

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
I. (Q)SAR 等による評価に関する調査.....	I-1
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. グループ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 α, β 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ーゼーション.....	IV-19
4.3. Tier 2: BMDL に基づいたハザードキャラクターゼーション.....	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
付属資料 V.-1 付属資料 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
- 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¹) が、農薬、医薬品²、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)、MIE³ (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。

¹ 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

² 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

³ 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収載のための評価(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 IATA⁴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、代謝物に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（LD₅₀）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

⁴ 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