfish	Basa	0.19	0.51	2.5	5.91	4.81	11.23	0.18	0.39	2.46	5.26	4.74	10.13
	Bluefish	31.27	68.42	34.24	72.71	37.21	78.9	30.62	63.55	33.53	69.59	36.44	75.62
	Catfish	29.34	79.99	33.09	81.57	36.84	86.29	28.93	61.82	32.63	69.69	36.33	77.63
	Flounder	1.6	4.65	3.37	7.68	5.13	11.01	1.6	2.96	3.38	6.25	5.15	9.53
	Halibut	0.47	1.25	1.38	3	2.3	4.98	0.47	1.04	1.4	3.07	2.32	5.11
	Ocean Perch	1.95	4.33	3.47	7.77	4.99	10.77	1.93	4.17	3.43	7.42	4.93	10.67
	Pollock	0.02	0.1	2.35	5.53	4.67	10.88	0.03	0.05	2.31	4.27	4.59	8.49
	Salmon	2.98	6.32	8.12	16.46	13.25	27.45	2.96	6.19	8.07	16.87	13.18	27.54
	Salmon, Smoked	0.81	2.12	1.34	2.99	1.88	4	0.78	1.33	1.3	2.22	1.82	3.11
	Sardines, Canned	8.85	24.86	9.47	25.22	10.09	25.18	8.87	13.91	9.49	14.88	10.11	15.85
	Sole	1.06	3.07	3.42	7.09	5.79	11.78	1.07	1.98	3.44	6.35	5.81	10.74
	Striped Bass	15.22	37.53	19.41	45.02	23.59	52.17	15.2	22.88	19.38	29.17	23.56	35.47
	Swordfish	1.21	3.59	2.67	5.97	4.14	9.78	1.18	2.43	2.62	5.39	4.06	8.34
	Tilapia	1.61	2.39	7.11	14.7	12.61	27.44	1.65	3.06	7.1	13.13	12.54	23.2
	Trout	7.71	15.57	12.64	23.5	17.56	32.86	7.47	12.09	12.24	19.81	17	27.53
	Tuna, Canned	0.34	0.2	1.62	3.8	2.9	7.31	0.33	0.65	1.61	3.14	2.88	5.62
	Tuna, Not Canned	0.36	1.8	1.12	3.14	1.89	5.37	0.36	0.55	1.12	1.73	1.89	2.91
Seafood-Shellfish	Clam	4.71	13.75	5.73	14.79	6.76	17.56	4.72	9.13	5.74	11.1	6.77	13.09
	Crab	3.3	9.25	7.01	16.37	10.73	24.44	3.23	7.3	6.87	15.53	10.5	23.76
	Mussel	0.84	1.84	5.12	13.75	9.4	25.79	0.82	2.06	5.01	12.63	9.19	23.19
	Oyster	2.96	8.72	5.86	11.81	8.81	15.85	2.85	3.81	5.64	7.56	8.44	11.31

Food Category	Food	PCDD/PCDF Exposure (pg WHO-TEQ/kg bw/month)											
		モンテカルロシミュレーション						ポイント推定アプローチ					
		ND=0		ND=1/2LOD		ND=LOD		ND=0		ND=1/2LOD		ND=LOD	
		Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %	Mean	90 <sup>th</sup> %
	Scallop	0.13	0.33	0.89	2.1	1.64	4.14	0.13	0.29	0.86	1.93	1.59	3.57
	Shrimp	0.71	1.77	1.54	3.43	2.38	5.41	0.71	1.37	1.55	2.98	2.39	4.61
Tree nuts/Peanuts	Almond	0	0.01	0.02	0.05	0.03	0.09	0	0.01	0.02	0.04	0.03	0.08
	Cashew	0.03	0.06	0.08	0.22	0.13	0.35	0.03	0.09	0.08	0.24	0.13	0.39
	Peanut	0	0.01	0.07	0.16	0.13	0.32	0	0.01	0.06	0.16	0.16	0.31
	Pecan	0	0	0.01	0.03	0.02	0.05	0	0	0.01	0.03	0.02	0.05
	Pistachio	0.01	0.02	0.08	0.2	0.15	0.37	0.01	0.02	0.09	0.18	0.16	0.34
	Walnut	0	0	0.01	0.03	0.03	0.06	0	0	0.01	0.03	0.02	0.06

<sup>1</sup> スモークサーモンを除くサーモン及びシマスズキについては、幅広い情報源（つまり、水産養殖、天然及びそのどちらかが特定できない）からの PCDD/PCDF 濃度を統合して、ばく露推定を実施した。

<sup>2</sup> 略称について

PCDD；ポリ塩素ジベンゾ-*p*-ダイオキシン、PCDF；ポリ塩素化ジベンゾフラン、WHO；世界保健機構、TEQ；毒性等量、TDS；トータルダイエットスタディ、ND；検出されず、LOD；検出限界、FY；事業年度

<sup>3</sup> 食物性ショートニングの摂取量分布の情報がなかったため、食物性ショートニングのばく露推定は実施していない

付属資料 III.-3 モンテカルロシミュレーションに関する用語集

(アルファベット順)

用語	用語説明
Bimodal distribution 二峰性分布	2つの異なる最頻値を持つ連続確率分布。これらは確率密度関数においてははっきりと異なるピーク（局所的 最大値）のようにみえる。ブートストラップランダム再サンプリング手法 (EFSA, 2012)。
Confidence 信頼性	信頼性のレベル（高、低など）は、結論が正しい確率を表現するのに使用されることが多い。頻度論的統計 学では、信頼区間とは、実験や統計解析を無限回数繰り返したとき推定値が指定した割合で起こって欲しい 範囲である。ベイズ統計では、信頼性区間に置き換えられ、実際の値が指定した確率の範囲である。社会科 学的背景では、信頼性とはそれまでの知識や経験に基づいた結果の予測である (EFSA, 2015)。
Consumption 消費量	食品消費量データには、個人又はグループのいずれかが飲料水やサプリメントを含む固体食糧、飲料の消費 量を反映されている。食品消費量は、個人（個人的食事調査）、世帯レベル（家計調査）での食品消費量調 査により推定あるいは食品バランスシートから導き出された食品供給データにより概算することができる (EFSA, 2012)。
Correlation 相関 Correlation Analysis 相関解析	相関解析は、サンプルに基づいた確率（ランダム）変数間の統計学的関連性の尺度を調べることである。広 く使用されている尺度には、線形相関係数（積率相関係数、ピアソンの相関係数とも言う）、スピアマンの 順位相関係数などのノンパラメトリックな（母数によらない）尺度、ケンドールの $\tau$ がある。データが非線 形の場合、ノンパラメトリック相関は一般に、線形相関より強いと考えられている (U.S, EPA, 1997)。
Cumulative Distribution Function (CDF) 累積分布関数	CDF は、文献の中では、分布関数、累積頻度関数、累積確率関数と呼び変えられている。累積分布関数 $F(x)$ は、確率(ランダム)変数 $X$ が任意の値 $x$ 以下の値となる確率を表している。式で表すと、 $F(x) = \text{Prob}(X \leq x)$ となる。累積分布関数は、連続型確率(ランダム)変数の場合は積分により、離散型確率(ランダム)変数の場 合は総和により求められる (U.S, EPA, 1997)。
Deep uncertainty 深い不確実性	明確な定義がされていない又は定量化できない。スターリング (EFSA, 2015)。
Deterministic 決定論	決定的計算は、ひとつ以上の入力データが分布し、計算を繰り返すと異なる答えが出力される確率的計算と は異なり、入力データとして定数を使用し、必ず同じ答えが出力される (EFSA, 2015)。
Distribution parameters 分布パラメータ	分布族から特定の分布を規定する数字 (EFSA, 2015)。

用語	用語説明
Epistemic uncertainty 認識論的不確実性	知識の制限に起因する不確実性 (EFSA, 2015)。
Frequency 頻度	何かの出現回数の中で、絶対数や大規模集団（特定する必要がある）での割合又はパーセンテージで表される (EFSA, 2015)。
Latin Hypercube Sampling ラテン超方格法	モンテカルロ解析では、2つの標本抽出法のうちの1つが一般的に使用されている。すなわち、単純無作為抽出法又はラテン超方格法である。ラテン超方格法は、解析で使用される分布の上限又は下限が十分に表されていることを保証するために設計された層化抽出法と見なすことができる。 ラテン超方格法は、単純無作為抽出法より効率的と考えられているため、同レベルの精度を出すためのシミュレーションが少なく済む。モデルが複雑な場合、又は、時間とリソースの制約が問題になる場合には、一般的に、単純無作為抽出法よりラテン超方格法の方が推奨されている (U.S, EPA, 1997)。
Limited probability statement 限定的確率言明	確率の不完全仕様、すなわち正確ではない値。単純に制限した形態は、その確率が、特定の値より高い、特定の値より低い、あるいはその両方（範囲を与える場合）であることを示す確率境界。限定的な確率言明は、評価者には提供が容易な場合もあり、意思決定者にはそれで十分なケースもある (EFSA, 2015)。
Model モデル	科学的な評価では、通常数学的あるいは統計学的構造概念を指し、データや実社会でのプロセスにおける簡易表現であり推計や予測の評価に用いられる (EFSA, 2015)。
Monte Carlo モンテカルロ	分布からのランダムにサンプリングして確率を計算するための方法 (EFSA, 2015)。
Monte Carlo analysis モンテカルロ解析 Monte Carlo Simulation モンテカルロシミュレーション	モンテカルロ解析は、1940年代に開発されたコンピューターベースの解析手法の1つで、統計的標本抽出手法を使用して、数学方程式又は数学的モデルの解に対する確率論的近似値を得るものである (U.S, EPA, 1997; EFSA, 2012)。
Observed Individual Means (OIM) approach 個人実測平均値法	個人の食事調査期間中の平均消費量の実測値から長期間ばく露を推定する手法 (EFSA, 2012)。
Parameter パラメータ	パラメータには、2つの別個の、ただし混乱しやすい定義が使用されている。1つ目の用法（こちらを推奨）では、パラメータは、確率(ランダム)変数の確率密度関数又は累積分布関数を特性化する定数を指す。たと

用語	用語説明
	<p>例えば、確率(ランダム)変数 <math>W</math> が、平均値 <math>\mu</math> と標準偏差 <math>\sigma</math> で正規分布しているとわかっている場合、特性化する定数 <math>\mu</math> と <math>\sigma</math> がパラメータと呼ばれる。2つ目の用法では、パラメータは、数学方程式又は数学的モデルを定義付ける定数と独立変数と定義されている。たとえば、式 <math>Z = \alpha X + \beta Y</math> では、独立変数 <math>X</math>、<math>Y</math> と定数 <math>\alpha</math>、<math>\beta</math> はすべてパラメータである(U.S, EPA, 1997)。</p>
Parameter パラメータ	<p>ひとつの真値を持つ数量。パラメータには、現実の世界では定数とみなされる数があり、人口の変動を記述するために用いられる数(平均値、標準偏差、パーセンタイルなど)も含む(EFSA, 2015)。</p>
Probabilistic 確率的	<p>1) 確率分布を用いた不確実性や変動性の表現。2) ひとつ以上の入力データがある確率分布の計算で、反復計算により結果が異なる(EFSA, 2015)。</p>
Probability 確率	<p>哲学的観点によって定義されている。1) 指定範囲内又は指定したカテゴリ内で、サンプルが発生する頻度、2) 特定の範囲又はカテゴリの尤度に関する信用度としての不確実性の定量化。セクション 6.3 参照のこと(EFSA, 2015)。</p>
Probability Density Function (PDF) 確率密度関数	<p>PDF は、文献の中では、<i>確率関数</i>又は<i>頻度関数</i>と呼び変えられている。連続型確率(ランダム)変数、すなわち、(有限か無限かに関わらず)所定の範囲内に任意の値をとることができる確率(ランダム)変数の場合、確率密度関数は、確率(ランダム)変数が非常に小さい区間内に入る確率を表している。離散型確率(ランダム)変数、すなわち、特定の離散値又は固定値しかとれない確率(ランダム)変数の場合は、確率密度関数より<i>確率質量関数</i>(<i>probability mass function: PMF</i>)の方が好まれる。PMF は、確率(ランダム)変数が特定の値をとる確率を表している(U.S, EPA, 1997)。</p>
Probability bound 確率境界	<p>確率が特定の値より高い、特定の値より低い、あるいは2つの特定値の間にあることを示す限定的確率言明(EFSA, 2015)。</p>
Quantity 数量	<p>数値尺度のあるプロパティ又は特性。</p>
Random Variable 確率(ランダム)変数	<p>確率(ランダム)変数は、任意の数の数値をとることができる量であるが、正確な数値は直接観測しないと知ることができない。たとえば、2個のサイコロをトスした場合の目の出方は確率(ランダム)変数であり、ニューヨーク市の電話帳から無作為に選んだヒトの身長や体重も同様である(U.S, EPA, 1997)。</p>
Random Variable 確率(ランダム)変数	<p>確率(ランダム)変数は、任意の数の数値をとることができる量であるが、正確な数値は直接観測しないと知ることができない。たとえば、2個のサイコロをトスした場合の目の出方は確率(ランダム)変数であり、</p>

用語	用語説明
	ニューヨーク市の電話帳から無作為に選んだヒトの身長や体重も同様である(U.S EPA, 1997; EFSA, 2012)。
Range 範囲	一組の隣接する値又はカテゴリで、上界及び下界により指定される(EFSA, 2015)。
Representativeness 代表性	代表性は、推測のためにサンプルが使用されている母集団の特性を、サンプルがどれだけ示しているかの程度である(U.S, EPA, 1997)。
Resample リサンプル	繰り返し標本抽出すること。本書の文脈では、単一の元のデータセットから、同一サイズのサンプルを無作為に復元標本抽出すること(EFSA, 2012)。
Sensitivity 感度 Sensitivity Analysis 感度分析	感度は一般に、数学的モデルの入力値の変化に対する出力値の変動を指す。感度分析は、モデル出力の変動性又は不確実性に対するモデルの入力仮定に関して、その仮定の順位 (ranking) を提供しようとするものである。基本となるモデルが非線形、非単調の場合、又は、入力パラメータが数オーダーの大きさに及ぶ場合、感度分析の困難さが増大する。感度の尺度は多数提案されている。たとえば、順位偏相関係数と順位標準回帰係数は、有益であることが判明している。モデル入力値に対する出力値の散布図は、特に、相間が非線形の場合の感度の特定に非常に効果的な手法になりうる。単純なモデル、又は、スクリーニング目的の場合に、感度指数が有益なことがある。 感度は、広義には、モデル、データ又は評価の仮定が変更される場合の、結論の変わり方を指す(U.S, EPA, 1997)。
Simulation シミュレーション	モンテカルロ解析の文脈では、シミュレーションは、モデルのアルゴリズムを繰り返し無作為に適用して、モデルの出力に近づけるプロセスである(U.S, EPA, 1997)。
Trust (in social science) (社会科学における) 信頼性	広い背景の中で発生する結果に対する期待であり、それまでの知識や経験に基づかない(EFSA, 2015)。
Typology of uncertainties 不確実性の類型	特性に従った不確実性の構造分類(EFSA, 2015)。
Uncertainty 不確実性、不確かさ	不確実性は、特定の係数、パラメータ又はモデルに関する知識不足を指す。たとえば、我々は、ある汚染場所での特定の汚染物質の平均濃度については確信が持てない。あるいは、摂食の特定の尺度（たとえば、米国の全成人男性の中の 95 パーセントイル魚消費率）については確信が持てない。不確実性には、パラメー

用語	用語説明
	タ不確実性（測定誤差、標本誤差、系統誤差）、モデル不確実性（現実のプロセスの必要な単純化、モデル構造の不正確な仕様、モデルの誤用、不適切な代理変数の使用による不確実性）及びシナリオ不確実性（記述の誤り、集合の誤り、専門家判断の誤り、不完全な解析）が含まれる(U.S EPA, 1997a) (EFSA, 2012)。
Uncertainty 不確実性	本文書では、知識におけるあらゆる種類の制約を指す一般的用語として用いられており（序論の囲みにあるように拡大する）。不確実性の発生源を指す際にも使用されている（あるいはこの用法は本文から削除する）(EFSA, 2015)。
Uncertainty analysis 不確実性分析	不確実性の特定、特性評価、説明及び原因の説明に用いられるプロセスに対する総称(EFSA, 2015)。
Variability 変動性	変動性は、母集団又はばく露パラメータにおける <u>真の不均一性 (heterogeneity)</u> 又は多様性に起因する差が観察される状態を指す。変動性の源は、自然のランダムな過程の結果であり、人々の環境上、ライフスタイル上、遺伝上の差から生じる。例として、ヒトの生理学的変異（体重、身長、呼吸数、飲料水摂取率の自然変異など）、天候の変動性、土壌型の差異、環境中の汚染物質濃度の差がある。変動性は通常、測定や調査を追加しても減少できない（ただし、適切な特性化はできる）(U.S, EPA, 1997; EFSA, 2012)。
Variability factor 変動係数	単位残留濃度の分布の 97.5 パーセンタイル値と平均値の比 (EFSA, 2012)。
Variable 変数	現実の世界（例えば体重など）における複数の値をとる数量(EFSA, 2015)。
Well-defined uncertainty 明確に定義された不確実性	少なくとも原理上は適切な観察又は測定を行うことができる場合に（たとえ実際には観察することが絶対にできないとしても）、確実に測定することのできるような方法で特定する不確かな量又は命題。セクション 6.7 参照のこと(EFSA, 2015)。

## **IV. Target Human Dose** を用いた評価に関する調査

## 1. 調査目的及び方法

### 1.1. 調査目的

従来の毒性評価では、無毒性量 (NOAEL) を不確実係数で除して得られる単一の ADI (一日摂取許容量)/TDI (耐容一日摂取量) 等の値を用いる決定論的評価が行われてきたが、毒性評価の様々な過程で生じる不確実性の克服を目的として、近年 WHO では確率論的アプローチ (Probabilistic approach) の 1 つとして、“Target Human Dose アプローチ”を提唱している (WHO, 2014)。Target Human Dose アプローチは、ヒト健康に対する有害性のキャラクター化における不確実性の評価及び表現に関する定量的アプローチの指針となるため、リスク管理の意思決定に対して優れた情報を提供することが可能となる。特に、異なるリスク管理の選択肢に関連する健康保護目標をより明確にする一方で、その選択肢に対して起こりうるリスクの範囲 (確率) に関して、リスク評価者とリスク管理者のより良いコミュニケーションに寄与することが期待されている。このような新たな評価方法に関する取組は、我が国における信頼性の高いリスク評価を可能にするとともに、評価結果を踏まえたより適切なリスク管理措置の実現や、関係企業における開発コストの削減に寄与すると期待される。

そこで、本調査では、確率論的評価アプローチのうち、Target Human Dose アプローチについて調査を行うこととし、以下を目的として実施することとする。

まず、“Target Human Dose”は比較的新しい考え方であることから、可能な範囲でその概念の導出の経緯も含め調査を行う。また、既存の決定論的アプローチとの比較により、“Target Human Dose”の特徴 (メリット・デメリットや適用範囲 (小分子、タンパク質、微生物、毒性エンドポイントの種類等)) を明らかにする。さらに、具体的なケーススタディ結果から、“Target Human Dose”活用の実際について調査するとともに、すでに食品等の評価に使用されているか確認する。これらの調査の過程で課題を抽出し、可能な場合には具体的方策を提案する。

### 1.2. 調査方法

調査対象とした主な参考文献等は以下のとおりである。特に、WHO から 2014 年に発行されたガイダンスドキュメントの整理を中心に行い、関連する文献等で背景等を整理する。

また、EFSA 等のウェブサイトでは“Target Human Dose”を用いたリスク評価の実績について調査したが、実際の食品のリスク評価に使用された例は確認できなかった。

IPCS/IOMC/WHO (2014) Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization. Harmonization Project Document No. 11

Chiu, W.A. and Slob, W. (2015) A Unified Probabilistic Framework for Dose-Response Assessment of Human Health Effects, Environ. Health Perspect., 123, 1241-1254.

Chiu, W.A. (2015) Harmonizing Dose-Response Assessment for Cancer and Non-Cancer Endpoints in Human Health Assessments. SOT FDA Colloquia on Emerging

## 2. Target Human Dose の概要

### 2.1. Target Human Dose が考案された背景

従来の決定論的アプローチでは ADI、RfD のようなばく露限界から、妥当な確実性を持った「安全な用量」を推定していた。しかしながら、実際のばく露で予想される濃度レベルと同等またはより低い濃度でのばく露が生じているという結論については、さらなる定量的な実証に基づいてはいない。

また、ばく露限界より高い濃度でのばく露では、定量的なキャラクタリゼーションは行われず、単にリスクが「排除できない」とされ、ばく露濃度を当該濃度以下にすることで得られるヒト健康ベネフィットに対するばく露低減のコストは図り得ない。さらに、ばく露限界やそれ以下であってもリスクは残存し、そのリスクは化学物質やばく露シナリオによって変動する。

このような決定論的アプローチにおける不利な点を解決するために提唱されたのが確率論的アプローチである。確率論的アプローチの手順は、PoD を決定し、不確実係数を用いた外挿を行うステップからなる従来の決定論的アプローチと同じようにみえるが、確率論的な評価では、各ステップでのより正確な定義付けが必要であり、用量応答評価での生物学的及び定量的な仮定に関してより高い透明性を持たせることを促進している。

例えば、Reference dose の考え方について、決定論的アプローチ及び確率論的アプローチの違いは以下のように示される。

#### 【決定論的 RfD】

... a daily oral exposure to the human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during a lifetime.生涯において有害影響の明確なリスクがないであろう高感受性の部分集団を含むヒト集団に対する 1 日経口ばく露量

#### 【確率論的 RfD】

... a daily oral exposure where, with 95% coverage (confidence), 1% of the human population shows more than 5% decrease in red blood cell counts during a lifetime.

生涯においてヒト集団の 1%が 95%の範囲 (信頼性) で赤血球数の 5%以上の増加を示す 1 日経口ばく露量

また、PoD として頻用される NOAEL 及び BMDL 並びに決定論的 RfD 及び確率論的 RfD の違いは以下のように説明される (図 IV- 1)。

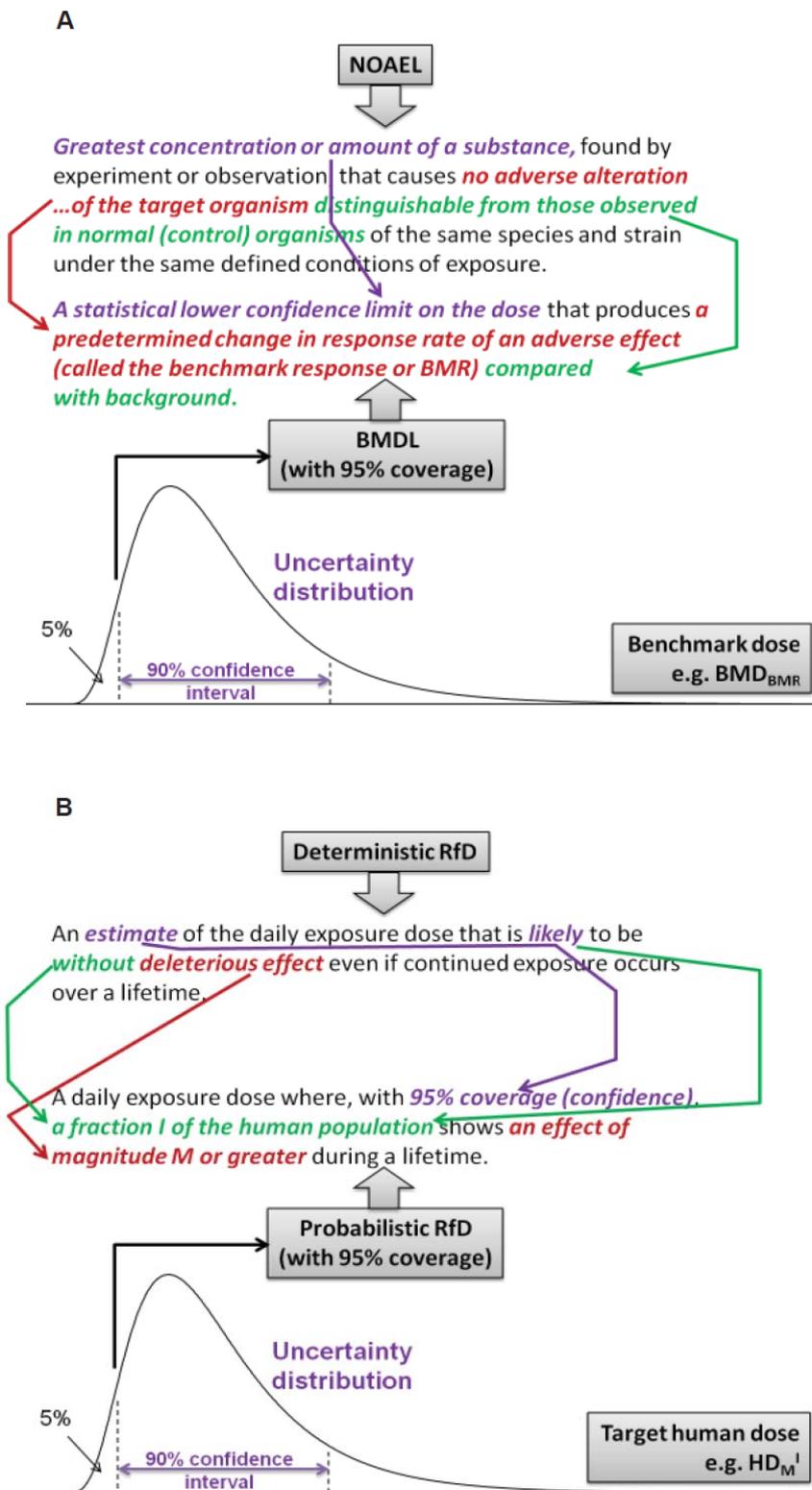


図 IV- 1 A; NOAEL と BMDL の比較、B; 決定論的 RfD と確率論的 RfD の比較

さらに、得られた不確実性の分布から以下のように解釈される (図 IV- 2)。

- 下側信頼限界 10 mg/kg 体重が潜在的な健康についての指針値 (health-based guidance value) として選択された場合、95%のカバー率であり、Target Human Dose は95%の確率で10 mg/kg 体重より高い。
- この例における不確実性の程度(上側信頼限界と下側信頼限界の比)は25であり、Target Human Dose は信頼区間の下限よりも25倍高い値までの範囲である。

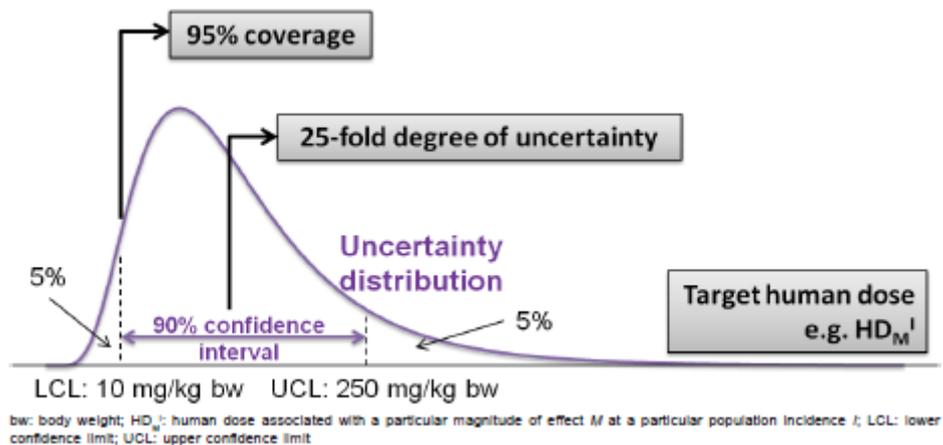


図 IV- 2 HD<sub>M</sub><sup>I</sup> の不確実性の分布を与える、“範囲”及び“不確実性の程度”の説明

## 2.2. Target Human Dose とは

リスク評価に必要な要素として、以下のような項目が挙げられる。

- 設計と範囲決定
- 有害性の同定
- 用量応答評価
- ばく露評価

Target Human Dose はこれらの要素のうち、「用量応答評価」に関する指標である。

Target Human Dose には以下の四つの原則が存在する。

(1) 個体レベルでの影響 (強度) と集団レベルでの影響 (発生率) は異なる概念である。

用量によって影響の強度  $M$  が変化する“個体の用量応答相関”と用量によって特定の影響強度  $M$  の集団における発生率  $I$  が変化する“集団の用量応答相関”の間には概念的な違いがある。個体に対して単調な用量応答相関を示す毒性エンドポイントにおいて、より高用量でのばく露はより重篤な影響を引き起こし、集団においては、より高用量のばく露によって、より高い発生率でより重篤な影響が生じる (図 IV- 3)。

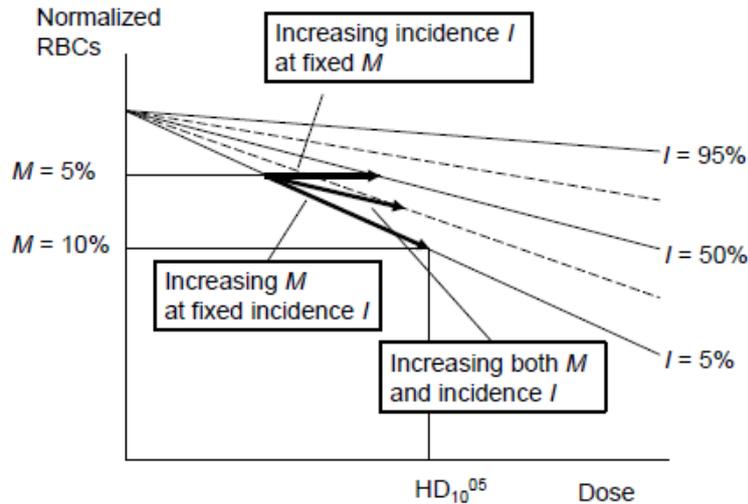


図 IV-3 用量に依存した影響強度 (M) と集団における発生率 (I) の増加

(2) 全てのタイプのエンドポイントにおいて、影響の強度 M は連続的/非連続的に変化する、と考える。

連続的なエンドポイントでは、影響の強度は定量的なレベルで示される。例えば、集団の 3% に対して赤血球数を 5% 以上減少させるヒト用量 ( $HD_{05}^{03}$ ) では、集団の 97% は 5% 以上の赤血球数の減少を生じない。また、一定の影響強度 M を想定した場合、当該用量より低用量では同じ影響強度 M の発生率は低下する (5% 以上の赤血球数減少の集団における発生率: 3% → 2%)。

病理所見のような非連続的なエンドポイントでは、影響の強度の変化は重篤度の分類及びその頻度で表される (例、“軽度”の肝障害が生じた“動物の匹数”)。すなわち、用量の増加に伴った影響 (特定の重篤度レベル) を受けた動物数の増加を反映した、用量応答相関が得られる。ある影響の重篤度とその集団における発生率を示すヒト用量の関係については、上述の連続的なエンドポイントと同様の考え方が適用できる。

(3) M という強度に対する影響基準 (effect metric) の概念により、“等しい影響”や“感受性”の違いの根拠が形成される。

等効力用量 (Equipotent doses) とは、影響基準上の同じ強度を示す用量として定義される。すなわち、同じ等効力用量でばく露された個体はそのエンドポイントを示す化学物質に対して等しい感受性を持つ、と定義される (影響基準の例; 連続性を示すエンドポイントにおけるパーセントの変化)。

(4) PoD からの推定には調整と変動性及び不確実性の説明が必要である。

実際にリスク評価を行いたいヒト集団 (target population) での用量応答を評価するためには、科学的な研究における集団 (study population) からの推定が必要となる。これまでの決定論的アプローチでは種間差、種内差、実験条件等の“不確実係数”を用い

ることで完結していたが、これらの要因は複数の要素が複合しており、確率論的アプローチでは、しばしば明確に特定される必要がある。特に、研究における集団と評価対象となる集団の間での推定を行うためには、研究を対象集団に調整し、さらに変動性及び不確実性の説明が必要となる。

上述のように、Target Human Dose では、対象とする範囲 (%coverage、カバー率) を定め、

- ・ 集団 (Population) における発生率 (Incidence) : I
- ・ 個体 (Individual) における影響の強度 (Magnitude) : M

の二つの要素が同時に表現される。具体的には、考慮する対象となる重要な影響について、M 以上の強度の影響の発生率が I となるヒトに対する用量と表現され、 $HD_M^I$  と表記される。

表示例を以下に示す。

- ・ 集団の 1% に対して赤血球数を 5% 以上増加させる用量 :  $HD_{0.5}^{0.1}$
- ・ 集団の 5% に対して肝障害の重篤度が mild 以上となる用量 :  $HD_{mild}^{0.5}$
- ・ 集団の 1% に対して個人における肺がんの過剰リスク (extra risk) が 5% 以上となる用量 :  $HD_{0.5}^{0.1}$

### 2.3. Target Human Dose 算出の基本的なステップ

以下のステップで Target Human Dose を算出する。各ステップのイメージは図 IV-4 のとおりである (Chiu1 and Slob, 2015)。WHO/IPCS における調和化のプロジェクトでは、Target Human Dose の容易な算出のために“APROBA”というエクセルのスプレッドシートを開発しており、このシートは WHO の WEB サイト<sup>1</sup>から入手可能である。

- ステップ 1; 特定の影響強度  $M^*$  を示す動物実験の用量における不確実性の分布を得るためにベンチマークドーズ解析を行う。
- ステップ 2; この分布に用量調整、動物-ヒト間の TK/TD 及びその他の実験特異的な制限に由来する不確実性を組み合わせて、影響強度  $M^*$  を示すヒト用量 ( $HD_{M^*}$ ) に対する不確実性の分布を得る。
- ステップ 3; さらに、選択した特定の発生率  $I^*$  に相当するヒトでの変動 (種内差) における不確実性を組み合わせて、影響強度  $M^*$  及び発生率  $I^*$  のヒト用量 ( $HD_{M^*}^{I^*}$ ) に対する不確実性の分布を得る。

得られた 95% 下側信頼限界が、選択された影響強度  $M^*$  及び発生率  $I^*$  に対応する“確率論的 RfD”となる。

<sup>1</sup> <http://www.who.int/entity/ipcs/methods/harmonization/aproba.xlsx?ua=1>

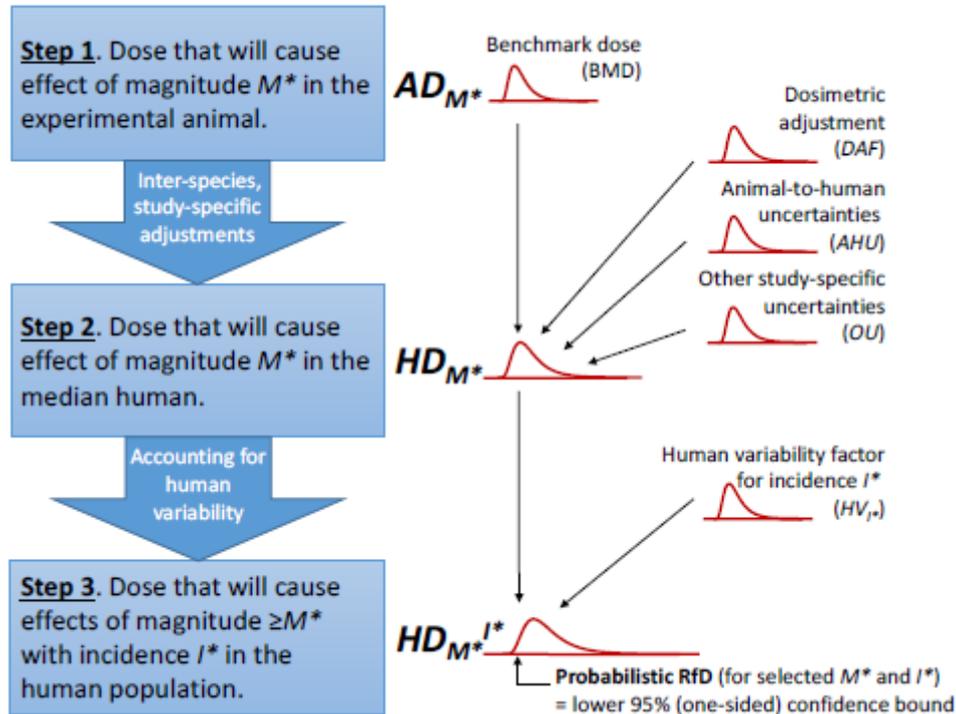


図 IV- 4  $HD_{M^*}^{I^*}$ 及び対応する確率論的 RfD に対する不確実性の分布

## 2.4. Target Human Dose アプローチの適用範囲

データの連続性の有無及び発がん/非発がん作用に関わらず、Target Human Dose アプローチ (APROBA を用いた HD 及び不確実性の定量化) は全ての毒性エンドポイントに対して適用可能である (WHO, 2014)。

また、低分子以外にも適用可能であると考えられるが、WHO ガイダンスの主要著者である Dr. Slob (RIVM) 及び Prof. Chiu (Texas A&M 大) への問合せに対して、考慮すべき項目として以下のような回答が得られた。

- どのような場合でも用量反応モデル式が必要である。
- サイズの相対成長を用いた種間差の外挿が適用できない可能性がある。
- 対象とする物質によってヒト変動の程度が異なる場合がある。
- アセスメント係数のための不確実性の分布を調整する必要がある。
- 微生物での種間差の分布は化学物質とは異なることが考えられるため、種間の equipotent 用量の違いに関する情報が必要である。

## 3. Target Human Dose の算出例

すでに公開されているケーススタディ (Chiu, 2015) の手順を以下に示す。対象物質はデオキシニバレノール及びメチルオイゲノールである。

- ・ M と I の選択

- ・ BMDS<sup>2</sup> Wizard を用いた BMD の推定
- ・ APROBA を用いた HD<sub>M</sub><sup>1</sup> の推定
- ・ 不確実性の特徴付け (= 不確実性の程度、最大の不確実性要因、更なるデータ取得/解析オプション等)

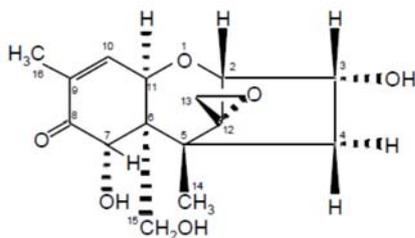
米国毒性学会 (SOT) のホームページ<sup>3</sup>から入手した APROBA による解析結果を表 1～3 に示す。

なお、デオキシニバレノールは食品安全委員会でも評価が行われており、アプローチの違いによって評価結果がどのよう異なるのか、本ケーススタディ結果との比較を行う。

### 3.1. デオキシニバレノールのケーススタディ

➤ CAS 番号: 51481-10-8

➤ 構造式:



- 発生源: 穀物中のマイコトキシン
- ばく露: 食品中に含まれ広くばく露されている
- 毒性影響: 非発がん性の悪影響として、体重減少、出生前発達、男性受胎能
- 食品安全委員会、EU 食品科学委員会及び FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議で評価が行われている (後述)。

デオキシニバレノールを用いたケーススタディ結果を表 IV- 1 に示す。また、ケーススタディに用いたデータ (Iverson et al., 1995) を以下に示す。

用量 (mg/kg/day)	平均体重 (g)	標準偏差	動物数
0	43.85	2.69	37
0.1	43.51	2.86	35
0.5	40.04	3	43
1.1	35.09	2.56	42

<sup>2</sup> 米国 EPA で開発された用量応答又はばく露応答解析用数理モデル。

<http://www.epa.gov/benchmark-dose-software>

<sup>3</sup> <http://www.toxicology.org/events/shm/fda/fda.asp>

(1) M と I の選択

Incidence; 1%

Magnitude; コントロールに対する 5%以上の体重減少

(2) BMDS Wizard を用いた BMD の推定

赤池情報量規準(AIC)が最小となるモデルを選択した結果、BMDL=0.248 mg/kg 体重/日が得られた (表 IV- 1 下線①)。

(3) APROBA を用いた  $HD_M^I$  の推定

BMDL=0.248 mg/kg 体重/日の他、不確実性の各要素を入力し、5%~95%の標準信頼区間での Target Human Dose は 0.00048~0.020 mg/kg 体重/日と算出され (表 IV- 1 下線②)、95%の信頼性で 5%以上の体重減少がヒト集団の 1%で生じる確率論的 RfD は 0.48  $\mu$ g/kg 体重/日と見積もられた (表 IV- 1 下線③)。

(4) 不確実性の特徴付け

不確実性の程度は 41.0 と算出された (表 IV- 1 下線④)。

全体の不確実性に対する個々の不確実係数の寄与は種内での変動が最も大きく、62%と見積もられた (表 IV- 1 下線⑤)。また、決定論的 RfD; 0.00248 mg/kg (表 IV- 1 下線⑥)のときの確率分布に対するカバー率は 57.4%であった (表 IV- 1 下線⑦)。

(5) 既存の評価結果との比較

食品安全委員会による TDI の評価で用いたデータは上述のケーススタディと同じ試験結果に由来する。体重増加抑制を根拠とした無毒性量 0.1mg/kg 体重/日から、不確実係数 100 を用いて、TDI は 1  $\mu$ g/kg 体重/日と算出されている (食品安全委員会, 2010)。

なお、EU 食品科学委員会及び FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議でも、TDI は 1  $\mu$ g/kg 体重/日と評価されている (SCF, 1999; JECFA, 2010)。

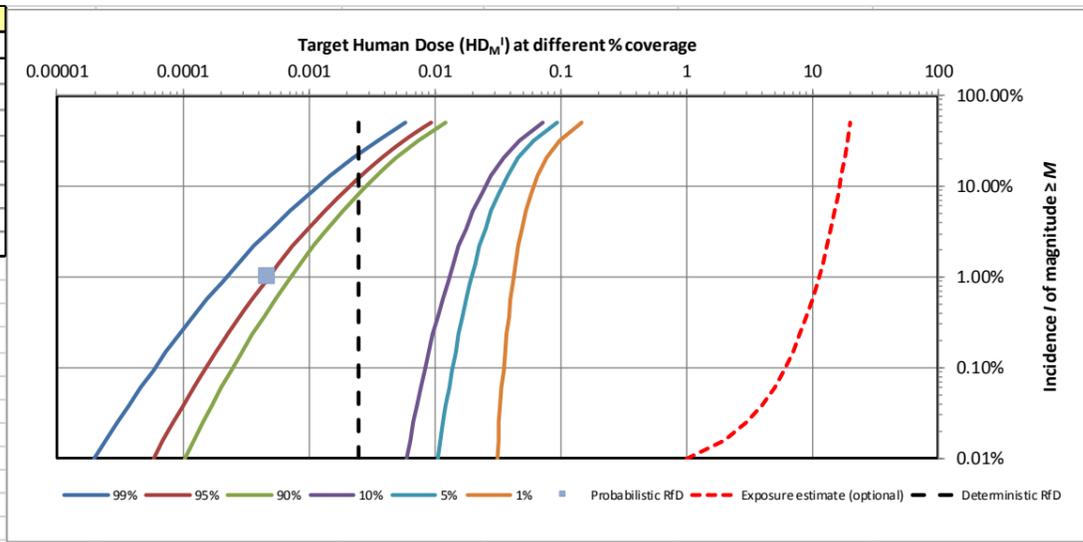
TDI 設定根拠試験	慢性毒性試験
動物種	マウス
期間	2 年間
投与方法	混餌
無毒性量の設定根拠所見	体重増加抑制
無毒性量	0.1mg/kg 体重/日
不確実係数	100 (種間差 10×種内差 10)
TDI	1 $\mu$ g/kg 体重/日

表 IV-1 デオキシニバレンールを用いたケーススタディ結果

TITTLE: DON Case Study																						
<b>INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS</b>				<b>GENERAL APPROACH</b>																		
DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)	NOTES	<p><b>Non-probabilistic analysis</b> multiplies together conservative or non-conservative confidence limits (P05 or P95) for each uncertainty.</p> <p><b>Approximate probabilistic (Approx. Prob.) analysis</b> combines uncertainties probabilistically assuming independent lognormal distributions.</p> <p>Defines Lower Confidence Limit (LCL) = P05; Upper Confidence Limit (UCL) = P95. Given P50 and P95/P50, assumes P05 = P50/(P95/P50). Given P05 and P95, assumes P50=sqrt(P05*P95).</p> <p><b>USER NOTES:</b> [User can enter any notes here]</p>																		
End-point	Decreased Body Weight	Case-specific																				
Data type	Continuous	Case-specific																				
Data route	Oral	Case-specific																				
Study type	Chronic	Case-specific																				
Test species	Mouse	Case-specific																				
Body weight test species (kg)	0.04385	0.02	a																			
Human median body weight (kg)	70	60																				
Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	5%	5%	b																			
Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%																				
Probabilistic coverage goal	95%	95%																				
PoD type	BMDL	Case-specific																				
PoD value	0.248 ①	Case-specific																				
BMDU (User input for BMDL PoDs)	0.296	Case-specific	c																			
PoD units	mg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day																				
Deterministic overall AF	100	Case-specific																				
Deterministic RfD	0.00248 ⑥	Calculated																				
Exposure estimate (optional)		User supplied																				
<b>INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY</b>				<b>INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES</b>																		
HAZARD CHARACTERIZATION ASPECT	INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)	NOTES	ASPECT		[log(P95/P50)]^2	% contribution to overall uncertainty															
PoD (Modelled BMD uncertainty)	LCL	0.248	Calculated from inputs	PoD	P50	0.27	0.2%															
	UCL	0.296	Calculated from inputs		P95/P50	1.09																
NOAEL to BMD (NOAEL only)	LCL	1	1	NOAEL to BMD	P50	1.00	---															
	UCL	1	1		P95/P50	1.00																
Interspecies scaling (Allometric for oral)	LCL	6.80	6.80	Interspecies scaling	P50	9.14	3%															
	UCL	12.28	12.28		P95/P50	1.34																
Interspecies TK/TD (Remaining TK & TD)	LCL	0.333	0.333	Interspecies TK/TD	P50	1.00	35%															
	UCL	3.00	3.00		P95/P50	3.00																
Duration extrapolation	LCL	1	1	Duration extrapolation	P50	1.00	---															
	UCL	1	1		P95/P50	1.00																
Intraspecies	LCL	2.24	2.24	Intraspecies	P50	9.69	62% ⑤															
	UCL	41.88	41.88		P95/P50	4.32																
Other aspect #1 (Description here)	LCL	1	1	Other aspect #1 (Description here)	P50	1.00	---															
	UCL	1	1		P95/P50	1.00																
Other aspect #2 (Description here)	LCL	1	1	Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00	---															
	UCL	1	1		P95/P50	1.00																
Other aspect #3 (Description here)	LCL	1	1	Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00	---															
	UCL	1	1		P95/P50	1.00																
<b>NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS <sup>j,k</sup></b>				<table border="1"> <thead> <tr> <th>Target Human Dose (HD<sub>M</sub><sup>1</sup>)</th> <th>P50</th> <th>Non-Prob.</th> <th>Approx. Prob.</th> <th>Greatest contributor to overall uncertainty</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LCL</td> <td>0.0002</td> <td>0.003</td> <td>0.0031</td> <td>Intraspecies</td> </tr> <tr> <td>UCL</td> <td>0.0583</td> <td>19.04</td> <td>6.40</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> )	P50	Non-Prob.	Approx. Prob.	Greatest contributor to overall uncertainty	LCL	0.0002	0.003	0.0031	Intraspecies	UCL	0.0583	19.04	6.40	
Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> )	P50	Non-Prob.	Approx. Prob.	Greatest contributor to overall uncertainty																		
LCL	0.0002	0.003	0.0031	Intraspecies																		
UCL	0.0583	19.04	6.40																			
Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> )	LCL	0.0002	mg/kg body weight per day	<p><b>NOTES:</b></p> <p>a - Automatically adjusts for mice and rats.</p> <p>b - For NOAEL, is 5% if continuous and 10% if quantal-stochastic and 50% if quantal-deterministic. User input is ignored if NOAEL. Otherwise user inputs BMR used for BMDL.</p> <p>c - For NOAEL, PoD is fixed. For BMD, assumes LCL=BMDL, UCL=BMDU.</p> <p>d - Uncertainty in NOAELs as surrogate for BMD. For deterministic quantal effects, also includes adjustment from NOAEL to ED<sub>50</sub>.</p> <p>e - Allometric scaling for oral dosing using user input body weights. User must supply for inhalation or dermal.</p> <p>f - Accounts for case-specific deviation from the general interspecies scaling.</p> <p>g - Depends on population incidence protection goal.</p> <p>h - For user defined value, specify LCL and UCL on Log(GSD<sub>H</sub>), then calculate the Intraspecies LCL and UCL = 10<sup>^(NORMSINV(1-C13) * Log(GSD<sub>H</sub>))</sup>, where cell C13 contains the population incidence protection goal.</p> <p>i - Can add other extrapolation aspects, as long as P05 and P95 are specified.</p> <p>j - Non-probabilistic LCL = LCL on POD / Product of UCLs of Each Aspect.</p> <p>k - Non-probabilistic UCL = UCL on POD / Product of LCLs of Each Aspect.</p>																		
Fold Range of Uncertainty		362.3																				
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD <sub>M</sub> <sup>1*</sup>			99.5%																			
*Based on approximate probabilistic analysis, below.																						
<b>APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS</b>																						
Standard Confidence Interval																						
Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> )	LCL (P05)	0.00048 ②	mg/kg body weight per day																			
	UCL (P95)	0.020 ②	mg/kg body weight per day																			
Degree of Uncertainty (Fold Range)			41.0 ④																			
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			57.4% ⑦																			
Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> at specified % confidence																					
0.00048 ③	= Estimate of dose (mg/kg body weight per day) at which, with																					
	95% confidence																					
	1% of the population will have	Decreased Body Weight																				
	of magnitude	≥	5%																			

表 IV-1 デオキシニバレノールを用いたケーススタディ結果 (続き)

INPUTS RELATED TO GRAPHICAL DISPLAY		
Description	INPUTS	STANDARD VALUE(S)
Minimum incidence (I) shown	0.01%	0.01%
Maximum incidence (I) shown	50.00%	50%
Coverage percentages shown (decending order)	99%	99%
	95%	95%
	90%	90%
	10%	10%
	5%	5%
	1%	1%



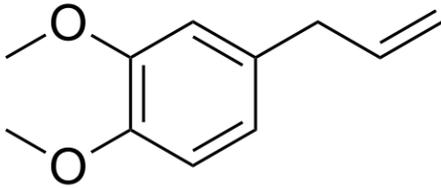
INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR GRAPHICAL DISPLAY				
Incidence (I)	Intra P50	Intra P95/P50	HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> P50	P95/P50
0.01%	37.71390825	10.38903636	0.000786016	13.518
0.02%	33.715422	9.664725	0.000879234	12.670
0.02%	30.04296751	8.972070963	0.000986712	11.859
0.04%	26.67584514	8.310049107	0.001111258	11.082
0.06%	23.59440906	7.677649853	0.001256389	10.339
0.09%	20.78002225	7.073876772	0.001426551	9.629
0.15%	18.21501282	6.497743524	0.001627435	8.952
0.23%	15.88263164	5.948269858	0.001866426	8.305
0.36%	13.76701079	5.424476262	0.002153245	7.690
0.57%	11.85312275	4.925376588	0.002500923	7.104
0.88%	10.12673955	4.449967577	0.002927275	6.547
1.39%	8.574391075	3.997213492	0.003457243	6.019
2.17%	7.183320911	3.566022693	0.004126747	5.520
3.40%	5.941436487	3.15521037	0.004989324	5.050
5.32%	4.837247431	2.763436103	0.006128227	4.609
8.32%	3.859778466	2.389092342	0.007680169	4.201
13.03%	2.998424251	2.030088162	0.009886443	3.830
20.40%	2.242656827	1.683380692	0.01321814	3.505
31.94%	1.581291056	1.343781817	0.01874655	3.250
50.00%	1	1	0.029643751	3.130

Incidence (I)	Coverage						Deterministic RfD	Exposure estimate (optional)
	99%	95%	90%	10%	5%	1%		
0.01%	1.97679E-05	5.8146E-05	0.000103349	0.005978		0.010625361	0.031253751	0.00248
0.02%	2.42334E-05	6.93936E-05	0.000121589	0.006358		0.011140117	0.031900296	0.00248
0.02%	2.98654E-05	8.3207E-05	0.000143676	0.006776		0.01170094	0.032599583	0.00248
0.04%	3.70173E-05	0.000100278	0.000170581	0.007239		0.012314699	0.033359933	0.00248
0.06%	4.61666E-05	0.000121519	0.000203571	0.007754		0.012989793	0.034191639	0.00248
0.09%	5.7966E-05	0.000148148	0.000244311	0.00833		0.013736621	0.0351076	0.00248
0.15%	7.33177E-05	0.000181803	0.000295018	0.008978		0.014568235	0.036124233	0.00248
0.23%	9.34859E-05	0.000224726	0.000358685	0.009712		0.015501294	0.037262775	0.00248
0.36%	0.000120268	0.000280023	0.000439404	0.010552		0.01655744	0.038551238	0.00248
0.57%	0.000156258	0.000352067	0.000542866	0.011521		0.017765405	0.040027397	0.00248
0.88%	0.000205276	0.000447131	0.000677131	0.012655		0.019164284	0.041743514	0.00248
1.39%	0.00027305	0.000574396	0.000853857	0.013998		0.020808853	0.043774122	0.00248
2.17%	0.000368381	0.000747633	0.00109033	0.015619		0.022778604	0.046229415	0.00248
3.40%	0.000505145	0.00098807	0.001412918	0.017618		0.025193914	0.0492796	0.00248
5.32%	0.000705895	0.001329528	0.001863273	0.020155		0.028246988	0.053202217	0.00248
8.32%	0.0010086	0.00182808	0.002510045	0.0235		0.032266085	0.058482055	0.00248
13.03%	0.001479904	0.002581411	0.00347269	0.028146		0.037863691	0.066046033	0.00248
20.40%	0.00224282	0.003771142	0.004974865	0.03512		0.046330584	0.077901588	0.00248
31.94%	0.003539825	0.005768422	0.00748365	0.04696		0.060923619	0.099279793	0.00248
50.00%	0.005903565	0.009471449	0.012186028	0.072111		0.092779046	0.148851065	0.00248

### 3.2. メチルオイゲノールによる発がんのケーススタディ

➤ CAS 番号: 93-15-2

➤ 構造式:



➤ 発生源: 精油中の天然成分

➤ 用途: 香料、芳香剤、昆虫誘引薬

➤ 毒性影響: IARC グループ 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある)、ラット及びマウスでの肝腫瘍、ラットでの多臓器腫瘍

過剰リスクを 1% または 10% とした場合のメチルオイゲノールを用いたケーススタディの結果をそれぞれ表 IV-2 及び表 IV-3 に示す。また、ケーススタディに用いたデータ (NTP, 2000) を以下に示す。

用量 (mg/kg/day)	肝がん発生 数	動物数
0	7	50
26	14	50
54	28	50
110	43	50
210	45	50

#### (1) M と I の選択

Incidence; 1%

Magnitude; 1% 又は 10% の過剰リスク

#### (2) BMDS Wizard を用いた BMD の推定

AIC が最小となるモデルを選択した結果、M; 1% では、BMDL=1.75 mg/kg 体重/日 (表 IV-2 下線①)、M; 10% では、BMDL=9.8 mg/kg 体重/日 (表 IV-3 下線①) が得られた。

#### (3) APROBA を用いた $HD_M^1$ の推定

BMDL の他、不確実性の各要素を入力し、5%~95% の標準信頼区間での Target Human Dose は、M; 1% では 0.01271~0.827 mg/kg 体重/日 (表 IV-2 下線②)、M; 10% では 0.05424~2.528 mg/kg 体重/日 (表 IV-3 下線②) と算出され、95% の信頼性で 1% 以上

の過剰リスクがヒト集団の 1%で生じる確率論的 RfD は 0.01271 mg/kg 体重/日 (表 IV-2 下線③)、95%の信頼性で 10%以上の過剰リスクがヒト集団の 1%で生じる確率論的 RfD は 0.05424 mg/kg 体重/日 (表 IV-3 下線③) と見積もられた。

#### (4) 不確実性の特徴付け

不確実性の程度は、M; 1%では 65.1 (表 IV-2 下線④)、M; 10%では 46.6 (表 IV-3 下線④) と算出された。

全体の不確実性に対する個々の不確実係数の寄与は種内での変動が最も大きく、M; 1%では 49% (表 IV-2 下線⑤)、M; 10%では 58% (表 IV-3 下線⑤) と見積もられた。

また、M; 1%で求めた BMDL を用いた決定論的 RfD; 0.0175 mg/kg (表 IV-2 下線⑥) のときのカバー率は 91.8% (表 IV-2 下線⑦)、M; 10%で求めた BMDL を用いた決定論的 RfD; 0.098 mg/kg (表 IV-3 下線⑥) のときのカバー率は 87.2% (表 IV-3 下線⑦) であった。

表 IV-2 メチルオイゲノールを用いたケーススタディ結果(影響強度: 1%の過剰リスク)

TITLE: MET Case Study								
<b>INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS</b>				<b>GENERAL APPROACH</b>				
DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)	NOTES	<p><b>Non-probabilistic analysis</b> multiplies together conservative or non-conservative confidence limits (P05 or P95) for each uncertainty.</p> <p><b>Approximate probabilistic (Approx. Prob.) analysis</b> combines uncertainties probabilistically assuming independent lognormal distributions.</p> <p>Defines Lower Confidence Limit (LCL) = P05; Upper Confidence Limit (UCL) = P95. Given P50 and P95/P50, assumes P05 = P50/(P95/P50). Given P05 and P95, assumes P50=sqrt(P05*P95).</p> <p><b>USER NOTES:</b> [User can enter any notes here]</p>				
End-point	Extra risk of liver tumors	Case-specific						
Data type	Quantal-stochastic	Case-specific						
Data route	Oral	Case-specific						
Study type	Chronic	Case-specific						
Test species	Rat	Case-specific						
Body weight test species (kg)	0.4	0.4	a					
Human median body weight (kg)	70	60						
Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	1%		b					
Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%						
Probabilistic coverage goal	95%	95%						
PoD type	BMDL	Case-specific						
PoD value	1.75 ①	Case-specific						
BMDU (User input for BMDL PoDs)	12.5	Case-specific	c					
PoD units	mg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day						
Deterministic overall AF	100	Case-specific						
Deterministic RfD	0.0175 ⑥	Calculated						
Exposure estimate (optional)		User supplied						
<b>INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY</b>				<b>INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES</b>			<b>% contribution</b>	
HAZARD CHARACTERIZATION ASPECT	INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)	NOTES	ASPECT		[log(P95/P50)]^2	to overall uncertainty	
PoD (Modelled BMD uncertainty)	LCL	1.75	Calculated from inputs	PoD	P50	4.68	22%	
	UCL	12.5	Calculated from inputs		P95/P50	2.67		0.182
NOAEL to BMD (NOAEL only)	LCL	1	1	NOAEL to BMD	P50	1.00	--	
	UCL	1	1		P95/P50	1.00		0.000
Interspecies scaling (Allometric for oral)	LCL	3.83	3.83	Interspecies scaling	P50	4.71	1%	
	UCL	5.79	5.79		P95/P50	1.23		0.008
Interspecies TK/TD (Remaining TK & TD)	LCL	0.333	0.333	Interspecies TK/TD	P50	1.00	28%	
	UCL	3.00	3.00		P95/P50	3.00		0.228
Duration extrapolation	LCL	1	1	Duration extrapolation	P50	1.00	--	
	UCL	1	1		P95/P50	1.00		0.000
Intraspecies	LCL	2.24	2.24	Intraspecies	P50	9.69	49% ⑤	
	UCL	41.88	41.88		P95/P50	4.32		0.404
Other aspect #1 (Description here)	LCL	1	1	Other aspect #1 (Description here)	P50	1.00	--	
	UCL	1	1		P95/P50	1.00		0.000
Other aspect #2 (Description here)	LCL	1	1	Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00	--	
	UCL	1	1		P95/P50	1.00		0.000
Other aspect #3 (Description here)	LCL	1	1	Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00	--	
	UCL	1	1		P95/P50	1.00		0.000
<b>NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS<sup>j,k</sup></b>				<b>Target Human Dose (HD<sub>M</sub><sup>1</sup>)</b>				
Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> )	LCL	0.0024	mg/kg body weight per day	P50	Non-Prob.		Greatest contributor to overall uncertainty	
	UCL	4.3711	mg/kg body weight per day		0.103			0.1025
Fold Range of Uncertainty				UCL/P50		42.63	8.07	Intraspecies
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD <sub>M</sub> <sup>1*</sup>				99.8%				
*Based on approximate probabilistic analysis, below.								
<b>APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS</b>				<b>NOTES:</b>				
Standard Confidence Interval				a - Automatically adjusts for mice and rats.				
Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> )	LCL (P05)	0.01271 ②	mg/kg body weight per day	b - For NOAEL, is 5% if continuous and 10% if quantal-stochastic and 50% if quantal-deterministic User input is ignored if NOAEL. Otherwise user inputs BMR used for BMDL.				
	UCL (P95)	0.827 ②	mg/kg body weight per day	c - For NOAEL, PoD is fixed. For BMD, assumes LCL=BMDL, UCL=BMDU.				
Degree of Uncertainty (Fold Range)				d - Uncertainty in NOAELs as surrogate for BMD. For deterministic quantal effects, also includes adjustment from NOAEL to ED <sub>50</sub> .				
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD				e - Allometric scaling for oral dosing using user input body weights. User must supply for inhalation or dermal.				
Probabilistic RfD				f - Accounts for case-specific deviation from the general interspecies scaling.				
0.01271 ③				g - Depends on population incidence protection goal.				
= Approximate probabilistic HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> at specified % confidence				h - For user defined value, specify LCL and UCL on Log(GSD <sub>μ</sub> ), then calculate the Intraspecies LCL and UCL =10 <sup>~</sup> (NORMSINV(1-C13) * Log(GSD <sub>μ</sub> )), where cell C13 contains the population incidence protection goal.				
= Estimate of dose (mg/kg body weight per day) at which, with				i - Can add other extrapolation aspects, as long as P05 and P95 are specified.				
95% confidence				j - Non-probabilistic LCL = LCL on POD / Product of UCLs of Each Aspect.				
1% of the population will have				k - Non-probabilistic UCL = UCL on POD / Product of LCLs of Each Aspect.				
Extra risk of liver tumors								
of magnitude ≥				1%				

表 IV-2 メチルオイゲノールを用いたケーススタディ結果(影響強度: 1%の過剰リスク, 続き)

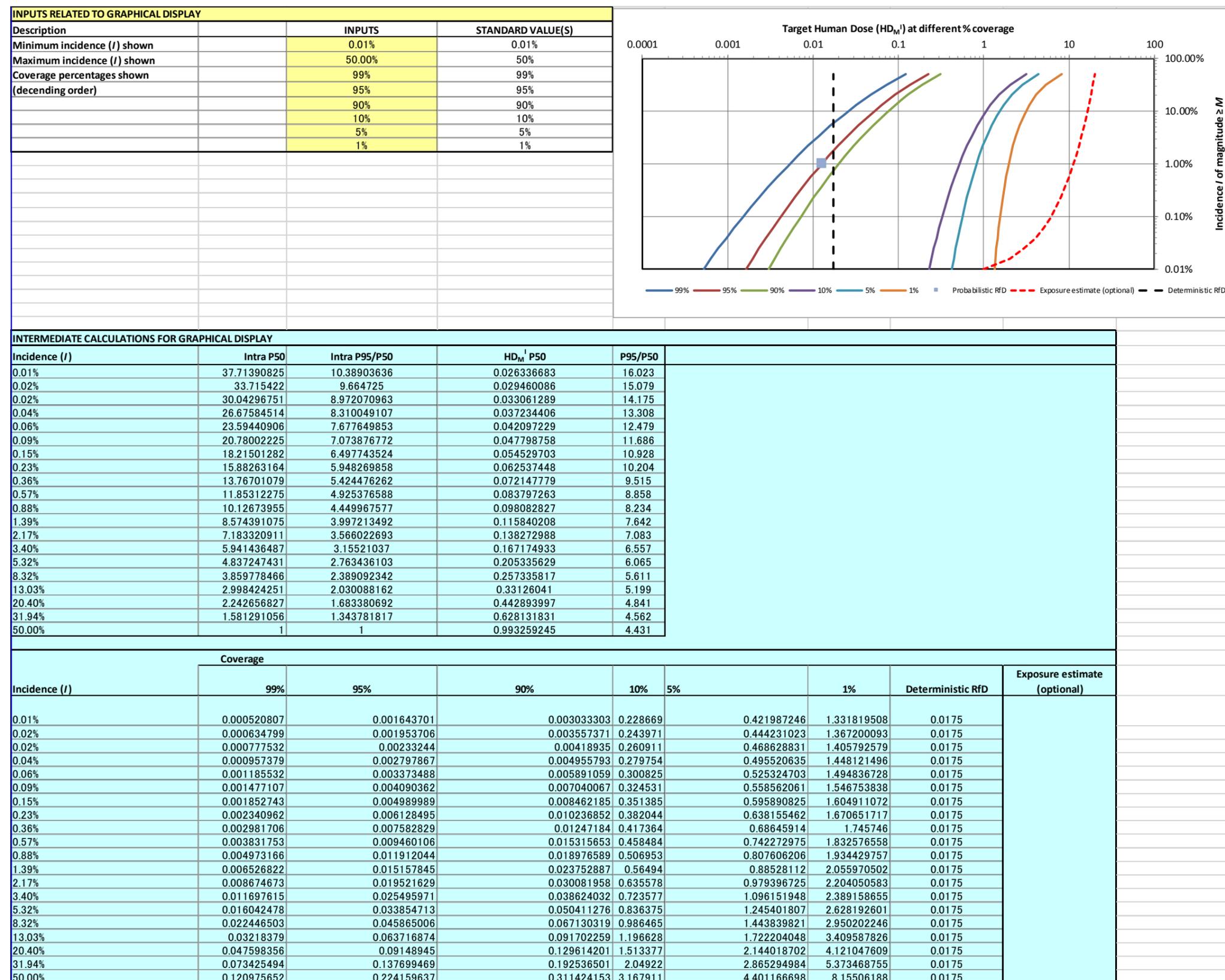
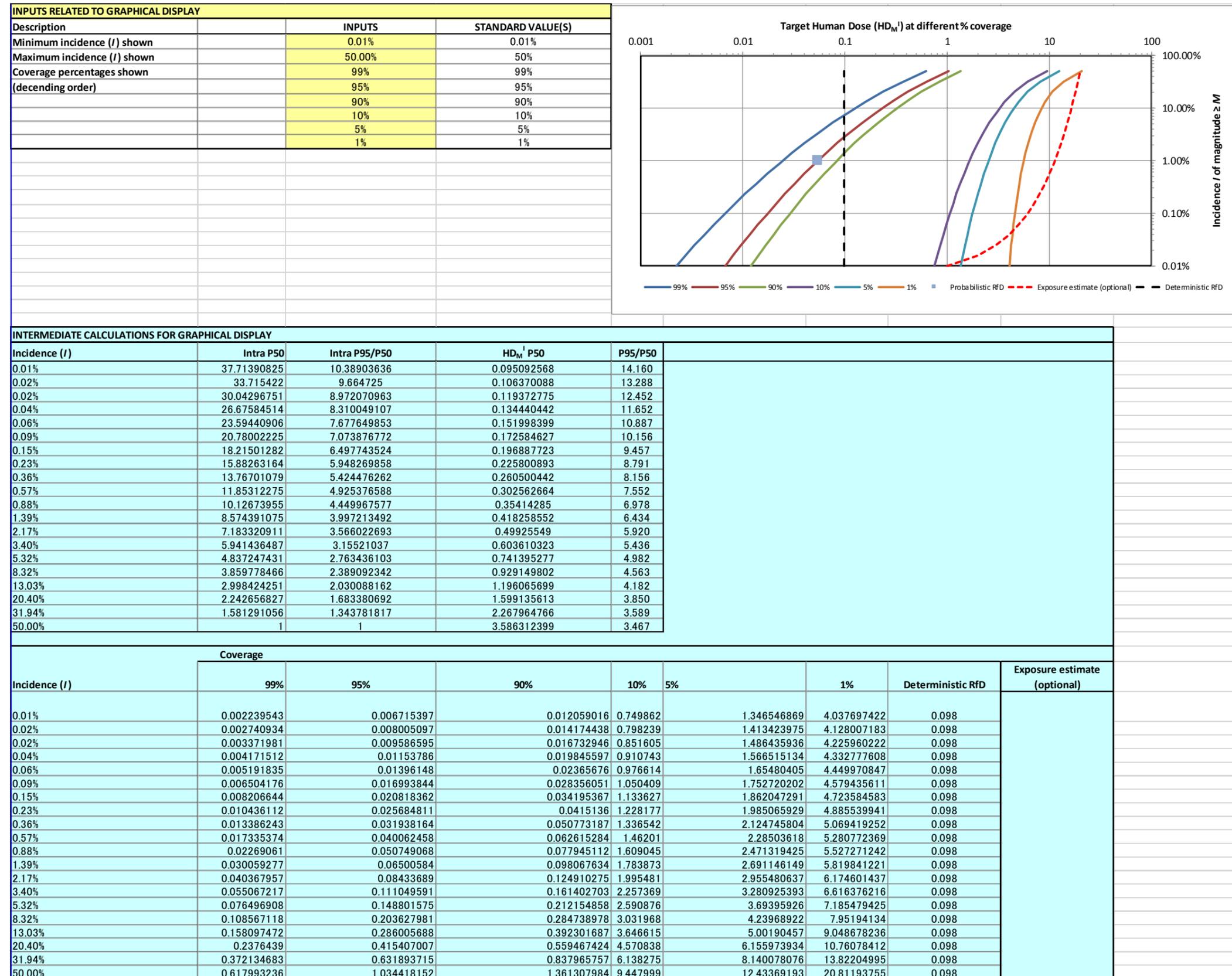


表 IV-3 メチルオイゲノールを用いたケーススタディ結果(影響強度: 10%の過剰リスク)

TITLE: MET Case Study				
<b>INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS</b>				
DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)	NOTES	
End-point	Extra risk of liver tumors	Case-specific		
Data type	Quantal-stochastic	Case-specific		
Data route	Oral	Case-specific		
Study type	Chronic	Case-specific		
Test species	Rat	Case-specific		
Body weight test species (kg)	0.4	0.4	a	
Human median body weight (kg)	70	60		
Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	10%		b	
Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%		
Probabilistic coverage goal	95%	95%		
PoD type	BMDL	Case-specific		
PoD value	9.8 ①	Case-specific		
BMDU (User input for BMDL PoDs)	29.1	Case-specific	c	
PoD units	mg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day		
Deterministic overall AF	100	Case-specific		
Deterministic RfD	0.098 ⑥	Calculated		
Exposure estimate (optional)		User supplied		
<b>GENERAL APPROACH</b>				
Non-probabilistic analysis multiplies together conservative or non-conservative confidence limits (P05 or P95) for each uncertainty.				
Approximate probabilistic (Approx. Prob.) analysis combines uncertainties probabilistically assuming independent lognormal distributions.				
Defines Lower Confidence Limit (LCL) = P05; Upper Confidence Limit (UCL) = P95. Given P50 and P95/P50, assumes P05 = P50/(P95/P50). Given P05 and P95, assumes P50=sqrt(P05*P95).				
<b>USER NOTES:</b>				
[User can enter any notes here]				
<b>INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY</b>				
HAZARD CHARACTERIZATION ASPECT	INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)	NOTES	
PoD	LCL 9.8	Calculated from inputs	c	
(Modelled BMD uncertainty)	UCL 29.1	Calculated from inputs	c	
NOAEL to BMD	LCL 1	1	d	
(NOAEL only)	UCL 1	1		
Interspecies scaling	LCL 3.83	3.83	e	
(Allometric for oral)	UCL 5.79	5.79		
Interspecies TK/TD	LCL 0.333	0.333	f	
(Remaining TK & TD)	UCL 3.00	3.00		
Duration extrapolation	LCL 1	1		
	UCL 1	1		
Intraspecies	LCL 2.24	2.24	g	
	UCL 41.88	41.88	h	
Other aspect #1	LCL 1	1	i	
(Description here)	UCL 1	1		
Other aspect #2	LCL 1	1		
(Description here)	UCL 1	1		
Other aspect #3	LCL 1	1		
(Description here)	UCL 1	1		
<b>INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES</b>				
ASPECT			[log(P95/P50)]^2	% contribution to overall uncertainty
PoD	P50	16.89		8%
	P95/P50	1.72	0.056	
NOAEL to BMD	P50	1.00		---
	P95/P50	1.00	0.000	
Interspecies scaling	P50	4.71		1%
	P95/P50	1.23	0.008	
Interspecies TK/TD	P50	1.00		33%
	P95/P50	3.00	0.228	
Duration extrapolation	P50	1.00		---
	P95/P50	1.00	0.000	
Intraspecies	P50	9.69		58% ⑤
	P95/P50	4.32	0.404	
Other aspect #1 (Description here)	P50	1.00		---
	P95/P50	1.00	0.000	
Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00		---
	P95/P50	1.00	0.000	
Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00		---
	P95/P50	1.00	0.000	
<b>Target Human Dose (HD<sub>M</sub><sup>1</sup>)</b>		<b>Non-Prob. Approx. Prob.</b>		<b>Greatest contributor to overall uncertainty</b>
P50		0.370	0.3703	Intraspecies
UCL/P50		27.48	6.83	
<b>NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS<sup>j,k</sup></b>				
Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> )	LCL	0.0135	mg/kg body weight per day	
	UCL	10.1759	mg/kg body weight per day	
Fold Range of Uncertainty		755.3		
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> * 99.8%				
*Based on approximate probabilistic analysis, below.				
<b>APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS</b>				
Standard Confidence Interval				
Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> )	LCL (P05)	0.05424 ②	mg/kg body weight per day	
	UCL (P95)	2.528 ②	mg/kg body weight per day	
Degree of Uncertainty (Fold Range)		46.6 ④		
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD 87.2% ⑦				
Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD <sub>M</sub> <sup>1</sup> at specified % confidence			
0.05424 ③	= Estimate of dose (mg/kg body weight per day) at which, with			
	95%	confidence		
	1%	of the population will have	Extra risk of liver tumors	
		of magnitude	≥ 10%	
<b>NOTES:</b>				
a - Automatically adjusts for mice and rats.				
b - For NOAEL, is 5% if continuous and 10% if quantal-stochastic and 50% if quantal-deterministic. User input is ignored if NOAEL. Otherwise user inputs BMR used for BMDL.				
c - For NOAEL, PoD is fixed. For BMD, assumes LCL=BMDL, UCL=BMDU.				
d - Uncertainty in NOAELs as surrogate for BMD. For deterministic quantal effects, also includes adjustment from NOAEL to ED <sub>50</sub> .				
e - Allometric scaling for oral dosing using user input body weights. User must supply for inhalation or dermal.				
f - Accounts for case-specific deviation from the general interspecies scaling.				
g - Depends on population incidence protection goal.				
h - For user defined value, specify LCL and UCL on Log(GSD <sub>H</sub> ), then calculate the Intraspecies LCL and UCL = 10^(NORMSINV(1-C13) * Log(GSD <sub>H</sub> )), where cell C13 contains the population incidence protection goal.				
i - Can add other extrapolation aspects, as long as P05 and P95 are specified.				
j - Non-probabilistic LCL = LCL on POD / Product of UCLs of Each Aspect.				
k - Non-probabilistic UCL = UCL on POD / Product of LCLs of Each Aspect.				

表 IV-3 メチルオイゲノールを用いたケーススタディ結果(影響強度: 10%の過剰リスク, 続き)



## 4. デオキシニバレノールを用いた詳細なケーススタディ

より詳細なケーススタディ結果 (WHO, 2014) を紹介する。

### 4.1. ケーススタディの概要

オランダ RIVM で行ったリスクキャラクターゼーション (Pieters et al., 2001; Pieters et al., 2004; Bokkers et al., 2009) を参考にした、デオキシニバレノールの Target Human Dose を用いたリスク評価の事例 (WHO, 2014) を以下に示す。

### 4.2. Tier 1: NOAEL に基づいたハザードキャラクターゼーション

#### 4.2.1. 材料及び設定

情報源 : Iverson ら (1995) のマウス 2 年間反復投与試験データ

使用したデータ : 雌の体重

エンドポイント : 生涯における体重減少

Group	Dose (mg/kg bw per day)	N	Body weight (g ± SD)*	Relative to control (%)
<b>Females</b>				
A	0	36	41.54 ± 6.26	0
B	0.12	42	38.71 ± 4.73**	-6.8
C	0.7	37	33.76 ± 3.92**	-8.7
D	1.5	38	28.55 ± 2.08**	-31.3
<b>Males</b>				
A	0	37	43.85 ± 2.69	0
B	0.1	35	43.51 ± 2.86	-0.8
C	0.5	43	40.04 ± 3.00**	-8.7
D	1.1	42	35.09 ± 2.56**	-20.0

bw: body weight; SD: standard deviation; \*\*:  $P < 0.01$

\* Group means of the average body weight over lifetime.

Source: Iverson et al. (1995)

設定した集団における発生率 I 及び個体における影響 M は以下のとおりである。

集団における発生率 I : 1%

個体における影響 M : 5%以上の体重減少

#### 4.2.2. ハザードキャラクターゼーション

##### (1) PoD の設定

引用したガイダンスでは全てのケースで BMD 解析を推奨しているが、NOAEL 等がいまだに多く使用されているため、Tier1 では NOAEL でのアプローチを用いた。

##### (2) PoD の調整 (LOAEL→NOAEL)

試験における最低用量でも対照群に対して統計学的な有意差を示したため、NOAEL が算出できなかった。したがって、得られた LOAEL (0.12) から NOAEL を推定した。

(3) 種間差

デフォルト値の 10 を使用した。

(4) 種内差

デフォルト値の 10 を使用した。

(5) アセスメント係数及び基準値の導出

ハザードキャラクター化の各段階におけるアセスメント係数及び基準値は以下のとおりであり、決定論的 RfD は 0.4 µg/kg 体重/日と算出された。

<i>Hazard characterization aspect</i>	<i>AF</i>	<i>Calculation of RfD (µg/kg bw per day)</i>
I. PoD: LOAEL	–	120
II. LOAEL to NOAEL	3	40
III. Interspecies	10	4
IV. Intraspecies	10	<b>0.4<sup>a</sup></b>

AF: assessment factor; LOAEL: lowest-observed-adverse-effect level; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; PoD: point of departure; RfD: reference dose

<sup>a</sup> The final RfD for the human target population is printed in bold.

4.2.3. 不確実性の評価

(1) 試験、エンドポイント、保護目標、調整、変動性及び不確実性に関する情報の入力

APROBA シートに各必要項目を入力した (図 IV- 5 及び図 IV- 6)。

3 INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS		
4 DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)
5 End-point	Reduced average lifetime bw	Case-specific
6 Data type	Continuous	Case-specific
7 Data route	Oral	Case-specific
8 Study type	Chronic	Case-specific
9 Test species	Mouse	Case-specific
10 Body weight test species (kg)	0.04	0.02
11 Human median body weight (kg)	50	60
Target BMR		
12 (= M, user input for BMDLs only)	5%	5%
13 Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%
14 Probabilistic coverage goal	95%	95%
15 PoD type	NOAEL	Case-specific
16 PoD value	40	Case-specific
17 BMDU (User input for BMDL PoDs)		Leave blank if PoD is NOAEL
18 PoD units	µg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day
19 Deterministic overall AF	100	Case-specific
20 Deterministic RfD	<u>0.4</u> ①	Calculated
21 Exposure estimate (optional)	0.44	User supplied

図 IV- 5 NOAEL アプローチにおける試験、エンドポイント及び保護目標関連情報入力部分

23 INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY				
24 HAZARD CHARACTERIZATION			INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)
25	PoD	LCL	40	Calculated from inputs
26	(Modelled BMD uncertainty)	UCL	40	Calculated from inputs
27	NOAEL to BMD	LCL	0.070921986	0.070921986
28	(NOAEL only)	UCL	1.566666667	1.566666667
29	Interspecies scaling	LCL	6.39	6.39
30	(Allometric for oral)	UCL	11.30	11.30
31	Interspecies TK/TD	LCL	0.333	0.333
32	(Remaining TK & TD)	UCL	3.00	3.00
33	Duration extrapolation	LCL	1	1
34		UCL	1	1
35	Intraspecies	LCL	2.24	2.24
36		UCL	41.88	41.88
37	Other aspect #1	LCL	0.666666667	1
38	LOAEL to NOAEL	UCL	6	1
39	Other aspect #2	LCL	1	1
40	(Description here)	UCL	1	1
41	Other aspect #3	LCL	1	1
42	(Description here)	UCL	1	1

図 IV- 6 NOAEL アプローチにおける調整、変動性及び不確実性関連情報入力部分

(2) 結果

解析結果を図 IV- 7 に示す。

決定論的 RfD は 0.4 µg/kg 体重/日と算出されている (図 IV- 5 下線①)。

確率論的 HD の下限 (P05) は 0.05 µg/kg 体重/日 (図 IV- 7 下線①)、上限 (P95) は 10.346 µg/kg 体重/日と算出され、決定論的 RfD のカバー率は約 65% (図 IV- 7 下線②) となった。したがって、NOAEL を用いた解析では、HD<sub>05</sub><sup>01</sup> が 35%の確率で決定論的 RfD より低くなる、つまり、5%以上の体重減少が集団の 1%に生じる用量が、35%の確率で 0.4 µg/kg 体重/日より低い用量に存在することがわかった。

確率論的 RfD は 0.05 µg/kg 体重/日 (図 IV- 7 下線③) と算出されたことから、この用量では、95%のカバー率で 5%以上の体重減少が集団の 1%に生じる、すなわち、集団の 99%には 95%のカバー率で 5%以上の体重減少は生じない、と言い換えることができる。また、不確実性の程度は約 200 (図 IV- 7 下線④) と大きかった。

44	NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS <sup>i,k</sup>			
45	Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>l</sup> )	LCL	0.0030	µg/kg body weight per day
46		UCL	177.4376	µg/kg body weight per day
47	Fold Range of Uncertainty		59186.9	
48	Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD <sub>M</sub> <sup>l*</sup>			100.0%
49	*Based on approximate probabilistic analysis, below.			
50				
51	APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS			
52	Standard Confidence Interval			
53	Target Human Dose (HD <sub>M</sub> <sup>l</sup> )	LCL (P05)	0.051	µg/kg body weight per day
54		UCL (P95)	10.346 ①	µg/kg body weight per day
55	Degree of Uncertainty (Fold Range)			201.2 ④
56	Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			64.5% ②
57	Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD <sub>M</sub> <sup>l</sup> at specified % confidence		
58	0.051 ③	= Estimate of dose (µg/kg body weight per day) at which, with		
59		95%	confidence	
60		1%	of the population will have	Reduced average lifetime bw
61		of magnitude	≥	5%

図 IV-7 NOAEL アプローチを用いた不確実性のキャラクター化出力

### (3) 高次 Tier での評価は必要か？

確率論的解析で得られた HD の下限と比較したときの決定論的 RfD のカバー率が低いため (約 65%)、RfD が保護目標を満たさない大きなリスクがある。また、ヒトばく露濃度が 0.44 µg/kg 体重/日と推定され (Bokkers, 2009)、非確率論的 RfD (0.4 µg/kg 体重/日) はばく露濃度に非常に近いレベルであった。

95%カバー率での確率論的 RfD (0.05 µg/kg 体重/日) は推定のヒトばく露濃度より約 9 倍低いため、このケースの M 及び I で定義された保護目標を守ることができないが、不確実性の程度が 200 と高いため、実際の HD は確率論的 RfD より高い、すなわち、HD がヒトばく露用量に近い、あるいは、ヒトばく露用量より高い可能性がある。

以上のことを考慮すると、Tier1 での評価では HD の不確実性が大きく、適切な信頼性で保護目標を達することができないと考えられた。したがって、高次 Tier による評価が妥当と判断された。

高次 Tier でどのように評価の改良を行うのかを決定するために、APROBA による解析結果をさらに議論する必要がある。NOAEL アプローチで得られた APROBA の図式出力結果を図 IV-8 に示す。図 IV-8 は特定の影響強度 M (この場合は 5%) が生じる集団での発生率 I とヒト用量との関係を異なるカバー率の曲線で示したものであり、カバー率 95% の赤紫色の曲線が発生率 1% の軸と交わる点、図 IV-8 水色の■) が HD の下限 (約 0.05 µg/kg 体重/日)、カバー率 5% の水色の曲線が発生率 1% と交わる点 (図 IV-8 水色の■) が HD の上限 (約 10 µg/kg 体重/日) であることがわかる。

すでに示されているように、集団の 1% に 5% 以上の体重減少が生じる用量範囲 (下限: 約 0.05 µg/kg 体重/日、上限: 約 10 µg/kg 体重/日) に対する、決定論的 RfD (0.4

μg/kg 体重/日、図 IV- 8、黒の破線) でのカバー率は約 65%と低いが、0.4 μg/kg 体重/日は、90%のカバー率を想定したとき、集団に 10%を超える発生率で影響を生じさせる用量に相当することがわかる (図 IV- 8、黒の破線と緑の曲線の交点)。また、95%のカバー率を想定したときには、集団における発生率は約 30% (図 IV- 8、黒の破線と赤紫の曲線の交点) となる。

なお、推定のヒトばく露用量は決定論的 RfD 及び確率論 RfD のいずれよりも高いが、各信頼区間の曲線を反映した不確実性を考慮した場合、決定論的 RfD と推定のヒトばく露用量の差は無視できると判断される。

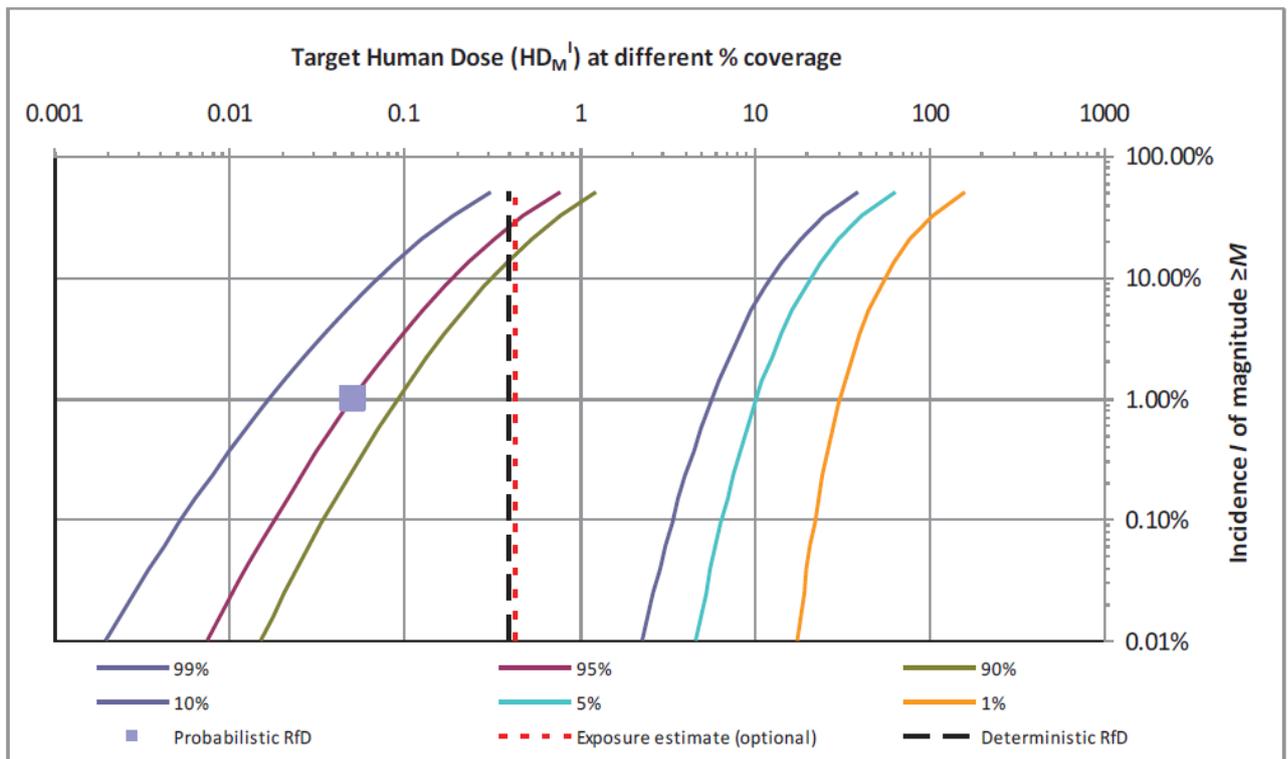


図 IV- 8 NOAEL アプローチで得られた APROBA の図式出力結果

また、ハザードキャラクタリゼーションの各段階における不確実性が全体の不確実性にどの程度寄与しているかも、全体的な不確実性を低減するための高次 Tier でどの段階にフォーカスすべきか明確にするために有用である。図 IV- 9 にハザードキャラクタリゼーションの各段階における不確実性の寄与を示す。例えば、Tier1 の場合、NOAEL から BMD への外挿で 34%、LOAEL から NOAEL への外挿で 17%の寄与があり、これらの不確実性が HD の不確実性の大部分に相当していたことがわかる。

#### (4) 次の Tier への進め方

NOAEL アプローチを用いた Tier1 での評価から、より不確実性が小さい PoD である BMD アプローチによる再解析が適切であると判断された。この解析によって、算

出された RfD に関連する不確実性の程度を小さくすることが可能であり、新たに種間差や種内差に関するデータを追加するより、安価で迅速に対応できる。

INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES				% contribution
ASPECT			[log(P95/P50)]^2	to overall uncertainty
PoD	P50	40.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
NOAEL to BMD	P50	0.33		34%
	P95/P50	4.70	0.452	
Interspecies scaling	P50	8.49		1%
	P95/P50	1.33	0.015	
Interspecies TK/TD	P50	1.00		17%
	P95/P50	3.00	0.228	
Duration extrapolation	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Intraspecies	P50	9.69		30%
	P95/P50	4.32	0.404	
Other aspect #1 LOAEL to NOAEL	P50	2.00		17%
	P95/P50	3.00	0.228	
Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Target Human Dose (HD <sub>M</sub> ) <sup>4</sup>		Non-Prob.	Approx. Prob.	Greatest contributor
	P50	0.729	0.729	to overall uncertainty
	UCL/P50	243.28	14.19	NOAEL to BMD

図 IV-9 NOAEL アプローチにおける全体の不確実性に対するハザードキャラクター化の各段階における不確実性の寄与

### 4.3. Tier 2: BMDL に基づいたハザードキャラクター化

#### 4.3.1. BMD アプローチによる一般毒性の用量応答解析

PROAST<sup>4</sup>を用いて BMD 解析を行った。

#### 4.3.2. 一般毒性における BMDL

指数及び Hill モデルの結果は類似しており、BMD<sub>05</sub> に対する同様の信頼区間を示した。ベンチマーク応答 0.05 のときの最小の BMDL から最大の BMDU の範囲は 0.17 から 0.34 mg/kg 体重/日であった。したがって、BMDL は 0.17 mg/kg 体重/日と設定され、信頼区間の幅は 2 倍であった。

種間差及び種内差の外挿にデフォルトのアセスメント係数を用いた場合、決定論的 RfD は 1.7 µg/kg 体重/日と算出された。

<sup>4</sup> オランダ RIVM で開発された用量応答解析用ソフトウェア。

[http://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Scientific/Models/PROAST](http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Models/PROAST)

### 4.3.3. 不確実性の評価

図 IV- 10 に BMD アプローチにおける不確実性関連情報の入力部分を示す。

各不確実性の数値は、NOAEL 及び LOAEL に関連する不確実性が消失した (= 1) 以外は NOAEL アプローチ (図 IV- 6) と同様である。

3 INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS			
4 DESCRIPTION	INPUTS		COMMON VALUE(S)
5 End-point	Reduced average lifetime bw		Case-specific
6 Data type	Continuous		Case-specific
7 Data route	Oral		Case-specific
8 Study type	Chronic		Case-specific
9 Test species	Mouse		Case-specific
10 Body weight test species (kg)	0.04		0.02
11 Human median body weight (kg)	50		60
12 Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	5%		5%
13 Population incidence goal (= I)	1%		5%, 1%, 0.1%, 0.01%
14 Probabilistic coverage goal	95%		95%
15 PoD type	BMDL		Case-specific
16 PoD value	170		Case-specific
17 BMDU (User input for BMDL PoDs)	340		Case-specific
18 PoD units	µg/kg body weight per day		mg/kg body weight per day
19 Deterministic overall AF	100		Case-specific
20 Deterministic RfD	1.7		Calculated
21 Exposure estimate (optional)	0.44		User supplied
22			
23 INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY			
24 HAZARD CHARACTERIZATION	INPUTS		PROVISIONAL VALUE(S)
25 PoD	LCL	170	Calculated from inputs
26 (Modelled BMD uncertainty)	UCL	340	Calculated from inputs
27 NOAEL to BMD	LCL	1	1
28 (NOAEL only)	UCL	1	1
29 Interspecies scaling	LCL	6.39	6.39
30 (Allometric for oral)	UCL	11.30	11.30
31 Interspecies TK/TD	LCL	0.333	0.333
32 (Remaining TK & TD)	UCL	3.00	3.00
33 Duration extrapolation	LCL	1	1
34	UCL	1	1
35 Intraspecies	LCL	2.24	2.24
36	UCL	41.88	41.88
37 Other aspect #1	LCL	1	1
38 (Description here)	UCL	1	1
39 Other aspect #2	LCL	1	1
40 (Description here)	UCL	1	1
41 Other aspect #3	LCL	1	1
42 (Description here)	UCL	1	1

図 IV- 10 BMD アプローチにおける不確実性関連情報入力部分

図 IV- 11 に BMD アプローチを用いたハザードキャラクターゼーション結果を、LOAEL/NOAEL アプローチを用いた Tier 1 及び BMDL アプローチを用いた Tier 2 にお

ける不確実性の評価の比較を表 IV- 4 に示す。LOAEL/NOAEL アプローチと比べて決定論的 RfD は 4 倍大きくなり (0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 $\rightarrow$ 1.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)、カバー率がわずかに増加した (64.5 $\rightarrow$ 68.2)。また、決定論的 RfD (1.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) と推定ヒトばく露用量 (0.44  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) との間に約 4 倍のマージンが与えられ、不確実性の程度は約 5 倍小さくすることができた (201.2 $\rightarrow$ 43)。95%カバー率での確率論的 RfD は約 8 倍上昇し (0.05  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 $\rightarrow$ 0.44  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)、推定ヒトばく露用量とほぼ同じとなった。したがって、より精緻な不確実性の評価を行うためには、PoD は NOAEL ではなく BMD を用いることが適切であることがわかった。さらに、これらの結果の図式出力結果を図 IV- 12 に示す。

44	<b>NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS</b> <sup>i,k</sup>			
45	Target Human Dose ( $\text{HD}_M^l$ )	LCL	0.1198	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
46		UCL	71.3106	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
47	Fold Range of Uncertainty		595.4	
48	Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of $\text{HD}_M^{l*}$			99.7%
49	*Based on approximate probabilistic analysis, below.			
50				
51	<b>APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS</b>			
52	Standard Confidence Interval			
53	Target Human Dose ( $\text{HD}_M^l$ )	LCL (P05)	0.444	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
54		UCL (P95)	19.244	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
55	Degree of Uncertainty (Fold Range)			43.4
56	Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			68.2%
57	Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic $\text{HD}_M^l$ at specified % confidence		
58	0.444	= Estimate of dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day) at which, with		
59		95%	confidence	
60		1%	of the population will have	Reduced average lifetime bw
61		of magnitude	$\geq$	5%

図 IV- 11 BMD アプローチを用いた不確実性のキャラクター化の出力

表 IV- 4 Tier 1 及び Tier 2 における不確実性評価のまとめ

	<i>Deterministic</i> RfD ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day)	Coverage (%)	Degree of uncertainty	<i>Probabilistic</i> RfD <sup>a</sup> ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day)	Exposure of target population (P95) ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day)
Tier 1	0.4	64.5	201.2	0.05	
Tier 2	1.7	68.2	43	0.44	0.44

bw: body weight; P95: 95th percentile; RfD: reference dose

<sup>a</sup> For incidence  $l = 1\%$  and coverage = 95%.

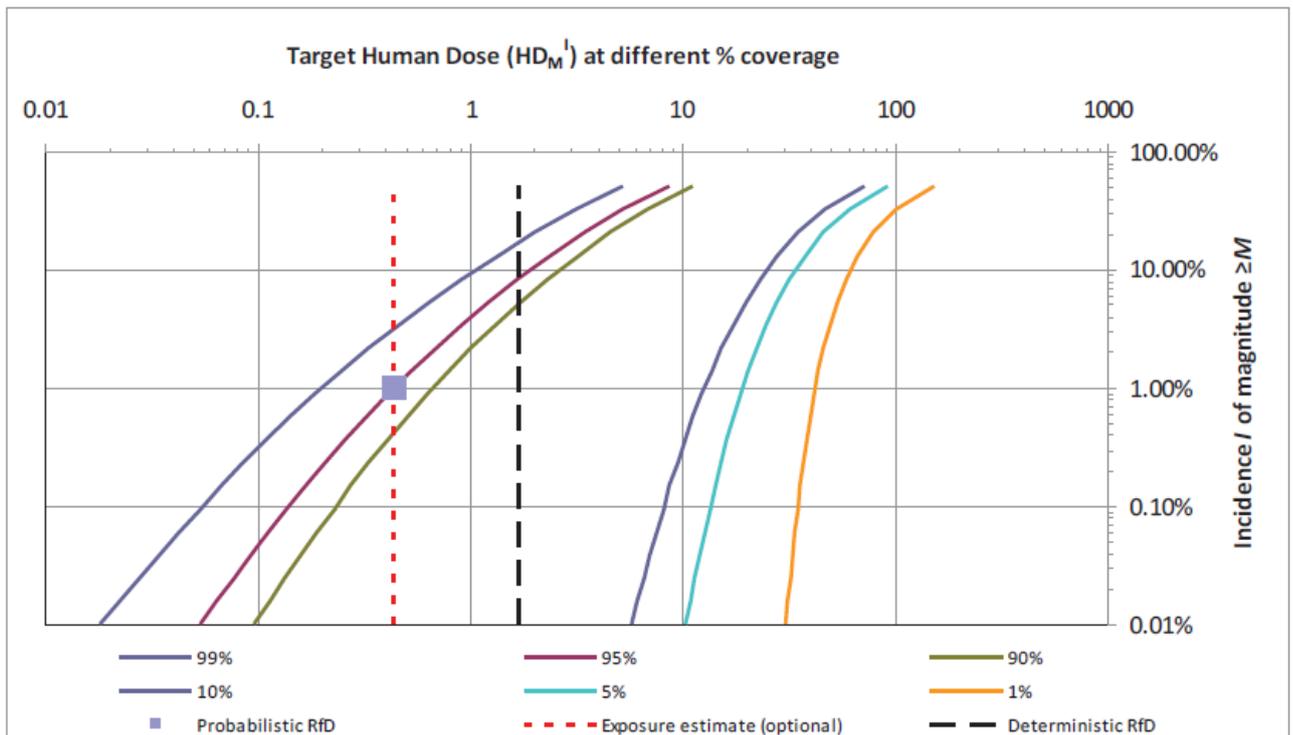


図 IV- 12 BMD アプローチで得られた APROBA の図式出力結果

#### 4.3.4. 高次 Tier での評価は必要か？

決定論的 RfD と推定ヒトばく露用量には約 4 倍のマージンはあるが、決定論的 RfD でのカバー率は依然として低い (68%)。また、95%のカバー率では、確率論的 RfD は推定ヒトばく露レベルと同程度であった。したがって、設定した保護目標 (M : 5%の体重減少、I : 1%) が受容されるなら、この結果は「推定されるばく露レベルでは、体重に関して許容されないような健康影響は想定されない」と結論するのに十分である。

しかしながら、PoD が一つの慢性毒性試験の結果からしか得られておらず、試験間での変動がどの程度の大きさか不明である等、APROBA では定量的に評価されていない他の不確実性を考慮する必要がある。

リスク管理者が更なる精緻な評価が必要と判断した場合、化学物質特異的な調整因子 (種間差 : 34%、種内差 : 60%) における不確実性が全体の 90%以上であり、着目するポイントとなる (図 IV- 13)。

INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES				% contribution
ASPECT			$[\log(P95/P50)]^2$	to overall uncertainty
PoD	P50	240.42		3%
	P95/P50	1.41	0.023	
NOAEL to BMD	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Interspecies scaling	P50	8.49		2%
	P95/P50	1.33	0.015	
Interspecies TK/TD	P50	1.00		34%
	P95/P50	3.00	0.228	
Duration extrapolation	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Intraspecies	P50	9.69		60%
	P95/P50	4.32	0.404	
Other aspect #1 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
		Non-Prob.	Approx. Prob.	Greatest contributor
Target Human Dose ( $HD_M^1$ )	P50	2.922	2.922	to overall uncertainty
	UCL/P50	24.40	6.58	Intraspecies

図 IV- 13 BMD アプローチにおける全体の不確実性に対するハザードキャラクターゼーションの各段階における不確実性の寄与

#### 4.4. 他のエンドポイントを含めた評価

デオキシニバレノールは上述した体重減少以外にも重要なヒト健康影響を示し、特に、生殖発生毒性に関連する影響が認められている (表 IV- 5)。

表 IV- 5 デオキシニバレノールの RfD 算出のために用いられる試験とエンドポイントのまとめ

<i>Effect</i>	<i>Candidate end-points</i>	<i>Study</i>
General toxicity	Mean body weight over lifetime	Diet, 2 years in mice; Iverson et al. (1995)
Development	Fetal weight	Gavage, gestation days 6–19 in rats; Collins et al. (2006)
	Resorptions, fetal anomalies	Gavage, gestation days 8–11 in mice; Khera et al. (1982)
Male fertility	Epididymal weight, seminal vesicle weight, testicular sperm count, germ cell degeneration, failure of sperm release	Gavage, 28 days in rats; Sprando et al. (2005)

#### 4.4.1. 生殖毒性を指標とした NOAEL アプローチ (Tier 1)

ここでは、出生前の発生毒性に関する二つの報告 (Khera et al., 1982; Collins et al., 2006) を選択した。

##### (1) 胎児の発生

Khera et al. (1982) の試験の概要を以下に示す。

- 動物：マウス、雌
- 投与用量：0, 0.5, 1, 2.5, 5, 10 及び 15 mg/kg 体重/日
- 投与経路：強制経口

しかしながら、この試験は GLP 非適合であり、また、試験条件について以下のような OECD テストガイドライン 414 からの逸脱がある。

- 群当たりの母動物数がガイドラインより少ない。
- 母動物への投与が妊娠 6～15 日が推奨されるが妊娠 8 日～11 日の投与で評価している。
- 最新の標準によると異常や吸収のデータの報告が不十分である。
- 体重以外の母動物の情報がない。

統計学的な有意差を adverse effect として評価した結果、以下の PoD が示された。

吸収胚の NOAEL：1 mg/kg 体重/日

胎児異常の NOAEL：0.5 mg/kg 体重/日

したがって、最小の NOAEL はマウスにおける胎児異常で得られた 0.5 mg/kg 体重/日であった。

Collins et al. (2006) の試験の概要は以下のとおりである。

- 動物：ラット、雌
- 投与用量：0, 0.5, 1, 2.5 及び 5 mg/kg 体重/日
- 投与経路：強制経口

この試験条件は OECD テストガイドラインの要求に準拠し、GLP 基準での実施がほぼ確実であることから品質は高いと言える。この試験では胎児体重が最も感度の高いエンドポイントであった。

胎児体重の 5% の低下を adverse effect とした。上位 2 用量で有意な変化がみられ、NOAEL は雌雄に対して 1 mg/kg 体重/日であった。

## (2) 雄の受胎能

雄の受胎能については、Sparando et al. (2005) のみが利用可能であった。試験の概要は以下のとおりである。

- 動物：ラット、雄
- 投与用量：0, 0.5, 1, 2.5 及び 5 mg/kg 体重/日
- 投与経路：強制経口
- 投与期間：28 日間

Sparando et al. (2005) の試験条件は既存の OECD テストガイドラインには則っていないが、筆者が米国 FDA 所属であることから GLP 基準で実施されていると考えられる。精巣上体重量、精囊重量、精巣精子数、軽度生殖細胞変性及び精子放出不全の全てのエンドポイントで用量依存的な変化がみられた。最初の三つのエンドポイントは連続データであり、10%以上の変化を *adverse* と判断した。生殖細胞変性及び精子放出不全は非連続データであり、対照群との統計学的な有意差を *adverse* と判断した。

## (3) アセスメント係数

NOAEL は全てのエンドポイントで得られた。種間差及び種内差のアセスメント係数はデフォルト値である 10 を用いた。Khera et al. (1982) のデータには信頼性に欠ける試験条件があることから、この例ではアセスメント係数 5 を追加した。Sparando et al. (2005) の試験結果には、亜急性 (28 日間) から慢性影響への外挿のためにアセスメント係数 10 を追加した。

## (4) Tier 1 での RfD

マウスにおける胎児異常及びラットにおける雄受胎能のそれぞれで異なる NOAEL を示したが、導出された決定論的 RfD はいずれも 1 µg/kg 体重/日となった (表 IV- 6)。

表 IV- 6 NOAEL アプローチに基づいた決定論的 RfD

	<i>Derivation of human RfDs (all values in µg/kg bw per day)</i>	
	<i>Development (anomalies in mice)</i>	<i>Fertility (of male rats)</i>
NO(A)EL	500	1000
Interspecies	50	100
Intraspecies	5	10
Data quality	<b>1<sup>a</sup></b>	—
Exposure duration	—	<b>1<sup>a</sup></b>

NO(A)EL: no-observed-(adverse-)effect level; RfD: reference dose

<sup>a</sup> The final RfD for the human target population is printed in bold.

(5) Tier 1 での結果

APROBA での計算結果を表 IV- 7 に示す。ここで、推定ヒトばく露用量がそれぞれのエンドポイントで異なっているが、これは、標的となる集団が異なるためである。

表 IV- 7 他のエンドポイントでの NOAEL アプローチに基づいた不確実性評価のまとめ

	<i>Deterministic RfD (<math>\mu\text{g}/\text{kg bw}</math> per day)</i>	<i>Coverage (%)</i>	<i>Degree of uncertainty</i>	<i>Probabilistic RfD (<math>\mu\text{g}/\text{kg bw}</math> per day) (95% coverage)</i>	<i>Exposure in target population (P95)</i>
Development (fetal anomalies)	1	79	163	0.28	0.39 <sup>a</sup>
Fertility (epididymis weight)	1	90	579	0.50	0.84 <sup>b</sup>
Fertility (failure of sperm release)	1	82	579	0.25	0.84 <sup>b</sup>

bw: body weight; P95: 95th percentile; RfD: reference dose

<sup>a</sup> Females, aged 15–45 years.

<sup>b</sup> Males, aged 15–45 years.

(6) 高次 Tier での評価は必要か？

胎児異常から得られた決定論的 RfD (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) はヒトばく露用量 (0.39  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) より高いが、カバー率は約 79%と低く、カバー率 95%での確率論的 RfD (0.28  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) はヒトばく露用量より低い。さらに、このヒト用量は 1%の母親に対して生じる異常が 10%高い確率に相当するため、ばく露用量及び RfD のマージンは大きい方が適切と思われる。しかし、不確実性の程度が大きく、精緻な評価を行うことで RfD が高くなる可能性があるため、高次 Tier での評価が次の選択肢として考えられる。同様に、精巣上体重量及び精子放出不全から得られた決定論的 RfD についても高次 Tier での評価によって RfD が高くなる可能性がある。

各評価段階における不確実性の全体の不確実性に対する寄与を表 IV- 8 に示す。

表 IV- 8 NOAEL アプローチにおける全体の不確実性に対するハザードキャラクター化の各段階における不確実性の寄与

Aspect	Relative contribution (%) to overall uncertainty	
	Anomalies	Epididymis weight, sperm release
NOAEL to BMD	36.9	23.7
Interspecies scaling	1.4	0.5
Interspecies TK/TD	18.6	11.9
Duration extrapolation	–	42.7
Intraspecies extrapolation	33.1	21.2
Data quality	10.0	–

BMD: benchmark dose; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; TK/TD: toxicokinetics/toxicodynamics

受胎能をエンドポイントとしたときは、ばく露期間の外挿が大きな割合を占めているが、この寄与を小さくするためには新たなデータ取得が必要になる。表 IV- 8 の全てのエンドポイントについて、NOAEL から BMD への外挿の寄与は全体の不確実性の主要因であることがわかる。したがって、用量応答データを BMD アプローチで再解析することが、第一選択と考えられた。

#### 4.4.2. 生殖毒性を指標とした BMDL アプローチ (Tier 2)

##### (1) Tier 2 での RfD

これまでに述べた方法と同様に解析を行い、BMDL アプローチに基づいて得られた決定論的 RfD を表 IV- 9 に示す。なお、それぞれのエンドポイントにおいて設定したベンチマーク応答及び BMD 算出に適用した手法は以下のとおりである。

エンドポイント	動物	BMR	適用したモデル又はソフトウェア
吸収	マウス	10%	指数及び Hill モデル
胎児異常	マウス	10%	指数及び Hill モデル
胎児体重	ラット	5%	指数及び Hill モデル
精巣上体重量	ラット	10%	指数及び Hill モデル
精嚢重量	ラット	10%	指数及び Hill モデル
精巣精子数	ラット	10%	指数及び Hill モデル
生殖細胞変性	ラット	10%	PROAST
精子放出不全	ラット	10%	PROAST

出生前の発生毒性については、マウス胎児異常に由来する BMDL 1 mg/kg 体重/日が最小であり、信頼区間の幅は 1.7 倍であった。また、受胎能については、ラット生殖細胞変性に由来する BMDL 0.28 mg/kg 体重/日が最小であり、信頼区間の幅は 8 倍で

あった。

すでに述べた一般毒性及び発生毒性については、NOAEL アプローチと比較して BMD アプローチによる RfD は若干高くなったが、受胎能についてはその効果は得られなかった。その原因は比較的広い BMD の信頼区間の幅 (8 倍) の影響が考えられる。

表 IV- 9 BMDL アプローチに基づいた決定論的 RfD

<i>Derivation of human RfDs (all values in µg/kg bw per day)</i>		
	<i>Development (anomalies in mice)</i>	<i>Reproduction (fertility of male rats)</i>
Dose–response analysis	BMDL = 1000 CI width = 1.7	BMDL = 280 CI width = 8
Interspecies	100	28
Intraspecies	10	2.8
Data quality	2 <sup>a</sup>	–
Exposure duration	–	<b>0.28<sup>a</sup></b>

BMDL: lower confidence limit of the benchmark dose; CI: confidence interval; RfD: reference dose

<sup>a</sup> The final RfDs are printed in bold.

(2) 不確実性の評価

APROBA での計算結果を表 IV- 10 に示す。

Tier 1 と比較して、胎児異常における不確実性の程度は目的どおり小さくなった (163→59)。胎児異常における確率論的 RfD も高くなったが (0.28 µg/kg 体重/日→0.80 µg/kg 体重/日)、大きな変化ではなかった。受胎能については、確率論的 RfD はやや低下し、ヒトばく露用量よりも低く、不確実性の程度も大きいまま (579→375) であった。

表 IV- 10 BMDL アプローチに基づいた不確実性評価のまとめ

	<i>Deterministic RfD (µg/kg bw per day)</i>	<i>Coverage (%)</i>	<i>Degree of uncertainty</i>	<i>Probabilistic RfD (µg/kg bw per day)</i>	<i>Estimated exposure in target population (µg/kg bw per day) (P95)</i>
Body weight reduction <sup>a</sup>	1.7	68	43	0.44	0.44
Development (fetal anomalies)	2	82	59	0.80	0.39
Fertility (mild germ cell degeneration)	0.28	91	375	0.16	0.84

bw: body weight; P95: 95th percentile; RfD: reference dose

<sup>a</sup> See Table A5.2.

### (3) 高次 Tier での評価は必要か？

デオキシニバレノールのハザードキャラクタリゼーションにおいて、表 IV-10 の三つのエンドポイントが最も重要と考えられる。それぞれのエンドポイントにおける確率論的 RfD とばく露用量を比較したとき、受胎能への影響については、確率論的 RfD はばく露用量より約 4 倍低かった。ただし、そのときの不確実性の程度は大きく、Target Human Dose はこれまでの Tier で算出された確率論的 RfD よりさらに高くなることが考えられる。したがって、受胎能への影響について、リスク管理者がさらに高次 Tier での評価が必要であると考えた場合、ばく露期間の外挿（寄与率：49%）が全体の不確実性を大きくしている要因であることから、RfD の不確実性を低減するためには、生殖細胞変性に係るデータベースの改良が一つの方法と言える。また、BMD の信頼区間の幅が 8 倍と比較的大きいことから、新規に試験を実施することで、PoD の不確実性を狭くすることが可能かもしれない。

## 4.5. 結論

全ての重要なエンドポイントを考慮したとき、Tier 2 ハザードキャラクタリゼーションは以下のようにまとめられる。

- 体重減少：ばく露と確率論的 RfD のマージンはない。
- 胎児異常：ばく露と確率論的 RfD のマージンは約 2 倍であり、さらなる不確実性を考慮する必要はない。
- 受胎能：ばく露と確率論的 RfD のマージンは 1 未満である。

したがって、Target Human Dose の不確実性の範囲を狭めることを目的として、ハザードキャラクタリゼーションをさらに精緻化するために追加データが必要と判断されるが、このデータを得るためには多くのコストがかかる。そこで、他の選択肢としては、完全な確率論的アプローチによるハザードキャラクタリゼーションを行う、又は、ばく露に係る不確実性を評価することが考えられる。よりよい選択肢としては、統合確率論的リスクアセスメント（IPRA, integrated probabilistic risk assessment）を実施すること、とガイダンスには記載されている。IPRA による評価（Bokkers et al., 2009; Slob et al., 2014）では、ばく露における不確実性を低減することが可能であり、新たな毒性データを得るよりも効果的である。

## 5. WHO ガイダンスに記載されている応用及び課題

ここでは、Target Human Dose アプローチのツールとしての応用と課題について、本調査で紹介した WHO ガイダンス (WHO, 2014) に記載されている内容を以下にまとめた。

### 5.1. 結果の解釈と利用

ここまで、確率論的アプローチによるハザードキャラクタリゼーションについて述べた。しかしながら、リスク評価で得られた“科学的な”結果をリスク管理に直接的に適用することが困難な場合がある。Codex (2013) 及び EU Food Regulation (EC, 2002) では、リスク管理の際には、リスク評価及びその他の (合理的な) 要因を考慮するよう定めている。その他の (合理的な) 要因としては、社会的、経済的、習慣的、倫理的及び環境的要因並びに管理の実現可能性が含まれる可能性がある、とされている。また、米国 EPA (USEPA, 2000) でも多くのリスク管理の決定では、科学的要因 (リスク評価)、経済的要因、公的な価値、政治的要因、社会的要因及び技術的要因を含むさまざまな要因から情報を得ている、としている。

このように、ハザード評価の結果は、意思決定に関連する幅広い要因に関係して解釈される必要があるが、意思決定は規制の背景に依存して変化するものであり、保護目標 (protection goal) もそのように設定されるべきである。

しかしながら、現状では、遺伝毒性発がん物質についての I (過剰リスク :  $10^{-5}$  又は  $10^{-6}$ ) が規定されているに過ぎず、他の物質や影響については、I は設定されない。また、BMD アプローチの場合、典型的なカバー率として用いられる 95% は BMD にのみ関連しており、健康についての指針値に関連していない。さらに、BMD アプローチの場合、ベンチマーク応答としての M の設定については、慣例や推奨が存在する。

したがって、非発がん物質のように I や M が明確に示されなかった物質についても、リスク評価に透明性をもたらすための議論が必要である。

WHO ガイダンスの特徴は、保護目標 (protection goal) と不確実性を明確にするためにデザインされている。リスク管理の意思決定に関連する他の要因に対する有害性と不確実性を考慮するための改善された方法を提供する。

WHO ガイダンスで述べられているアプローチの既存の手法と比較したときの主な改善点は以下のとおりである。

- 保護目標は、RfD での M 及び I として明確にキャラクタライズされる。
- RfD の推定における不確実性の程度とそのカバー率が定量化される。
- 意思決定に際して、結果が容易に計算できて保護目標の代替選択肢が求められる。これによってリスク管理者は、特定の保護目標の選択とそれに含まれる社会経済的な利益に反する不確実性の選択をバランスさせることができる。また、ステークホルダーとのやりとりも透明性が高まる。
- 定量化ができない他の不確実性に関する情報も含めることが可能で、結果を解釈

するときにそうした不確実性を考慮することができる。

このような改善から、Target Human Dose 及びその不確実性の推定（リスク評価、科学的検討事項）と保護目標（M 及び I）の設定及び許容されるカバー率及び不確実性の程度の決定（リスク管理に関する検討事項）は明確に区別して実施される。ただし、M の解釈には毒性学者の手助けが必要になるかもしれない。

#### 5.1.1. 健康に基づく指針値の設定

既存の手法では、PoD (NOAEL、BMDL 等) をデフォルトのアセスメント係数で割ることで RfD、ADI 又は TDI のような指針値が導出されてきたが、保護目標が明確に設定されず、RfD は単一の値しか取らないため、例えば、“高感受性の部分集団を含む一般的な集団が生涯にわたって感知可能なリスクを受けない用量”のような非定量的な表現に留まっていた。

確率論的ハザードキャラクタリゼーションでは、HD に対する不確実性が推定できるため、決定論的 RfD と Target Human Dose の不確実性を比較することで、定義した M 及び I に対する決定論的 RfD でのカバー率を推定することができる。このため、決定論的 RfD を利用したリスク管理にも利用できる。

以下のような状況が考えられる。

- 決定論的 RfD のカバー率が事前に定義された値に近い場合、決定論的 RfD がリスクキャラクタリゼーションに利用されうる。
- 決定論的 RfD のカバー率が事前に定義された値より低い場合、より高いカバー率に対応する  $HD_M^I$  分布の低い方のパーセンタイルから選択された確率論的 RfD がリスクキャラクタリゼーションのために設定されうる。
- 決定論的 RfD のカバー率が事前に定義された値より高い場合、この値がリスクキャラクタリゼーションに利用されうる。別の方法として、適切であれば、定量化されていない不確実性を考慮した上で確率論的 RfD を使用してもよい。
- 不確実性の程度が高い場合（例えば、100 倍を超える場合）、健康に基づく指針値が保護目標を達成するために必要な値より大きく下回らないように、高次 Tier のハザードキャラクタリゼーションの実施を考慮する可能性がある。この場合、例えば、ヒトへのばく露がそれまでに導き出された決定論的または確率論的 RfD より 1 桁以上低いことが予想される場合には、不確実性の程度が低い RfD を求める必要はない。

WHO ガイダンスで引用しているデオキシニバレノールのケーススタディでは、体重への影響を指標として、 $I=1\%$ 、 $M=5\%$  及びカバー率 95% で定義した RfD を算出した。PoD として NOAEL (Tier 1) 及び BMD (Tier 2) を用いて、決定論的 RfD 及び確率論的 RfD を算出している。Tier 2 で精緻な解析を行うことで全体の不確実性の程度を小さ

くし (信頼限界の下限への寄与が大きい)、RfD を大きくする効果があり、リスク管理のための健康に基づく指針値の設定に寄与する。不確実性の程度が大きい場合、新たな試験データを取得するよりも、精緻なリスク評価を行い、不確実性の程度を低減する方が効果的である。

#### 5.1.2. リスク管理のための意思決定及びコミュニケーション

発がんリスクにおける一般的な保護目標 ( $10^{-5}$  又は  $10^{-6}$ ) はすでに社会的に受容されているが、Target Human Dose アプローチでは、重要な毒性エンドポイントにおいて adverse とされる影響強度 M とその集団における発生率 I を設定する。例えば、図 IV-14 ではヒトばく露レベルが HD の信頼区間の下限より高い場合 (図 IV-14 上) 及びヒトばく露レベルにおける I の信頼区間の上限 (1.5%) が設定した I (この場合 1%) を超える場合 (図 IV-14 下) を示している。図 IV-14 上では、推定される Target Human Dose の信頼区間の大部分はヒトばく露レベルより高いことがわかる。また、図 IV-14 下では、ヒトばく露レベルから推定される発生率 I の信頼区間の大部分は、設定された許容される最大の発生率 1% を大きく下回ることが想定される。最悪の場合でも推定される最大の I は 1.5% であり、設定した 1% をわずかに上回るだけである。このように、Target Human Dose アプローチで得られた結果を現実のばく露レベルと定量的に比較することで、リスク管理のための意思決定及びコミュニケーションに寄与することができる。

しかしながら、このような許容範囲の定量的・客観的な判断基準は WHO ガイダンスには記載されていない。リスクコミュニケーションを行うための意思決定における判断基準の明確化やプロセスの可視化は食品のリスク評価への応用を進める上で重要な課題と考えられる。特に、HD とヒトへのばく露レベルが近い、又はばく露レベルが HD の信頼区間の範囲内に存在するとき、その M 及び I の設定根拠並びに RfD とばく露レベルとの関係が社会的に真に受容されるか、毒性学的な見地に様々な要因を含めた総合的な議論が必要であろう。

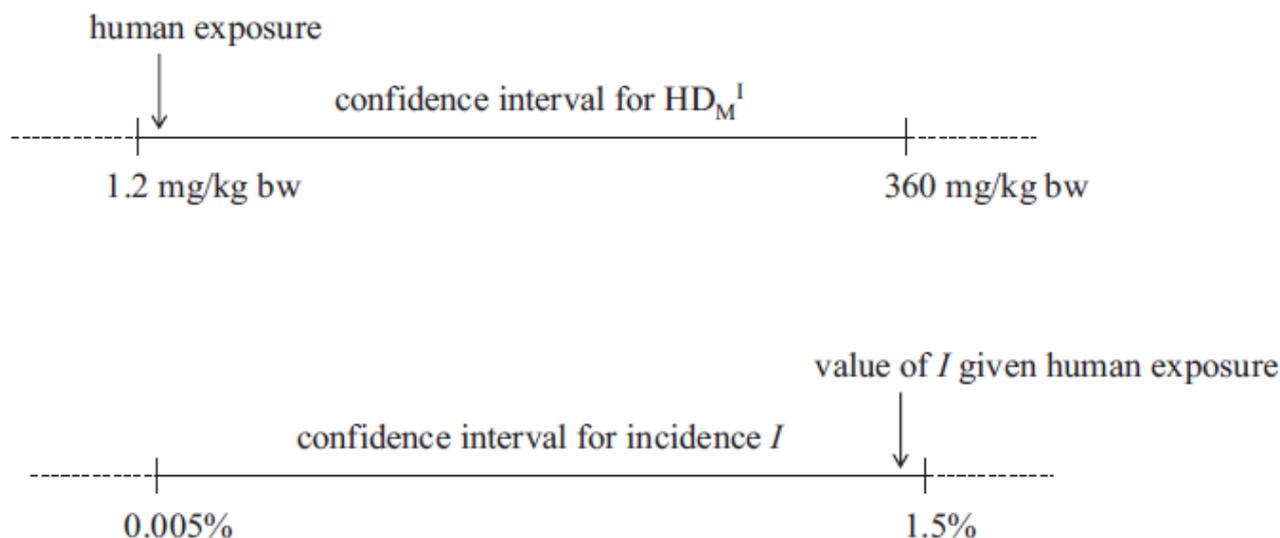


図 IV-14 現行のばく露レベルでの潜在的健康リスクのコミュニケーション

意思決定者にリスクに関する信頼区間の上限のみを提供すると、「最悪の事態」が意味するところを示すことができないまま、最悪の事態のリスク推定を公衆に伝達するしかない。また、最悪の事態が真のリスクであるかのように伝達される可能性もある。意思決定者が信頼区間の上限及び下限を得ることで、リスクの高さやリスク低減の可能性について明確に提示することができる、としている。

### 5.1.3. 予測されたリスクに基づく化学物質の優先順位付け

Target Human Dose アプローチのメリットとして化学物質の優先順位付けへの利用がある。決定論的アプローチのように単一の数値しか与えられない場合、不適切なリスクの順位付けがなされる可能性がある。

図 IV-15 は A、B 及び C という化学物質について、最善の推定値、上限又は不確実性の範囲を用いたときのリスクの順位を示している。A と B を比較したとき、不確実性の上限のみで判断すると、 $A > B$  であるが、不確実性の範囲を考慮すると、A のリスクは低く、B に対するリスク低減策を優先させる方が有益である可能性が高い。また、A と C を比較したとき、最善の推定値では  $A > C$  であるが、不確実性の範囲を考慮すると、 $C > A$  となる可能性もある。このように、懸念がある複数の化学物質のリスク管理のための施策の優先順位付けに利用できる。

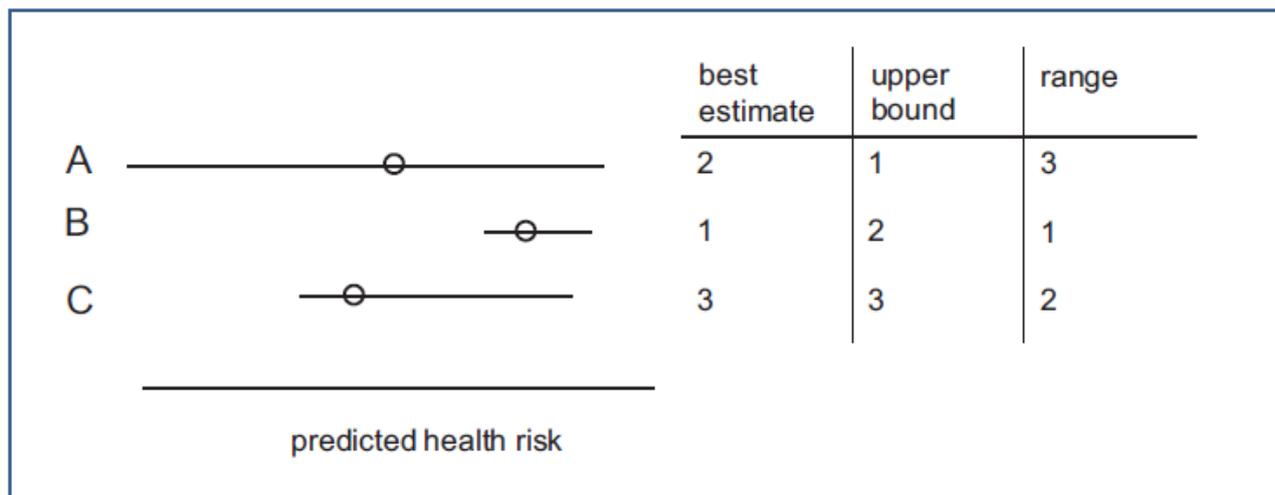


図 IV-15 化学物質の優先順位付け

## 5.2. Target Human Dose アプローチの課題

### 5.2.1. 更なる研究課題

これまでに関連する不確実性の分布を評価していない多くの状況が存在する。例えば、試験データの欠損、リードアクロス、投与経路間の動態における外挿、in vitro 及び疫学的アプローチ等であり、これらに関連する不確実性を定量するための開発が必要であろう。また、混合物のハザードキャラクタリゼーションや複合ストレスへの累積ばく露における不確実性の評価も今後検討すべき課題である。

また、化学物質間の実際の変動をより精確に評価するための、equipoint 用量 (BMD) の推定値における測定/推定変動の大きさに対する観察された equipoint 用量 (BMD) の比を修正する方法の開発が必要である。

さらに、全体の不確実性は個々の不確実性の評価と組み合わせに依存する。そのため、以下のような不確実性に対する研究が必要である。

- 経口 NOAEL から BMDL の不確実性：様々な試験種に対する経口 NOAEL と BMDL の比のばらつき
- 一般的な BMD の不確実性：様々な試験種における BMD の不確実性 (BMDU/BMDL) のばらつき
- 吸入 NOAEL から BMDL の不確実性：様々な試験種に対する NOAEL と BMDL の比
- 吸入における種間差の不確実性：種間の吸入 BMD 比のばらつき
- 欠損試験の不確実性：試験間の BMD 比のばらつき
- 種内差の不確実性：関連するヒトデータベースの拡張及び個体間のばらつきの化学物質間のばらつき

### 5.2.2. 推進と普及

Target Human Dose アプローチは非常に新しい概念であり、これまでに実際の食品等の規制に用いられた事例は確認できなかった。

WHO ガイダンスの対象は全世界の規制当局、産業界又は国際機関の専門パネルにおけるリスク評価者及びリスク管理者である。このガイダンスでは、毒性影響の重篤度、毒性影響の発生率及び保護される集団の **fraction** とともに、カバー率及び不確実性の程度の評価方法を提供している。これらの情報は一般公衆と同様にリスク管理者に対して不確実性を伝達するツールとして活用できるであろう。

このガイダンスで紹介したリスク評価手法が有用なツールであることが理解されるために、より多くのケーススタディが必要である。また、本手法の普及のために、web サイト、パンフレット、トレーニングとトレーニング材料、協議会、ワークショップ、WHO のリスクアセスメントネットワーク及び webinar などを通じた活動が必要である。

## 6. 取りまとめ

### 6.1. Target Human Dose アプローチの想定される活用場面及び従来法との比較

Target Human Dose アプローチの実用化のための分析として以下の項目について情報分析を行った。

現時点では、8.2 で示したように、技術的な課題や推進と普及に関する課題があり、Target Human Dose アプローチを、リスク管理に直ちに利用することは困難であると考えられる。しかしながら、各ケーススタディで示されたように、Target Human Dose アプローチで得られる有害性キャラクタリゼーションにおける不確実性の定量的評価の活用によって、8.1 で示したようなリスクコミュニケーションにおける信頼性向上への寄与が期待される。Target Human Dose アプローチを活用することで実現可能な、又は従来法と比較して改善可能なリスク管理について、従来法と比較したメリット及びデメリットを以下に示す。

#### (1) 化学物質のリスク管理の優先順位付け

単一の数値で評価する従来法に比べて、信頼性の幅を考慮することが可能となる。そのため、複数の化学物質に対するリスク管理において、より効果的にリスク低減対策にリソースを活用できる化学物質の優先順位付け、という行政的な判断の際に参考となることがメリットとして考えられる。

#### (2) 決定論的 RfD の定量的意義の把握

決定論的 RfD が Target Human Dose アプローチで導出された確率論的 RfD の信頼区間のどの用量に位置するのかが明確になるため、発生しうる毒性の強度 (M) 及び集団における発生率 (I) に対する決定論的 RfD のカバー率を算出することができる。このことにより、決定論的 RfD によるリスク管理が十分かどうか定量的に把握できる。また、リスク管理の優先順位を付けやすくなる。

#### (3) ばく露レベルが RfD より高い場合の政策の優先順位付け

ばく露レベルが RfD より高い場合、従来法では「リスクが排除できない」という抽象的な表現しかできなかつたが、Target Human Dose アプローチでは、信頼性の程度を定量的に表すことができる。また、有害性評価及びばく露評価の精緻化によって不確実性の程度を低減することで、新たな試験データを取得するよりも効果的にリスク評価が可能な場合がある。したがって、得られている有害性情報で設定された RfD よりばく露レベルが高い場合の対策の選択肢として、ばく露の精緻化や新たな有害性情報の取得等、政策の優先順位付けにも活用可能と考えられる。

#### (4) ばく露レベルが RfD より高い場合のリスク管理

実際に生じるばく露レベルが、Target Human Dose アプローチで導出された信頼区間の幅のなかでどの用量に位置するかを考慮することで、リスク管理者に定量的な情報を提供することができるため、リスク管理における政策の優先順位付けにも活用可能と考えられる。

しかしながら、ばく露レベルが管理された上で発生しうる毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を設定することが、リスクコミュニケーションを進める上では、社会的に受容されない可能性がデメリットとして挙げられる。

#### (5) 保護目標の設定

既存の手法で用いられる「有害影響の有無」(リスク評価、科学的要因) だけではなく、経済的要因、公的な価値、政治的要因、社会的要因及び技術的要因を含むさまざまな要因を踏まえて、保護目標とする、毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を適切に設定できる。また、保護目標として設定した M、I 及びそのカバー率に対する RfD の不確実性を定量的に表現することで、リスクを定量的に伝達可能となる。

しかしながら、前述のように、保護目標とする毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を設定することが、リスクコミュニケーションを進める上では、社会的に受容されない可能性がデメリットとして挙げられる。

表 IV- 11 期待できる Target Human Dose の活用場面及び従来法と比較したメリット/デメリット

Target Human Dose アプローチを活用することで実現可能な活用場面	従来法と比較したメリット/デメリット (評価精度/容易性/コスト/時間等)	
	メリット	デメリット
(1)化学物質のリスク管理の優先順位付け	単一の数値で評価する従来法に比べて、より効果的にリスク低減対策にリソースを活用できる。	—
(2)決定論的 RfD の定量的意義の把握	決定論的 RfD のカバー率を算出することで、決定論的 RfD によるリスク管理が十分かどうか定量的に把握できる。	—
(3)ばく露レベルが RfD より高い場合の政策の優先順位付け	対策の選択肢として、新たな試験データを取得するよりも、精緻なリスク評価を行い、不確実性の程度を低減する方が効果的な場合があり、その優先順位付けのための情報を提供することができる。	—
(4)ばく露レベルが RfD より高い場合のリスク管理	ばく露レベルが信頼区間のどこに位置するかを考慮することで、リスク管理者に定量的な情報を提供することができる。	リスクコミュニケーションを進める上で、発生しうる毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) が社会的に受容されない可能性がある。
(5)保護目標の設定	既存の手法で用いられる「有害影響の有無」(リスク評価、科学的要因) だけではなく、さまざまな要因を踏まえて、保護目標とする毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を設定できる。 毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を定量的に表現することで、リスクを定量的に伝達可能となる。	リスクコミュニケーションを進める上で、保護目標とする毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) が社会的に受容されない可能性がある。

## 6.2. Target Human Dose アプローチの実用化に向けた課題と解決策の提案

Target Human Dose アプローチは非常に新しい概念であり、これまでに実際の食品等の規制に用いられた事例は確認できなかったが、実用化に向けて以下のような課題を解決する必要があると考えられる。

### (1) Target Human Dose アプローチの国内における活用面での課題

また、Target Human Dose アプローチを規制面で活用する際には、M、I 及びカバー率の設定において、大きな注意を払う必要がある。従来の健康に基づいた指針値では、その指針値とばく露量を比較して安全か否か、という視点でリスク管理がなされてきた背景がある。一方、Target Human Dose アプローチでは、例えば、集団の 1%にある一定の毒性が発現する確率が 5%となる用量が「保護目標」として設定され、リスクコミュニケーションにおいて、設定した保護目標に対する不確実性を定量的に示すことができる。現在、発がん性に対して  $10^{-5}$  等の数値でリスクが表されるが、それ以外の発現しうる毒性に対して、毒性の強度及び発生率を具体的な数値でリスクを定義するという考え方そのものが我が国の社会全体に現実的に受容されるのか、が大きな課題であろう。特に、人が摂取することが前提である食品のリスク評価への応用においては十二分に議論を重ねる必要がある。また、既知物質の RfD との比較による Target Human Dose アプローチの妥当性の検証を積み重ね、関係当局における議論を継続的に推進することが必要であろう。

そのためには、Target Human Dose アプローチそのものに対する理解を深めることが大きな課題である。リスク評価者及びリスク管理者に対する教育訓練並びに国民への説明等の様々な場面において、従来の決定論的アプローチと比べて概念的に複雑な本アプローチを理解することは重要である。そのためには、情報を常に収集及び整理し、国際的な規制への活用について、今後も継続した調査が必要である。

### (2) Target Human Dose アプローチの技術的課題

Target Human Dose アプローチで最も重要なプロセスは不確実性の精緻な定量化である。そのため、未評価の不確実性の更なる定量化及び不確実性の更なる精緻化が重要な技術的課題として挙げられる。

未評価の不確実性の更なる定量化としては、試験データの欠損、リードアクロス、投与経路間の動態における外挿、*in vitro* 及び疫学的アプローチ等に関連する不確実性の評価 (WHO, 2014)、さらには、混合物のハザードキャラクター化や複合ストレスへの累積ばく露における不確実性の評価 (WHO, 2014) 等がある。

また、更なる精緻化が必要な不確実性では、1) 経口 NOAEL から BMDL の不確実性として、様々な試験種に対する経口 NOAEL と BMDL の比のばらつき (異なる試験期間での非連続的エンドポイント vs 連続的エンドポイント)、2) 一般的な BMD の不確

実性として、様々な試験種における BMD の不確実性 (BMDU/BMDL) のばらつき、3) 吸入 NOAEL から BMDL の不確実性として、様々な試験種に対する NOAEL と BMDL の比、4) 吸入における種間差の不確実性として、種間の吸入 BMD 比のばらつき、5) 欠損試験の不確実性として、試験間の BMD 比のばらつき (発生毒性 vs 亜急性)、6) 種内差の不確実性：関連するヒトデータベースの拡張及び個体間のばらつきの化学物質間のばらつき、等が挙げられる (WHO, 2014)。

以上のように、食品のリスク評価に対して Target Human Dose アプローチを一般化するためには、解決すべき課題が多く残されていると考えられる。

### **(3) Target Human Dose アプローチの普及における課題**

Target Human Dose アプローチの普及には各ステークホルダーにとっての信頼性の向上が不可欠である。したがって、WHO ガイダンスに記載されている内容を、規制当局担当者、企業担当者、研究者及び国民が容易に理解できるような様々な媒体を用いた周知・公表する努力が必要である。それとともに、Target Human Dose アプローチがどのような場面でどのようなメリットを伴って活用できるのか、信頼性の高い多くのケーススタディ結果を公表することが、ステークホルダーにおける信頼性確保には重要な課題である。

表 IV- 12 Target Human Dose を食品のリスク評価に実用化する上での課題と実用化に向けた具体的解決策の提案

番号	課題	具体的解決策の提案
		中/長期的アプローチ
<b>(1) Target Human Dose アプローチの国内における活用面での課題</b>		
(1)-1	Target Human Dose アプローチに対する理解	Target Human Dose アプローチに関する最新の情報を常に収集及び整理し、理解を深めることが必要である。また、Target Human dose アプローチの国際的な規制への活用について、今後も継続した調査が必要である。
(1)-2	社会的受容を伴う M、I 及びカバー率の設定	毒性学的な評価だけではなく、多くの要因を踏まえた M、I 及びカバー率の設定の社会受容が必須である。そのためには、ケーススタディによる既知物質の RfD との比較及び妥当性の検証等に加え、関係当局における議論の推進も必要である。
<b>(2) Target Human Dose アプローチの技術的課題</b>		
(2)-1	未評価の不確実性の更なる定量化	試験データの欠損、リードアクロス、投与経路間の動態における外挿、in vitro 及び疫学的アプローチ等に関連する不確実性の評価 (WHO, 2014) 混合物のハザードキャラクターゼーションや複合ストレスへの累積ばく露における不確実性の評価 (WHO, 2014)
(2)-2	不確実性の更なる精緻化	不確実性の更なる精緻化として以下のような検討が必要である (WHO, 2014)。 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 経口 NOAEL から BMDL の不確実性: 様々な試験種に対する経口 NOAEL と BMDL の比のばらつき (異なる試験期間での非連続的エンドポイント vs 連続的エンドポイント)</li> <li>➤ 一般的な BMD の不確実性: 様々な試験種における BMD の不確実性 (BMDU/BMDL) のばらつき</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 吸入 NOAEL から BMDL の不確実性：様々な試験種に対する NOAEL と BMDL の比</li> <li>➤ 吸入における種間差の不確実性：種間の吸入 BMD 比のばらつき</li> <li>➤ 欠損試験の不確実性：試験間の BMD 比のばらつき（発生毒性 vs 亜急性）</li> <li>➤ 種内差の不確実性：関連するヒトデータベースの拡張及び個体間のばらつきの化学物質間のばらつき</li> </ul>
<b>(3) Target Human Dose アプローチの普及における課題</b>		
(3)-1	Target Human Dose アプローチの信頼性の向上による規制当局、企業、研究者及び国民に対する普及	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ より多くのケーススタディの実施（WHO, 2014）</li> <li>➤ 様々な媒体を用いた周知・公表（WHO, 2014）</li> </ul>

## 7. 参考文献

- 食品安全委員会 (2010) 府食第 872 号, 食品健康影響評価の結果の通知について, かび毒評価書, デオキシニバレノール及びニレバノール.  
[<http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20101118001&fileId=021> (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)]
- Bokkers BGH, Bakker MI, Boon PE, Bos P, Bosgra S, Van der Heijden GWAM, Janer G, Slob W, van der Voet H (2009) The practicability of the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach for substances in food. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment [RIVM Report 320121001/2009; <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320121001.pdf> (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)]
- Chiu WA (2015) Harmonizing Dose-Response Assessment for Cancer and Non-Cancer Endpoints in Human Health Assessments. SOT FDA Colloquia on Emerging Toxicological Science Challenges in Food and Ingredient Safety Contemporary Issues in Risk Assessment, June 17, 2015  
[[https://www.toxicology.org/events/shm/fda/docs/FDA4\\_WCHIU.pdf](https://www.toxicology.org/events/shm/fda/docs/FDA4_WCHIU.pdf) (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)]
- Chiu WA and Slob W (2015) A Unified Probabilistic Framework for Dose-Response Assessment of Human Health Effects, *Environ. Health Perspect.*, 123:1241–1254.
- Codex (2013) Working principles for risk analysis for application in the framework of Codex Alimentarius. In: Procedural manual, 21st edition. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission, 107–113 [[ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/ProcManuals/Manual\\_21e.pdf](ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/ProcManuals/Manual_21e.pdf) (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)].
- Collins TF, Sprando RL, Black TN, Olejnik N, Eppley RM, Hines FA, Rorie J, Ruggles DI (2006) Effects of deoxynivalenol (DON, vomitoxin) on in utero development in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 44(6):747–757.
- EC (2002) Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. *OJ (Off. J. Eur. Communities)*. L 31:1–24. [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R0178&from=EN> (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)]

- Iverson F, Armstrong C, Nera E, Truelove J, Fernie S, Scott P, Stapley R, Hayward S, Gunner S. (1995) Chronic feeding study of deoxynivalenol in B6C3F1 male and female mice. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 15(6):283–306.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2010) Summary report of the seventy-second meeting of JECFA  
[[http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72\\_rev.pdf](http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72_rev.pdf) (2016年3月16日アクセス確認)]
- Khera KS, Whalen C, Angers G, Vesonder RF, Kuiper-Goodman T (1982) Embryotoxicity of 4-deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 29(4):487–491.
- National Toxicology Program (NTP) (2000) Toxicology and carcinogenesis studies of methyleugenol (CAS No. 93-15-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). TR-491. National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. Research Triangle Park.  
[[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr491.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr491.pdf) (2016年3月16日アクセス確認)]
- Pieters MN, Bakker M, Slob W (2004) Reduced intake of deoxynivalenol in The Netherlands: a risk assessment update. *Toxicol. Lett.*, 153, 145–153.
- Pieters MN, Freijer J, Baars AJ, Slob W (2001) Risk assessment of deoxynivalenol in food. An assessment of exposure and effects in the Netherlands [RIVM Report 388802022; <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/388802022.pdf> (2016年3月16日アクセス確認)].
- Scientific Committee on Food (SCF) (1999) Opinion of the fusarium toxins part I: deoxynivalenol (DON)  
[[http://ec.europa.eu/food/safety/docs/cs\\_contaminants\\_catalogue\\_out44\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/food/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_out44_en.pdf) (2016年3月16日アクセス確認)]
- Slob W, Bakker MI, Biesebeek JD, Bokkers BGH (2014) Exploring the uncertainties in cancer risk assessment using the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach. *Risk Anal.*, 34(8):1401–1422.
- Sprando RL, Collins TF, Black TN, Olejnik N, Rorie JI, Eppley RM, Ruggles DI (2005) Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints. *Food Chem. Toxicol.*, 43(4):623–635.
- United States Environmental Protection Agency (USEPA) (2000) Risk characterization handbook. Science Policy Council [EPA 100-B-00-002; <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015->

10/documents/osp\_risk\_characterization\_handbook\_2000.pdf (2016年3月16日  
アクセス確認)]

WHO (2014) Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard  
characterization. Harmonization Project Document No. 11  
[[http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/uncertainty\\_in\\_hazard\\_characteri  
zation.pdf?ua=1](http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/uncertainty_in_hazard_characterization.pdf?ua=1) (2016年3月16日アクセス確認)]

付属資料 IV.-1 Target Human Dose に関する用語集

(アルファベット順)

用語	用語説明
<b>Continuous response</b> 連続的応答	個体において観察（測定）される生物学的エンドポイントの値。理論的には、連続的応答は非連続データで示されるエンドポイントと対照的に、エンドポイントの生物学的な限界までのいかなる（正の）値も取り得る。科学実験においては、測定機器の分解能に限界があるため、見かけ上の連続的応答のみが記録される。
<b>Coverage</b> カバー率	Target Human Dose ( $HD_{M^1}$ ) の推定値が「真」の $HD_{M^1}$ の値より低くならない信頼性 (%)
<b>Degree of uncertainty</b> 不確実性の程度	target human dose (the $HD_{M^1}$ ) の推定値の上限及び下限の比で示される、the $HD_{M^1}$ の推定値の不確実性の範囲の大きさ（信頼区間）
<b>Deterministic hazard characterization</b> 決定論的有害性 キャラクタリゼーション	単一の値に基づく（しばしば保守的な）有害性のキャラクタリゼーション
<b>Deterministic quantal data</b> 決定論的非連続データ	潜在的な連続応答がカットポイントを持つプロセスからもたらされるという概念化されたバイナリ（はい/いいえ）で示されるデータ。潜在的な連続的応答がカットポイントを超えた/超えないときに応答/非応答として記録される。
<b>Effect metric</b> 影響基準	背景値と比較したときのエンドポイントの変化の強度を定量化する基準。集団間又は個体間の equipoint 用量を推定するために、この基準は、集団又は個体が異なる背景値を持つときでも類似の影響の強さを反映されうるべきである。影響基準の例としては、連続的エンドポイントにおける変化 (%) がある。
<b>Equipotent dose</b> 等効力用量	異なる種又は同一種で異なる個体において Effect metric の同じ強度 M が誘発される用量
<b>Probabilistic</b> 確率論的	単一の値ではなく、確率論的な分布を持つ値に基づくアプローチ。関連用語：決定論的

用語	用語説明
<b>Probabilistic reference dose</b> 確率論的参照用量	一生涯のうちに、得られたカバー率（信頼性）で、ヒト集団のIという割合が、強度M以上の影響を受ける一日ばく露用量の推定値
<b>Quantal response</b> 非連続応答	例えば、化学物質へのばく露に応答した生物学的エンドポイントにおける変化。連続的応答と対照的に、「影響のあり/なし」というふたつの値のみ取り得る。非連続応答は、しばしば、minimal、mild、moderate及びsevereのような重篤度の区分でスコア化される観察された応答から推測される。通常、非連続データは、処理群における対象となる総数のうちの影響を受けた対象数として報告される。
<b>Reference dose (RfD)</b> 参照用量	一生涯にわたって連続的にばく露されても有害影響を受けない一日ばく露用量の推定値
<b>Stochastic quantal data</b> 確率論的非連続データ	特定の状況（試験化学物質の用量を含む）において、それぞれの個体が、特定の（個々の）確率で応答の有無を示すプロセスからもたらされるという概念化されたバイナリ（はい/いいえ）で示されるデータ。
<b>Target human dose (HD<sub>M</sub><sup>I</sup>)</b>	影響の強度（重篤度）M以上が集団のIという割合に生じるヒトに対する用量
<b>Uncertainty</b> 不確実性	一般的な意味で、リスク評価における不確実性はIPCS (2004) <sup>5</sup> で“関心のある生物、システム又は（亜）集団の現在又は未来の状態に関する不完全な知見”として定義されている。このモノグラフの特定のトピックに関連して、さらに、質的な真値に関する知見の不足、いくつかの代替モデルのうちのどれが関心のあるシステムを最もよく説明しうるか、という知見の不足、又はどの確率分布関数及び仕様が関心のある量を表すべきか、という知見の不足と定義されている。
<b>Variability</b> 変動性	時間、空間又は異なる集団数にわたる数値の不均一性であり、確率論的な変動性及び制御可能な変動性を含む。変動性は当該集団の中の現実的な差を含む。例えば、異なる個体は異なる取り込み方や感受性を持つ。ヒトばく露評価に関連して、個体に対する時間の差は個体内変動と呼ばれ、ある時間における集団の数に対する差は個体間変動と呼ばれる。

<sup>5</sup> [<http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf?ua=1>]

## V.オミックス技術を用いた評価に関する調査

## 1.調査目的及び方法

### 1.1. 調査目的

オミックス技術は、生体内での応答を DNA、遺伝子、タンパク質や代謝物のレベルで網羅的に解析できる技術であることから、食品安全分野を含めた幅広い分野のリスク評価における応用が期待されている。オミックス技術を用いた評価の食品安全分野における利用可能性に関して、EFSA (2014) や欧州 JRC (2014) で検討された文書が公表されており、作用機序の解明を含む様々な活用が期待されている一方、多くの課題も見出されている。

本調査項目では、食品に係る新たなリスク評価方法としてのオミックス技術、具体的にはゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスについて、主要文書を中心に現状を把握、分析するとともに、我が国におけるリスク評価への適用可能性を考察し、実用化に向けた具体的方策の提案を取りまとめることを目的とする。

### 1.2. 調査方法

成果報告書の冒頭にある「調査の概要」に示した検索対象データベース及び国際機関等のウェブサイトにおいて、「\*omics AND food AND “risk assessment\*”」等をキーワードとして検索を行い、関連があると考えられる文書等についてリスト化した (200 件超)。その上で、過去 3 年以内に発行されている文書についてその要約、目次等を確認し、以下の文書を中心として情報の収集、整理を行った。なお、下記文書に引用されている文書/論文等の詳細な内容を確認する必要があると考えられた場合には、個別に論文等を入手した。

和訳については、成果報告書には含めず、別添資料とした。

EFSA (2014) SCIENTIFIC REPORT OF EFSA. Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. (目次、エグゼクティブサマリーの和訳)

JRC (2014) Alternative methods for regulatory toxicology – a state-of-the-art review. (目次、要約の和訳)

Pielaat A et al. (2013) EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT. A foresight study on emerging technologies: State of the art of Omics technologies and potential applications in food and feed safety. (目次、要約、結論の和訳)

## 2.方法論の概要等

「オミックス (omics)」は、生物学の分野では非常に大規模なデータ収集及び解析の際に用いられており (同時に多数の変数に関する測定を行い、プロファイルする)、化合物の作用機序 (mode of action) の研究や疾病等に係る過程の知見を得るために広く使用されている。

オミックス技術で用いられる技術には大きく、ゲノミクス、プロテオミクス及びメタボロミクス/メタボノミクスがある。

ゲノミクスでは、遺伝的多型を含む細胞内の DNA の配列を解読し、全ゲノム mRNA や miRNA の発現をプロファイルする。この際、遺伝物質上のエピジェネティックな修飾のプロファイルも含まれる。このうち、mRNA の発現量を扱うトランスクリプトミクスが最も利用されている。近年は、マイクロアレイ以外の方法として、ハイスループット・シーケンシング (又は次世代シーケンシング; NGS) による技術が発展してきており、一度に数十万のシーケンシングが可能となっている。

プロテオミクスでは、細胞や組織全体でのタンパク質の発現を扱う。そのため、ゲノミクスが遺伝子発現を主に扱うのに対し、プロテオミクスでは遺伝子から生成されるタンパク質を解析する。具体的な技術の例としては、二次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (2D-DIGE) やマススペクトロメトリー (MS) によるタンパク質の分離及び解析がある。

メタボロミクスでは、細胞、組織、臓器及び生物全体等の生体内での代謝物の特定及び定量を扱う。血中や尿中代謝物のプロファイリングについてはメタボノミクスとも呼ばれる。最もよく使用される分析技術としては、LC-MS、GC-MS 及び NMR がある (Pielaat A et al., 2013)。

### 2.1. 活用が期待されている利用分野

EFSA (2014) によれば、オミックス技術は食品安全分野のリスク評価において以下の活用が期待されている；

- ・用量反応をモデル化するためのヒト及び実験動物におけるバイオマーカーの特定
- ・種間差とヒトとの関連性に関する研究
- ・ヒトの変動性の考慮 (年齢の違い、民族間の違い、遺伝子多型)
- ・AOPに係るメカニズム情報の取得
- ・食品に係る喫緊の課題の特定

なお、オミックス技術をリスク評価に利用する方法について、現時点で確立された手法はない。

### 3.主要国での実用化動向/開発状況

#### 3.1.欧州

欧州では、食品安全分野だけでなく幅広い分野の安全性評価にいかにおミックス技術を用いることができるかの検討が行われている (Pielaat A. et al., 2013; EFSA, 2014; JRC, 2014)。食品安全分野に関しては、EFSA に提出された Pielaat A et al. (2013) の外部の科学報告書 (External Scientific Report) では、文献調査等を実施し、食品に関連した 61 のケーススタディについてレビューし、以下の結論が示されている；

- ✓ 食品に係るオミックス研究の多くが、トランスクリプトミクスを用いたバイオマーカーの探索や作用機序 (Mode of action) の特定に焦点が当てられている。これらは、生物学的なハザード特定に関連する指標ではあるが、重要な因果関係を見出せるものではない。
- ✓ 公衆衛生における予測を行うためには、実験系及び (統計学的な) データ解析について、試験間の調整が必要である。
- ✓ 作用機序 (mode of action) を明らかにする上での有用性は示された。
- ✓ いずれの試験も実際の食品におけるばく露量に近い用量が適用されておらず、リスク評価全体におけるこれらの試験の価値は限定される<sup>1</sup>。

特に食品を対象としているわけではないが、関連するオミックス技術に関する研究開発として、欧州では MIMOmics が行われている<sup>2</sup>。MIMOmics は、”Methods for Integrated analysis of multiple Omics datasets (複数のオミックスデータの統合的解析方法)”の略で、2012 年 10 月～2017 年 10 月までリーデン大学のメディカルセンター (Leiden University Medical Center) が調整役となって実施されている。MIMOmics では、多様な研究から得られるオミックスデータ (ゲノミクス、グリコミクス (糖鎖生物学)、プロテオミクス、メタボロミクス) のデータを統合的に解析する統計手法の構築及び、オミックスに基づくバイオマーカーを特定、解釈するために必要な解析方法の統計学的なフレームワークの構築を目指している。これらが達成されることで、以下が実現できることが期待されている<sup>2</sup>；

- ・ 関連のある生体内分子プロファイルの特定
- ・ 重要な生物学的パスウェイの特定
- ・ 特定した分子マーカープロファイルと影響との因果関係があるかの特定 等

---

<sup>1</sup> 食品に関わる物質で行われている試験のほとんどが高用量で実施されているため

<sup>2</sup> MIMOmics のウェブサイト [<http://www.mimomics.eu/> (2016 年 3 月 20 日アクセス確認)]

### 3.2.米国

U.S. EPA では、オミックス技術のリスク評価への潜在的な利用性を検討する取り組みを進めており、2009年には、フタル酸ジブチルをケーススタディとしたトキシコゲノミクスデータを用いたリスク評価の検討を行っている (U.S. EPA, 2009)。また、ToxCast 等で取得した *in vitro* データやオミックス技術等の新規の分子生物学的アプローチをリスク評価に適用するためのプロジェクトとして「NexGen プロジェクト」を行っており<sup>3</sup>、2014年に「Next Generation Risk Assessment: Incorporation of Recent Advances in Molecular, Computational, and Systems Biology (次世代リスク評価：分子、計算及びシステムスバイオロジーにおける近年の進展の導入)」の報告書を公表している。内容としては、優先順位付けから詳細評価に至る段階で、メカニズムを考慮した、オミックス技術を含む各新規技術で得られたデータを活用した評価のケーススタディを例示しながら課題抽出などを実施している。オミックスデータを用いたリスク評価の事例として、Thomas et al. (2007, 2011) による事例が紹介されており、オミックスデータを定量的なリスク評価に利用できる例としている。なお、この Thomas et al. (2007, 2011) によるトランスクリプトミクスデータの活用によるリスク評価の事例は、「4.主要国における評価事例等」の表 V.-1 でも取り上げている。

U.S. FDA における食品分野へのオミックス技術の活用検討のひとつとして、CFSAN<sup>4</sup>が行っている、食事経由の病原体を分離、識別するための迅速な遺伝子検出及び識別方法をデザイン/開発する等の研究に利用されている。

### 4.主要国における評価事例等

オミックス技術 (ゲノミクス、プロテオミクスあるいはメタボロミクス) を用いた評価事例がほとんどないため、主要なケーススタディ及び Pielaat A et al. (2014) による食品に関わるケーススタディについても整理した。結果を表 V.-1 に示す。

オミックス技術により取得されたデータを直接的に食品に関わる評価に利用した事例はなかった。ただし、EFSA の ANS パネルによる食品添加物であるプロピル没食子酸塩の再評価の事例で、評価に必要な情報の収集の際に、オミックスデータの収集も行われており、評価に適用できるかの判断が行われていた。この食品添加物の事例では、収集されたトランスクリプトミクスのデータは、毒性影響が認められていない

---

<sup>3</sup> U.S. EPA の NexGen に関するウェブサイト  
[<https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=286690>  
(2016年3月20日アクセス確認)]

<sup>4</sup> Center for Food Safety and Applied Nutrition

用量であった等の理由により結果を解釈できないと結論されていた (EFSA ANS Panel, 2014)。

オミックス技術により取得されたデータを食品のリスク評価に用いるケーススタディが Pielaat A.ら (2013) によって行われており、オミックス技術のデータを用いたメカニズム推定が実施できる可能性を示している。

オミックス技術を用いた定量的リスク評価に関する潜在的な検討事例として U.S. EPA の NexGen プロジェクトの報告書 (U.S. EPA, 2014) や EFSA (2014) の文書において、Thomas ら (2007, 2011) の研究が紹介されている。Thomas らの研究は、2年間の発がん性試験により発がん性及びその標的臓器が既知の 5 物質について、それぞれの物質をマウスに 13 週間処置し、発がんする標的臓器の遺伝子発現量変化のデータを定量的なリスク評価の指標 (POD) に用いる検討を行った研究事例である (詳細は表 V.-1 を参照 (Thomas et al., 2007; 2011))。この研究事例では、5 遺伝子以上を含む最も感度が高かった GO (Gene Ontology<sup>5</sup>) から算出した BMD あるいは BMDL 値を、発がん性及び非発がん性の BMD あるいは BMDL 値と比較し、相関がある結果が得られたことに基づき、遺伝子発現量変化に基づく BMD は定量的なリスク評価の POD として利用できる可能性がある、としている (Thomas et al., 2011)。しかしながら、その考察において、物質数を増やすことで相関及び GO カテゴリーの選定が変わる可能性がある (Thomas et al., 2011)、としている等、今後もさらなる研究が必要になると考えられた。なお、Thomas らは、その後も関連した精力的な研究を行っており、シグナリングパスウェイに基づく BMD 値との比較を行っており、投与期間を 5 日～13 週間にした場合においても特定のパスウェイに基づく BMD 値が発がん性及び非発がん性の BMD と相関があるとの結果を報告している (Thomas et al., 2011; 2012; 2013)。

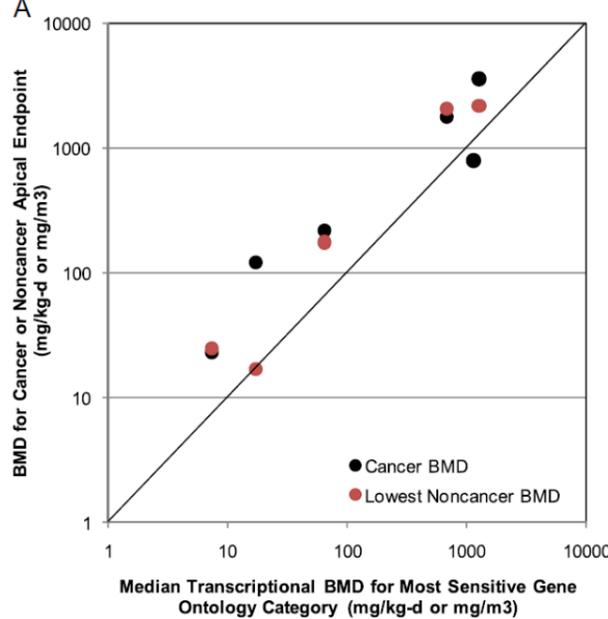
---

<sup>5</sup> Gene Ontology コンソーシアムから無償で提供されている遺伝子関連の情報であり、生物学的プロセス、細胞の構成要素及び分子機能の 3 つのカテゴリーがある [<http://geneontology.org/>]。

表 V.-1 主要国における評価事例等

評価目的	評価対象物質	実施機関	内容	評価の結論	引用文献
食品添加物 欧州域内で認可されている酸化防止剤の食品添加物であるプロピル没食子酸塩 (E310) の安全性に関する再評価	プロピル没食子酸塩 (Propyl gallate) (E 310)	EFSA ANS パネル	<p>・生物学的及び毒性学的データにおける「その他の研究」のひとつとして、オミックスに関する情報が報告されている。</p> <p>SD ラットにプロピル没食子酸塩を 20.4, 49.9, 160.0, 359.6 あるいは 658.4 mg/kg /day で 28 日間混餌投与した実験で、肝臓における 8 つの遺伝子 (CD74 antigen, sub maxillary gland alpha-2U globulin, EST, ID2 protein, cdc25A, ATP citrate lyase, Sth2 sulfotransferase hydroxysteroid gene 2, electron transfer flavoprotein alpha-subuni) がプロピル没食子酸塩投与により変動したが、プロピル没食子酸塩単体あるいは BHT、クルクミン及びチアベンダゾールとの混合ばく露でも毒性影響は認められなかった。</p>	この研究では、関連する毒性を示す用量が使用されていないこと、あるいはそのようなレベルに外挿できないことから、リスク評価を目的としたトランスクリプトミックスの結果を解釈は実施できなかった、とこの文書では報告されている。	EFSA ANS Panel (2014)
食品に接する材料 (Food Contact Material)	フタル酸エステル類	ケーススタディ <sup>6</sup>	<p>・精巣毒性の評価に適用 データ 1; 妊娠期間に DBP にばく露した雄胎児の精巣又はウォルフ管を用いて、マイクロアレイ又は qPCR により発現上昇した遺伝子を解析した。この結果、精巣において、ステロイド合成パスウェイ、脂質/ステロール/コレステロール輸送パスウェイ、PPAR シグナリングやアポトーシスパスウェイ等が抑制されていた。</p> <p>データ 2; ラットの全胚培養におけるトランスクリプトームにおいてフタル酸モノ(2-エチルヘキシル) (MEHP) 及びフタル酸モノメチル (MMP) の用量依存的な影響を解析し、異常形態発生との関連性を調査した結果、形態学的変化と同様に、遺伝子発現量変化においても MMP より MEHP は影響が強く、全胚培養における発達毒性の増加とともに、用量相関性のある脂質/ステロール/コレステロール代謝及びアポトーシスパスウェイが影響されていた。</p>	DBP については用量相関性のあるデータが欠落している。そのため、DBP の雄の生殖発生に係る作用機序/機構 (mode and mechanism of action) の仮説は立てられるが、定量的なリスク評価は行えない。MEHP/MMP の試験からは定量的な解析が行え (例えば、BMD10 値の決定)、ハザードの特定に利用できる可能性がある (詳細不明)、と評価されている。	Pielaat et al. (2013)
食品原料及び包装	2-Isopropyl thioxanthone (ITX)	ケーススタディ	<p>・ AhR 介在性の応答評価に適用 ラットの肝がん由来細胞株 (H4IIE) に 5 µM の ITX 又は 150 pM の TCDD を 6 又は 24 時間ばく露した <i>in vitro</i> 試験において、TCDD で亢進された 54 の遺伝子が ITX においても亢進されたことから、ITX が AhR を活性化させたことが強く示唆された、との報告がある。</p>	観察された内容は作用機序 (mode of action) の特定に関するものであるが、 <i>in vitro</i> 法によるアプローチのため、リスク評価における関連性は限定的である、と評価されている。	Pielaat et al. (2013)
食品添加物	Butylated hydroxyanisole (BHA) 及び Butylated hydroxytoluene (BHT)	ケーススタディ	<p>トランスクリプトミックス及びプロテオミクス技術を用いてげっ歯類、肝臓組織又はミズを用いた解析報告があるが、その多くは高用量 (例えば 200 mg/kg/day) で実施されている。</p> <p>プロテオミクスでは 20-50 のタンパク質の発現変動があり、1 つのトランスクリプトミクスでは 1000 以上の遺伝子の変動が報告されている。両研究においてグルタチオン-S-トランスフェラーゼの亢進が示されている。しかし、代謝パスウェイに関わる体系的な報告は含まれていない。</p>	オミックス研究は THA 又は BHT のばく露に関連した変化として、Nrf2 依存的遺伝子群を明確に特定し、部分的にメカニズム探索も行った。ただし、オミックス情報が閾値に関連した不確実性を削減する証拠はない、と評価されている。	Pielaat et al. (2013)

<sup>6</sup> Pielaat et al (2013) では、EFSA が実施した評価とされているが、2005 年の食品に接する材料のための DBP 及び DEHP に対する科学的意見において、オミックスデータに関する記載はない (EFSA AFC Panel, 2005a; 2005b)。

<p>遺伝子発現量プロファイルからPODを求めるための検討</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1,4-Dichlorobenzene (DCBZ)</li> <li>1,2,3-trichloropropane (TCPN)</li> <li>propylene glycol mono-t-butyl ether (PGBE)</li> <li>Naphthalene (NPTH)</li> <li>methylene chloride (MECL)</li> </ul>	<p>—</p>	<p>論文ベースの報告          ※但し、EPAのNexGenプロジェクト等でオミックスデータを用いたPOD推定の具体例として、しばしば取り上げられている。</p> <p>■動物試験：雌B6C3F1マウス(5-6週齢)に下記の物質及び用量でそれぞれ13週間投与(経口では5日/週、吸入では6時間/日×5日/週(全身吸入チャンバー))</p> <p><b>Chemical Treatment and Associated Doses Used in the Study</b></p> <table border="1" data-bbox="905 451 1656 718"> <thead> <tr> <th>Chemicals</th> <th>Route<sup>a</sup></th> <th>Doses<sup>b</sup></th> <th>Tumor site</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DCBZ</td> <td>G</td> <td>100, <u>300</u>, 400, 500, and 600 mg/kg-day</td> <td>Liver</td> </tr> <tr> <td>PGBE</td> <td>I</td> <td>135, <u>406</u>, <u>1622</u>, 4326, and 6488 mg/m<sup>3</sup></td> <td>Liver</td> </tr> <tr> <td>TCPN</td> <td>G</td> <td>2, 6, <u>20</u>, 40, and 60 mg/kg-day</td> <td>Liver</td> </tr> <tr> <td>MECL</td> <td>I</td> <td>347, 1737, <u>6948</u>, 10,422, and <u>13,896</u> mg/m<sup>3</sup></td> <td>Liver and lung</td> </tr> <tr> <td>NPTH</td> <td>I</td> <td>2.6, 15.7, <u>52.4</u>, 104.9, and <u>157.3</u> mg/m<sup>3</sup></td> <td>Lung</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup>G, gavage; I, inhalation.  <sup>b</sup>Underlined doses overlap those in the original NTP rodent cancer bioassay.</p> <p>■遺伝子発現量解析：Affymetrix Mouse Genome 430 2.0 arrays (5匹/群)</p> <p>■遺伝子オントロジー(GO)カテゴリーごとのBMD/BMDL算出：図V-1の手順で算出→5遺伝子以上を含むGOカテゴリーごとにBMDあるいはBMDLの中央値を算出→GOカテゴリーでBMDあるいはBMDLが最も小さな(sensitive)値を2年間試験の発がんエンドポイント及び非発がんエンドポイントのBMDあるいはBMDLと比較</p> <p>■GOに基づくBMDあるいはBMDLとヒトのばく露量データを比較</p>	Chemicals	Route <sup>a</sup>	Doses <sup>b</sup>	Tumor site	DCBZ	G	100, <u>300</u> , 400, 500, and 600 mg/kg-day	Liver	PGBE	I	135, <u>406</u> , <u>1622</u> , 4326, and 6488 mg/m <sup>3</sup>	Liver	TCPN	G	2, 6, <u>20</u> , 40, and 60 mg/kg-day	Liver	MECL	I	347, 1737, <u>6948</u> , 10,422, and <u>13,896</u> mg/m <sup>3</sup>	Liver and lung	NPTH	I	2.6, 15.7, <u>52.4</u> , 104.9, and <u>157.3</u> mg/m <sup>3</sup>	Lung	<p>■結果：          ・発がんエンドポイント及び非発がんエンドポイントのBMDのいずれも最も感度の高かったGOのBMDと相関があった(BMDLでも同様)。          ・GOに基づくBMDとヒトのばく露量データを比較したところ5物質のばく露マージンは1900-5400であった。</p> <p>■結論：          ・遺伝子発現量変化に基づくBMDは定量的なリスク評価のPODとして利用できる可能性がある。</p> <p>A</p> 	<p>Thomas et al. (2007, 2011),</p>
Chemicals	Route <sup>a</sup>	Doses <sup>b</sup>	Tumor site																										
DCBZ	G	100, <u>300</u> , 400, 500, and 600 mg/kg-day	Liver																										
PGBE	I	135, <u>406</u> , <u>1622</u> , 4326, and 6488 mg/m <sup>3</sup>	Liver																										
TCPN	G	2, 6, <u>20</u> , 40, and 60 mg/kg-day	Liver																										
MECL	I	347, 1737, <u>6948</u> , 10,422, and <u>13,896</u> mg/m <sup>3</sup>	Liver and lung																										
NPTH	I	2.6, 15.7, <u>52.4</u> , 104.9, and <u>157.3</u> mg/m <sup>3</sup>	Lung																										

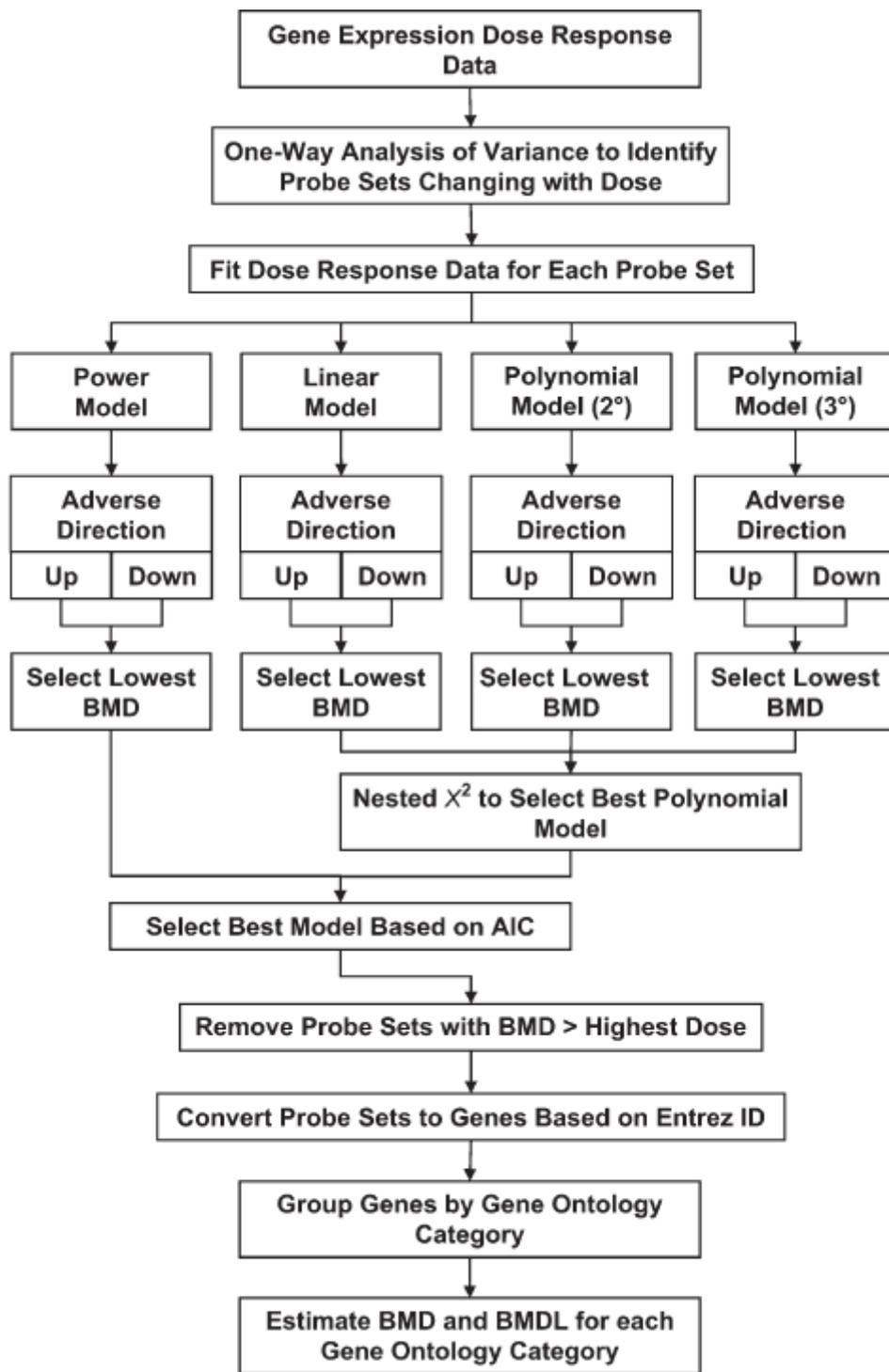


図 V.-1 Thomas et al (2007) による GO カテゴリーごとの BMD/BMDL 算出 (抜粋)

## 5. 実用化のためのガイダンス、データベースの整備状況等

### 5.1. ガイダンスの整備状況

EFSA、FAO/WHO や OECD において、食品安全分野での安全性評価のガイドラインに新規のゲノミクス技術の有用性を取り入れるための議論が始まっている段階である (Pielaat et al., 2013)。

### 5.2. 潜在的な利用が考えられるデータベース

表 V.-2 に潜在的な利用が考えられるデータベースをまとめている。In vitro 由来のオミックスデータを用いたリスク評価への利用は現時点では考えにくいことから、本調査では、in vivo 由来のオミックスデータを収載しているデータベース等を中心に整理した。

表 V.-2 潜在的な利用が考えられるデータベース

名称/開発者等/URL	備考
ArrayExpress/ <a href="http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/">http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/</a>	遺伝子の機能等を収集できる。
Gene Expression Omnibus (GEO)/ <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/</a>	
NCBI のサイトに含まれる遺伝子機能情報や遺伝子発現量データ等のデータベース <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	上記の GEO を含む多様なデータベースが収載されている。
NTP DrugMatrix Database <a href="https://ntp.niehs.nih.gov/drugmatrix/index.html">https://ntp.niehs.nih.gov/drugmatrix/index.html</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝子発現量データ；ラットの GeneChip® array データ (投与期間の違いによる経時変化のデータ含む)</li> <li>・ 物質数；638 物質。医薬品、工業化学物質を含む。</li> </ul>
TG-GATES/ トキシコゲノミクスプロジェクト (国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所が運営)/ <a href="http://toxico.nibiohn.go.jp/index.html">http://toxico.nibiohn.go.jp/index.html</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝子発現量データ；SD ラット(雄)ラットに単回投与後 3、6、9、24 時間、又は 4、8、15、29 日の反復投与 (肝臓/腎臓、3 用量)、さらにヒト及びラット肝細胞 (3 用量) のデータ (GeneChip® データ)</li> <li>・ 動物試験報告書</li> <li>・ 病理組織写真</li> <li>・ 遺伝子発現量データ取得に係る SOP</li> <li>・ 物質数として 170 件 (医薬品等含む)</li> </ul>
Toxygates <a href="http://toxygates.nibio.go.jp/toxygates/">http://toxygates.nibio.go.jp/toxygates/</a>	
Percellome <a href="http://percellome.niehs.go.jp/percellome/web.dll/EXEC">http://percellome.niehs.go.jp/percellome/web.dll/EXEC</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝子発現量データ；</li> </ul>
Tox-Omics <a href="http://www.cerij.or.jp/research_assistant_project/tox_omics.html">http://www.cerij.or.jp/research_assistant_project/tox_omics.html</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝子発現量データ；SD ラット(雄)ラットに 1、7、14、28 日の反復投与 (肝臓/腎臓、2 用量) (Agilent 社カスタムアレイ)</li> <li>・ 動物試験報告書 (HESS にも収載済み)</li> </ul>

## 6. 取りまとめ

### 6.1. トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスのメリット/デメリットの整理

本調査対象としたオミックス技術（トランスクリプトミクス/ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス）について調査した結果として、それぞれの技術のメリット、デメリットを以下に整理する。なお、近年は得られる情報が質的に異なることから、これらの技術を相補的に用いる研究も進められている。

	メリット	デメリット
ゲノミクス/ トランスクリプトミクス	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網羅性が高い（数万単位）</li> <li>・そのため、メカニズムの推定が行い易い（考察し易い）。</li> <li>・マイクロアレイを用いる場合、スループットがよく、安定した品質の定量データが取得できる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・プロテオミクスやメタボロミクスに比べ、実験が繊細で、高度な実験技術を要する。</li> <li>・通常行われているリスク評価関連の解析では臓器等サンプルを必要とする（研究ベースでは血液の解析も実施されている）。</li> <li>・(共通)単独ではメカニズムの推定に限界がある。</li> </ul>
プロテオミクス	<ul style="list-style-type: none"> <li>・遺伝子発現量変化では見えない実際の機能を果たしているプレイヤーを測定できる</li> <li>・タンパク質修飾（例；リン酸化）を測定することができるため実際にシグナル伝達が活性化しているかわかる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網羅性が低い（数千単位）</li> <li>・分析プラットフォームが決まっておらず方法として多様性があるため、データ間の比較が困難である。</li> <li>・(共通)単独ではメカニズムの推定に限界がある。</li> </ul>
メタボロミクス	<ul style="list-style-type: none"> <li>・非侵襲的に得られるサンプル（尿、血液）を扱え、そのようなサンプルから見出されたマーカーは非侵襲的に測定できる。</li> <li>・表現型に近い指標を測定できる。</li> <li>・食品そのものをサンプルにできる（例；酒成分の分析）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・トランスクリプトミクス/プロテオミクスに比べ網羅性が低い（数百単位）。</li> <li>・分析プラットフォームが決まっておらず方法として多様性があるため、データ間の比較が困難である。</li> <li>・(共通)単独ではメカニズムの推定に限界がある。</li> </ul>

## 6.2.食品のリスク評価において期待できるオミックス技術の活用場面

オミックス技術では、従来に比べ圧倒的な数の生体内分子の測定が可能となり（例；遺伝子レベルでは数万、タンパク質レベルでは数千、代謝物レベルでは数百）、従来は成し得なかった、生体内分子（遺伝子、タンパク質、生体内代謝物等）を網羅的に解析でき、生体内応答の詳細な情報が得られる。このような情報は作用機序の解析において有用であるとともに、短期間かつ低コストに情報が得られる。このようなメリットがある技術である一方、オミックス技術は、複雑かつ繊細な技術が必要なことに加え（EFSA, 2014a）、オミックス解析のサンプルを得る試験デザイン（例えば、生物種/細胞種/標的臓器/ばく露時間・期間/ばく露濃度/オミックスに関する実験手法（例 マイクロアレイの違い）等）によって、最終的に得られるデータは大きく異なるため、現時点では物質による影響の類似性/違いの評価が行えないといったデメリットがある。また、得られた大量のデータの中から、意味のある情報を取り出すために、複雑なバイオインフォマティクス技術を要する（EFSA, 2014a）。毒性未知の物質等に適用する場合には、新たにオミックスデータの取得が必要となる。

以下に期待できる活用場面と従来法との比較によるメリット/デメリットについて表 V.-3 まとめた。

### (1)毒性作用に関する潜在的バイオマーカーの特定

### (2)毒性学的な作用機序 (MoA/AOP) の評価又はそのサポート情報

(1)毒性に係る新規のバイオマーカー探索/特定(Pielaat A et al., 2013) 及び(2)毒性学的な作用機序に関する知見を得(Pielaat A et al., 2013) に利用できると考えられる(Pielaat A et al., 2013)。バイオマーカーについては、トランスクリプトミクスやメタボロミクスで見出されたものが臨床的に利用されている。また、作用機序については多くの場合、網羅性の高い情報が得られることからトランスクリプトミクス（遺伝子発現量解析）が用いられている（Pielaat A et al., 2013）。このようなオミックス技術を用いるメリットとしては、従来よりも短期間の試験でバイオマーカー探索/特定あるいは作用機序解析のためのデータが得られる点にある。特定されたバイオマーカーや作用機序は、今後の食品のリスク評価への利用（すなわち、毒性影響の検出）や開発ターゲット分子の特定につながり、動物試験、試験期間及び費用の削減に繋がる可能性がある。さらには、現在活発な開発が行われている AOP や IATA/ITS の検証に利用できる可能性がある。

一方、まだ生体内における機能がわかっていない生体内分子が多く、作用機序について導いた結論の中に不確実な要素がある。バイオマーカーについては、変動するマーカーが複数検出された場合の結果の解釈が複雑化する可能性がある。さらに、見出

した作用機序やバイオマーカーの妥当性評価等に新たなリソースが必要となるという意味でのデメリットが考えられる。

### (3)ハザード特定への利用

オミックス解析で得られたデータ、特にメカニズム情報やバイオマーカーを活用したハザードの特定が考えられる。特に、(1)で得られるメカニズム情報等を活用し、最終的に発現する毒性を特定できる可能性がある。その際には、従来の試験よりも短期間で潜在的なハザードを特定しうるメリットがある。しかし、解析対象としてどのようなサンプルが適切かの考え方や解析のための技術が新たに必要となる。現時点でも部分的には実施可能であるが、リスク評価で要求されている全てのエンドポイントで結論を導けるレベルではない。

### (4)(定量的)活性-活性相関のためのパラメータとしての利用 (OECD, 2015)

(Q)SAR モデルは、従来化学構造に基づくパラメータを主に用いて構築されていたが、オミックス技術から得られるデータを用いた生体内応答をパラメータに基づく(Q)AAR ((定量的)活性-活性相関)を構築することで、メカニズムに基づく解析が可能となり、予測結果の妥当性(信頼性を含む)を向上させることができる(OECD, 2015)。近年、このような研究開発が活発化しており、肝臓のトランスクリプトミクス(遺伝子発現量変化)に基づく肝臓における発がん性の有無の判定や肝臓における非変異型発がん性の有無を予測する研究等が行われている(Uehara et al., 2011; Matsumoto et al., 2009; 2011; 2014)。

ただし、(Q)SARとは異なり、実際に(Q)AARモデルを適用するには評価対象物質に関するオミックスデータを取得する実験が必要となるというデメリットがある。

上記(1)~(4)については既に実用化されている、あるいは研究が進んでいる分野であるが、以下(5)~(7)については、潜在的な利用が期待できるものの、実際に利用するには今後、多くの研究が必要な分野である。

### (5)Read-across等のためのグルーピングの根拠データとしての活用

まだ多くの課題はあるものの、潜在的な活用場面として、read-across等のグルーピングを行う際の生体内応答の類似性を示す根拠データとしての活用が考えられ、これにより生体内応答に基づくメカニズム情報が得られるため従来の構造に依存した説明を精緻化できる可能性がある。ただし、グルーピング根拠を示すためのオミックスデータ取得のための実験が必要になるというデメリットがある。

## (6)定量的リスク評価への利用

(5)と同様、まだ多くの課題があるが、オミックスデータを定量的なリスク評価に利用できる可能性がある。この評価を行うメリットとしては、特にトランスクリプトミクスを用いる場合には、従来よりも高感度で影響を検出できる可能性があることと、従来よりも短期の試験あるいは *in vitro* の試験により知見が得られる可能性があることである。しかし、現時点では、リスク評価に利用できる PoD の決定が困難であり（確立された手法がない）、影響を示唆するオミックスデータの生物学的意味（生物学的応答なのか、毒性学的応答なのか）を区別できなければ、過度のリスクを見積もることになる。

## (7)ヒトへの外挿、個体間差の削減

毒性メカニズムが明らかになることにより、動物試験データのヒトへの外挿の妥当性根拠になり、評価における不確実性が低減する。また、ヒトと実験動物で共通のバイオマーカーの使用により不確実性が削減できる可能性がある。しかし、これらメリットを得るための研究には、多くのヒトサンプルにおけるデータが必要となる。

なお、食品安全においては GMO や微生物によるハザードに関するリスク評価があり、そのような分野におけるオミックス技術の利用性についても調査したが、現時点では GMO や微生物への利用に関する研究自体が少なく、リスク評価への利用には更なる基礎研究等が必要であると言える。

表 V.-3 オミックス技術を適用するための分析及び考察

オミックスを活用することで実現可能な活用場面	従来法と比較したメリット/デメリット(評価精度/容易性/コスト/時間等)	
	メリット	デメリット
(共通事項)	<ul style="list-style-type: none"> <li>従来法に比べ、圧倒的な数の生体内分子の測定が可能となり、従来法では得られなかった生体内応答の詳細な情報が得られる。</li> <li>特に遺伝子は、従来の試験よりも低濃度からの生体内応答の情報が得られる。</li> <li>(<i>in vivo</i> の作用機序に係る試験を実施することを前提とした場合) 従来試験に比べ短期間かつ低コストでより多くの作用機序に関する知見が得られる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>複雑かつ繊細な実験技術、及び複雑なバイオインフォマティクス技術が必要 (EFSA, 2014a)。</li> <li>現時点では、試験デザイン、データ解析法の違い等によりデータの横並び比較が難しく (EFSA, 2014a)、物質による影響の類似性/相違性の評価が行えない。</li> <li>情報量が多いため、適切な情報を取出す困難さがある。</li> <li>非常に多くのデータが得られ、様々な仮説が立て易い一方、リスク評価を行う上での妥当性の困難さがある。</li> <li>毒性未知の物質等に適用する場合にはデータ取得のための実験が必要となる。</li> </ul>
(1) 毒性学的な作用機序 (MoA/AOP) の評価又はそのサポート情報 (Pielaat A et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>従来実施できなかった詳細なメカニズム同定や従来使用されてきたマーカーに比べ高感度なバイオマーカーの特定、検出対象毒性の拡大等が期待できる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>機能が不明な生体内分子についてまだ解析できないため、現在入手できる知見の正しさに不確実性がある。</li> </ul>
(2) 毒性作用に関する潜在的バイオマーカーの特定 (Pielaat A et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>動物試験代替のための <i>in vitro</i> 試験開発のサポートに利用できる可能性がある (Pielaat A et al., 2013) (例; 開発ターゲット分子/機序の特定)。</li> <li>作用機序/バイオマーカーの特定により短期間の動物試験あるいは <i>in vitro</i> で毒性影響を検出できる可能性がある。 →動物試験、試験期間及びコストの削減に繋がる。</li> <li>AOP に基づく IATA/ITS の検証が可能となり、動物試験の削減、予測手法の構築実現が促進される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>影響を受けるマーカーが複数検出された場合等、解析が複雑化する。</li> <li>見出した作用機序やバイオマーカーの妥当性評価等にリソースが必要となる。</li> </ul>

オミックスを活用することで実現可能な活用場面	従来法と比較したメリット/デメリット(評価精度/容易性/コスト/時間等)	
	メリット	デメリット
(3)ハザード特定への利用	<ul style="list-style-type: none"> <li>従来試験よりも短期間で潜在的なハザードを特定できる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>解析対象としてどのようなサンプルが適切であるかの考え方や解析のための技術が新たに必要となる。</li> </ul>
(4)(Q)AAR*のためのパラメータとしての利用(OECD, 2015)	<ul style="list-style-type: none"> <li>メカニズムに基づく生体内のパラメータを用いることで結果の妥当性(信頼性を含む)を向上させることができる(OECD, 2015)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Q)AARを構築するためのオミックスデータの取得及びモデル構築が必要である。</li> <li>(Q)SARとは異なり、実際に(Q)AARモデルを適用するには評価対象物質に関するオミックスデータが必要となる。</li> </ul>
(5)Read-across等のためのグルーピングの根拠データとしての活用	<ul style="list-style-type: none"> <li>メカニズム的観点の情報が得られるため、従来の説明を精緻化できる可能性がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根拠となるオミックスデータの取得が必要となる。</li> </ul>
(6)定量的リスク評価への利用	<ul style="list-style-type: none"> <li>従来試験より高感度(低濃度)で影響を検出できる可能性がある。</li> <li>従来試験よりも早期に変化が捉えられるため、短期ばく露又は<i>in vitro</i>でも検出できる可能性がある(Pielaat A et al., 2013)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>現時点ではリスク評価に利用できるPoDを得ることが難しい(確立された手法がない)。</li> <li>意味のある変化をとらえなければ、過度のリスクを見積もることになるが(EFSA, 2014a)、とらえた変化の生物学的/毒性学的意味が必ずしも明確ではない。</li> </ul>
(7)ヒトへの外挿、個体間差の削減(Pielaat A et al., 2013)	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性メカニズムが明らかになることにより、動物試験データのヒトへの外挿の妥当性根拠になり、評価における不確実性が低減する。</li> <li>ヒトと実験動物で共通のバイオマーカーの使用により不確実性が削減できる可能性がある。</li> <li>個体間差(年齢、民族、多型等)の解析ができる(Pielaat A et al., 2013)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究のためのヒトサンプルにおけるデータが必要とある。</li> </ul>

\*(Q)AAR ; (定量的)活性-活性相関((Quantitative) activity-activity relationship)

### 6.3.オミックス技術を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案

現時点で考えられるオミックス技術を食品のリスク評価に実用化する上での課題と具体的解決策の提案について表 V.-4 にまとめた。

現行のオミックス技術を具体的にリスク評価に用いるためには、EFSA (2014)、U.S. EPA (2014)、NRC (2007)、Pielaat A et al. (2013) 等でも、多くの課題があることが指摘されており、少なくともオミックスデータそのものを用いたリスク評価にはまだ時間を要すると考えられる。

#### A. 評価に活用できるオミックスデータの質等の受入れ基準等

例えば、*in vitro* から得たデータでも良いのか等、リスク評価に活用する目的（作用機序特定、ハザード特定、グルーピング根拠等）に応じて必要となる目的に依存した、オミックスデータに求められる品質の質的な違い特定をする。

現時点では、食品のリスク評価においてオミックスデータを活用できる機会が少ない。これは、データ取得された際の目的が異なることに主に起因しており、結果として物質間の比較も困難となる。また、オミックス技術は非常に複雑かつ繊細な技術を要するが、非常に多くのデータが得られるメリットとは裏腹に、論文等の公知のデータについても、その品質については専門的な判断を要する。このような背景から、中長期的な主要課題のひとつには、オミックスデータの取得方法の標準化あるいはデータの受入れに関するガイダンス策定が上げられる。しかしながら、オミックス技術には多くの日進月歩の技術が含まれており、直ちに標準化を行うことは難しい。そこで、オミックスデータの活用に関するビジョン、データ/評価結果受入れのための考え/課題を整理、公表し、段階的な解決を図る必要がある。

また、食品分野で行われているオミックス解析の多くは遺伝子発現量変化に基づくものであるが (Pielaat A et al., 2013)、臓器特異的な遺伝子発現量データを取り扱う際の、標的臓器を特定する等の事前戦略等についても検討を行う必要がある (例；トキシコキネティクス試験の実施等)。

#### B. 目的に応じたデータの解析方法の構築と標準化

オミックスデータは、遺伝子発現量解析であれば、1 個体、1 臓器のサンプルで数万の遺伝子の発現量に関するデータが得られる。このように非常に大量のデータが得られることから、その中から有効な情報を取り出すことは困難であるとともに、取り出した結果の妥当性の評価も難しくなる。しかし、現在盛んに研究が行われている分野であり、短期的に画一的な解析手法に集約することは困難である。そのため、中長期的な計画として、得られた結果の妥当性の担保を行うためにも、目的に応じたデータの解析手法が構築されることが望ましい。

### C. AOP 等のメカニズム情報の集積

### D. 毒性学的な意味合いとの十分な紐付け（適用応答と毒性に繋がる応答との区別を含む）

オミックス技術は作用機序の解明にも役立つが、解明された機序に基づいた毒性影響の評価にも活用できる可能性がある。しかし、そのためには、AOP 等のメカニズム情報の集積は不可欠である。しかし、生体内における毒性メカニズムは非常に多様であり、一部の研究で網羅できるものではないことから、OECD の AOP プロジェクトのような国際的な共同作業を通じて、メカニズム情報の集積を行っていく。また、合わせて、作用機序に基づく毒性影響の解釈に関する方法論の構築を進める。その際、適応応答と毒性に繋がる応答を区別する方法論を構築する必要がある（NRC, 2007, Pielaat A et al., 2013）。また、得られる情報の不確実性を低減していくために、機能が未知の生体内分子の機能解明に向けた研究開発を行う必要がある。

### E. グルーピング評価を行う際の根拠データとしての利用可能性に関する検討

短期的には、どのようなデータを用いて（例； *in vitro* 由来でも良いか等）、どのような解析によりグルーピング根拠に利用できるのか、具体的な検討を行う。方法論を確立できた場合には、オミックスデータをグルーピング評価に利用するための具体的なガイダンスを策定する。

### F. オミックス、毒性及びメカニズムデータが関連付けられたデータベースの構築

オミックスデータを活用する際の最も単純な問題は、オミックスデータの入手性である。既に多くのオミックスデータのデータベースが存在しているが、研究促進や実際の評価に活用する上でも、可能な場合には統合されることが望ましい。また、オミックスデータだけではなく、毒性情報やメカニズム情報等との紐付けも必要であり、将来的には、標準化された手法で取得されたデータを集積していく必要がある。また、現在は、食品に係る分野で取得されるオミックスデータのほとんどが高用量のみで実施されているため、今後、定量的なリスク評価に活用していくために複数用量で実施されたデータが取得されることが望ましい。

### G. バイオマーカーの利用

オミックス技術の活用により進展する研究が、毒性に関連するバイオマーカーの探索/特定であり、現在も活発に行われている研究である。しかしながら、実際に見出されたバイオマーカーをリスク評価に利用するためには、短期的には、バイオマーカーの受け入れに関する行政指針を明らかにしていく必要がある。これによりどのような開発を行えばよいのか等の方向付けに寄与することが期待される。また、長期的には、バイオマーカーの種類やバイオマーカーの変化により評価する評価項目に応じて有用

性や限界性の判断は異なるが、動物削減等の観点から *in vitro* の試験で見出されるバイオマーカーの変化についての有用性や限界性について明らかにしていく必要がある。さらに、リスク評価を行う上でのバイオマーカーに要求される品質等（毒性に係るパスウェイとの関連性等の妥当性、バイオマーカーの検出法、結果の解釈等）についての国際的な合意形成を行っていく必要があると考えられる。

## H. 技術動向の急激な変化

本調査の結果、現在食品安全分野において実施されているオミックス研究の多くは、メカニズム解析やハザード特定に関するものであるとともに、用量反応性が得られる知見は少なく、直ちにリスク評価に利用できる段階にはなく、今後も更なる研究が必要な分野であることが明らかとなった。しかしながら、オミックス技術については、現在どのように活用できるかのケーススタディが実施される等、各国において潜在的な利用が検討されている。その理由としては、動物試験削減を志向した IATA/ITS<sup>7</sup> による評価や *in silico/in vitro* の試験に基づく毒性試験のパラダイムシフトに関連する欧米での動きがあるためである。このような背景から、世界的にも関心が高い分野であり、特に欧米では巨費を投じた研究が継続されており、その成果や技術動向については継続的に把握していく必要があると考えられる。なお、その際には調査対象をアダクトミクス等の新たなオミックス技術の応用研究やオミックス技術で見出したマーカーを用いた評価の動向等を含める。このような継続的な動向把握を行う中で、前述したようなリスク評価等に活用するための課題が解決されてきた段階で、必要があれば、リスク評価のための取り組みについて検討を行う。

---

<sup>7</sup> IATA ; Integrate Assesment and Testing Approach, ITS ; Integrated Testing Strategy

表 V.-4 オミックス技術を食品のリスク評価に実用化するための課題と具体的解決策の提案

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
<b>A. 評価に活用できるオミックスデータの質等の受入れに関する基準等 (EFSA, 2014)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内外動向を把握する。</li> <li>・バイオマーカー探索、作用機序の特定、ハザード特定、グルーピング根拠、定量的リスク評価等の目的に依存した、オミックスデータに求められる品質の質的な違い特定をする。</li> <li>・オミックスデータ活用に関するビジョン、データ受入れのための考え/課題を整理し、公表することで、将来的な段階的解決を図る。</li> <li>・臓器特異的なオミックスデータを取り扱う際の、標的臓器を特定する等の事前戦略の構築に関する検討を行う(例；トキシコキネティクス試験の実施あるいは推定等)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内外動向の把握を継続する。</li> <li>・必要に応じた、データ取得方法の標準化を策定する (EFSA, 2014a)。</li> <li>・利用目的に応じた、オミックスデータの受入れ基準の検討を行う。</li> <li>・可能な場合には、目的に応じたオミックスデータ受入れに関するガイダンスを作成する (EFSA, 2014)。</li> <li>・可能な場合には、データ取得方法の標準化を行う。</li> <li>・臓器特異的なオミックスデータを扱う際の標的臓器の特定等の事前戦略に関するガイダンスを策定する。</li> </ul>
<b>B. 目的に応じたデータの解析方法の構築 (EFSA, 2014a)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・オミックス技術の利用目的に応じた利用可能な技術、試験デザインの収集、整理を行う。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・可能な場合には、目的に応じたデータの解析方法/解釈に関するガイダンスを作成する (EFSA, 2014)</li> </ul>
<b>C. AOP 等のメカニズム情報の集積</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国際的な共同作業 (例；OECD AOP プロジェクト) によるメカニズム情報の集積を継続する。</li> </ul>	
<b>D. 毒性学的な意味合いとの十分な紐付け (適用応答と毒性学的応答の区別を含む)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・作用機序に基づく毒性影響の解釈に関する方法論を構築する。</li> <li>・適用応答と毒性に繋がる応答とを区別する方法論を構築する (NRC, 2007, Pielaat A et al., 2013)。</li> <li>・機能が未知の生体内分子の機能解明に向けた研究開発を行う。</li> </ul>	

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
E. グルーピング評価を行う際の根拠データとしての利用可能性に関する検討	<ul style="list-style-type: none"> <li>グルーピング根拠とするために必要なデータ(例; <i>in vitro</i> 由来でも良いか等)、解析方法等について検討する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>方法論が確立できた場合、オミックスデータをグルーピング評価に利用するためのガイダンスを策定する。</li> </ul>
F. オミックス、毒性及びメカニズムデータが関連付けられたデータベースの構築	<ul style="list-style-type: none"> <li>既存データベースの収集及び可能な場合には統合</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>(標準化された手法で取得された) オミックスデータの集積</li> </ul>
G. リスク評価におけるバイオマーカーの利用	<ul style="list-style-type: none"> <li>行政におけるバイオマーカー受入れに関する指針を策定する (どのようなレベルを求めているのかの明確化)。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>in vitro</i> オミックスデータの有用性/限界性を明確にする。</li> <li>リスク評価で利用する際にバイオマーカーに要求される品質等 (パスウェイとの関連性評価等の妥当性、バイオマーカーの検出方法、結果の解釈方法等) についての国際的な合意形成を行う。</li> </ul>
H. 進展が著しい分野であり、主要国等での検討も継続しているため、現状のステータスに大きな変化がある可能性がある	<ul style="list-style-type: none"> <li>継続的な動向把握 (アダクトミクス等のオミックス技術の応用研究、オミックス技術で見出したマーカーによる評価の動向等の調査を含む)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>継続的な動向把握</li> <li>必要に応じた、リスク評価への利用のための取組み検討</li> </ul>

## 7. 参考文献

- European Food Safety Authority (EFSA) (2014) SCIENTIFIC REPORT OF EFSA. Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals. EFSA Journal 2014, 12(4):3638.
- EFSA Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (EFSA AFC Panel) (2005a) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. EFSA Journal (2005) 243, 1-20
- EFSA Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (EFSA AFC Panel) (2005b) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Material in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. EFSA Journal; 242, 1-17.
- EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (EFSA ANS Panel) (2014) SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the re-evaluation of propyl gallate (E 310) as a food additive. EFSA Journal; 12(4):3642.
- Joint Research Center (JRC) (2014) Alternative methods for regulatory toxicology – a state-of-the-art review. JRC Science and Policy Reports.
- National Research Council (NRC) (2007) Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy. The National Academies Press.
- OECD (2013) Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways. Series on Testing & Assessment No. 184.
- Pielaat A., Barker G, Hendriksen P, Hollman P, Peijnenburg A and Ter Kuile BH (2013) EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT. A foresight study on emerging technologies: State of the art of Omics technologies and potential applications in food and feed safety. EFSA supporting publication 2013: EN-495.
- Thomas RS, Allen BC, Nong A, Yang L, Bermudez E, Clewell HJ 3rd, Andersen ME. (2007) A method to integrate benchmark dose estimates with genomic data to assess the functional effects of chemical exposure. Toxicol. Sci., 98(1):240-8.
- Thomas RS, Clewell HJ 3rd, Allen BC, Wesselkamper SC, Wang NC, Lambert JC, Hess-Wilson JK, Zhao QJ, Andersen ME. (2011) Application of Transcriptional Benchmark Dose Values in Quantitative Cancer and Noncancer Risk Assessment. Toxicol. Sci., 120(1):194-205.
- Thomas RS, Clewell HJ 3rd, Allen BC, Yang L, Healy E, Andersen ME. (2012) Integrating pathway based transcriptomic data into quantitative chemical risk assessment: A

five chemical case study. *Mutat. Res.*, 746(2):135-43.

Thomas RS, Wesselkamper SC, Wang NC, Zhao QJ, Petersen DD, Lambert JC, Cote I, Yang L, Healy E, Black MB, Clewell HJ 3rd, Allen BC, Andersen ME. (2013) Temporal concordance between apical and transcriptional points of departure for chemical risk assessment. *Toxicol Sci.*, 134(1):180-94.

U.S. EPA (2009) An approach to using toxicogenomics data in US EPA human health risk assessments: A dibutyl phthalate case study.

U.S. EPA (2014) Next Generation Risk Assessment: Incorporation of Recent Advances in Molecular, Computational, and Systems Biology (Final Report).

## 付属資料 V.-1：オミックス技術に関する用語集

下記用語集は、OECD (2013) に基づくものである。下記用語集で引用されている論文の詳細（書誌情報）については OECD (2013)<sup>8</sup>を参照されたい。(アルファベット順)

用語	用語説明												
Adaptive Response 適応応答	毒性学の点において、細胞又は生物体が機能を損なわずに生体異物を含む新たな環境で生存できるように細胞又は生物体が生体異物に反応を示すプロセス (Keller et al., 2012)。												
Adverse effect 有害影響	機能的能力の障害、追加的ストレスの代償能の障害、又は他の影響に対する感受性の増加となる細胞又は個体、系又は (亜) 集団の形態、生理、成長、発生、生殖、又は寿命の変化 (Keller et al., 2012)。  機能的能力の障害、追加的ストレスの代償能の障害、又は他の影響に対する感受性の増加となる個体、系又は (亜) 集団の形態、生理、成長、発生、生殖、又は寿命の変化 (IPCS, 2004)。												
Adverse event 有害イベント	有害影響を引き起こす出来事  注：臨床試験における有害イベントは、研究プロジェクトに参加するヒト被験者におけるあらゆる有害反応である。施設内審査委員会に報告しなければならない有害イベントなど（心理的反応の場合もある）である (Duffus et al., 2007)。												
Adverse Outcome Pathway (AOP)	AOP は図 1 に示すように定義できる。AOP は個体レベル (ヒトの健康) 又は個体群レベル (生態学的エンドポイント) での個体又は個体群の化学物質へのばく露から最終的な有害 (毒性) 影響までの一連のイベント。AOP の重要なイベントは限定できるものでなければならず、生理学的及び生化学的観点からの意味がある。AOP は有害影響に関する毒性パスウェイ及び作用機序を組み込んでいる。AOP はその他のメカニズム及びパスウェイ、さらに解毒パスウェイと関連する可能性がある。  <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 12.5%;">毒物</td> <td style="width: 12.5%;">巨大分子相互作用</td> <td style="width: 12.5%;">細胞応答</td> <td style="width: 12.5%;">臓器応答</td> <td style="width: 12.5%;">個体応答</td> <td style="width: 12.5%;">個体群応答</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black;">化学的特性</td> <td style="border: 1px solid black;">受容体／リガンド相互作用 DNA 結合 タンパク質の酸化</td> <td style="border: 1px solid black;">遺伝子活性化 タンパク質産生 シグナリングの変化</td> <td style="border: 1px solid black;">生理機能の変化 恒常性阻害 組織発生／機能の変化</td> <td style="border: 1px solid black;">致死 発生阻害 生殖阻害</td> <td style="border: 1px solid black;">発達 絶滅</td> </tr> </table>	毒物	巨大分子相互作用	細胞応答	臓器応答	個体応答	個体群応答	化学的特性	受容体／リガンド相互作用 DNA 結合 タンパク質の酸化	遺伝子活性化 タンパク質産生 シグナリングの変化	生理機能の変化 恒常性阻害 組織発生／機能の変化	致死 発生阻害 生殖阻害	発達 絶滅
毒物	巨大分子相互作用	細胞応答	臓器応答	個体応答	個体群応答								
化学的特性	受容体／リガンド相互作用 DNA 結合 タンパク質の酸化	遺伝子活性化 タンパク質産生 シグナリングの変化	生理機能の変化 恒常性阻害 組織発生／機能の変化	致死 発生阻害 生殖阻害	発達 絶滅								

<sup>8</sup> OECD (2013) Guidance document on developing and assessing adverse outcome pathways.  
[\[http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/jm/mono\(2013\)6&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/displaydocument/?cote=env/jm/mono(2013)6&doclanguage=en) (2016年3月20日アクセス確認)]

用語	用語説明
	<div data-bbox="667 193 1946 461" style="border: 1px solid black; height: 168px; margin-bottom: 10px;"></div> <p data-bbox="674 491 1933 520" style="text-align: center;">図 1 多くのパスウェイを参考に描いた Adverse Outcome Pathway (AOP) の模式図</p> <p data-bbox="535 560 2069 699">AOP は生物学的組織の複数のレベルにまたがる。AOP は多くの場合最初から経時的プロセスとして描写されるが、既存の知識及び評価の必要性の両方の機能として、AOP 範囲内では分子開始イベントと有害アウトカム間のパスウェイの極めて多くの詳細かつ直線的な特徴付けが可能である (ENV/JM/MONO(2011)8)。</p> <p data-bbox="535 738 2069 804">個体又は個体群レベルでの分子開始イベントと有害アウトカムとの因果関係に関する既存の知識の提示 (Ankley et al., 2010)。</p> <p data-bbox="535 844 2069 1054">各 Adverse Outcome Pathway は化学的、生化学的、細胞性、生理学的、行動性、その他の反応のセットであり、これは特定の MIE に起因する生物学的影響のカスケードを特徴づける。「Adverse Outcome Pathway」という用語は、焦点を「オミックス」及び <i>in vitro</i> データのハイスループットに合わせた『21 世紀の毒性試験：展望及び戦略 (Toxicity Testing in the 21st Century: A Vision and a Strategy)』で米国研究評議会が使用した「毒性パスウェイ」という用語と混同しないように選択された (Schultz, 2010)。</p> <p data-bbox="535 1094 2069 1160">リスク評価のために分子レベルの開始イベントを有害影響との関連性と関連付ける概念的枠組み (Villeneuve and Garcia-Reyero., 2011)</p> <p data-bbox="535 1200 2069 1265">個々の生物細胞体又は個体群における細胞応答と有害アウトカム間の一連のイベントが AOP である (Watanabe et al., 2011)。</p>
Adverse response 有害反応	結果的に機能的能力の障害を起こす変化。恒常性の状態へ回復するための適応応答の能力を超える傷害を理由とすることが多い。アウトカムは生物体の形態、発生、寿命、又は成長の変化を含む可能性がある。分子レベルでの定義は困難であるが、潜在的に有害反応は遺伝子発現、タンパク質合成、又は細胞調節の変化を含む可能性がある (Council of Canadian Academies, 2012)。

用語	用語説明
<b>Apical (final) endpoint</b> 最終的な (最終) エンドポイント	<p>伝統的に、<i>in vivo</i> 試験において直接的に測定された全生物体のばく露のアウトカム。一般的に死亡、生殖不全、又は発達機能障害 (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。Villeneuve and Garcia-Reyero (2011) に示される一覧は包括的ではなく他の測定値もあることに注意すること (例としてがん又は腫瘍、器官系機能障害、免疫的影響は、到達エンドポイントでありうる)。</p> <p>試験動物における毒性化学物質へのばく露の観察可能な影響。この影響はかなりのばく露期間後の動物の相対的な肉眼変化を反映する (NAFTA. 2011)。</p> <p>臨床徴候又は病理学的状態など、毒物へのばく露から生じうる疾患状態を示す全生物体において観察可能なアウトカム (Krewski et al., 2011)。</p>
<b>Applicability Domain</b> 適用範囲 <sup>9</sup>	<p>物理化学的、構造的、又は生物学的空間及び(Q)SAR モデルの開発に使用された情報、及びそのモデルから一定の信頼性レベルを有する予測を得るための情報 (Netzeva et al., 2005)。</p> <p>(Q)SAR モデルの適用範囲は、モデルから一定の信頼性を有する予測が得られる反応及び化学構造空間である (Netzeva et al., 2005)。</p> <p>適用範囲は、(Q)SAR モデルのトレーニングセット化合物の制約を定義し、ユーザーは最も適切なモデルを選択する、あるいはその独自の予測能の範囲内で既存モデルの使用が可能となる (Hewitt, and Ellison, 2010)。</p> <p>(Q)SAR モデルの適用範囲は、モデルから一定の信頼性を有する予測が得られる化学構造及び反応空間である。モデルから信頼性のある予測が得られることが予測される多次元空間における理論範囲と考えられる。これはトレーニングセットの化学物質の性質及びモデル開発に使用された方法に応じて異なり、新規化学物質の予測の信頼性のモデルユーザーによる判定を支援する (North American Free Trade Agreement NAFTA. 2011)。</p>
<b>Bioavailability</b> 生物学的利用能	<p>体循環に到達する、又は生理活性部位で利用できる投与量の割合。通常、物質の生物学的利用能は親化合物に関連するが、その代謝産物と関連する可能性もある。単一の化学形態のみを考慮する。生物学的利用能及び吸収は同じではないことに注意されたい。たとえば、経口吸収 (すなわち、腸壁及び門脈循環に存在) と生物学的利用能 (すなわち、全身の血液内及び組織内) との相違は腸壁代謝又は腸管腔に戻る排出輸送又は肝臓内の全身循環以前の代謝、その他の要因による化学物質の化学分解から生じうる (Barton et al., 2006)。</p>

<sup>9</sup> 適用領域に関して入手した全ての定義は QSAR に適用するが、この用語は現在の *in vitro* 方法の多く及びオミックスにも使用できる。したがって、将来 AOP に適した定義を開発する必要がある。

用語	用語説明
	<p>毒性成分（親化合物又は代謝産物）の生物学的利用能は、外部無毒性量からの内部値の誘導のためのヒトのリスク評価において重大な意味を持つパラメータである（高から低用量への外挿、パスウェイの外挿）。経口投与による肝臓の影響には、十分な経口吸収がある。しかし、進入路以外でのそれぞれの影響に関しては、これは、吸収ではなく、一般にリスク評価での追加使用のための信頼性のより高いパラメータである生物学的利用能である（OECD, 2010）。</p> <p>リスク評価の目的において、全身的に利用可能な化学物質質量を知ることが不可欠である。浸透（皮膚バリアを通過して、生きている表皮から吸収）量は、生物が利用可能と考えなければならない（Steiling et al., 2001）。</p>
<p>Biochemical pathway 生化学パスウェイ</p>	<p>生きている生物における特定の生理的イベントに関連する、一般に酵素に触媒される一連の反応（Council of Canadian Academies, 2012）。</p>
<p>Bioinformatics バイオインフォマティクス</p>	<p>ライフサイエンスで生成された多様かつ複雑なデータを統合し、それを理解できるコンテキストに組織化するための情報科学の使用（Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011）。</p> <p>器官及び組織における継続的な摂動（perturbation）の標的特定及び影響に関連するハイスループットスクリーニング及びゲノムアッセイからの複雑な多変量データの解釈（Andersen et al., 2010）。</p>
<p>Biomarker バイオマーカー</p>	<p>ストレスに対するばく露又は結果としての影響の推定に使用できる生物体における生化学的、生理的、又は組織学的変化又は異常（Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011）。</p> <p>バイオマーカーの特徴の 1 つは、生理学的及び病理学的プロセスの指標又は治療的介入に対する薬理的反応の指標として、客観的に測定及び評価できることである（Jain, 2010）。</p> <p>生物システム又はサンプルにおけるイベント又は状態を伝達し、ばく露、影響又は感受性を測定する指標</p> <p>注：このような指標は生物体内の測定可能な化学的、生化学的、生理的、行動性の、又はその他の変化である可能性がある（Nordberg et al., 2004）。</p> <p>環境化学物質へのばく露又は環境化学物質の毒性影響に関連する生物学的応答の変化（分子応答から細胞応答及び生理的応答までの範囲）（Huggett et al., 1992）。</p>
<p>Cellular response</p>	<p>化学物質の結合が対応する受容体にシグナルを出し、最終的にその挙動を変化させる細胞内のイベ</p>

用語	用語説明
細胞性応答	ントを誘導する。これらの細胞内イベントの性質は受容体のタイプに応じて異なる。また、同じ化学的なシグナルは異なる細胞型において異なる応答を誘発できる ( <a href="http://global.britannica.com/EBchecked/topic/101396/cell/37445/Cellular-response">http://global.britannica.com/EBchecked/topic/101396/cell/37445/Cellular-response</a> )。
Chemical category ケミカルカテゴリー	物理化学的及びヒトの健康及び／又は環境毒性学的特性及び／又は環境運命特性が類似する、あるいは構造的類似性 (又はその他の類似の特徴) の結果として規則的パターンを取る可能性のある化学物質グループ (OECD, 2007)
Computational toxicology 計算毒性学	<p>毒性学分野の予測力を高めるためにモデリング及び計算科学により分子生物学及び化学における進歩を融合させている研究領域 (Kavlock et al., 2008)。</p> <p>データ要件の (環境保護庁の) 政府機関の優先順位付け及び化学物質のリスク評価を向上させるための分子生物学による現代のコンピュータ処理及び情報技術の統合 (U.S. EPA, 2003)。</p> <p>化学、生物学、薬理学、及び毒性学にまたがる学問分野。これは研究活動の比較的新しい領域であり、学界及び産業における異なる分野からの科学者の注目に値する。毒性影響を予測する正確なモデルの開発はこれら全ての学問分野を含む協同の取り組みを通してのみ達成できる (Nigsch et al., 2009)。</p>
Effectopedia エフェクトペディア	<p>Effectopedia は知識集約型の協同的な公開ツールであり、百科事典的な様式で AOP を記述する手段を提供する。Effectopedia は、化学物質と生物システムとの分子相互作用並びに分子効果がどのように多くの生物学的な組織レベルでの有害影響を引き起こすのかを実証する生物学的応答モデルを記述する、同じ AOP に取組む異なる経歴を持つ科学者を支援するようにデザインされている (Veith, personal communication)。</p> <p>Effectopedia は、知識の集約に使用されるグラフィカルなパスウェイツールであり、AOP を記述する方法を提供する。これはオープンソースの wiki ベースの技術であり、ユーザー向け及び寄与者向けの 2 つの主要なインターフェースを有する。ユーザー向けインターフェースでは、二次元の 2D リレーショナル様式で n 次元 AOP の閲覧が可能になる。寄与者向けインターフェースは(1)AOP の構築、(2)内容の編集、(3)追跡記録の設定、(4)フリージング開発 (freezing development)、及び(5)ソーシャルネットワークを介した討論への参加のためのツールを提供する (Schultz, personal communication)。</p>
Endpoint エンドポイント	<p>化学的方法 (<i>in chemico</i>)、<i>in vitro</i> アッセイ又は <i>in vivo</i> アッセイに由来する記録された観察 (ENV/JM/MONO(2011)8)。</p> <p>化学的又は生物学的特性の測定値。化学物質の規制における評価では多数のエンドポイントが使用</p>

用語	用語説明
	<p>される。これらには、疎水性、求電子性、致死性、発癌性、免疫学的応答、臓器への影響、発生・生殖への影響などがある。QSAR 解析では、個々の毒性関連エンドポイントに関するモデルを開発することが重要である (North American Free Trade Agreement NAFTA, 2011)。</p>
<p><b>Key Events</b> 重要なイベント</p>	<p>重要なイベントは中間のイベント (分子開始イベントと到達アウトカムの間のイベント) であり、これは到達アウトカムに毒性学的に関連し、実験的に定量化できる (Schultz. personal communication)。</p> <p>重要なイベントは、パスウェイをさらに進んだ追加イベントであり、有害アウトカムを引き起こし、有害イベントと実験的又は毒性学的に関連している (ENV/JM/MONO(2011)8)。</p> <p>重要なイベントは作用機序の必要な要素である、又は当該要素の生物学的マーカーである経験的に観察可能な前触れ段階である (米国 EPA, 2005; Boobis et al., 2008)。</p> <p>重要なイベントは、それ自体が作用機序の必要な要素である、あるいは当該要素の生物学を基盤としたマーカーである経験的に観察可能な前触れ段階である (OECD, 2008)</p>
<p><b>Levels of biological organization</b> 生物学的組織のレベル</p>	<p>細胞小器官、細胞、組織／器官、及び組織 (必要な場合) の集団 (OECD 2011, Schultz. 2010)。</p> <p>原子、分子、細胞、組織、器官、器官系、生物体 (個体)、集団、共同体、生態系、生物圏 (用語(AOP)の図 1 参照) (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。</p>
<p><b>Mechanism of action</b> 作用メカニズム</p>	<p>化学物質の有効用量の吸収から標的器官における特定の生物学的応答の生成までを導く一連のイベントを意味する。化学物質のメカニズムを理解するには、特定の毒性エンドポイントに繋がる段階間及び関連の生物学的標的における化学物質の有効用量に繋がる段階間の因果関係及び時間的關係を正しく認識する必要がある (Schultz, 2010)。</p> <p>毒性の作用メカニズムは、癌又はその他の健康エンドポイントの誘導における重要なイベントの詳細な分子的記述である。作用メカニズムは、作用機序が意味するよりも詳細な理解及びイベントの記述を表す (North American Free Trade Agreement NAFTA, 2011)。</p> <p>MOA の基礎をなす毒性アウトカムに繋がる一連のイベントの各すべての段階の完全かつ詳細な理解 (ECETOC, 2007)。</p>
<p><b>Metabolomics</b> メタボロミクス</p>	<p>代謝に関連する化学的プロセスの研究。メタボロミクスは転写—翻訳パラダイムと関連しないこと</p>

用語	用語説明
	<p>から<sup>10</sup>、トランスクリプトミクス及びプロテオミクスと異なる (Schultz, personal communication)。</p> <p>メタボロミクスは、血漿又はホモジネートの質量分析又は核磁気共鳴分析から導き出した組織又は器官の内因性代謝産物プロファイルを扱う。代謝プロファイリングでは組織の生理的状態の即時の像が得られる (OECD, 2008)。</p> <p>低分子代謝産物の網羅的解析、及び一般に核磁気共鳴や質量分析によるそれらの相対的存在量 (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。</p> <p>生物学的プロセスの生成物の研究。当該生成物の栄養、ストレス、疾患状態などに対する反応の変化 (National Research Council US., 2007)。</p> <p>関与する代謝プロセスの決定、当該物質へのばく露に起因する中間の代謝プロセスにおける破壊の評価、又は、変化の原因であるゲノム部分の決定のための、特定の物質へのばく露に続く内在性代謝産物レベルにおける細胞、組織、又は生体液の評価 (Nordberg et al., 2004)。</p>
<p>Mode of action 作用機序</p>	<p>MOA の定義はその適用の経験に伴い経時的に進化している。MOA は現在 WHO により「ロバストな実験的観察及びメカニズムデータにより裏付けられる、観察された影響に繋がる生物学的に妥当と思われる一連の重要なイベント。作用機序は、論理的枠組みにおいて重要な細胞学的かつ生化学的なイベント (いずれも測定可能で観察された影響に必要) を記述するもの」と定義されている。世界保健機関(WHO) (2009) 環境保健クライテリア(EHC)240：食品における化学物質のリスク評価に関する原則及び方法 (Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food) WHO、ジュネーブ (定義より)<sup>11</sup>。</p>
<p>Molecular Initiating Event 分子開始イベント</p>	<p>パスウェイを開始する生物体内の化学的 - 生物学的相互作用の開始点 (ENV/JM/MONO(2011)8)。</p> <p>化学物質と特定の生体分子との直接的相互作用 (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。</p> <p>生物システムにおいて化学的に誘導される分子レベルの摂動 (perturbation) (Schultz, personal communication)。</p> <p>特定の有害アウトカムを引き起こす分子標的での化学相互作用 (Schultz, personal communication)。</p>

<sup>10</sup> 他に、トランスクリプトーム、プロテオーム、及びメタボロームをそれぞれ構成する転写物 (約 100,000)、タンパク質 (約 1,000,000) 及び内在性代謝産物 (約 2,400) の推定数を観察により明らかにすることも含まれる。この数の多さから AOP の発見及び開発におけるこれら技術の使用の課題が明確になる。

<sup>11</sup> [http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240\\_index.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_index.htm)

用語	用語説明
	<p>化学物質の生物学的標的との影響力の大きな相互作用 (DNA 結合、タンパク質酸化、又は受容体／リガンド相互作用) (Schultz, personal communication)。</p>
<p>Molecular screening 分子スクリーニング</p>	<p>カテゴリー解析に生化学的かつ細胞性のゲノム法を適用する目的で、分子スクリーニングは迅速なスクリーニング方法とトキシコゲノミクスを組み合わせる。毒性の分子スクリーニングの前提は1つの型の細胞標的との相互作用により導かれ、懸念される適切な標的を特定しなければならず、懸念される化学物質との相互作用の可能性の評価には適切なアッセイが必要である (OECD, 2008)。</p>
<p>Non-apical endpoint 最終的ではないエンドポイント</p>	<p>代替、亜生物体レベル、<i>in vitro</i> 反応、バイオマーカー、QSAR、ゲノミクス (Villeneuve and Garcia-Reyero, 2011)。</p> <p>到達エンドポイントのものより下位の生物学的な組織レベルの中間のイベント又は段階 (Schultz, personal communication)。</p>
<p>Pathway perturbation パスウェイの摂動</p>	<p>有害な健康への影響が生じるかもしれない程度まで正常な生物学的機能を障害しうる環境化学物質又はその代謝産物による毒性パスウェイの重大な変化 (Krewski et al., 2011)。</p> <p>薬理的又は毒性学的スクリーニング (Pharmacological or toxicological Screening) 薬理的又は毒性学的スクリーニングは、一連の化合物を薬理学的特性及び毒性学的特性で分類し、用量-効果及び用量-反応関係を構築するために特定した一連の手順で構成される (Duffus et al., 2007)。</p>
<p>Proteomics プロテオミクス</p>	<p>プロテオミクスはゲノムにコードされるタンパク質の細胞及び組織全域にわたる発現を扱う。プロテオミクスはオミクス研究におけるトランスクリプトミクス後の次の段階である。特定のゲノムは多かれ少なかれ一定であるが、産生されるタンパク質は細胞型によっても、あるいは同じ細胞型であっても異なることから、プロテオミクスはゲノミクスよりも複雑である (OECD, 2008)。</p> <p>プロテオミクスはタンパク質の存在を確認し、定量化する。Merrick 及び Bruno は、健康、毒性又は疾患の間を区別する発現したタンパク質の明確なセットを「毒性サイン (toxicity signature)」と名付けた (Merrick and Bruno, 2004)。</p> <p>サンプルにおけるタンパク質の網羅的解析及びその相対的存在量又は修飾 (Pharmacology Study Guide, 2007)。</p> <p>タンパク質の集合であるプロテオームの研究。タンパク質は遺伝子にコードされた機能を実施するものである (National Research Council US., 2007)。</p>
<p>Rapid screening methods</p>	<p>迅速なスクリーニング方法には分子特性又は <i>in vitro</i> 反応を評価する技術が含まれる。これは単純な</p>

用語	用語説明
迅速なスクリーニング方法	構造活性解析から、ハイスループットの化学的 ( <i>in chemico</i> ) 及び細胞アッセイ、中レベルのスループットの <i>in vitro</i> 及び <i>ex vivo</i> アッセイに及ぶ (OECD, 2008)。
Response matrix 反応マトリックス	<p>反応マトリックスは対象とする有害影響と MIE との間にある中間のイベントを集めたものである (Schultz, personal communication)。</p> <p><b>作用部位 (Site of action)</b></p> <p>作用部位は化学物質と相互作用する生物学的分子である、あるいは、受容体のリガンド結合領域など、対象とする巨大分子上のより特異的な部位を指す。作用部位はまた、分子開始イベントが発生する特定の細胞又は組織型の関連において見られる (Schultz, personal communication)。</p> <p><b>起源からアウトカムまでのパスウェイ (Source to Outcome Pathway)</b></p> <p>起源からアウトカムまでのパスウェイは用語(AOP)の図 1 のように定義できる。それ自体が、環境汚染から共同体レベルの影響までの化学物質影響の完全な理解に関連する。これには AOP 概念が組み込まれており、したがって毒性パスウェイ及び MoA が組み込まれる。</p> <p>環境への排出から始まり有害アウトカムで終わる測定可能なイベントの連続体又はカスケード (米国 EPA, 2005)。</p>
Structural alerts 構造アラート	構造アラートは、分子に存在する場合に、化合物が特定の分類に入れられることを示す原子ベースのフラグメントである (Schultz, 2010)。
Systems biology システムバイオロジー	<p>多くの異なった相互作用するコンポーネントの統合システムとして複雑な生物学的プロセスの基礎となるメカニズムの研究。</p> <p>注：これには(1)大規模な実験データセットの収集 (ハイスループット技術、及び/又は、還元論的な分子生物学及び生化学の文献のマイニングによる)、(2)このデータセットの少なくともいくつかの有意な側面を説明できる可能性がある数学的モデルの提唱、(3)数値的予測を得るための数学的方程式の正確なコンピューターによる解決、及び(4)数値シミュレーションと実験的データの比較によるモデルの品質の評価が含まれる (Duffus et al., 2007)。</p> <p>システムバイオロジーは動的に (dynamic) 相互作用するネットワークとして定義される。これには多様な分析プラットフォームのみならず、バイオインフォマティクス、データの統合、モデリングの</p>

用語	用語説明
	<p>使用が必要である (Jain, 2010)。</p> <p>生物システムの要素間の生物学的情報の関連及びフローに関する研究であり、これらのシステムの出現した特性を理解し、予測することを目的とする (Hood and Perlmutter, 2004)。</p>
<p>Toxicity Pathway 毒性パスウェイ</p>	<p>毒性パスウェイは用語 (AOP) の図 1 のように定義できる。それ自体、分子開始イベントから細胞影響までの正常な生化学的なパスウェイの摂動 (perturbation) に関連する。これは MoA 及び AOP の概念の中心にあるが、最終的な影響と直接的に関連しない。</p> <p>十分な摂動 (perturbation) がある場合、結果として有害健康影響が予測される細胞性応答のパスウェイは毒性パスウェイと呼ばれる (NRC, 2007)。</p> <p>毒性物質が標的臓器に到達後、細胞応答をもたらす分子開始イベントを引き起す。これは毒性パスウェイと呼ばれている (Watanabe et al., 2011)。</p>
<p>Toxicogenetics 毒性遺伝学</p>	<p>個々の生物体に対する潜在的な毒性物質の影響に対する遺伝因子の影響の研究 (Duffus et al., 2007)。</p>
<p>Toxicogenomics トキシコゲノミクス</p>	<p>トキシコゲノミクスは従来の毒性学、バイオインフォマティクス、ゲノミクスの統合であり有害物質に対するゲノム応答の研究と定義される (OECD, 2008)。</p> <p>トキシコゲノミクスは 3 つの主要なオミックス (-omics) 技術、すなわち、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスを使用する (U.S. EPA, 2005)。</p> <p>トキシコゲノミクスはゲノム技術 (例として、遺伝学、ゲノム配列解析、遺伝子発現プロファイリング、プロテオミクス、メタボロミクス、及び関連するアプローチなど) の応用として定義され、ヒトの健康及び環境に対する環境化学物質及び医薬品の有害影響を研究する。トキシコゲノミクスは毒性学を情報が濃いゲノム技術と組み合わせて、遺伝子、タンパク質、及び代謝産物の発現パターンの毒物特異的な変化を、細胞、組織、及び個体の表現型応答と統合する。トキシコゲノミクスは遺伝子環境の相互作用及び摂動に対する生物学的パスウェイ及びネットワーク応答への洞察を与える。トキシコゲノミクスでは、毒性ばく露評価 (toxicity exposure assessment) 又はヒトの健康に対する影響の予測に現在使用されている情報よりも判別性があり、予測ができ、更には感度の高い情報が得られる可能性がある (NRC, 2007)。</p> <p>生物の遺伝的な構造が毒性物質への応答にどのように影響するのかを決定するために毒性学とゲノミクスを組み合わせた科学の下位分野 (subdiscipline) (Duffus et al., 2007)。</p>
<p>Transcriptomics トランスクリプトミク</p>	<p>トランスクリプトミクスは、mRNA 量を推定可能な DNA マイクロアレイ及びその他のハイスループ</p>

用語	用語説明
ス	<p>ット技術を用いて mRNA 発現をゲノムワイドな規模で扱う (米国 EPA, 2005)。</p> <p>トランスクリプトミクス研究は、mRNA 量を推定可能な DNA マイクロアレイ及びその他のハイスループット技術を用いて規定の期間、組織又はその他の細胞集団の mRNA 発現レベルを検討する (National Research Council US, 2007)。</p> <p>トランスクリプトミクス (又は遺伝子発現プロファイリング) は mRNA の研究、すなわち遺伝子が活性 (休眠又はサイレントと反対) であることを示す遺伝子とタンパク質間の中間段階である (National Research Council US, 2007)。</p> <p>トランスクリプトミクス (発現プロファイリングとも呼ばれる) では DNA マイクロアレイ (市販又は特別仕様のアレイ) を使用し、逆転写酵素を用いて RNA の DNA コピーを作成する。発現プロファイリングでは、遺伝子プロファイルは遺伝子発現サインにクラスター化される。この理論的根拠は、当該サインが伝統的テストガイドラインからのアウトカム (病理組織など) よりも感度がよく正確な方法であることである (Merrick and Bruno, 2004)。</p>