

食品安全情報（化学物質） No. 16/ 2025（2025.08.06）別添

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部 第三室
(<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>)

- 米国食品医薬品局（FDA : Food and Drug Administration）<https://www.fda.gov/>

1. FDA は、食品中化学物質の毒性スクリーニングのための新ツールを発表

FDA Releases New Tool for Toxicity Screening of Chemicals in Food

July 30, 2025

<https://www.fda.gov/food/hfp-constituent-updates/fda-releases-new-tool-toxicity-screening-chemicals-food>

米国食品医薬品局（FDA）は、食品化学物質安全プログラムの透明性と強化に向けた FDA の取り組みをさらに推進する、「拡張決定木（Expanded Decision Tree : EDT）」化学物質の毒性及びリスクスクリーニングツールを発表した。このツールは、食品中化学物質の構造と推定される毒性に基づき、一貫性があり体系的かつ科学に基づいたアプローチで安全性評価を支援する。EDT は外部のピアレビューによる評価を受けている。FDA は、ステークホルダーや一般市民からこのツールに関するさらなる意見を求める予定である。

一部の化学物質には、あるレベルの暴露を受けた場合にヒトの健康にリスクとなりうる毒性がある。FDA は、食品成分及び食品接触物質としての化学物質の使用の安全性を評価することで、フードサプライの安全確保に貢献する。このために、FDA は科学的かつ規制的なツールを用いて食品中の化学物質の安全性を評価し、これらの手法を継続的に更新し、新たなアプローチを取り入れていく。

EDT は、新しいアプローチ方法（New Approach Methods : NAMs）の一例である。大規模なデータセットを活用することで、リスク管理の意思決定や対策に役立つ、化学物質評価に対する迅速かつ低コストで有益な新しいアプローチを実現する。EDT は近年、国際的に広く支持されている。化学物質の安全性を評価するこのアプローチは、オリジナルの Cramer Decision Tree ツール^{注1}の現代版であり、化学物質の構造的な特徴に基づいたスクリーニングに利用できる。

Cramer Decision Tree ツールは、主に化学構造に基づく一連の質問を用いて、慢性毒性（chronic toxic）の可能性に基づいて化学物質を分類する科学的ツールである。特に、化学物質に関する試験データが限られている場合に、新規化学物質の予測毒性を迅速かつ予備的に推定するために、科学者によって広く利用されてきた。

この FDA の EDT では、更新、拡張、そして大幅に改良された化学構造に基づく一連の質問のみで構成され、Cramer Decision Tree よりも特異性と精度の高い化学物質の分類を可能にする。EDT はまた、食品中の化学物質に関するデータ不足に対処するために必要と思われる追加試験や評価の性質と対象範囲の情報を提供する上でも役立つ。EDT は、最終的には食品に含まれる化学物質の市販前および市販後の評価に活用され、安全なフードサプライの保証に役立つことが期待されている。FDA は、EDT から市販後レビューにおける FDA の化学物質の優先順位付けに活用できる情報を得られることを期待している。

FDA は 2024 年 3 月、EDT を外部ピアレビューに提出した。このレビューでは、情報品質法 (Information Quality Act) の要件に基づき、外部の科学専門家からの意見収集が行われた^{注2)}。FDA はこのレビューに基づいて EDT を更新し、現在、技術的な検討のために科学界に対して公開している。また、FDA は一般向けに EDT 用のソフトウェアソリューションを開発中であり、食品中の化学物質に関するより多くの情報の入手と一般からの意見を踏まえて、EDT を今後さらに改良していく予定である。

FDA は、EDT について説明する情報ビデオを公開し、関係者からの意見を聴取するためのリスニングセッションを開催する予定である。

* Expanded Decision Tree: FDA's Food Chemical Toxicity Screening Tool

<https://www.fda.gov/food/food-chemical-safety/expanded-decision-tree-fdas-food-chemical-toxicity-screening-tool>

(一部抜粋)

< EDT の開発 >

FDA は毎年、食品への使用を目的とした、又は食品に接触する可能性のある化学物質の評価に関する数百件の申請を受けている。また、食品中の未知の又は予期せぬ化学物質が検出されたという報告も数多く受けている。研究が進み、新たなデータが利用可能になるにつれ、化学物質の優先順位付けがますます困難になっている。また、一部の化学物質については、データが得られていない。推定される化学物質の毒性を知ることが、その化学物質の安全性プロファイルを理解し、FDA が化学物質の安全性をさらに評価する必要があるかどうかを判断する上で重要である。

FDA は、ある物質が食品に安全に使用できるか、又は食品に接触できるかを評価する際に、以下のすべての関連情報を考慮する。

- その物質が、計算された暴露レベルにおいて安全であるかどうかに関する安全性データ及びその他の情報。
- その物質の化学構造や類似物質に関する既知の情報を含む、その物質の特性 (identity) に関する情報。
- その物質の使用方法与食品中の使用量に基づき、ヒトが暴露される可能性があるとして推定される物質の量。

FDA は、食品中の化学物質を個別に評価する。このプロセスを改善するため、FDA は化学物質の安全性評価における毒性予測を支援するツールとして、EDT を開発した。EDT はまず検証され、その後、外部のピアレビューによって評価された。

FDA は、EDT の開発にあたり、欧州食品安全機関（EFSA）、米国環境保護庁（EPA）、Western University of Canada、Liverpool John Moores University、国立衛生研究所（NIH）の国家毒性学プログラム（NTP）、そして業界の専門家から意見を聴取し、幅広い関係者の協力を得た。

さらに、このツールを開発する FDA の科学者は、FDA の様々な医薬品製品センター及び Center for Tobacco Products の代表者とも協力して組織内での認識を高めて規制上の有用性を最大に出来るよう働きかけた。その上で、毒性学的懸念の閾値（TTC：Threshold of Toxicological Concern）に基づく安全性レビューへの EDT の活用に関心を持つ可能性のある他の連邦機関とも連携している。FDA は、NTP や他の連邦公衆衛生機関の代表者とも引き続き連携している。

EDT は強力な毒性データを基盤とする

EDT データベースには、食品中の多様な化学物質に関する毒性試験、代謝データ、化学データが含まれている。それら化学物質には、栄養素、食品に意図的に添加された物質、又は食品包装に使用された物質、そして食品の産地、処理、加工場所に起因する汚染物質が含まれる。EDT データベースには、化粧品、タバコ製品、医薬品に含まれる物質、そして既知の環境有害物質など、食品関連以外の化学物質に関するデータも含まれている。

FDA は、Munro データベースに含まれる化学物質を EDT データベースの出発点として用い、多数の新規化学物質に関する毒性、代謝、化学データを追加した。FDA は、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）、FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）、米国環境保護庁（EPA）の Integrated Risk Information System（統合リスク情報システム）、High Production Volume Information System（高生産量情報システム）、Pesticides Reregistration（農薬：再登録）、カリフォルニア州環境保護庁、欧州化学品庁、欧州食品安全機関などの権威ある機関のオンラインデータベースや報告書からデータを追加した。

また、動物安全性試験が公開文献で入手可能な化学物質、Office of Food Chemical Safety, Dietary Supplements and Innovation（食品化学物質安全性・ダイエタリーサプリメント・イノベーションオフィス（旧 Office of Food Additive Safety））の食品添加物・着色料、一般的に安全と認められる（GRAS）物質、食品接触物質に関する記録に記載されている化学物質、及び NTP の試験報告書に含まれる化学物質もデータベースに追加した。

EDT の自動化

現在、化学物質のスクリーニングに EDT を用いるのはマニュアル式プロセスであり、効率的かつ再現性の高い評価を行うには有機化学と代謝に関する専門知識が必要である。ツ

ールの機能を最大限に活用し、より広く活用するためには、EDT の自動化が不可欠である。そのため FDA は、EDT の自動化版を開発中である。

EDT が完全に自動化されると、FDA と一般が化学物質に関する情報を体系的に検証できるようになり、FDA による市販後安全性レビューを、公衆衛生への影響が最も大きい化学物質に集中させるのに役立つ。また、完全に自動化された EDT は、食品化学物質の安全性に関する取り組みを様々な面で強化するだろう。

- FDA 職員の負担軽減。このツールにより、化学物質を数分で分類することができ、その結果を他のデータと併せて、化学物質の安全性評価に活用することができる。
- 化学物質の安全性評価のための動物実験の削減と改善（苦痛軽減など）。FDA は長年にわたり、物質に対するヒト及び動物の反応をより正確に予測するための革新的技術の開発と利用を促進してきた。EDT では、将来の動物実験の削減と改善のために、動物実験から得られた既存の毒性学的データを活用する。
- 米国のフードサプライにおける化学物質の安全性を評価する際、FDA の意思決定の透明性を高める。

長期的には、可能な範囲で、FDA は自動化された EDT を食品の成分と摂取に関する既存のデータベースにリンクさせることを計画している。これらのデータベースを統合することで、市場の変化や新たな消費データが得られた場合、FDA は食品化学物質への暴露をより適切に監視できるようになる。また、これにより FDA は、食品の消費パターンや食品組成の変化に起因する潜在的な安全性上の懸念を特定するために、人工知能や機械学習ツールを活用することも可能になる。

<EDT を用いた化学物質スクリーニング>

EDT は、FDA、その他の規制当局、そして業界が、化学構造に基づく一連の質問を用いて化学物質を推定される毒性のクラスに分類するために使用できる。このツールはオープンソースであるため、関係者間の連携を促進し、食品化学物質の安全性向上に貢献する。

EDT の使用

FDA は、ピアレビューの回答とともに、EDT のマニュアル式バージョンを公開した。EDT は、安全性データが限られている又は全くない、構造的に定義された有機化合物の慢性経口毒性を予測するために設計された。したがって、EDT の適用範囲には、有害元素（鉛、水銀、カドミウム、ヒ素など）、非加水分解性ポリマー（低密度ポリエチレンなど）、巨大ペプチド（インスリンなど）、ナノマテリアル、タンパク質は含まれない。

EDT は、連邦食品医薬品化粧品法の食品添加物に対する市販前承認のプロセスなど、法令で義務付けられているレビュー及び承認のプロセスに代わるものではない。EDT は、食品に使用される物質又は食品接触物質の安全性評価に活用できるツールやデータのの一つである。

FDA は現在、技術的な検討のために EDT を科学界に公開している。後日、EDT に関する追加情報を公開し、一般からの意見を募る機会を設ける予定である。

EDT の毒性段階 (Tier)

従来の Cramer Decision Tree (3 つのクラス分類) と比較して、EDT は化学物質を 6 段階の毒性レベル (慢性経口毒性の可能性に基づいて、毒性が非常に低いクラス I から毒性が最も高いクラス VI に分類) に分類することで、化学物質の毒性をより精密に予測することを可能にする。EDT は、化学構造に関する一連の相互に関連した 47 の質問を用いて、毒性を体系的に予測する。EDT は、化学物質の慢性経口毒性と、暴露の安全レベルである毒性学的懸念の閾値 (TTC 値) の両方を予測する。これらは、化学物質の安全性を評価する上で不可欠な情報である。TTC 値の単位は、 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日である。現在、EDT は経口暴露経路についてのみ評価されており、他の化学物質の暴露経路については検証されていない。

EDT のユーザーは、ツールで得られる化学物質に推定される毒性予測と、消費者の実際の暴露評価を併せて検討することで、現在の暴露レベルについて懸念すべきか、あるいは当該化学物質を優先的に追加レビューすべきかを評価できる。その際、体内動態 (ADME: 吸収、分布、代謝、排泄)、毒性学的データ、疫学データなど、他のデータを考慮したり、追加研究が必要かどうかの判断も含まれる場合がある。化学物質が EDT によって最も毒性が低いとされるクラスに分類されたとしても、そのクラスの TTC 値よりも高いレベルで使用すると安全ではない可能性があることに留意することが重要である。研究者は、EDT 分類の結果に関わらず、安全性を評価する際に、質の高いデータを無視してはならず、特定の化学物質に関するすべての関連情報を常に考慮する必要がある。

FDA の対策への情報提供

FDA は、EDT ツールを様々な規制上の責務に活用するあらゆる可能性について、現在も検討中である。しかし、FDA はすでに EDT を試験的に活用し、市販前及び市販後のプログラムに役立てている。

ある化学物質が EDT に基づいて分類されると、FDA はその EDT の結果を、当該化学物質を含む食品の消費による現在の暴露量の評価などの他の利用可能なデータと併せて検討することにより、当該化学物質が安全上の懸念を示唆するかどうかの判断に役立てることができる。これは、FDA がその化学物質について追加のデータ収集や毒性試験、分析を優先すべきかどうかを判断する際にも役立つ。

FDA への申請においては、FDA は EDT の分類結果を用いて、対象の新規の食品接触物質又は食品添加物の評価にどのような情報が必要なのか決定を下す可能性がある。さらに、新規成分の開発者や GRAS の結論を出そうとする企業は、物質又は不純物に EDT ツールを適用することで、潜在的な安全上の懸念事項を評価し、対象となる試験の必要性を特定することができる。したがって、EDT の使用は、FDA への申請手続きを簡素化し、FDA の

レビュープロセスをより効率的にするのに役立つ可能性がある。

市販後調査においては、EDT は、承認時に評価された物質（場合によっては 40～50 年前）の再評価に役立ち、化合物に関するさらなる研究の必要性を評価するのに役立つ。

安全性に関する情報がほとんどない又は全くない化学汚染物質については、FDA は EDT を用いてこれらの物質を分析し、毒性の可能性に応じて分類することで、FDA やその他のステークホルダーが将来の研究の優先順位付けを行えるようにする可能性がある。

*注 1) オリジナルの Cramer Decision Tree tool

Estimation of toxic hazard – A decision tree approach

G M Cramer, R A Ford, R L Hall

Food Cosmet Toxicol 1976 16(3):255-76.

doi: 10.1016/s0015-6264(76)80522-6.

このプロセスは、「はい」又は「いいえ」で回答する 33 の質問からなる「決定木 (Decision Tree)」で構成される。それぞれの回答は、別の質問、あるいは低毒性、中毒性、高毒性の推定を反映した 3 つのクラス (I、II、III) のいずれかへの最終的な分類につながる。この決定木は、主要な化学分類を扱うように分かれており、ヒトが摂取する、構造的に定義されたすべての有機化合物及び有機金属化合物に適用することを意図している。これらの質問は、主に化学構造の特徴に関するものである。この決定木の論理は、代謝と毒性に関する既知のデータに大きく依存している。推定毒性による分類とヒトの摂取量に関する知見を組み合わせることで、各物質の「**protection index** (保護指数)」を提供することができ、これにより、優先順位を決定し、適切な試験の範囲を暫定的に決めることができる。このプロセスは、生物学的特性が既知の農薬、医薬品、食品添加物、工業及び環境用化学物質に適用されている。

*Cramer クラス分類

Class I : 単純な化学構造であり、効率よく代謝されて低い経口毒性を示す物質

Class II : Class I ほど無害性は低くない構造をもつが、Class III のような毒性を示す特異構造をもたない物質

Class III : 最初から安全であるとは強く推定されない又は確かな毒性を示唆する化学構造か官能基をもつ物質

*注 2) ピアレビュー

External Peer Review of the Expanded Decision Tree: Ranking Toxic Potential

<https://www.fda.gov/science-research/peer-review-scientific-information-and-assessments/completed-peer-reviews>

Expanded Decision Tree (EDT) Peer Review (ピアレビュー結果 PDF ファイル)

<https://www.fda.gov/media/187874/download?attachment>

(結論部分一部抜粋)

結論として、EDT TTC は、オリジナルの Munro TTC とその後の改良版に比べて大幅な改善が図られている。EDT TTC の大きな成果は、EDT TTC が、利用可能な既存の規制評価のほとんどを網羅する広範なデータベースに基づいており、TTC の基盤となる化学物質の範囲を大幅に拡大していることである。しかし、いくつか対処すべき課題が残されている。化学的な決定因子のみに依存する EDT には限界があり、化学的な類似性のみに依存するリードアクロス (read-across) と同様の問題に直面する可能性が高く、現在では代謝と生物学的な類似性を組み込むことが重要な焦点になっている。EDT は除外カテゴリーを使用していない。EDT はナノマテリアルや放射性同位体には適用されないと想定されているが、対象となる有機化学物質の中には問題のあるものもあり、クラス V 及び VI が、アフラトキシンやニトロソアミンなどの強力な遺伝毒性発がん物質や、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (TCDD) などの非遺伝毒性 Ah 受容体アゴニストに対して十分に保護しているのかどうかは明らかではない。金属対イオンを有する荷電化合物の中には、クラスの閾値において有機分子よりも対イオンの方が問題となるものがある。カビ毒やマリンバイオトキシンなどの天然毒素が含まれることは歓迎すべきことであるが、対象となる毒素の範囲は現時点ではやや不完全である。

最後に、Munro TTC の強みの 1 つは、リスク評価者が化学物質を適切な Cramer クラス分類に割り当てての支援するソフトウェアプラットフォームを利用できることである。EDT を支援するソフトウェアプラットフォームの開発についても言及しているが、そのようなソフトウェアが利用できるようになることは、リスク評価者が EDT の複雑な質問をこなすのを支援するだけでなく、世界のリスク評価者達が EDT TTC を受け入れやすくする上でも非常に重要となるだろう。

* 関連記事：食品安全情報（化学物質）No. 12/ 2023（2023. 06. 07）

【FDA】食品に添加される化学物質をレビューする FDA の新しいアプローチが食品の安全性をどのように強化するか

<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/2023/foodinfo202312c.pdf>

食品化学物質情報

連絡先：安全情報部第三室