

(別添)

## 食品関連化学物質の安全性評価における

### *in silico*手法適用の考え方

#### 1. はじめに

近年、構造活性相関((Q)SAR)などの、*in silico*手法による安全性評価の予測精度が向上しており、欧米では限られたエンドポイントではあるものの食品関連化学物質のリスク評価へ適用されつつある。それらの*in silico*評価技術は、食品安全委員会におけるリスク評価においても有効であると考えられる。本文では、現時点で*in silico*評価技術が適用可能な、毒性エンドポイントとその手法および適用に際しての注意点をまとめた。

#### 2. *in silico*評価の適用対象

*in silico*評価技術は、従来の毒性試験に完全に代わるものではなく、毒性試験情報が限られている、もしくは得られていない物質のWoE評価の一部として用いられるべきである。特に、意図的に使用され食品に含まれる化学物質の評価には、補完的な情報として利用可能ではあるものの、あくまでも毒性試験によって評価が行われるべきである。一方、食品に非意図的に含まれる可能性がある物質や意図的に使用されるものの食品に含まれる量が極微量で従来の毒性試験実施が困難な化学物質の評価には、*in silico*評価技術の適用が有用であると考えられる。

以下に、*in silico*評価技術の適用が想定される対象物質の範囲を示す。

- ・ 評価対象物質の食品に由来する代謝物
- ・ 評価対象物質の不純物や分解物
- ・ 実試験が困難な溶出物
- ・ 化学構造が明らかな混合物
- ・ 緊急にリスク評価が必要な物質の暫定評価
- ・ *in vivo* や *in vitro* 試験結果の不確実性の補完

実際のリスク評価における*in silico*評価技術の適用の妥当性については、評価対象物質の性質やリスク評価の目的に応じて対象の調査会で検討を行う。

### 3. *in silico* 評価技術の種類

食品関連化学物質のリスク評価に適用可能な *in silico* 評価手法としては、以下が挙げられる。

- ・ (定量的)構造活性相関((Q)SAR)
- ・ カテゴリーアプローチ (リードアクロス)
- ・ 毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern: TTC)

現時点で、(Q)SAR により行政的受入れ可能な評価が可能な毒性エンドポイントは、Ames 試験により検出される遺伝子突然変異誘発性 (変異原性) のみである。他の毒性エンドポイントについては、カテゴリーアプローチもしくは TTC の適用を検討する。

## 第1章 遺伝毒性の *in silico* 評価

### 1-1 変異原性の(Q)SAR による評価

遺伝毒性のうち変異原性を評価する Ames 試験については、(Q)SAR により比較的正確に予測評価可能である。一方、染色体異常誘発性など他の遺伝毒性エンドポイントについても利用可能な(Q)SAR モデルはあるが、予測の信頼性は高くない。

Ames 変異原性の(Q)SAR モデルによる予測評価のためには、予測の感度と特異性を最大化するために、少なくとも2種の予測手法の異なる(Q)SAR モデル（知識ベースモデルと統計ベースモデル）による予測結果に基づきエキスパートにより判断を行う。その際には、予測結果だけではなく「証拠の重み」によるアプローチに従い、予測信頼性や各モデルの適用範囲や毒性メカニズムの情報、構造類似物質の情報など利用可能な全ての情報を総合的に判断する。

### 1-2 (Q)SAR モデルの科学的妥当性

評価に用いる(Q)SAR モデルについては、その妥当性の検証のため、OECD で定義された規制に関わる目的で使用される(Q)SAR モデルの検証に関する5原則（OECD, 2007）<sup>1</sup>に対応する情報が評価者に示されている必要がある。

- 1) エンドポイントの定義
- 2) 明確なアルゴリズム
- 3) 適用範囲の定義
- 4) 適合度、ロバスト性および予測性の適切な評価
- 5) 可能な場合はメカニズムに関する解釈

### 1-3 (Q)SAR モデルの適用範囲

適用範囲とは(Q)SAR モデル構築に用いられた化学物質のケミカルスペースを示す。

予測対象物質が適用範囲内であれば、予測結果の信頼性は高く、適用範囲外であれば、予測結果の信頼性は不確実であることから、適用範囲（予測の信頼性）に関する情報は予測結果の一部として示されるべきである。

統計ベースのモデルでは、モデル構築に用いられたトレーニングセットから適用範囲が定義されており、予測結果とともに予測対象物質が適用範囲内であるか否かの情報をもとに予測の信頼性や妥当性の評価を行う。

知識ベースのモデルでは、統計ベースのモデルのような適用範囲を定義することはできない。知識ベースのモデルからの予測結果においては、陽性予測の場合には、作用機序や構

---

<sup>1</sup> OECD, Series on Testing and Assessment No.69, Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-activity Relationships [(Q)SAR] Models, 2007.

造類似物質の例、参照文献などの情報をもとに、予測の信頼性や妥当性の評価を行う。一方、陰性予測で、いずれの情報も示されない場合には、予測結果の取扱には注意が必要である。

ソフトウェアによっては、適用範囲に関する情報を全く提供しない場合もある。その場合、既知の実験データが入手可能な評価対象物質と同様（同類）の物質群について独自にモデル予測を実施して評価に用いるモデルの適用範囲の検証を行う必要がある。

#### 1-4 評価対象物質の情報の収集と整理

(Q)SAR により評価する物質（以下「評価対象物質」という。）について、以下の遺伝毒性試験に関する情報、化学物質に関する情報および物理化学的性状に関する情報を収集、整理する。

##### 1. 遺伝毒性試験に関する情報

- ア WHO 関連の国際リスク評価機関や各国のリスク評価機関において評価対象物質についての評価の有無を調査し、遺伝毒性に関する情報があれば整理する。
- イ 上記アで情報が得られない場合は、OECD eChemPortal<sup>2</sup>や OECD QSARToolbox<sup>3</sup>などを用いて評価対象物質の遺伝毒性に関する情報を確認する。

##### 2. 化学物質に関する情報

評価対象物質に関して以下の情報を整理する

- ア 物質名称
- イ CAS 番号
- ウ CAS 番号以外の物質 ID
- エ 分子式、分子量
- オ 構造式（Simplified Molecular Input Line Entry System（SMILES））
- カ logPow（計算値による場合は、計算に用いたソフトウェアの情報）

##### 3. (Q)SAR による毒性予測に適さない物質

評価対象物質が以下のいずれかの条件に該当する場合は、原則として *in silico* 評価を適用しない

- ア 既に得られている毒性試験情報から遺伝毒性を評価可能な場合<sup>4</sup>
- イ 化学構造が不明、もしくは利用可能な化学構造情報の信頼性が低いと判断される場

<sup>2</sup> <https://www.echemportal.org/echemportal/>

<sup>3</sup> <https://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>

<sup>4</sup> 毒性試験の有無に係わらず、(Q)SAR 評価を行い、(Q)SAR による評価結果の方が信頼性がある場合は(Q)SAR 評価結果を採用する場合もある。

合

ウ 以下の物質に該当する場合

- ・ 化学構造内に金属元素を含む化合物<sup>5</sup>
- ・ ポリマー
- ・ 不明成分を含む混合物
- ・ タンパク質等の生体成分
- ・ 無機物
- ・ その他、個々のソフトウェアで評価不能な物質

#### 1-5 (Q)SAR 予測のための化学構造式の最適化

評価に用いるソフトウェアの利用可能な最新バージョンを用いて、評価対象物質の変異原性を予測する。その際、必要に応じて、評価対象物質の化学構造の情報を、中性化、水和水の除去等により、用いるソフトウェアに適したものに最適化する。

#### 1-6 個別の(Q)SAR 予測結果

個別の(Q)SAR 予測結果については、以下に示す根拠情報も含め(Q)SAR ソフトウェアから出力される情報と共に文書化し、専門調査会等における評価対象物質の変異原性の評価に使用する。

- ・ 使用したモデル（ソフトウェアやモデルのバージョン）
- ・ 予測を行った化学物質の化学構造などの情報
- ・ 予測結果
- ・ (Q)SAR ソフトウェアから出力される予測結果の信頼性・不確実性などの情報

上記にあわせて以下を示す

知識ベースの予測方法に基づく(Q)SAR ソフトウェアの場合

- A ソフトウェアが提示した構造アラートから想定される変異原性の発現機序及び根拠とされる試験データ
- B ソフトウェアが提示した構造アラートを有する化学物質の変異原性に関する情報
- C ソフトウェアが構造アラートを提示しない場合は、全体又は一部の化学構造が類似する化学物質の変異原性に関する情報（オプション）
- D 予測の尤もらしさに関してソフトウェア自身が提示した情報

統計ベースの予測方法に基づく(Q)SAR ソフトウェアの場合

- A 評価対象物質とソフトウェアの適用範囲との関係

---

<sup>5</sup> 知識ベースのモデルでは、評価可能な場合もある。

- B 化学構造が類似する化学物質の変異原性に関する情報
- C 変異原性を予測する根拠となった試験データ
- D 予測の信頼性に関してソフトウェア自身が評価した結果

#### 1-7 (Q)SAR 予測結果をもとにした変異原性の評価

知識ベース、統計ベースの2つの(Q)SAR ソフトウェアによる変異原性の予測結果から以下により変異原性の判定を行う。

入手可能な試験情報がある場合、最終的な判定は試験結果も加味してエキスパートジャッジを行う。

- ア. 2つの(Q)SAR ソフトウェアによる予測結果がともに陰性
  - a. 2つの予測結果の信頼性がいずれも高いと判断される場合は「陰性」と判定する。
  - b. 2つの予測結果の信頼性がともに又はいずれかが低い場合は、1-2項「(Q)SAR モデルの科学的妥当性」を満たす第3のソフトウェアを用いた追加の変異原性の予測を行い、その予測結果及び信頼性を加味して「陰性」と判定可能か評価する。「陰性」と判定することが困難な場合は「判定不能」とする。
- イ. 2つの(Q)SAR ソフトウェアによる予測結果がともに陽性
  - a. 2つの予測結果の信頼性がいずれも低い場合を除き「陽性」と判定する。
  - b. 2つの予測結果の信頼性がいずれも低い場合は、化学構造が類似する化学物質や陽性判定の根拠となった構造アラートを有する物質の変異原性の情報から、評価対象物質の変異原性が「陽性」であることが妥当と評価される場合は「陽性」と判定し、それ以外の場合は「判定不能」とする。なお、食品健康影響評価にあたり、(Q)SAR 予測結果のみをもって評価対象物質の変異原性を評価する必要がある場合は「陽性」と判定する。
- ウ. 2つの(Q)SAR ソフトウェアによる予測結果が相反
  - a. 陽性の予測結果の信頼性が高い場合、もしくは化学構造が類似する物質の情報や陽性判定の根拠となった構造アラートを有する物質の変異原性の情報から、評価対象物質の変異原性が陽性であることが妥当と評価される場合は「陽性」と判定する。
  - b. aにおいて「陽性」と判定されなかった場合は「判定不能」とする。
- エ. 2つの(Q)SAR ソフトウェアによる予測結果が、いずれも又は一方が予測不能
  - a. 予測結果がいずれも予測不能であった場合は「判定不能」とする。
  - b. 一方の予測結果が予測不能で、もう一方の判定結果が陽性であった場合は「陽性」と判定する。

- c. 一方の予測結果が予測不能で、もう一方の判定結果が陰性であった場合は「判定不能」とする。

#### 1-8 遺伝毒性の評価

(Q)SARにより、信頼性の高い予測が行える遺伝毒性のエンドポイントは、Ames試験で評価される変異原性のみである。

評価対象物質の遺伝毒性は、評価対象物質および構造類似物質についての *in vitro* 又は *in vivo* 変異原性試験に関する情報等の情報をもとにエキスパートジャッジにより最終的な判定を行う。

#### 1-9 食品健康影響評価書等への予測結果の記載

(Q)SAR ソフトウェアによる変異原性の予測結果を食品健康影響評価書等に記載する場合は、その透明性、再現性を確保する観点から以下の情報を記載するとともに、当該予測に付随する不確実性についても記載するものとする。

各個別のソフトウェアによる(Q)SAR 予測結果について以下を記載する

- ① 化学物質名
- ② 予測に用いた化学構造 (SMILES)
- ③ ソフトウェア名、およびバージョン
- ④ 予測結果
- ⑤ (Q)SAR ソフトウェアから出力される予測結果の信頼性・不確実性などの情報

評価対象物質の変異原性の判定結果について以下を記載する

- ① 判定結果
- ② 判定結果の根拠
- ③ 判定結果の信頼性と不確実性

#### 1-10 遺伝毒性のリードアクロスによる評価

Ames 変異原性以外のエンドポイントの評価や(Q)SAR 予測結果の信頼性が低い場合および偽陰性 (FN) と偽陽性 (FP) の可能性がある場合、第2章に示す構造類似性や機能類似性に基づくカテゴリーアプローチ (リードアクロス) による評価の適用を検討する。

#### 1-11 変異原性物質への TTC アプローチの適用

上記の *in silico* 評価で Ames 変異原性が否定出来ない物質について、正確な曝露量が推定出来る場合には、評価の目的に応じて第3章に示す変異原性物質に関する毒性学的懸念の閾値 (TTC; 0.0025 µg/kg 体重/日)の適用を検討する。

## 第2章 カテゴリーアプローチによる毒性評価

### 2-1 カテゴリーアプローチとリードアクロス

カテゴリーアプローチとは、評価対象物質と構造が類似しており、評価対象のハザード等が類似または一定のパターンに従う化学物質群（カテゴリー）の既知の毒性試験情報をもとに評価対象物質のハザードを類推評価（リードアクロス）する手法である。カテゴリー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。代謝物の毒性を親化合物のデータから推定するような、評価対象物質のハザードを、単一あるいは非常に少ない数の物質のデータに基づきリードアクロスする手法を特にアナログアプローチとよぶ。アナログアプローチを行う際には、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、その部分構造がソース物質とターゲット物質で保持されていることが重要となる。

以下、本稿では、アナログアプローチもカテゴリーアプローチに含むものとする。

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、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。ここで重要となる類似性については、2-3項「化学物質の類似性評価」に示す考え方に従う。

### 2-2 カテゴリーアプローチの実施手順

一般的なカテゴリーアプローチの実施手順を以下に示す

カテゴリーアプローチを実施するにあたっては、リードアクロスの目的（ハザードレベルスクリーニング評価、リスク評価、または優先順位付けスキームなど）を明確化することで最終的に許容できる不確実性と、どの程度のリソースが必要であるかを検討する。

#### ステップ0：評価対象（ターゲット物質、毒性エンドポイント）の明確化

ターゲット物質にどのようなデータギャップが存在し、どのエンドポイントを評価するかを特定する。

#### ステップ1：カテゴリーの仮説及び定義の構築とカテゴリーメンバーの特定

最もよく利用される方法としては、OECD QSAR Toolbox などの公開データベースを用いて、構造類似性や共通の置換基（毒性アラート）を有する物質を検索する。ターゲット物質について知られている情報に基づいて、ソース物質の検索に最も合理的な理論的根拠に



基づきカテゴリーメンバーを特定する。ターゲット物質の可能性の高い作用メカニズムに関する情報や官能基の反応性、代謝の類似性など、化学構造類似性以外の根拠も重要である。

#### ステップ 2：カテゴリーメンバーのデータ収集

ソース物質について、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)。

#### ステップ 3：利用可能なデータの妥当性評価

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。

#### ステップ 4：利用可能なデータのマトリックス作成

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）。

#### ステップ 5：カテゴリーの予備的な評価とリードアクロスによるデータギャップの穴埋め

評価の際には化学構造の類似性だけではなく、物理化学的性状や MoA/AOP 等も考慮する必要がある。反復投与毒性の場合は、安全サイドに立ってワーストケースアナログ（標的エンドポイントの NOAEL 値が最も低い物質）の試験データを採用することが多い。

#### ステップ 6：不確実性の評価と追加試験の実施及び/あるいは提案

予測結果の不確実性を評価し、不確実性のレベルが評価の目的に照らして受け入れられるか、または受け入れられない場合はどのような追加情報が必要かを検討する。反復投与毒性の予測における不確実性の評価については、表 1 に示す項目を参考にする。ステップ 5 の評価において十分な情報がなく予測の信頼性が十分でないと判断される場合、追加で必要な情報を精査し、必要に応じて試験を実施する。必要な追加情報が入手出来ない場合、カテゴリーアプローチは実施不可とする。

#### ステップ 7：カテゴリーの再評価

ステップ 6 のデータを含めて、再評価を行う。必要に応じて、ステップ 5 に戻る。

#### ステップ 8：最終化したカテゴリーの文書化

カテゴリーアプローチの妥当性を示すため以下の項目について文書化を行う。

- ・ カテゴリーの定義
- ・ 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)
- ・ カテゴリーの仮説

- ・ データの収集方法
- ・ カテゴリーの正当化
- ・ カテゴリーの適用範囲
- ・ カバーされるエンドポイントのリスト
- ・ データギャップの穴埋めに使用した戦略

カテゴリーアプローチによるリードアクロス評価の結果については、以下の情報を示す。

- ・ リードアクロスの対象のエンドポイント
- ・ リードアクロスの仮説
- ・ リードアクロスの仮説の根拠
- ・ カテゴリーアプローチに含まれる全ての化学物質の一覧と、各化学物質の物理化学的性質や毒性エンドポイントに関する詳細な情報
- ・ 類似性/相違点の分析
- ・ リードアクロスの結論

表1 OECD におけるリードアクロスの事例研究で特定された反復投与毒性の予測における不確実性 (Schultz et al., 2019) <sup>6</sup>

番号	リードアクロスにおける不確実性
1	適切な問題の明確化によって定義される read-across による予測の規制関連での使用の状況及び関連性
2	適用範囲の定義を含むカテゴリー／グループの種類
3	Read-across の前提又は仮説
4	作用機序又は AOP の完全な解明を含む機序的妥当性
5	化学的な類似性
6	トキシコダイナミクスの類似性
7	トキシコキネティクスの類似性
8	データギャップを補完するために用いられる最終的な評価項目のデータ品質
9	最終的な <i>in vivo</i> ハザードの作用及び重大性の一貫性、並びに中間及び最終的な作用及び強度データに関する一致
10	裏付けとなるデータセットの強度又は頑健性
11	予測を裏付けるエビデンスの重み付け (WoE)
12	提供された文書記録及びエビデンス

<sup>6</sup> Schultz TW, Richarz, AN, Cronin M, (2019), Computational Toxicology, 9, 1-11.

### 2-3 化学物質の類似性評価

カテゴリーアプローチによる予測は、類似物質の既知の情報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。

化学物質間の類似性は、通常、構造類似性に基づいて評価が行われる。構造類似性の評価では化学物質全体の類似性のみでなく、評価対象のエンドポイントに応じて以下について考慮する必要がある。

- ・ 構造的アラートの存在
- ・ 一般的な官能基の存在、関連性および数
- ・ 一般的でない官能基の存在と関連性
- ・ 一般的な官能基を除いた「母核構造」の類似性
- ・ 反応性、代謝および作用機序の違いに影響すると考えられる相違点
- ・ 立体障害による相違点

また、化学物質の類似性は構造の類似性だけではなく以下に示す物理化学的および生物学的観点からの類似性についても考慮する必要がある。カテゴリー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、ターゲット物質とソース物質間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、予測結果の信頼性は低くなる。

- ・ 共通の作用機序/機構(mode/mechanism of action)あるいは AOP(Adverse Outcome Pathway)
- ・ 類似の物理化学的性状(例；logPow、溶解性、蒸気圧)
- ・ 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/又は分解生成物を生じる可能性
- ・ 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
- ・ 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）と、物理化学的性状の相関
- ・

### 2-4 リードアクロスの評価

リードアクロスの信頼性には、データギャップを穴埋めするために用いられる試験データの質が影響する。試験ガイドラインや GLP 試験、評価項目との関連性などに関して確認を行う。また、複数のソース物質が存在する場合、最終的な毒性影響の一貫性または不一致は、リードアクロスの不確実性に影響を及ぼすため、ソース物質間での毒性影響や強度に関するデータの一貫性について確認を行う。

### 第3章 毒性学的懸念の閾値(TTC)アプローチ

毒性学的懸念の閾値(TTC)アプローチは、毒性試験情報が得られていない化学物質について、化学物質の構造と曝露予測に基づいて、ヒト健康影響への懸念を包括的に評価するために用いられる手法であり、化学物質の曝露がある一定濃度(TTC値)以下の場合には、当該物質による毒性学的懸念はほとんどない(無視できる程度である)と評価される。

TTC値は、毒性データベースの解析結果より、化学物質の毒性分布より導かれた値であり、毒性エンドポイントに対して複数のTTC値が提案されており、指標とすべきTTC値は評価対象の毒性や評価の目的に応じて選択する。

TTCアプローチは、物質の化学構造が既知であり、信頼できる曝露量を推定できる場合に使用可能である。ただし、TTCアプローチは毒性学的情報に基づくリスク評価に代替するものではなく、規制法で毒性データの提出が要求されている物質、もしくはリスク評価に十分な毒性データが得られている物質、(Q)SARやカテゴリーアプローチによる評価が可能な物質には適用しない。また、除外カテゴリーに該当する物質には、適用出来ない。

#### 3-1 除外カテゴリー

##### ア. データベースに含まれない物質

- ・ 無機物
- ・ タンパク質
- ・ ナノマテリアル
- ・ 放射性物質
- ・ 有機ケイ素化合物
- ・ 金属元素、有機金属、金属イオン(金属イオンについては、有機塩の対イオンの場合、必須元素であれば、水素置換した化学構造をもとに評価可能である)

##### イ. 強い毒性が懸念される物質

- ・ 非常に強い変異原性発がん性物質：アフラトキシン様物質、アゾキシまたはN-ニトロソおよびベンジジン基を有する物質
- ・ ステロイド
- ・ 生物濃縮性が高い物質：ジベンゾダイオキシン、ジベンゾフランおよびビフェニル類

#### 3-2 曝露評価

食事経由の曝露評価に一般的に適用される方法を使用して慢性曝露を推定し、原則として曝露分布の上限で計算する。評価対象物質の用途などによっては、曝露量の推定においては、体重あたりの食事への曝露が多い幼児および子供など、特定の母集団サブグループでの曝露も考慮する。

### 3-3 各毒性エンドポイントの TTC 値

#### ア. 遺伝毒性

変異原性が疑われる物質や発がん性物質のうち 3-1. イ以外の物質については、推定曝露の総和が TTC 値  $0.0025 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 ( $0.15 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ) を下回る場合、健康への悪影響の可能性は低いと評価することが可能である。(Q)SAR 予測やカテゴリーアプローチにより変異原性の懸念のある化学物質についても、累積曝露量が  $0.0025 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日<sup>7</sup>を超えない場合は、健康への悪影響の可能性は低いと評価可能である。

#### イ. 発がん性

変異原性の懸念がないと判断できる場合、曝露量として TTC 値  $0.025 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 ( $1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )<sup>8</sup>を下回る場合、対象物質が仮に発がん性物質であったとしても生涯発がんリスクが  $10^{-6}$  以下になると想定される。

#### ウ. 神経毒性

化学物質が、有機リン系やカルバメート系などコリンエステラーゼ阻害による神経毒性の懸念がある化学物質については、曝露量が神経毒性物質の TTC 値  $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日<sup>9</sup>を下回る場合、健康への悪影響の可能性は低いと評価する。

#### エ. 一般毒性

遺伝毒性、神経毒性の懸念の無い化学物質については、下記に示す Cramer 構造分類に基づく毒性クラス (I, II および III) 分類を実施し、曝露量が各毒性クラスの一般毒性の TTC 値 (各毒性クラス I, II および III の TTC 値は、それぞれ 30, 9 および  $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を適用する) を下回る場合、健康への悪影響の可能性は低いと評価する。

表 2 各種エンドポイントの TTC 値のまとめ

クラス	TTC 値 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ) <sup>(a)</sup>	TTC 値 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
変異原性が疑われる物質もしくは 発がん性物質	0.15	0.0025
遺伝毒性の懸念が無い物質	1.5	0.025
有機リン・カルバメート	18	0.3

<sup>7</sup> Kroes et al. (2004) Food and Chemical Toxicology, 42, 65–83.

<sup>8</sup> FEDERAL REGISTER (1993). 58(195), 52719-52729.

<sup>9</sup> Kroes et al. (2000) Food and Chemical Toxicology, 38, 255–312.

Cramer Class III	90	1.5
Cramer Class II	540	9.0
Cramer Class I	1,800	30

(a)体重 60kg での換算値

### 3-4 Cramer 構造分類の実施

Cramer 構造分類は、Cramer et al. (1978)<sup>10</sup>により提案された、主に化学構造に関する 33 の質問からなる、化学物質を毒性の強さに応じた 3 クラス (I, II および III) に分類するルールベースの分類手法である。その後、Munro et al., (1996)<sup>11</sup>による 613 物質の様々な用途の化学物質を用いた検証により、5 つの質問が追加された拡張ルールが開発された。Cramer 構造分類に基づく TTC は、Munro et al., (1996) による拡張ルールにより各毒性クラス (I, II および III) に分類された 137, 28 および 448 物質の慢性 NO(A)EL 値 (亜急性 NO(A)EL 値は、ファクター3 で補正) の分布の下側 5%タイル値を UF=100 で除して導出された値である。

Cramer 構造分類および拡張ルールによる化学物質の分類は、エキスパートにより評価対象の物質がそれぞれの質問への該当の有無を判断することにより可能である。ソフトウェアでは Toxtree<sup>12</sup>および OECD QSAR Toolbox<sup>13</sup>により分類可能であるが、一部の化学構造については、用いるソフトウェアにより分類結果が異なることがあるため、ソフトウェアを用いて分類を行う際には、両ソフトウェアで分類を行い、分類結果については用いたソフトウェアおよびバージョンの情報を示すとともに、両者の結果が異なる場合にはエキスパートによる検証が必要である。

<sup>10</sup> Cramer et al. (1978) Food and Cosmetics Toxicology, 16, 255–276.

<sup>11</sup> Munro et al., (1996) Food and Chemical Toxicology, 34, 829–867.

<sup>12</sup> <http://toxtree.sourceforge.net/>

<sup>13</sup> <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/oecd-qsar-toolbox.htm>