

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)

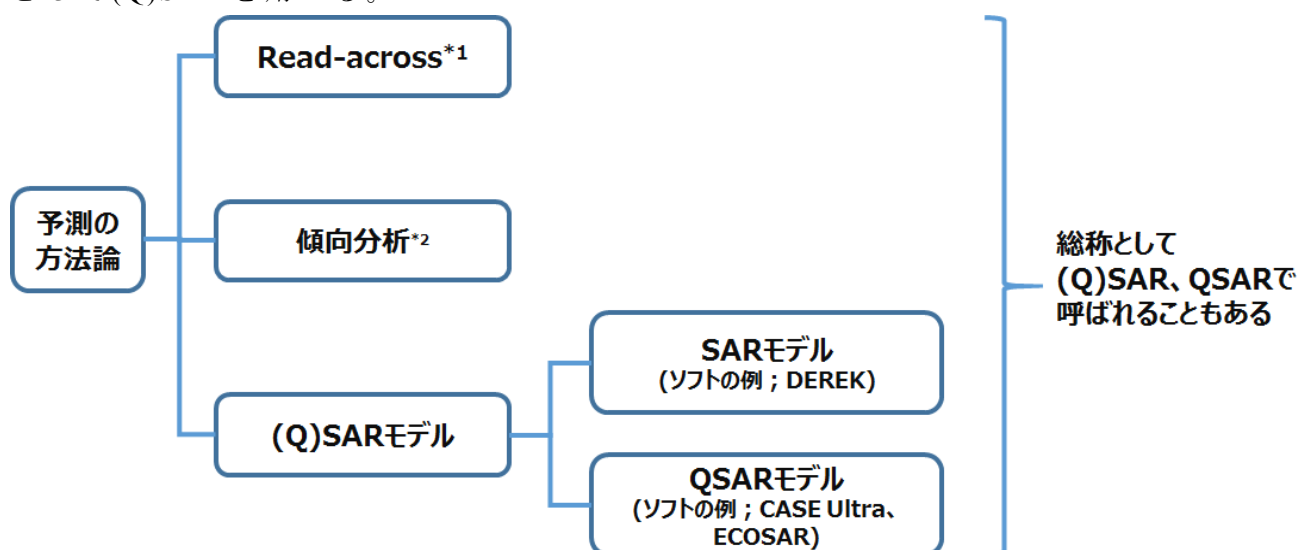
OECD (2007) GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION OF (QUANTITATIVE) STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS [(Q)SAR] MODELS. (目次、前書き (ガイダンスの概要含む) の和訳を作成)

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する

*2 : 通常、カテゴリーアプローチで使用方法

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¹と Source 物質²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)。

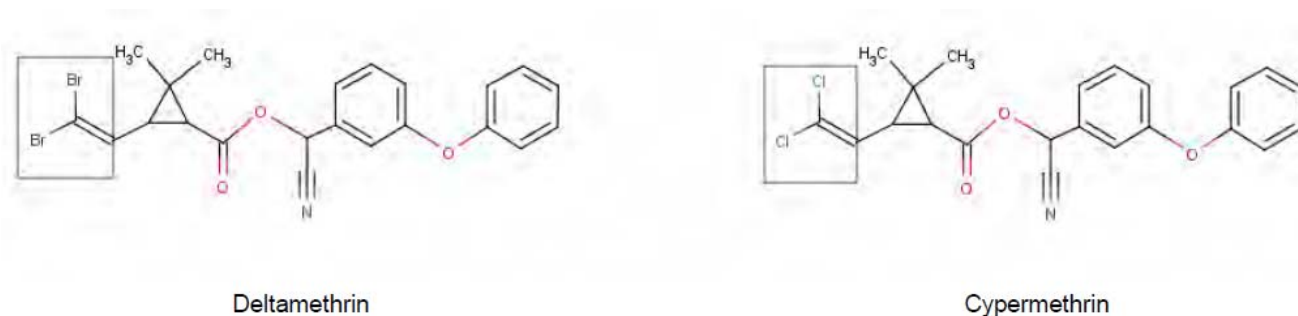


図 I.-2 構造アナログの例 (NAFTA, 2012 より抜粋)

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)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ 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 Patyway) <p>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</p> |
|---|

¹ 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。

² 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) (UVCBs³⁾)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]
PHYSICAL-CHEMICAL DATA					
Melting Point					
Boiling Point					
Density					
Vapour Pressure					
Partition Coefficient (logKow)					
Water Solubility					

³ “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⁴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

⁴ 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⁵」の訳を記載

⁵ 構造活性相関に関する用語集 ; 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⁶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 QMRF⁷及び QPRF⁸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 ⁷

1. QSARを特定するための情報 (QSAR identifier)
ソフトの名称やバージョン情報等
2. 一般的な情報 (General information)
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
3. エンドポイントの定義 (OECD原則1)
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
4. 曖昧さのないアルゴリズム (OECD原則2)
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
5. 適用範囲の定義 (OECD原則3)
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
6. 適合度及び頑健性の評価 (OECD原則4)
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
7. 予測性 (OECD原則4)
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

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

⁷ QMRF version1.2 : https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/laboratories-research/predictive_toxicology/qsar_tools/qrf/QMRF_version_1.2.pdf

⁸ QPRF version 1.1 : 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 ⁸

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。

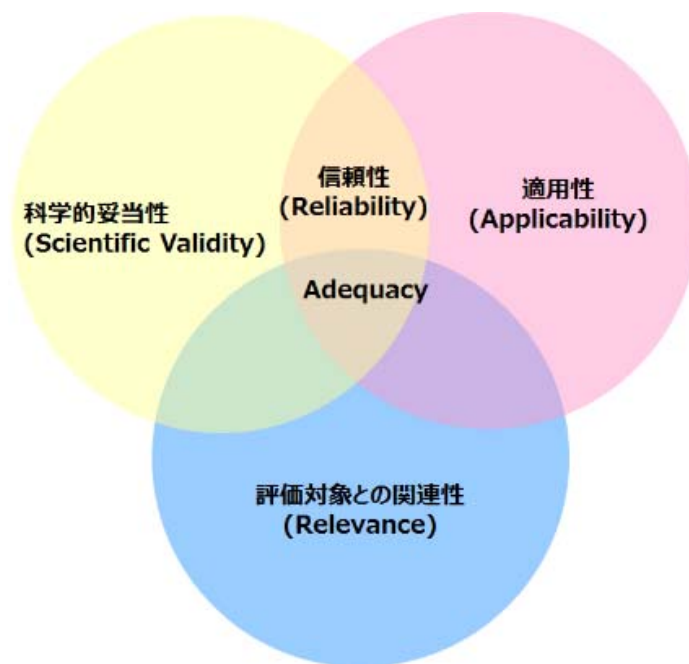


図 I.-3 (Q)SAR 予測の妥当性を評価する考え

(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。

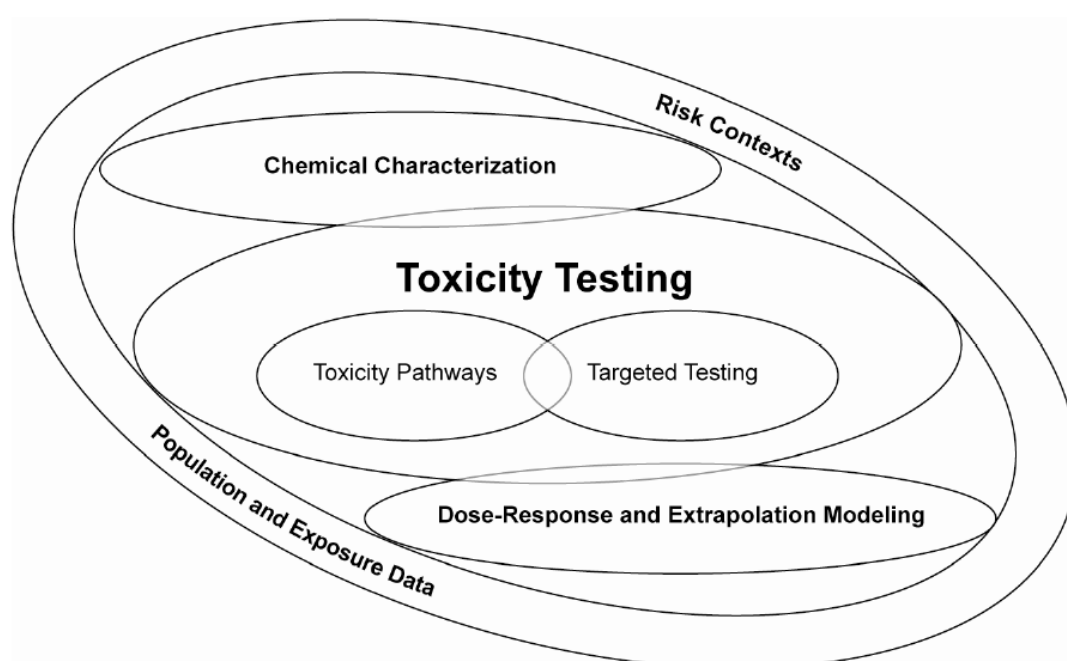


FIGURE S-1 The committee's vision for toxicity testing is a process that includes chemical characterization, toxicity testing, and dose-response and extrapolation modeling.

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⁹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

⁹ <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¹⁰⁾』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く (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ドンス文書¹¹⁾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、AOPwiki¹¹⁾ に公表されている、2016 年 3 月 20 日時点で 120 を超える。

¹⁰⁾ “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).”

¹¹⁾ https://aopkb.org/aopwiki/index.php/Main_Page

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, <i>p53</i> , 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、以下の要素を取り入れる必要がある(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-(chloromethyl) 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。

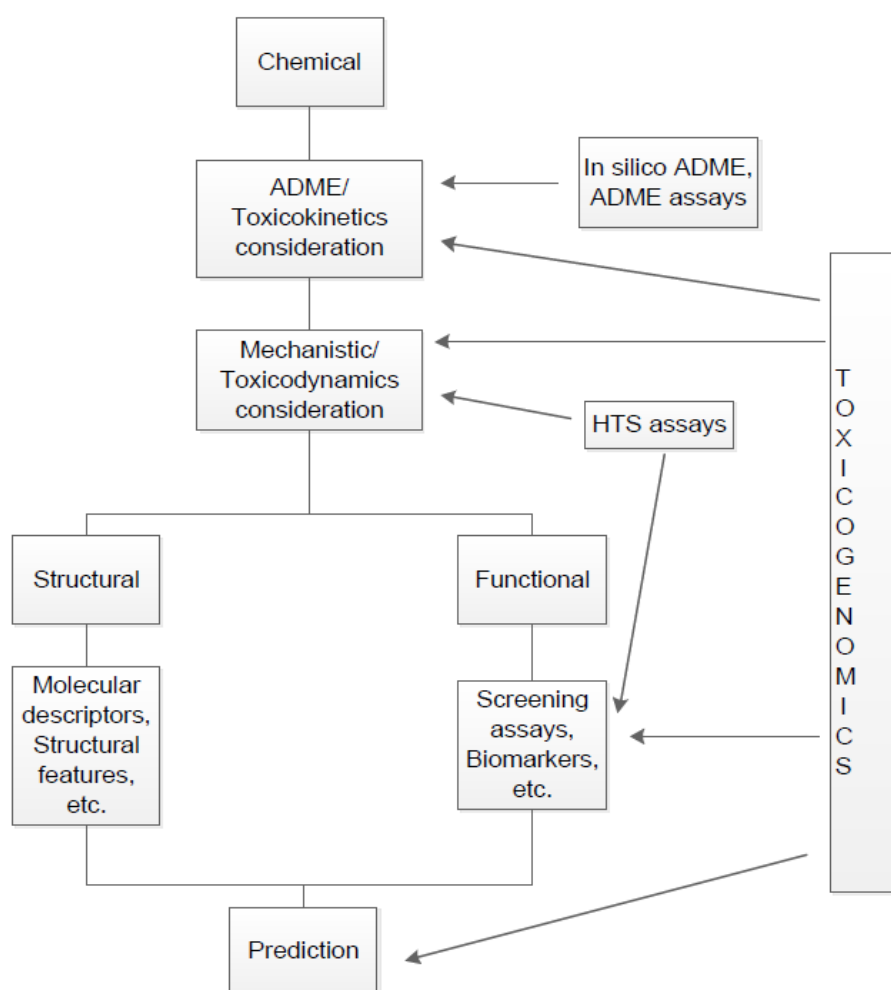


図 I.-6 メカニズムに基づく(Q)SAR の要素

- ・ 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、実地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。

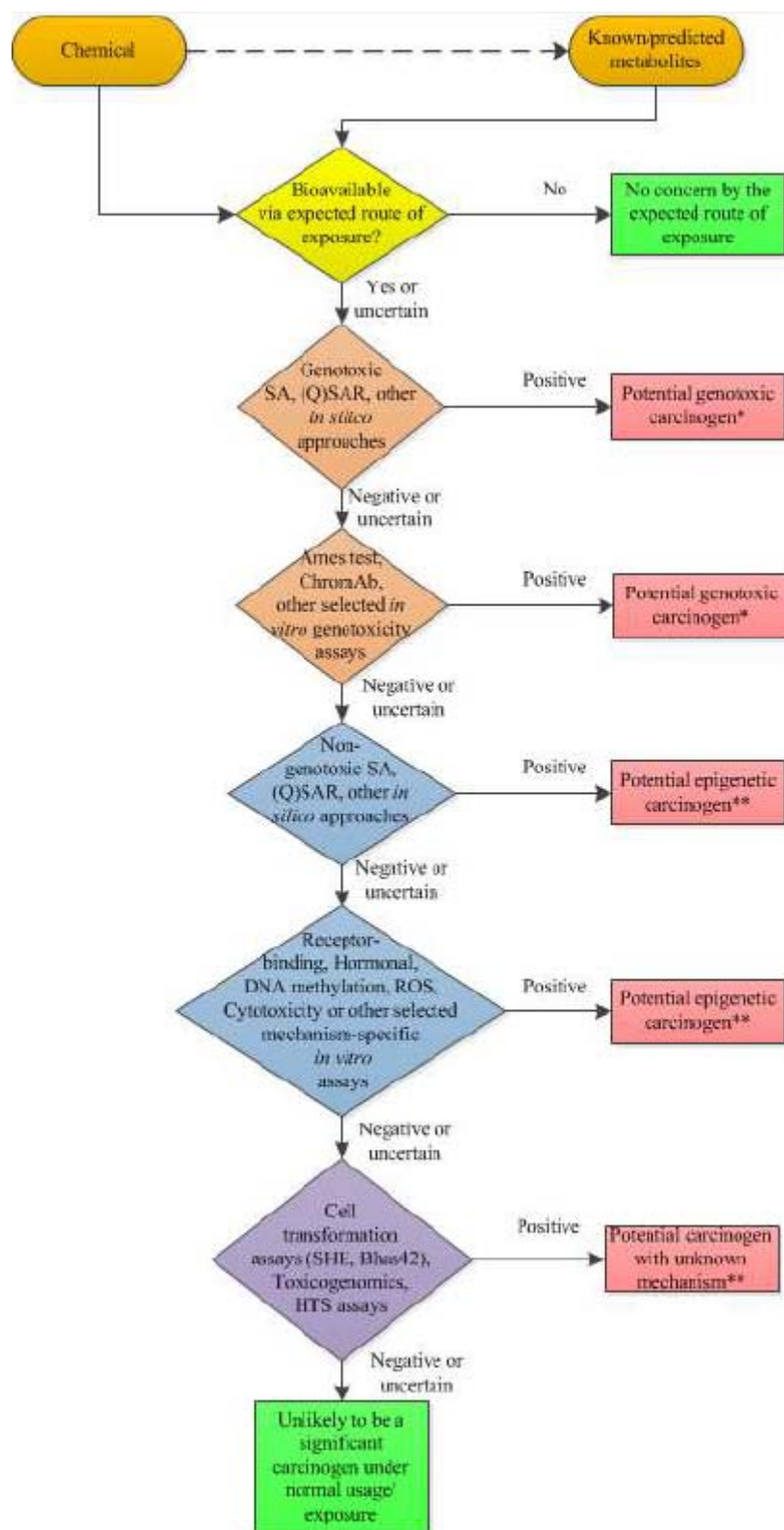


図 I.-7 統合した *in silico* 及び *in vitro* によるアプローチを用いた発がん性のスクリーニング

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)

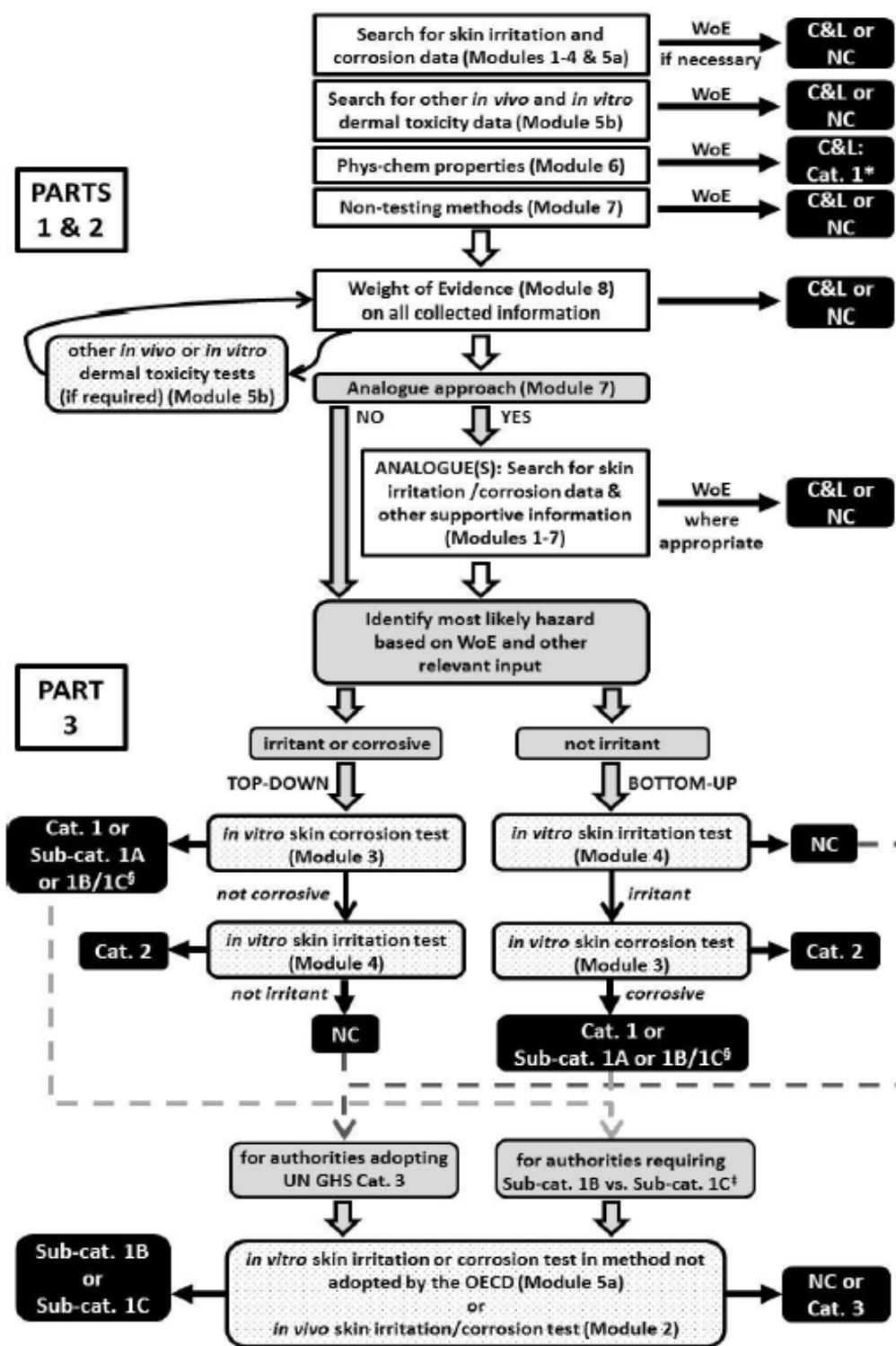


図 I.-9 皮膚腐食性/刺激性の IATA (OECD (2014a) より抜粋)

*: 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って、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¹²。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¹²。

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

¹² <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¹³)

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。

¹³ 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)¹⁴」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。

¹⁴ 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¹⁵。

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)。

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

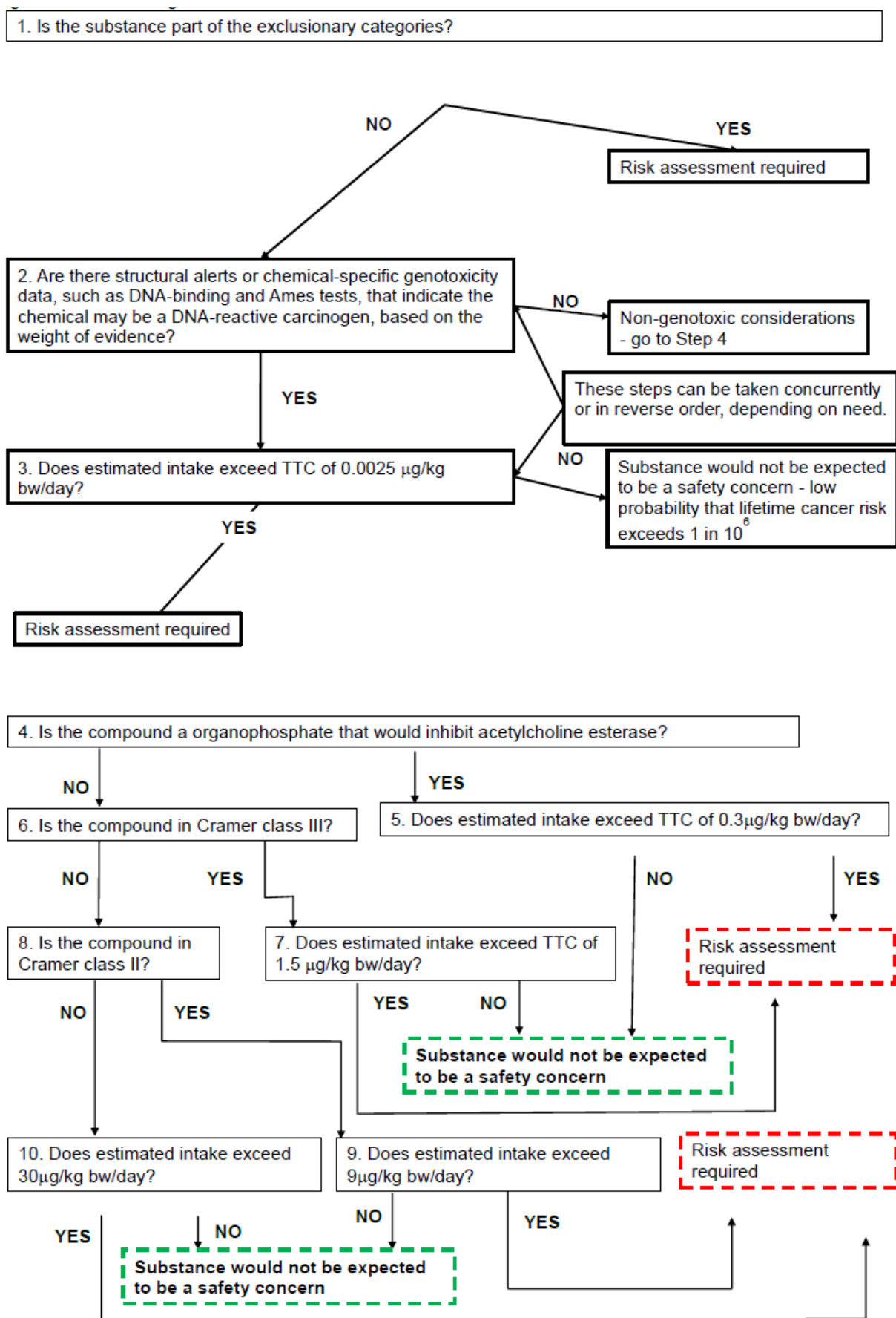


図 I.-10 改訂した TTC 決定木の図 (案) (WHO/EFSA (2015) の Figure 1 より抜粋)

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)。

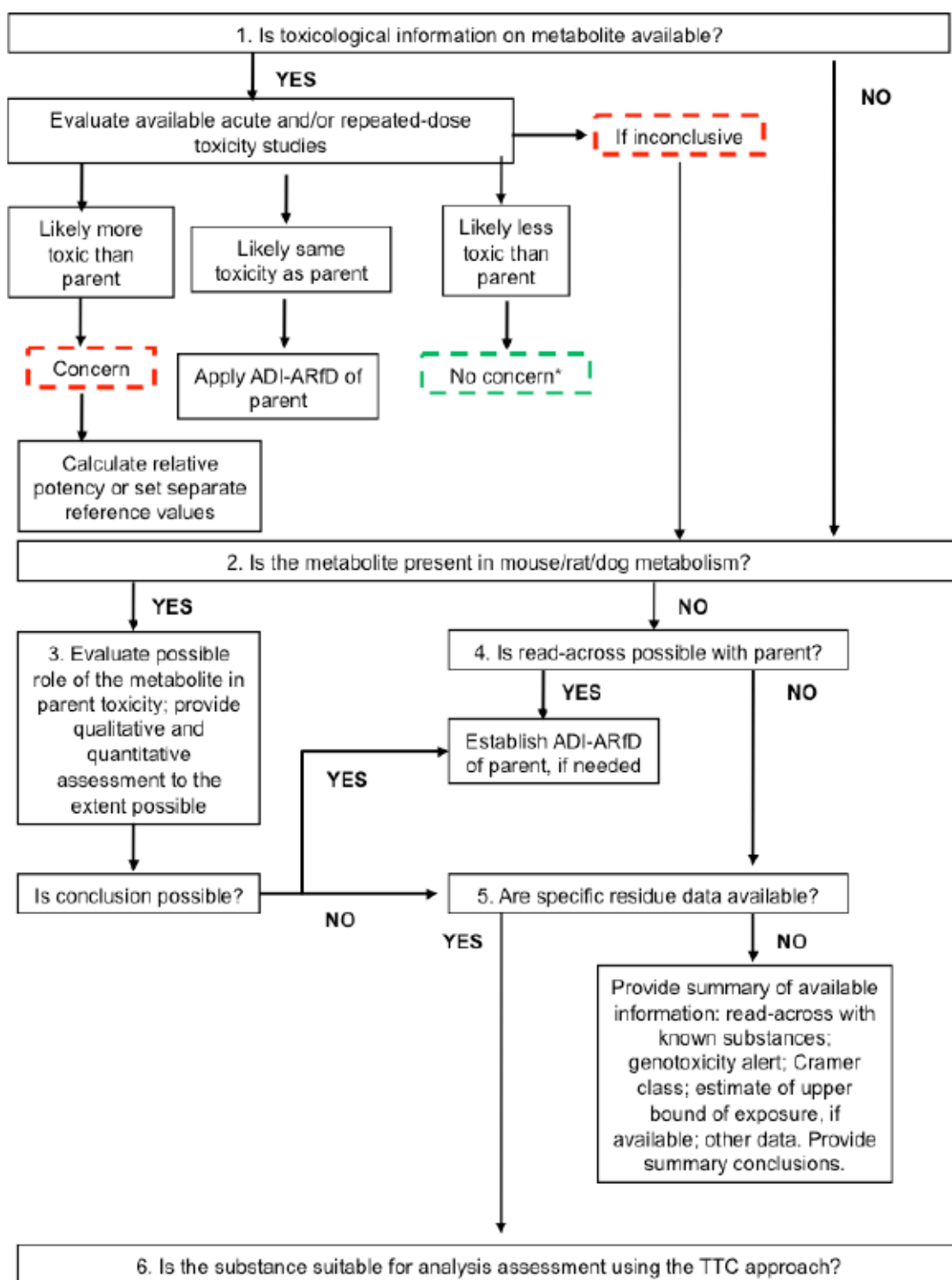
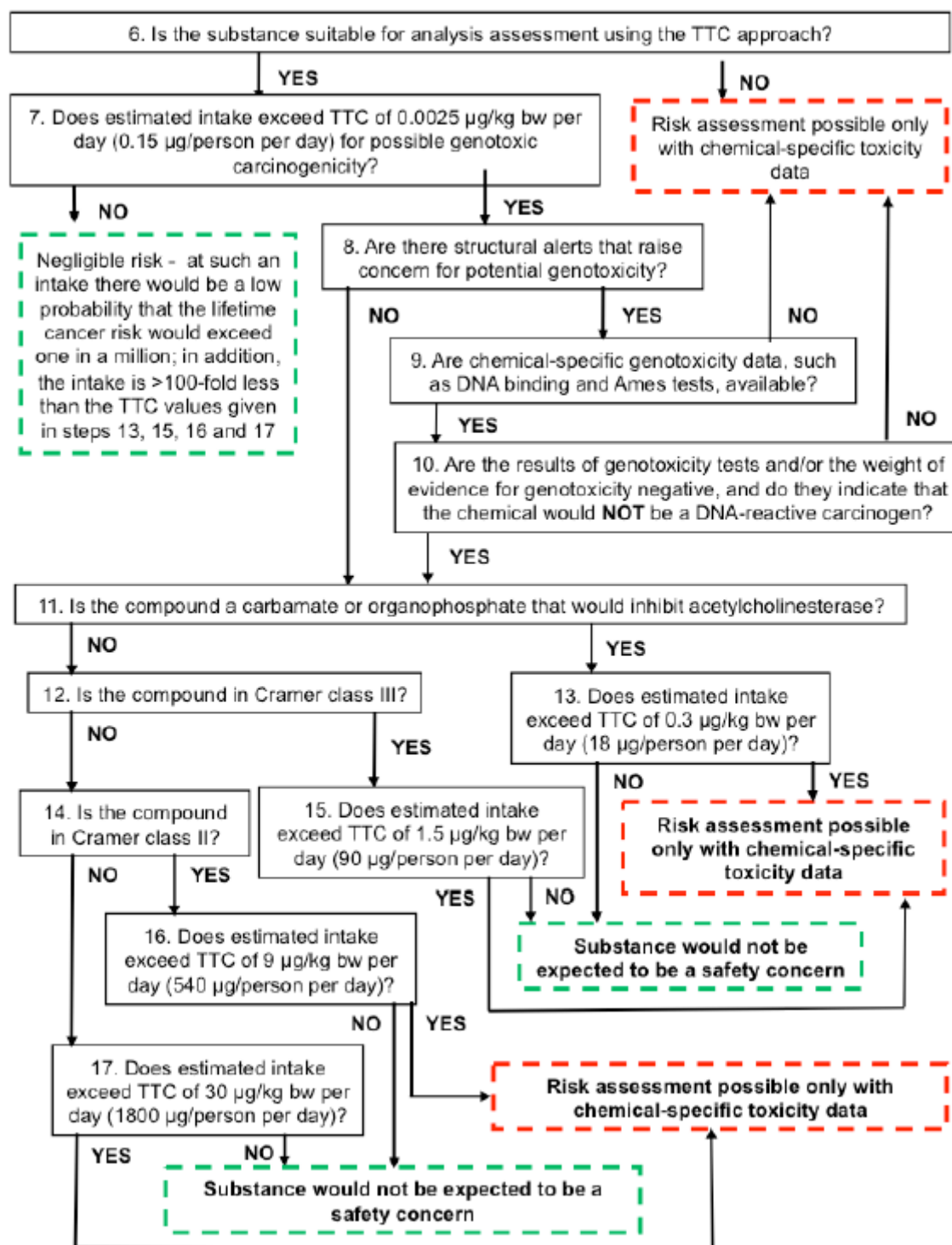


図 I.-11 農薬代謝物/分解物の評価スキーム (WHO (2015) より)



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：		■ QSAR ■ read-across □ オミックス □ AOP/MoA □ 確率論的評価 □ <i>in vitro</i> □ 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； ● OSIRIS, providing data and models, used within the intelligent testing strategy under development within OSIRIS ● CASCADE, on models for endocrine disruptors ● CHEMOMENTUM, providing data and models, used to check automatic QSAR models under development within CHEMOMENTUM ● CHEMPREDICT, providing data, used to develop models based on SMILES and InChI		
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?)			
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。			
具体的成果の概要			
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。			
成果に関する主要論文、報告書			
成果要約； http://www.caesar-project.eu/index.php?page=results オンラインモデル； http://www.vega-qsar.eu/index.php 濃縮性の論文； ● <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) ● 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. 皮膚感作性の論文； ● <u>Global QSAR models of skin sensitisers 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) 変異原性の論文； ● <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) 発がん性の論文；			

• <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) 発達毒性の論文； • <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)
参照文献、サイト等
http://www.caesar-project.eu/

4.2. PSTISAR (欧州)

利用している新規評価法：		■ QSAR ■ カテゴリー評価 □ オミックス □ AOP/MoA □ 確率論的評価 □ <i>in vitro</i> □ IATA/ITS	
実施期間：	不明	予算：	不明
参加機関等：	JRC		
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?）			
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； a. 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。 b. 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 c. 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 d. 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 e. 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 f. 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			
成果に関する主要論文、報告書			
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			
参照文献、サイト等			
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指している。

利用している 新規評価法:	☒ QSAR ☒ カテゴリー評価 ☒ オミックス ☒ AOP/MoA ☐ 確率論的評価 ☒ <i>in vitro</i> ☒ 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?)	
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) 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))。 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。 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 (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) (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) (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)	

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:	☒ QSAR ☒ カテゴリー評価 ☒ オミックス ☒ AOP/MoA ☐ 確率論的評価 ☒ <i>in vitro</i> ☒ 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:	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。 • Federal Institute for Occupational Safety and Health, Germany • Istituto Superiore di Sanità, Italy • The Danish Environmental Protection Agency, Denmark また、以下ともコラボレーションしている。 • EURL-ECVAM • EU JRC • EU IHCP • Tox21 (US)
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?)	
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。 実質的に SEURAT-1 の後継プロジェクトに相当する。 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。	
具体的成果の概要	
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。	
今後の開発課題	
—	
成果に関する主要論文、報告書	
—	
参考文献、サイト等	
• http://science.leidenuniv.nl/index.php/research/projects/eu-toxrisk • www.eu-toxrisk.eu	

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¹⁶。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 Plan¹⁷」に基づき実施されている。

なお、CompTox では「Computational Toxicology Communities of Practice¹⁸」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) を構成するものを以下に示す。

4.5.1 ACToR: Aggregated Computational Toxicology Resource

ウェブ¹⁹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。

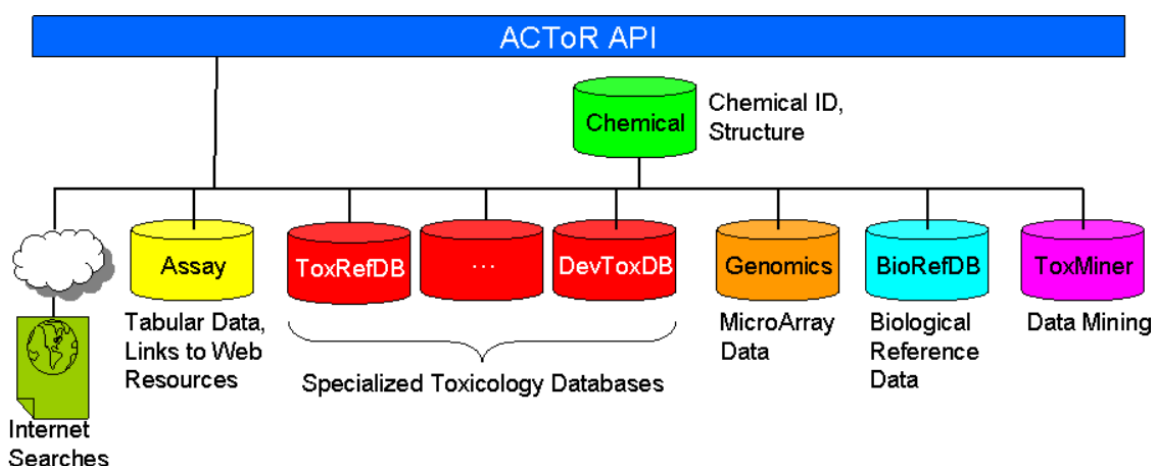
収載されている物質数は 500,000 超であり、公知の毒性データベース (1,000 を超える) がほぼ網羅されている。また、ToxCast、DSSTox のデータ、さらには、ばく露に係る情報も収載されている。

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

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

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

¹⁹ <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)」の情報も収載されている。

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²⁰。

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す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

²⁰ http://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²¹。

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

従来の動物試験データと 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かか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、従来の動物試験に依存し

²¹ <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 α , FXR, GR, PPAR γ , PPAR δ , TR 及び VDR) 及びストレス応答パスウェイ (p53, NF- κ 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²²。

²² <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)

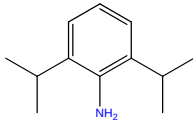
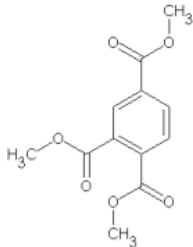
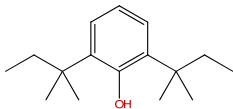
US EPA OPPとカナダ保健省のPMRAは、将来的な農薬評価の中心にIATAを据えることを念頭に、「21st Century Toxicology: Integrated Approaches to Testing and Assessment」のプロジェクトを実施している。具体的には、*in vitro*の生化学・細胞分析の結果にもとづく化学物質の分類や計算に基づく予測、ばく露情報等の情報を活用して、AOPも取り入れつつ、試験に関する要件を特定・評価することを目指している。そのひとつのアプローチとして、このプロジェクトにおいて毒性評価のための計算ツールの網羅を実施しており、NAFTA (2012)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

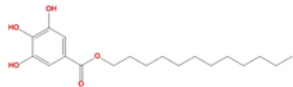
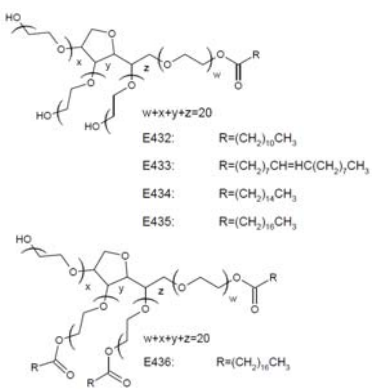
5. 各国における(Q)SAR等を活用した評価事例

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（LD₅₀）、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、既に取り組ま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 ¹	親化合物の加水分解生成物 	遺伝毒性	実験データなし ・ ToxTree (Mutagenicity*) : 陰性 ・ 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 ・ 構造類縁体 (Ames) からの read-across ※ : 陰性	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 ¹	親化合物 	遺伝毒性	・ Ames; Equiv. 染色体異常; 陽性 、MLA; 陽性 ・ <i>in vivo</i> 小核(赤血球); 陰性、 <i>in vivo</i> UDS; 陰性 ・ TOPKAT (Mutagenicity /Carcinogenicity) : 陰性	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 ¹	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 ・ 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 ・ ToxTree (Mutagenicity /Carcinogenicity) : 陰性 ・ OECD Toolbox (DNA との反応性) : 陰性 ・ Oncologic (発がん) : 陰性	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
				いアラートと評価;付属資料 1-1 参照) <u>発がん性:</u> - <i>Carcinogenicity (genotoxic and nongenotoxic) by ISS</i>: アラートなし(陰性)		
6	香料	JECFA における安全性懸念の評価 (36 物質)	慢性毒性 (NOEL)	実験データなし 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)	判断: 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。 活用シーン: 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) 行政アクション: JECFA の安全性懸念の評価	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	実験データなし - もともと遺伝毒性の構造アラート (α,β-不飽和ケトン)がある ①既知見がないため - ISS Local Model (Ames) - 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 ⇒適用範囲外のため、追加試験を要求	判断①: (Q)SAR の結果で判断できない 活用シーン①: 追加試験要求根拠	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 ・抗菌作用の機序が共通 ・構造の違いに関する考察（半減期が延長する） ・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） ・毒性の POD が胃腸刺激である	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 ₅₀	—	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)	- げっ歯類の LD₅₀ 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。 - 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。 - 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)。 - 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	- 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。 - 公的ドメインでのモデルの入手性を増す必要がある。	—
反復投与毒性(経口)	2-3 のモデルしかない。 - 有償ツールとして TOPKAT、MolCode Toolbox (12 ヶ月以上の LOAEL の予測)がある。 - 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。	- TOPKAT と MolCode Toolbox の適用範囲の比較が必要。 [長期的課題] - 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。	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	- 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。 (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。 - 論文的なモデルは適用範囲が限定的である。 - CASE/MC4PC (MultiCASE)、MDL-QSAR、BioEpisteme、及び Leadscape 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。	- 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。 [長期的な課題] - 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。 - 急性及び慢性の apical な影響のモデルと組み合わせる。	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	・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。 ・多くのモデルが Ames 変異原性の予測。 ・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。 ・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。 ・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。	・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。 ・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。 ・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。 ・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。 ・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。 [長期的な課題] ・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。 ・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	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。 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。
発がん性	・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。		—

	JRC (2010) におけるコメント	課題(JRC (2010)より)	備考
	・ただい、発がん性の強さ (potency) を予測するモデルはない。 ・構造アラートの蓄積が有用と思われる (例 ; Ashby, Bailey, Kazius, Benigni-Bossa)。 ・誰でも利用しやすい無償ツールには Lazar, Oncologic, Toxtree がある。 ・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。 ・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。 ・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。 ・モデル構築に有用な研究ツールに CASE/MC4PC, MDL-QSAR がある。		
生殖発生毒性	・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。 ・論文的なモデルは適用範囲が限定的な傾向がある。 ・誰でも利用しやすい無償ツールには: CAESAR (発達毒性) がある。 ・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。 ・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。	・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。 [長期的な課題] ・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。 ・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。 ・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。	—

	JRC (2010) におけるコメント	課題(JRC (2010)より)	備考
内分泌活性	・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。 ・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。 ・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。 ・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。 ・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。	・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。 ・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。 [長期的な課題] ・モデルに ADME の考慮を取り入れる必要がある。	<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	・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。 ・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。 ・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。	—	—
ADME	・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。 ・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 ・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。 ・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	・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。 ・有望なモデル構築法を特定する必要がある。 ・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。 [長期的な課題] ・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	—

	JRC (2010) におけるコメント	課題(JRC (2010)より)	備考
	ニング目的では有用である。 - 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</i>-gp 結合) がある。 - 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。	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。 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。	

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、实际的に(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)²³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。

²³ <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)	・特に以下のようなケースで有効である; -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 - (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 ・実験データがなくとも評価が可能になる。 ・試験を要する機会の大幅な削減に繋がる。 ⇒事業者側のコスト削減 ⇒最終結論に至るまでのトータル期間の短縮 ⇒動物試験の削減 ・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	・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。 ・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)。 ・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。
(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	・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 ・試験削減に伴う評価期間の短縮及びコストの削減等	・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。
(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; Equv. , <i>In vitro</i> CA;		

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	—	・構造情報のみで判断できる ・迅速かつ低コストで効率的に必要な知見が得られる	・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)
(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 ₅₀)) 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)	・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。 ⇒事業者側のコスト削減 ⇒最終結論に至るまでのトータル期間の短縮 ⇒動物試験削減	—

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²⁴。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の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入れに関する考えを明確に設定する必要がある。

²⁴ 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あると考えられるが、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-M7²⁵において実地的な運用があり、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 (LD₅₀ 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。

²⁵ 「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
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	・ 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。 ・ (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)。	・ (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。 ・ 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。 ・ (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。
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	A.で実施するケーススタディに基づき以下を行う； ・ (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。 ・ 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)。 ・ 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。 ・ 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)。	・ (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。

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
C. (Q)SAR/read-across 等の活用法の策定	A.で実施するケーススタディに基づき以下を行う； - 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〕 - 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。 - WoE による評価法の調査を実施する。 - IATA による評価の可能性に関する調査を実施する。	- 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。 - 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。 - IATA に基づく評価のガイダンスを作成する。
D. 使用するツールの選定又は構築	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)。	既存モデルが適用できる場合； - 多くのソフトウェアで毎年 of 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。 - 複数(Q)SAR ツールを利用する際 of 評価法を構築する。 既存モデルが適用できない場合； (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)。 モデル開発の際の選択肢； ☆ データベースの公開による任意 of (Q)SAR 構築を促す。 ☆ 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。 ☆ 食品に係る物質等の網羅性を向上さ

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。
E. 代謝活性化される物質の取扱い	- 代謝予測に利用可能な(Q)SAR モデルに関する調査を行う。 - 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。	(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。 - 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。
F. 実際の運用に向けた準備等	- 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。 (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。	

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たため、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。
- 未公表データの収載を検討する場合、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 α,β -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

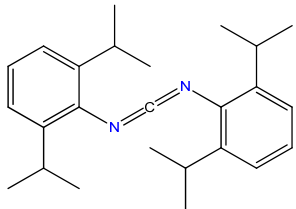
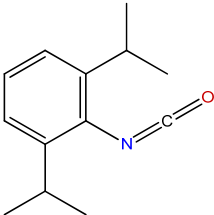
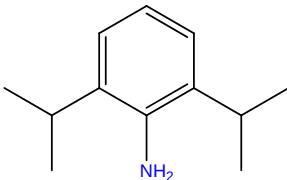
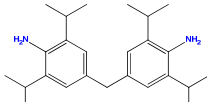
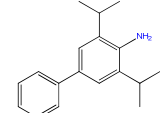
Volarath P. Development of *In silico* Tools at OFAS CFSAN FDA. SOT FDA Colloquia on Emerging Toxicological Science Challenge in Food and Ingredient Safety. 2015 Feb.

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

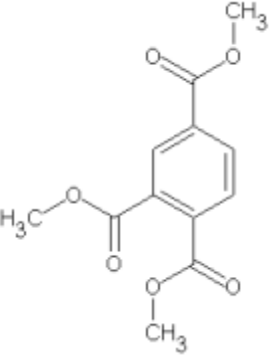
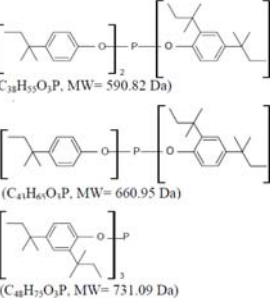
Worth, A., S. Lapenna, E. Lo Piparo, A. Mostrag-Szlichtyng, and R. Serafimova. (2011) A Framework for assessing *in silico* Toxicity Predictions: Case Studies with selected Pesticides. JRC report EUR 24705 EN. Publications Office of the European Union, Luxembourg.

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	 bis(2,6-diisopropylphenyl)-carbodiimide (CDI) CAS : 2162-74-5	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。 [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_List3²⁶⁾に分類され、移行量が 0.05 mg/kg food を超えてはいけない、とされている。 ・以下の用途で使用す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。 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 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 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。 評価者 : EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids (CEF)	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。 [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  diisopropylphenyl isocyanate (DIPI)  2,6-diisopropylaniline (DIPA) [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	・SAR (Toxtree ソフト) ・構造類縁体の既知見情報 (Toxnet Database1 を使用) (※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)	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。  4,4'methylenebis 2,6-diisopropylaniline  4-phenyl 2,6-diisopropylaniline	[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 の予測及びで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。 [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。 [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²⁷⁾	過去の評価 : EFSA, 2007 今回の評価 : EFSA CEF Panel 2010

²⁶⁾ 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つの変異弦性試験に 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。

²⁷⁾ 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 (ポリブチレンテレフタレート及びポリブチレングリコールの共ポリマーブロック) 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がある ・in vivo 赤血球小核試験 (雌雄マウス, 2000mg/kg) 及び in vivo/in vitroUDS 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)	遺伝毒性/ [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 ²⁸	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-amylphenol の遺伝毒性評価に用いた方法 ・Read-across ・Toxtree (carcinogenicity/ mutgenicity) 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)	遺伝毒性 (微量生成する 2,6-di-tert-amylphenol を評価) [結論を導く際の考慮] ・4-tert-amylphenol 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-amylphenol 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、物質の重リン酸塩及びリン酸塩及び加水分解物の 4-tert-amylphenol 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-amylphenol 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)

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

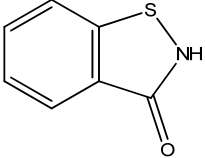
No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR 等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
			Amylphenol は US-EPA が 2005 年に Reregistration Eligibility Decision (RED)を公表し、バクテリア遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ試験及びマウス骨髄における小核試験の陰性の結果から、変異原性及び遺伝毒性はないと結論されている。 ・ 2,4-di-amylphenol については試験データがない	・ US-EPA のエキスパートシステム Oncologic (※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)		ライテリアで収載される [リスクマネジメント] 申請のあった用途について、上記の適用を許可²⁹	
4. 食品添加物	dodecyl gallate (E 312) CAS No.:1166-52-5 	- すでに欧州で食品添加物として認可されている - 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。 (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) - 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。 EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS)	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。 [トキシコキネティクス] - 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-<i>O</i>-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。 <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。 [遺伝毒性] - 遺伝毒性についてのデータはない - JACFA では遺伝毒性は”unlikely”と結論 - 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+/-)。 - 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	- Read-across - Toxtree (エキスパートシステム) (詳細記載なし) (※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)	遺伝毒性/ [結論を導く際の考慮] 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。 - 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 - 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 - 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 全身毒性 (評価できなかった事例)/ - 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 ため、全身毒性の read-across を行うには不十分と	[遺伝毒性の結論] 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。 [全身毒性の結論] 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。 [評価の結論] - 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。 - 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。	EFSA ANS Panel, 2014a; 2015a

²⁹ [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
			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)。 [慢性毒性及び発がん性] 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。		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 ³⁰	
5. 食品添加物	polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432, polysorbate 20, Tween20), polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433, polysorbate 80, Tween80) polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434, polysorbate 40, Tween40), polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435, polysorbate 60, Tween60) polyoxyethylene sorbitan tristearate (E 436, polysorbate 65, Tween65)	(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。 (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。	[トキシコキネティクス] 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学的違いはない。 [遺伝毒性] 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。	OECD QSAR Toolbox ver.3.2 の Profiler を使用 DNA との反応性; <i>DNA binding by OECD, DNA binding by OASIS</i> <i>in vitro</i> 遺伝毒性; <i>Alerts for Ames, chromosomal aberrations and micronuclei by Oasis 1.2, in vitro mutagenicity by ISS</i> (※(Q)SAR モデル選定の根拠記載なし)	[遺伝毒性] <i>in vitro mutagenicity (micronucleus) by ISS</i> 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	[遺伝毒性の結論] 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。 [マネージメント] 遺伝毒性に基づく変更はない。	EFSA ANS Panel, 2015b

³⁰ [https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&substances.pagination=1] にて確認

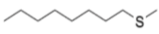
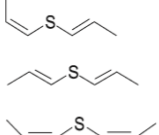
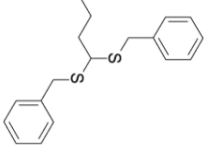
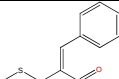
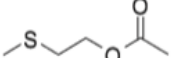
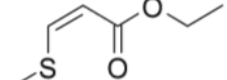
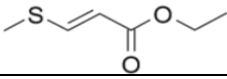
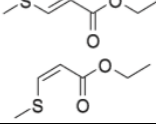
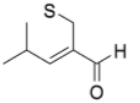
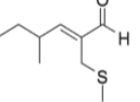
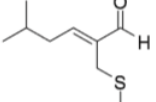
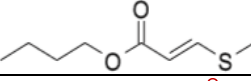
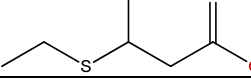
No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR 等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
					あり、 <i>in vivo</i> 小核において陽性であった物質は、実際には DNA ポリメラーゼ機能を阻害できるあるいは擬似的なヌクレオシドとして DNA に取り込まれるヌクレオシド類縁体であった。このような活性はリボースのような単純な oxolane との関連性はなく、構造的にヌクレオシドと関係しないポリソルビトール類についてはメカニズム的に妥当ではない、とした。		
6. 香料	単純脂肪族及び芳香族硫化物及びフェー 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)	慢性毒性 ・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 α,β 不飽和脂環式ケトンの 12 物質 付属資料 1-3	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 (α,β-不飽和ケトン) のある物質群について評価を実施。 - 過去の評価で、12 物質中 1 物質 (6-メチルシマリン) は遺伝毒性なしと評価されているが、芳香環を含む α,β 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。 - 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。 - 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。	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 - ISS-Local Model ; Ames - 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 Read-across	遺伝毒性 - 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。 - 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。	- 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 ;)。 - 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> 小核及びコメット (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。	EFSA CEF Panel, 2013

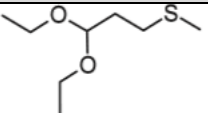
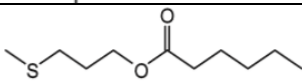
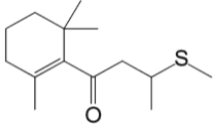
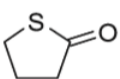
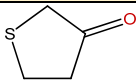
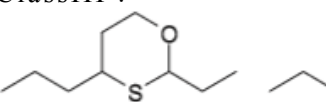
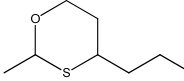
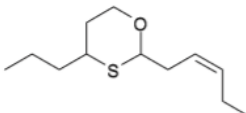
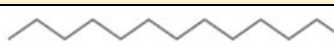
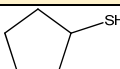
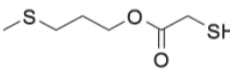
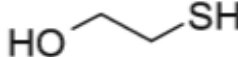
No. 適用分野	対象物質	評価の目的/評価者	評価エンドポイントに係る 入手可能な情報	予測法	適用エンドポイント/ (Q)SAR 等受入れ根拠等	結論/行政アクション	引用元
8. 農薬	1, 2-benzisothiazolin-3-one (BIT) 	NAFTA (2012) のガイダンス文書において紹介されている、US-EPA OPP が提供した SAR 解析 (read-across) 及び WoE (証拠の重み付け) による方法の利用に関する評価事例である。 バイオサイド登録において、追加試験を求めるかどうかの意思決定を目的とした評価の例として、US-EPA OPPT から提供された内容	付属資料 1-4 参照	・WoE ・read-across による比較	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。) ・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。 ・構造活性の考慮 isothiazolone 類の抗菌作用はいずれも isothioazolone 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 read-across 比較の結果、以下が言える； ・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。 ・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。 ・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。 ・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 > OIT, MIT, BIT 皮膚感差性の相対強度：CMIT ≧ DCOIT > OIT > MIT > BIT ・リスク評価において考慮すること Isothiazolone 類はクラスとしてはいずれの投与においても刺	[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； 1) 入手可能な isothiazolone 類の発がん性試験は陰性である 2) BIT 及び他の isothiazolone 類の変異原性の懸念はない 3) 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 4) 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 5) 刺激性が主要な影響であり、POD の基準となる 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、半減期が長いが、90 日までの BIT の毒性作用は他の isothiazolone 類の作用と変わらないことから、これらは毒性学的に重大な影響を与えるものではないと判断した。 [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。 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。	NAFTA (2012) Technical Working Group on Pesticides (TWG). (Q)SAR Guidance Document

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
					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。		
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 ³¹ 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 ₅₀ 値による)。なお、本課題 は既に取り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 ₅₀	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

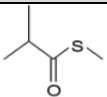
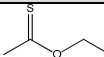
³¹ Heat-induced food toxicants, identification, characterisation and risk minimization [www.heattox.org]

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

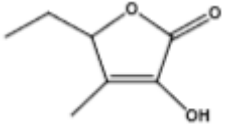
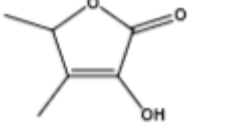
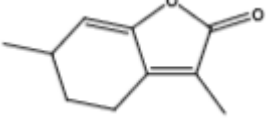
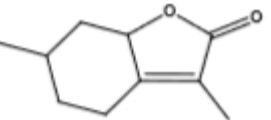
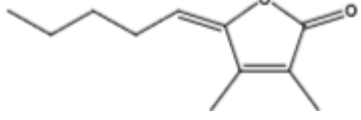
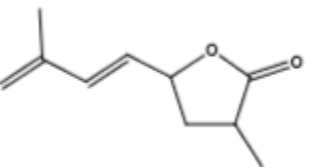
名称	No.	構造	評価	結論/Margin of safety
simple sulfides (4 物質)				
Methyl octyl sulfide	1909	Class I : 	関連構造 methyl sulfide (No. 452) $\text{CH}_3\text{-S-CH}_3$ の NOEL of 250 mg/kg/日と香料として使用される推定1日あたりの食事ばく露の比による評価。	懸念無し (37 500 倍)
Methyl 1propenyl sulfide	1910	Class I : 		懸念無し (7,500,000 倍)
Di-(1propenyl)sulfide (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)

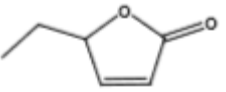
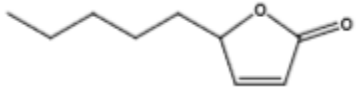
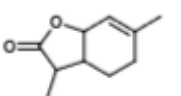
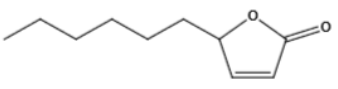
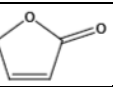
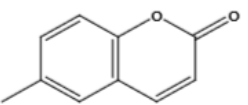
名称	No.	構造	評価	結論/Margin of safety
Methional diethyl acetal	1940			懸念無し (14 000 倍)
3-(Methylthio)propyl hexanoate	1941		—	データが必要
1-(3-(Methylthio)butyryl)-2,6,6trimethylcyclohexane	1942	ClassIII : 	関連構造の 2-(methylthiomethyl)-3-phenylpropenal (No. 505) の NOEL1.4 mg/kg/day と香料として使用される推定 1 日あたりの食事ばく露の比による評価。	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-2Pentyl-4propyl-1,3oxathiane	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-1,3oxathiane (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、 α -methyl- β -mercaptopropyl sulfide (No.547) の	懸念無し (380 000-560 000 倍)
3-Mercapto-3methylbutyl isovalerate	1927		NOEL 2.8 mg/kg/day 及び 3-mercapto-2-pentanone	懸念無し (5700-8400 倍)
($\pm$)-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 (No. 566) の	懸念無し (43 800 倍)
Butyl propyl disulfide	1932		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、還元の数値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)

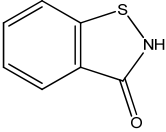
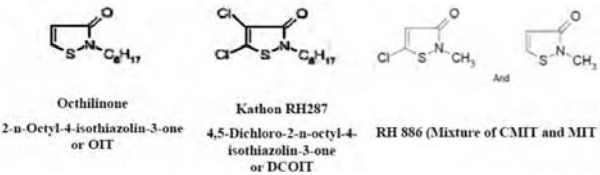
付属資料 I.- 3 Flavouring Group Evaluation 217 (FGE.217) に含まれる加水分解や酸化による α, β 不飽和脂環式ケトンの遺伝毒性評価

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	Neg	OD	Equ	OD	—	
3a,4,5,7a-Tetrahydro-3,6-dimethylbenzofuran2(3H)-one	10.057		-	-	-	-	-	—	
2-Decen-1,4-lactone	10.060		OD	Neg	OD	Equ	OD	—	
furan-2(5H)-one	10.066		OD	Neg	Pos	Equ	Equ	Ames ; 陰性 In vitro 小核 ; 陽性	
6-methylcoumarin	13.012		OD	Pos	OD	OD	OD	• Ames ; 陰性 (2 試験) • MLA ; 陰性 (1 試験) • <i>in vivo</i> Drosophila melanogaster sex-linked recessive lethal test ; 陰性 • <i>in vivo</i> 小核試験 (マウス, 骨髄) ; 陰性 • <i>in vivo</i> 小核試験 (マウス, 末梢血) ; 陰性 • 発がん ; 発がん性の懸念なし	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

ベンゼン環ありのイソチアゾロン (1, 2-benzisothiazolin-3-one (BIT)) 	ベンゼン環なしのイソチアゾロン (OIT、DCOIT、CMIT、MIT)  Oethylinone 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-one or OIT Kathon RH287 4,5-Dichloro-2-n-octyl-4- isothiazolin-3-one or DCOIT RH 886 (Mixture of CMIT and MIT)
[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。	
[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（試験の種類の記載なし）	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
[発がん性] データなし	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はあった。
[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。	—
[慢性毒性] データなし	—
[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	—

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
食品の安全性評価全体				
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； ・遺伝毒性試験の目的と関係性 ・遺伝毒性試験の主要な問題のレビュー ・基本試験バッテリーのための考慮 ・食品/餌(feed)に存在する物質を試験する際の他の問題 ・データの解釈 ・近年及び将来的な開発 ・結論/提案	・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。 ・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。 ・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。 ・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。	・利用できる要件等の記載はない ・(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)。	EFSA Scientific Committee (2011)
食品添加物				
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； ・ケミストリーとその仕様 ・既存の認可と評価 ・提案される用途及びばく露評価 ・毒性試験 -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。 ・リスク評価パラダイム	・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 ・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。 ・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。	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； ・定義 ・特異的な考慮 ・提案する概念的フレームワークの背景 ・結論	・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。	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
香料				
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	PartA： ・ 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)
農薬				
(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)
その他				
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
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)	主に以下の内容で構成される； ・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 ・(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 ・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 ・結論/推奨	・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 ・<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。 ・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。	・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	EFSA (2014b)

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: http://www.acdlabs.com/products/admet/tox/ Free web application: http://www.pharma-algorithms.com/webboxes/	ACD/Tox Suite (以前は ToxBoxes 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 http://www.simulations-plus.com	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 http://www.prousresearch.com/	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 http://www.lhasalimited.org	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 http://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.htm	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 http://www.compudrug.com	Pallas suite のモジュールのひとつで毒性に係るパラメメント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 http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html	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 http://lazar.in-silico.de	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 https://www.leadscope.com/model_appliers/	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 http://www.symyx.com/	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 http://molcode.com/	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 http://www.multicase.com	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 http://www.oasis-lmc.org	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的反応に基づき、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、アリルイソプロパノール受容体)、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 http://www.oecd.org	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 http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/oncologic.htm	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 http://www.lhasalimited.org/products/sarah-nexus.htm	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 http://www.epa.gov/nrmrl/std/qsar/qsar.html#TEST	ラットの LD ₅₀ 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 http://www.accelrys.com	変異原性、発達毒性、げっ歯類の発がん性、ラットの経口 LD ₅₀ 、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 http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools	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 http://ecb.jrc.ec.europa.eu/qsar/qsar-tools	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 http://www.caesar-project.eu	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 http://www.biograf.ch	内分泌かく乱の可能性を推定するツールで、アリルハイドロカーボン受容体 (AhR)、エストロゲン受容体 α/β ($ER\alpha/\beta$)、アンドロゲン受容体 (AR)、甲状腺ホルモン受容体 α/β ($TR\alpha/\beta$)、グルココルチコイド受容体、肝臓X受容体 (LXR)、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 及びペルオキシザーム増殖活性受容体 γ ($PPAR\gamma$) 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 ₅₀	●		● 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 ₅₀							● Ames			OECD (2014a)
TOPKAT	● 吸入 LC50 Rat 経口 LD ₅₀	● 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 https://acubase.amwaw.edu.pl	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%)。 ・ 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) ・ 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 ₅₀ 値 ・ 86 物質について、ヒトにおける中毒事例等も含まれる。	●							JRC (2010)
Benchmark Data Set for <i>In silico</i> Prediction of Ames Mutagenicity http://doc.ml.tu-berlin.de/toxbenchmark/	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 http://cebs.niehs.nih.gov/	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) http://potency.berkeley.edu/cpdb.html	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 http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/	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 ₅₀ が含まれている。								
DSSTox (Distributed Structure-searchable Toxicity) database www.epa.gov/ncct/dsstox	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: http://qsar.food.dtu.dk/	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 http://www.echemportal.org/echemportal/index?pageID=0&request_locale=en	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 http://www.fraunhoferrepose.de/	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) http://www.ils-inc.com	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 http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess.html	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 http://echa.europa.eu/information-on-chemicals	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 http://monographs.iarc.fr/index.php	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) http://www.iss.it/	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) http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp	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 ³² 。				●				JRC (2010)
NTP database http://ntp.niehs.nih.gov	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 https://ochem.eu/home/show.do	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 http://accelrys.com/products/collaborative-science/databases/bioactivity-databases/ 又は http://www.leadscope.com/databases/	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 ₅₀) 及び吸入急性毒性値 (LC ₅₀) 文献が含まれる。	●							JRC (2010)

³² <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 http://www.fraunhofer-repdose.de/	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 http://toxnet.nlm.nih.gov/	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) http://www.epa.gov/ncct/toxrefdb/	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 http://www.dimdi.de	RTECS から抽出したラット及びマウスの LD ₅₀ 値及び文献値から収集した 347 物質の細胞毒性データ (IC ₅₀) 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	(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。 (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)。 (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)。
Chemical categyory 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)。 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)。

用語	用語説明
Congeneric series 同族体	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)。 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)。
Computational toxicology 計算毒性学	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))。 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))。 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))。
Cross-validation 相互検証	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)。
Dependent variable 従属変数	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。 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。 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)。
Endpoint	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

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	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)。 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)。 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)。
External validation 外部検証	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。 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。 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)。 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)。
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・解剖学的変化をとまなう「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)。