

## (Q)SARの活用に関する現状と課題

### (Q)SARとは①

○(定量的)構造活性相関 (Q)SARは、物質の構造とその生物学的活性との間に成り立つ(量的)関係。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(変異原性、反復投与毒性等の各種毒性)を予測する方法の一つである。

#### ○リスク評価における(Q)SARの活用場面

- 1) 十分なデータがない場合のデータギャップの穴埋め
- 2) 追加試験要求の判断材料の一つ
- 3) 結論を導けない場合で最終結論を導くためのサポートデータが必要なとき
- 4) 詳細な評価が必要な物質の優先順位づけ
- 5) 膨大な物質を評価する必要がある場合のスクリーニング
- 6) TTC (毒性学的懸念の閾値)で管理する場合の適切性判断

## (Q)SARとは②

- 変異原性、反復投与毒性等の各種毒性を定性的/定量的に予測することが可能。
- 予測したい毒性により、使用するツール・データベースが異なる。

### ○ 予測可能なエンドポイント

- ・ 変異原性、反復投与毒性等の各種毒性、ADME等
- ・ データベースを搭載したツールを用いて、毒性を定性的/定量的に予測することが可能。
- ・ 予測したい毒性によって使用するツール・データベースが異なり、変異原性(Q)SARは反復投与毒性(Q)SARより開発が先行。

### (1) 変異原性(Q)SAR

### (2) 反復投与毒性(Q)SAR

に分けて現状と課題を整理

(参考)(Q)SARモデルの検証に関するガイダンス文書(OECD, 2007)

“Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models”  
このガイダンスは、各種(Q)SARモデルの妥当性に関して検証方法の原則を定めたもの。

## (1) 変異原性(Q)SARについて

## 変異原性(Q)SARとリスク評価－現状①－

- 海外では、変異原性(Q)SARを活用した食品に関連するハザードのリスク評価の事例あり。
- 国内では、変異原性(Q)SARを食品健康影響評価に活用した事例はまだない。

### ○海外の状況

・(Q)SARによる変異原性予測は、海外では既に試行されており、評価事例及びケーススタディ(対象:器具容器包装材料、農薬等)が一部公表されている。

### ○国内の状況

- ・現時点で、変異原性(Q)SARを食品健康影響評価に活用した事例はない。
- ・香料に関しては、添加物専門調査会の審議により、平成28年5月、「香料に関する食品健康影響評価指針」が策定された。同指針では、変異原性(Q)SARの予測結果がリスク管理機関から提出された場合、食品健康影響評価では参考資料として扱うこととされている。
- ・食品健康影響評価における変異原性(Q)SARの必要性や有効性は、食品に関連するハザードの種類によって異なる。

4

## 変異原性(Q)SARとリスク評価 - 現状②－

医薬品不純物の変異原性について、(Q)SARにより評価するICH\* M7ガイドライン「潜在的発がんリスクを低減させるための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドライン」が策定され、2016年1月から国際的に一斉に適用されている。

\*ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use(日米EU医薬品規制調和国際会議)

### ○ICH M7ガイドラインにおける変異原性評価

医薬品不純物の変異原性及び発がん性に基づき5クラスに分類

→クラス3(原薬の構造とは関連しない警告構造を有し、変異原性試験データがない物質)の場合  
細菌を用いる変異原性試験(Ames試験)の結果を予測する(Q)SAR法を適用する。

〈具体的な適用方法〉

互いに相補的な2種類の(Q)SAR予測法

- ①専門的経験に基づくルールベースの方法
- ②統計ベースの方法

用いる(Q)SARモデルは、Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models (OECD,2007)に従っている必要がある。

### ○充実した変異原性(Q)SARデータベース・ツール

ICH M7ガイドラインの検討を受け、変異原性を予測するデータベース・ツールの開発が国際的に促進された。そのため、現在は、変異原性を予測する有償・無償の複数のデータベース・ツールが利用可能な状況である。

5

変異原性(Q)SARを食品健康影響評価に活用する場合、以下の項目について検討が必要。

- ・各ハザードの毒性予測に適したツール・データベースの選択、導入
- ・評価方法、基準(ガイドライン等)、人材育成

○ツール・データベースの選択、導入

データベースに登録されている化学構造と、予測したい物質の化学構造が大きく異なる場合、予測精度が不十分。

- 国内外の既存のツール・データベースが評価するハザードの毒性予測に適しているか検証が必要。
- 独自ツール開発の必要性。

○評価方法、基準(ガイドライン等)、人材育成

食品安全委員会では、変異原性(Q)SARを評価に活用した事例がない。

- どのようなケースで本法を適用するのか、予測結果をどのように取扱うのか等について予め整理する必要。
- 結果の解釈及び妥当性判断の蓄積
- 専門家の確保、職員の育成

評価技術企画ワーキンググループ (WG)における変異原性(Q)SARに関する審議内容

WGでの主な審議内容

**「食品安全のリスク評価における変異原性(Q)SARの活用方策」**

- ・変異原性(Q)SARを食品健康影響評価に活用できるか
- ・評価に活用できると判断された場合、必要な環境を整備

○具体的な審議内容(案)

- ・海外評価事例、ICH M7ガイドライン等を参考に、評価方法を検討
- ・適したツール・データベースの選択
- ・独自ツール開発の必要性
- ・ケーススタディの蓄積
- ・評価ガイダンスの検討

等

## (2) 反復投与毒性(Q)SARについて

### 反復投与毒性(Q)SARとリスク評価 - 現状①-

○反復投与毒性を(Q)SARで予測可能な有償／無償のツール及びデータベースが国内外で構築中であるが、整備状況は不十分。

○(Q)SARによる反復投与毒性の評価への活用事例は、現段階ではほとんどない。

#### ○反復投与毒性(Q)SARツールの整備状況

- ・有償／無償のツールがあるが、変異原性(Q)SARに比べると少なく、整備状況は十分ではない。
- ・そのため、(Q)SARの活用が進んでいる海外でも、ケーススタディは実施されているが、評価事例はごく僅か。

#### ○反復投与毒性に関するデータベース

- ・海外では、各機関が構築した毒性データベースを共同で使用するなど、連携が進んでいる。
- ・国内では、食品に関連するハザードに特化したデータベースは構築されていない。
- ・一部の化学物質では、特に慎重に評価すべき標的臓器・組織、毒性が存在するため、それらの毒性情報も充実しているデータベースが必要。

## 反復投与毒性(Q)SARとリスク評価 - 現状②-

### ○研究班によるデータベース構築

・平成28・29年度食品健康影響評価技術研究「インビボ毒性試験成績のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究」により、反復毒性(Q)SARのデータベースを構築し、HESSに搭載・拡張することを計画。

### (参考)HESS

・H19-23年度に経済産業省及び(独)製品評価技術基盤機構(NITE)の共同プロジェクトにより開発された有害性評価支援システム統合プラットフォーム(Hazard Evaluation Support System (HESS))。

・未試験の化学物質の反復投与毒性をカテゴリーアプローチにより予測するための手法と、それを支援するための評価支援システム。HESSは、OECDが開発したQSAR Toolboxに組み込まれている。

・現在までに、HESSによる反復投与毒性の評価事例は認められていないが、データベースの更新及び今後の活用方法の検討がなされている。

10

## 反復投与毒性(Q)SARとリスク評価 - 課題-

反復投与毒性(Q)SARを食品健康影響評価に活用できるか、以下の項目について検討が必要。

- ・各ハザードの毒性予測に適したツール・データベースの構築
- ・評価方法、基準(ガイドライン等)、人材育成

### ○ツール・データベースの構築

データベースに登録されている化学構造と、予測したい物質の化学構造が大きく異なる場合、予測精度が不十分。  
→国内外の既存のツール・データベースが各ハザードの毒性予測に適しているか特性を把握することが必要。  
→独自でデータベースを構築する場合、データベース構築中の国内外の機関との連携を検討することが効率的か。

### ○評価方法、基準(ガイドライン等)、人材育成

食品安全委員会では、反復投与毒性(Q)SARを評価に活用した事例がない。  
→どのようなケースで本法を適用するのか、予測結果をどのように取扱うのか等について予め整理する必要。  
→結果の解釈及び妥当性判断の蓄積  
→専門家の確保、職員の育成

11

WGでの主な審議内容

「食品安全のリスク評価における反復投与毒性(Q)SARの活用方策」

- ・反復投与毒性(Q)SARを食品健康影響評価に活用できるか
- ・評価に活用できると判断された場合、必要な環境を整備

○具体的な審議内容(案)

- ・海外評価事例等を参考に、評価方法を検討
- ・データベースのあり方を検討
- ・ケーススタディの蓄積
- ・上記を踏まえ、評価ガイダンスの検討

等

12

<まとめ> 食品健康影響評価における (Q)SARの活用(現状と課題・検討事項)

本WGにおいては、変異原性及び反復投与毒性(Q)SARの現状を踏まえ、食品健康影響評価に資する(Q)SARツール及びデータベースの選択/構築に必要な課題について検討を進める。

(1) 変異原性(Q)SAR

現状

- ・ツール・データベース (DB) が**充実**している。
- ・海外での(Q)SARによる評価事例が**一部公表**されている。
- ・現時点で、食品健康影響評価に活用した事例はない。

課題(検討事項)

- ・各ハザードの毒性予測に適したツール・データベースの**選択**
- ・評価方法、基準(ガイドライン等)、人材育成

(2) 反復投与毒性(Q)SAR

現状

- ・ツールやDBは構築中であり、**整備状況は不十分**。
- ・海外でも(Q)SARによる評価事例は**ごく僅か**。
- ・研究班が反復投与毒性DB構築とHESS拡張を計画。

課題(検討事項)

- ・各ハザードの毒性予測に適したツール・データベースの**構築**
- ・評価方法、基準(ガイドライン等)、人材育成

13

## まとめ((Q)SARについて今後の進め方)

変異原性(Q)SAR及び反復投与毒性(Q)SARを食品健康影響評価に活用できるかを審議



各々について必要な環境を整備

<具体的な審議内容(案)>

### (1) 変異原性(Q)SAR

- ・海外評価事例、ICH M7ガイドライン等を参考に、評価方法を検討
- ・適したツール・データベースの選択
- ・独自ツール開発の必要性
- ・ケーススタディの蓄積
- ・評価ガイダンスの検討

### (2) 反復投与毒性(Q)SAR

- ・海外評価事例等を参考に、評価方法を検討
- ・データベースのあり方を検討
- ・ケーススタディの蓄積
- ・上記を踏まえ、評価ガイダンスの検討

14

## 参考文献

OECD. (2007). Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationships [(Q)SAR] Models. Series on Testing & Assessment No. 69.

ICH. (2014). ICH harmonized tripartite guideline. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7.

一般財団法人化学物質評価研究機構. (2016). *In silico*評価方法等食品に係る新たなリスク評価方法の開発・実用化に関する国際的な状況の調査. 平成27年度食品安全確保総合調査報告書.

食品安全委員会. (2016). 香料に関する食品健康影響評価指針.(平成28年5月策定)

15