

食品健康影響評価において(Q)SAR を活用して変異原性を 評価する場合の実施手順の策定について

背景

評価技術企画ワーキンググループ（WG）においては、平成 29 年（2017 年）7 月、代表的な *in silico* 評価方法である(Q)SAR 及び Read across について、現状と食品健康影響評価への活用に向けた課題、今後の取組の方向性を報告書として整理し、第 659 回食品安全委員会で報告した。

食品安全委員会においては、同報告書内の提言内容も踏まえ、国内外の情報収集、各種支援ツールの整備を進めるとともに、食品健康影響評価での活用場面を想定した適用試験等を通じた知見の蓄積に取り組んできたところ。

今般、これまでに蓄積した科学的知見も踏まえ、食品健康影響評価での(Q)SAR の活用を円滑に進めるため、(Q)SAR の予測結果を食品健康影響評価で活用するに当たっての標準的な実施手順（ガイダンス的位置づけの文書。以下「実施手順」という。）を定めることとする。

実施手順策定の流れ

評価技術企画 WG で実施手順をとりまとめ、食品安全委員会に報告し、公表する。

実施手順（素案）

事務局において、これまでの取組の成果や海外におけるガイダンス類での規定等も踏まえ、別添の実施手順（素案）を以下の考え方に基づき整理した。

1. 実施手順の位置づけについて

- (1) この文書は、食品健康影響評価において(Q)SAR を活用する際に、食品安全委員会（専門調査会及びワーキンググループを含む）及び事務局が行う作業の実施手順を定めたもので、ガイダンス的位置づけ。
- (2) 食品健康影響評価において、(Q)SAR を活用することの妥当性については、食品健康影響評価を行う化学物質（以下「評価対象物質」という。）の性質、評価の目的、利用可能な変異原性試験の情報等を勘案して、判断する。(Q)SAR を活用することを決定した後の作業は、原則として、実施手順に基づいて行う。

2. 想定する活用場面及び対象とする毒性

- (1) 食品健康影響評価において(Q)SAR を活用する場面として、以下を想定する。
 - ① 溶出物質、不純物、代謝物など毒性試験データを得ることが困難な物質の評価に当たり、毒性試験データの代替として活用
 - ② 利用可能な毒性試験データがあるものの、そのデータが限定的である、又は、毒性試験間で結果が異なるデータが存在する物質

- (2) 現状における予測精度等を踏まえ、実施手順が対象とする毒性は Ames 試験により検出される突然変異誘発性 (以下「変異原性」という。)のみとする (将来、技術進展等により対象とする毒性の拡大が可能となった場合は、新たな実施手順を策定する。)

3. (Q)SAR ツールによる変異原性の予測について

- (1) (Q)SAR ツールによる変異原性の予測結果は、(Q)SAR ツールが出力した情報のうち、予測の根拠とされた試験情報等、予測結果の信頼性の評価に当たって重要な情報とともに、(Q)SAR ツールによる変異原性の予測結果の仮判定で使用する情報として整理する。
- (2) (Q)SAR ツールによる変異原性の予測結果とあわせて、評価対象物質と化学構造が類似する物質に関する変異原性試験の情報等が(Q)SAR ツールから出力される場合は、それらも利用する。

4. (Q)SAR ツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定について

- (1) 各(Q)SAR ツールによる変異原性の予測結果は、3 (1) で整理した情報を基に、「陰性」、「陽性」、「予測不能」のいずれに該当するか判定するとともに、「陽性」又は「陰性」と判定する場合は、その予測結果の信頼性を「高」又は「低」の別に分類する。
- (2) 複数のツールの予測結果に関する判定及び予測結果の信頼性の分類を基に、「陰性」、「陽性」、「判定不能」のいずれに該当するかの仮判定を行う。

5. 最終的な変異原性の評価

- (1) 4で実施した(Q)SAR ツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定結果に加え、評価対象の化学物質を対象とした Ames 試験結果、評価対象物質に化学構造が類似する物質の変異原性に関する情報等のうち利用可能な情報も踏まえて、最終的な変異原性の評価を行う。
- (2) 評価対象物質と化学構造が類似する物質の情報 ((Q)SAR ツールが出力した情報を除く) は、必要に応じて、専門家の関与の下に本段階で収集し、最終的な変異原性の評価で活用するものとする。

6. 評価結果の食品健康影響評価書等への記載について

- (1) 5 (1) の最終的な変異原性の評価結果のほか、評価の根拠について記載する。
- (2) あわせて、評価の透明性を確保する観点から、使用した個別の(Q)SAR ツールの予測結果を記載するとともに、各(Q)SAR ツール及び予測モデルの名称並びにバージョン等を記載する。
- (3) 個別の(Q)SAR ツール自身が出力した予測の表記及びその信頼性評価等、ツール開発者の知的財産権に関わる情報は記載しない。

以上

1 食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の
2 実施手順（素案）

3 I. 基本的な考え方

4 1. (Q)SAR（（定量的）構造活性相関）は、様々な化学物質の「*in vivo*（生
5 体内での）」及び「*in vitro*（試験管内での）」毒性試験データを蓄積した
6 データベースを基に、化学物質の毒性を類推する「*in silico*（コンピュータ
7 上での）」評価方法の一つであり、化学物質の構造に基づく情報とその生
8 物学的な活性との間に成り立つ関係から化学物質の作用や毒性を推定する
9 方法である。

10 2. (Q)SARは、毒性データベースの充実等に伴い、その予測精度が向上する
11 とともに様々な毒性を対象としたソフトウェア等の支援ツール（以下
12 「(Q)SARツール」という。）が多数公開、市販され、医薬品等の分野にお
13 いて毒性評価に活用されている。

14 食品安全委員会においては、*in silico*評価方法を毒性評価に補助的に活用
15 することにより、専門家判断の精度が向上し、ひいては評価結果の頑健性
16 が一層増すことが期待できることから、*in silico*評価方法の活用に向けて積
17 極的に取り組んでいく意義は大きいとした評価技術企画ワーキンググルー
18 プの提言（参照 1）も踏まえ、(Q)SARの食品健康影響評価での活用に向け、
19 毒性試験データを基準とした比較・検証データをはじめとする科学的知見
20 の蓄積を進めてきた。

21 3. 今般、これまでに蓄積した科学的知見も踏まえ、食品健康影響評価での
22 (Q)SARの活用を円滑に進めるため、(Q)SARの予測結果を食品健康影響評
23 価で活用するに当たっての標準的な実施手順を定めることとする。

24 4. 現時点において、(Q)SARは、従来の毒性試験を完全に代替するものでは
25 ないものの、従来の毒性試験を行うことなく、化学物質の毒性予測が可能
26 であることから、食品用器具・容器包装からの溶出物質、食品健康影響評
27 価を行う化学物質（以下「評価対象物質」という。）の製造過程で生じる
28 不純物、評価対象物質の代謝物等の毒性試験データを得ることが困難な物
29 質の毒性評価に当たり、毒性試験データの代替として活用することが想定
30 される。

31 また、毒性試験データが利用可能な物質であっても、そのデータが限定的
32 である、又は、毒性試験間で結果が異なる等の場合に、専門家判断を補
33 助する情報として(Q)SARの予測結果を活用することも想定される。

34 5. 他方、(Q)SARについては、現在も技術的に発展の途上であり、かつ、予
35 測対象となる毒性毎にその予測精度が異なることから、現時点における予
36 測の精度等を踏まえ、まずは、(Q)SARによる予測結果を活用して、Ames
37 試験により検出される突然変異誘発性（以下「変異原性」という。）を評
38 価する場合の実施手順を定めるものとする。

39 6. なお、実際の食品健康影響評価における(Q)SARの活用にあたっては、評
40 価対象物質の性質、評価の目的、利用可能な変異原性試験の情報等に留意
41 する。また、(Q)SARによる変異原性の予測の実施及び予測結果の判定に必
42 要な生物学、物理化学、毒性学、情報化学等の専門知識を要する判断につ
43 いては、各分野の専門家の意見に従うこととする。

44 II. 用語の定義

45 本文書における用語の定義は以下の通りとする。

46 事務局注

47 本項では、(Q)SAR（(Quantitative) Structure-Activity Relationship）をは
48 じめ、本文書の記載上、重要な用語について定義させていただきます。

49 記載内容の御審議がある程度進みました段階で、定義する用語とその内
50 容について事務局案を整理させていただきます。

51 III. (Q)SARを活用した変異原性の評価手順

52 食品健康影響評価において、(Q)SARによる予測結果を活用して化学物質の
53 変異原性を評価する際の標準的な手順は以下の通りとする。

54 1. 評価対象物質に関する情報の整理

55 (1) 評価対象物質について、物質名称を確認し、以下の情報とあわせて整
56 理する。それらの情報の収集にあたっては、可能な限り複数の情報源を
57 参照するとともに、各情報について情報源間での矛盾がないことを確認
58 する。

59 ① 物質名称

60 ② 物質ID（CAS番号等）

61 ③ 分子式

62 ④ 構造式（Simplified Molecular Input Line Entry System（SMILES）等）

63 ⑤ 分子量

64 ⑥ 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を
65 含む）

66 (2) (1)の結果、評価対象物質について、以下のいずれかの条件に該当
67 する場合は、本文書の適用外とする。なお、評価対象物質が、一般に
68 (Q)SARによる毒性予測に適さないとされる構造内に金属元素を含む物質
69 である場合は、2の(Q)SARツールの選択に当たり、予測モデルの適用範
70 囲を考慮する。

71 ① 利用可能な化学構造に関する情報がない場合又は利用可能な情報の
72 信頼性が低いと判断される場合

73 ② 以下の物質に該当する場合

74 ア 無機物

75 イ 構造を特定できない物質を含む混合物

76 ウ ポリマー

77 エ タンパク質等の生体成分

78 2. 使用する(Q)SARツールの選択

79 利用可能な(Q)SARツールのうち、以下の条件を満たすと判断されるも
80 のの中から、知識ベースの予測及び統計ベースの予測を行うものをそれ
81 ぞれ1つずつ選択する。

82 (1) 「OECD principles for the validation, for regulatory purposes, of (quantitative)
83 structure-activity relationship models」(参照2)に従い、予測モデルの感
84 度、特異度等の情報が提示され、科学的妥当性の確認が可能と判断され
85 るもの。

86 (2) レポートの出力様式が(Q)SAR Prediction Reporting Format (以下
87 「QPRF」という。)(参照3)に準じており、かつ、予測結果を含む
88 以下の情報を出力可能であるもの。

89 ① 物質名称

90 ② 入力した物質の化学構造に関する情報(分子式、構造式等)

91 ③ 物質の物理化学的性状(logPow等)に関する情報

92 ④ (Q)SARツール及び予測モデルの名称並びにバージョン情報

93 ⑤ (Q)SARツールによる変異原性の予測結果の信頼性に関する情報

94 ⑥ 変異原性の予測結果の根拠となる情報の出典

95 3. (Q)SARツールによる変異原性の予測の実施

96 (1) 2で選択した(Q)SARツールの利用可能な最新バージョンを用いて、
97 (Q)SARモデルによる評価対象物質の解析を行い、変異原性の予測を実施
98 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

99 化、水和水の除去等により、(Q)SARツールへの入力に適したものに最適
100 化する。

101 (2) それぞれの(Q)SARツールについて、変異原性の予測結果及び2 (2)
102 の情報を含むレポートを出力の上、以下の情報とともに、4の(Q)SAR
103 ツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定で使用する情報として
104 整理する。

105 ① 知識ベースの予測方法に基づく(Q)SARツールの場合

106 ア (Q)SARツールが評価対象物質を対象としたAmes試験のデータを
107 提示する場合は、当該試験データ。

108 イ (並びに当該アラート構造から想定される変異原性の分子メカニズ
109 ム及び根拠とされた試験データ。

110 ウ (Q)SARツールが提示したアラート構造を有する物質について、そ
111 の変異原性に関する情報が提示された場合は、当該情報。

112 エ (Q)SARツールがアラート構造を提示しない場合、化学構造が評価
113 対象物質に類似する物質や一部の化学構造が評価対象物質に類似す
114 る物質の変異原性に関する情報が提示された場合は、当該情報。

115 オ 予測の信頼性に関して(Q)SARツール自身が提示した情報。

116 ② 統計ベースの予測方法に基づく(Q)SARツールの場合

117 ア (Q)SARツールが評価対象物質を対象としたAmes試験のデータを
118 提示する場合は、当該試験データ。

119 イ 評価対象物質が予測モデルの適用範囲に包含される度合い。

120 ウ 化学構造が評価対象物質に類似する物質の変異原性に関する情報
121 が提示された場合は、当該情報。

122 エ (Q)SARツールが評価対象物質の変異原性を予測する根拠とした試
123 験データ。

124 オ 予測の信頼性に関して(Q)SARツール自身が提示した情報。

125 (3) (Q)SARツールによる予測結果が以下のいずれかに該当する場合、2
126 で示した基準を満たす新たな(Q)SARツールを選択の上、同ツールを用い
127 た変異原性の予測ができるものとする。

128 ① 評価対象物質が、(Q)SARツールの適用範囲外となった場合

129 ② (Q)SARツールにより、評価対象物質が分類不能又は計算不能な構造
130 を含むと判定された場合

131 4. (Q)SARツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定

132 (1) 3 (2) で整理した情報の内容をもとに、知識ベースの予測を行う
133 (Q)SARツール及び統計ベースの予測を行う(Q)SARツールのそれぞれか
134 ら得られた予測結果について、「陽性」、「陰性」、「予測不能」のい
135 ずれに該当するかを判定するとともに、「陽性」又は「陰性」と判定す
136 る場合は、あわせて、その予測結果の信頼性を「高」又は「低」の別に
137 分類する。

138 なお、統計ベースの予測を行う(Q)SARツールが、評価対象物質が適用
139 範囲外にあると評価した場合は、予測結果の信頼性は「低」に分類する
140 こととする。

141 (2) (1) の判定及び分類結果を基に、以下により変異原性の仮判定を行
142 う。

143 ① (Q)SARツールによる予測結果がともに陰性

144 ア 両予測結果の信頼性が「高」に分類される場合は「陰性」と判定
145 する。

146 イ 両予測結果又はいずれかの予測結果の信頼性が「低」と分類され
147 る場合は、2の条件を満たす新たな(Q)SARツールを用いた追加の変
148 異原性の予測を行い、その予測結果及び信頼性も加味して陰性と判
149 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
150 不能」とする。

151 ② (Q)SARツールによる予測結果がともに陽性

152 ア 2つの予測結果の信頼性がいずれも「低」に分類される場合を除
153 き「陽性」と判定する。

154 イ 2つの予測結果の信頼性がいずれも「低」と分類される場合、両
155 予測結果について、①で陽性判定の根拠とした情報を相互に照合し
156 つつ総合的に見て、評価対象物質の変異原性が陽性であることが妥
157 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
158 不能」とする。なお、食品健康影響評価にあたり、(Q)SARツールの
159 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
160 場合は「陽性」と判定する。

161 ③ (Q)SARツールによる予測結果が相反

162 ア 陽性の予測結果の信頼性が「高」に分類される場合は「陽性」と
163 判定する。

164 イ 陽性の予測結果の信頼性が「低」に分類される場合は「判定不能」
165 とする。

- 166 ④ (Q)SARツールによる予測結果がいずれも又は一方が予測不能
167 ア 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。
168 イ 一方の結果が予測不能で、もう一方の結果が陽性であった場合は
169 「陽性」と判定する。
170 ウ 一方の結果が予測不能で、もう一方の結果が陰性であった場合は
171 「判定不能」とする。

172 5. (Q)SARを活用した変異原性の評価

173 4で実施した(Q)SARツールによる予測結果に基づく仮判定結果に加え、
174 評価対象物質を対象としたAmes試験結果、化学構造が評価対象物質に類
175 似する物質の変異原性に関する情報等のうち利用可能な情報がある場合
176 はそれらも踏まえて、変異原性について最終的に評価する。

177

178 6. 食品健康影響評価書等への変異原性の評価結果の記載

179 評価対象物質について(Q)SARを活用し変異原性を評価した結果を食品
180 健康影響評価書等に記載する場合は、評価結果のほか、評価の根拠につ
181 いて記載する。また、評価の透明性を確保する観点から、使用した個別
182 の(Q)SARツールに関する以下の情報についても記載することとする。

- 183 ① 物質名称
184 ② (Q)SARによる予測に用いた構造式
185 ③ (Q)SARツール及び予測モデルの名称並びにバージョン
186 ④ (Q)SARツールの予測結果

187 III. 実施手順の見直し

188 (Q)SARに関する国内外の動向や、食品健康影響評価における活用実績等
189 を踏まえ、必要に応じて本文書を改定する。

190 参照

191 事務局注

192 記載内容の御審議がある程度進みました段階で、参照すべき文献につい
193 て事務局案を整理させていただきます。

194

- 195 1. 「新たな時代に対応した評価技術の検討 ～化学物質の毒性評価のための
196 (Q)SAR 及びRead across の利用～」2017年7月、食品安全委員会評価技術
197 企画ワーキンググループ。

- 198 2. OECD, Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-activity
199 Relationships [(Q)SAR] Models, 2007.
- 200 3. NAFTA, TWG Quantitative Structure Activity Relationships [(Q)SAR] Guidance
201 Document, 2012.