

食品健康影響評価において
(Q)SAR を活用して変異原性を
評価する場合の手引き

2021年2月

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

目 次

○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ専門委員名簿.....	2
○審議の経緯.....	2
第 1 背景	3
第 2 基本的な考え方	3
第 3 (Q)SAR を活用した変異原性の評価	4
1. 評価対象物質に関する情報の整理	4
2. 使用する(Q)SAR ツールの選択	5
3. (Q)SAR ツールによる変異原性の予測の実施.....	6
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	7
5. 変異原性の評価	8
6. 評価書等への変異原性の評価結果の記載	9
第 4 実施手順の見直し.....	9
(参考 1)	10
(参考 2)	11

○食品安全委員会委員名簿

佐藤 洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

○食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ専門委員名簿

川村 孝（座長）
広瀬明彦（座長代理）
赤堀有美
小坂 健
小関成樹
澤田典絵
祖父江友孝
竹内昌平
西浦 博
山田隆志

（専門参考人）

岡田 孝（関西学院大学理工学部名誉教授）
小野 敦（農薬第一専門調査会、農薬第四専門調査会及び器具・容器包装
専門調査会専門委員）

○審議の経緯

2020年 6月25日 第18回評価技術企画ワーキンググループ
2020年11月 4日 第19回評価技術企画ワーキンググループ
2020年12月17日 第20回評価技術企画ワーキンググループ

第1 背景

(Q)SAR ((Quantitative) Structure-Activity Relationship) は、様々な化学物質の *in vivo* 及び *in vitro* 毒性試験データを蓄積したデータベースをもとに、化学物質の毒性を類推する *in silico* 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方法である。

(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「(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いて毒性評価に活用されている。

(Q)SARを毒性評価に補助的に活用することにより、専門家判断の精度が向上し、ひいては評価結果の頑健性が一層増すことが期待できることから、(Q)SARの活用に向けて積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プの提言¹を踏まえ、食品安全委員会においては、(Q)SARの食品健康影響評価での活用に向け、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の蓄積を進めてきた。

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を定めることとする。

第2 基本的な考え方

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である。このことから、食品用器具及び容器包装からの溶出物質、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。）の製造過程で生じる不純物、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化学物質の毒性評価に当たり、(Q)SARの予測結果を毒性試験データの代替として活用することが想定される。

また、毒性試験データが利用可能な化学物質であっても、そのデータが限定的であること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。

他方、(Q)SARは、毒性エンドポイントによっては現在も技術的に発展途上にあり、毒性エンドポイント毎にその予測精度が異なることから、現

¹ 食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ. 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(Q)SAR及びRead acrossの利用～. 2017.

時点における毒性データベース及び(Q)SARツールの整備状況や予測精度²等を踏まえ、まずは、(Q)SARによる予測結果を活用して、Ames試験により検出される突然変異誘発性を評価する場合の実施手順を定めるものとする。以下、本文書中ではAmes試験により検出される突然変異誘発性を「変異原性」という。

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いては、各分野の専門家の意見に従うこととする。

第3 (Q)SARを活用した変異原性の評価

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変異原性を評価する際の標準的な手順は以下のとおりとする（手順の概要は参考1を参照）。

1. 評価対象物質に関する情報の整理

- (1) 評価対象物質について、その名称を確認し、以下の情報とあわせて整理する。それらの情報の収集にあたっては、複数の情報源を参照するよう努めるとともに、各情報について情報源間での矛盾がないことを確認する。
 - ① 名称
 - ② 化学物質ID（CAS番号等）
 - ③ 分子式
 - ④ 構造式（SMILES等）
 - ⑤ 分子量
 - ⑥ logPow（実験値も利用可能だが、基本的には計算値とし、計算に用いたソフトウェアの情報を含む）
- (2) (1)の結果、評価対象物質について、以下の条件のいずれかに該当する場合は、本文書の適用外とする。なお、以下の条件に該当しない場合も、一般に(Q)SARによる毒性予測に適さないとされる有機金属をは

² Benigni R, Battistelli CL, Bossa C, Giuliani A, Fioravanzo E, Bassan A et al. Evaluation of the applicability of existing (Q)SAR models for predicting the genotoxicity of pesticides and similarity analysis related with genotoxicity of pesticides for facilitating of grouping and read across. EFSA Supporting Publications 2019; 16: 1598E

はじめとして、個々の(Q)SARツール毎に予測が不能な化学物質が存在することから、2の(Q)SARツールの選択に当たり、予測モデルが適用可能かを確認する。

- 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信頼性が低いと判断される場合
- ② 以下に該当する場合
 - ア 無機化合物
 - イ ポリマー
 - ウ タンパク質等の生体成分
 - エ 混合物³

2. 使用する(Q)SAR ツールの選択

予測精度の向上のため、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ぞれ1つずつ選択する^{4,5}。

- ① 「OECD Principles for the Validation, for Regulatory Purposes, of (Quantitative) Structure-Activity Relationship Models」⁶に従い、予測モデルの感度、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るもの。
- ② レポートの出力様式が(Q)SAR Prediction Reporting Format（以下「QPRF」という。）⁷に準じており、かつ、予測結果を含む以下の情

³ 全ての構成成分が①及び②ア～ウのいずれにも該当しない場合、構成成分について個別に毒性予測を行い、その結果から混合物としての毒性を推定することは可能。

⁴ 食品安全委員会. 食品健康影響評価技術研究「食品に非意図的に混入する微量化学物質のリスク評価への *in silico* 評価手法の適用に関する研究」. 2020.

⁵ 医薬品規制調和国際会議 (ICH) M7 ガイドライン「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 (平成 27 年 11 月 10 日付薬生審査発 1110 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知)」

⁶ OECD が示した規制目的で使用する(Q)SAR モデルの妥当性を検証する際の原則。
1) a defined endpoint : 定義されたエンドポイント、2) an unambiguous algorithm : 曖昧さのないアルゴリズム、3) a defined domain of applicability : 定義された適用範囲、4) appropriate measures of goodness-of-fit, robustness and predictively : 適合度、頑健性、予測性の適切な評価、5) a mechanistic interpretation, if possible : 可能ならばメカニズムに関する解釈、の 5 原則が挙げられている。

⁷ NAFTA. (Quantitative) Structure Activity Relationship [(Q)SAR] Guidance Document, 2012.

報を出力可能であるもの。

- ア 入力した化学物質の名称
- イ 入力した化学物質の化学構造に関する情報（分子式、構造式等）
- ウ 物質の物理化学的性状（logPow等）に関する情報
- エ (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
- オ (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
- カ 変異原性の予測結果の根拠となる情報

3. (Q)SAR ツールによる変異原性の予測の実施

(1) 2で選択した(Q)SARツールの、予測の実施の時点で利用可能な最新バージョンを用いて、(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する。その際、必要に応じて、塩・水和水の除去等により、評価対象物質の化学構造の情報を(Q)SARツールへの入力に適したものに最適化する。

(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)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ツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定及び5の変異原性の評価で使用する情報として整理する。

① 知識ベースの予測方法に基づく(Q)SARツールの場合

- ア (Q)SARツールが評価対象物質を対象としたAmes試験のデータを提示する場合は、当該試験データ
- イ アラート構造から想定される変異原性の分子メカニズム及び根拠とされた試験データ
- ウ (Q)SARツールが提示したアラート構造を有する化学物質について、その変異原性に関する情報が提示された場合は、当該情報
- エ (Q)SARツールがアラート構造を提示しない場合、化学構造が評価対象物質に類似する化学物質や一部の化学構造が評価対象物質に類似する化学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
- 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

② 統計ベースの予測方法に基づく(Q)SARツールの場合

- ア (Q)SARツールが評価対象物質を対象としたAmes試験のデータを提示する場合は、当該試験データ
- イ 評価対象物質が予測モデルの適用範囲に含まれる度合い

ウ 化学構造が評価対象物質に類似する化学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

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験データ

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

(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で示した条件を満たす新たな(Q)SARツールを選択の上、同ツールを用いた変異原性の予測ができるものとする。

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

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を含むと判定された場合

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

(1) 知識ベースの予測を行う(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ら得られる予測結果について、「陽性」、「陰性」、「予測不能」のいずれに分類するかを、評価の目的等を踏まえてあらかじめ表の形（以下「対応表」という。）で整理する。

(2) 3 (2) で整理した情報の内容及び(1) で整理した対応表に基づき、それぞれの(Q)SARツールから得られた予測結果について、「陽性」、「陰性」、「予測不能」のいずれかに分類する。「陽性」又は「陰性」に分類する場合は、あわせて、その予測結果の信頼性を「高」又は「低」の別に分類する。

(3) (2) の分類結果をもとに、原則として、以下により変異原性の仮判定を行う。

① (Q)SARツールによる予測結果の分類がともに陰性

ア 両予測結果の信頼性が「高」に分類される場合は「陰性」と判定する。

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。

② (Q)SARツールによる予測結果の分類がともに陽性

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

き「陽性」と判定する。

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、両方の予測結果について、陽性判定の根拠とした情報を相互に照合しつつ総合的な確認を行い、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。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当たり、(Q)SARツールの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。

③ (Q)SARツールによる予測結果の分類が相反

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」と判定する。

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」とする。

④ (Q)SARツールによる予測結果の分類がいずれも又は一方が予測不能

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。

イ 一方の予測結果が予測不能で、もう一方の予測結果が陽性であり、かつ、その信頼性が「高」に分類される場合は「陽性」と判定する。

ウ 一方の予測結果が予測不能で、もう一方の予測結果が陽性であり、かつ、その信頼性が「低」に分類される場合は、陽性判定の根拠とした情報の総合的な確認を行い、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。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当たり、(Q)SARツールの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。

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

5. 変異原性の評価

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及び3(2)で整理した情報に加え、評価対象物質や、化学構造が評価対象物質に類似する物質を対象としたAmes試験結果等、評価対象物質の変異原性の評価に利用可能な情報がある場合はそれらも踏まえて、変異原性について最終的な評価を行う。

6. 評価書等への変異原性の評価結果の記載

(Q)SARを活用して評価対象物質の変異原性を評価した結果を評価書等に記載する場合は、5. の変異原性についての最終的な評価結果のほか、その根拠について記載する。また、食品健康影響評価の透明性を確保する観点から、使用した個別の(Q)SARツール毎に、実行した解析に関する以下の情報についても記載することとする。

- ① 評価対象物質の名称
- ② (Q)SARによる予測に用いた構造式
- ③ (Q)SARツール及び予測モデルの名称並びにバージョン
- ④ 4 (2) で(Q)SARツールの予測結果を分類した結果及び信頼性の分類結果

第4 実施手順の見直し

(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を踏まえ、必要に応じて本文書を改定する。

用語の説明

本文書中で用いている一般的な専門用語については、食品安全委員会が作成した最新の「食品の安全性に関する用語集⁸」を参照する。なお、当該用語集に記載されていない用語の説明は以下のとおりとする。

1. SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)

分子の化学構造をコンピュータに適した2次元記述子により標準化する方法。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。例えば、CCOはエタノール、CC(=O)Oは酢酸、C#Nはシアン化水素を意味し、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）。

2. logPow (オクタノール/水分配係数)

オクタノール及び水の混合溶媒に溶解させた物質について、オクタノール相中の平衡濃度と水相中の平衡濃度の比を対数変換した値。この値が高いと、物質の疎水性が高いことを意味する。

3. 予測モデル

実験等により得られた実測値から、ある化学物質の作用や毒性を予測するために用いられる理論式、アルゴリズム又はプログラム。(Q)SARでは知識ベース及び統計ベースの予測モデルが一般的であり、本文書においては(Q)SARにおける知識ベース及び統計ベースの予測モデルのみを扱う。

4. 知識ベース

(Q)SARにおける予測モデルの一種。既知データからAmes試験陽性をもたらす化学物質の特徴的な部分構造（アラート構造）を定義し、ルール化された経験則から、定性的にAmes試験結果について予測を行う。

5. 統計ベース

(Q)SARにおける予測モデルの一種。化学物質の構造や構造がもたらす物性を記述子に変換し、Ames試験結果と相関性の高い記述子を用いて試験結果を予測する。記述子には、化学物質中のフラグメントの有無や分子の電子的、物理化学的性状を表す数値等がある。

⁸ <http://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>

6. 適用範囲

ある予測モデルが信頼できる予測結果を出すことが期待される範囲。通常、予測モデルを作成する際に用いられた実測試験データセットに収載されている物質の構造上の特徴や、記述子の範囲により定義される。