

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 手引き (案)

3 I. 基本的な考え方

4 1. (Q)SAR ((Quantitative) Structure-Activity Relationship) は、様々な
5 化学物質の「*in vivo* (生体内での)」及び「*in vitro* (試験管内での)」毒
6 性試験データを蓄積したデータベースを基に、化学物質の毒性を類推する
7 「*in silico* (コンピュータ上での)」評価方法の一つであり、化学物質の
8 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
9 質の作用や毒性を推定する方法である。

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
11 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
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
13 にお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
15 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
16 性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
17 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
18 ループの提言¹も踏まえ、(Q)SARの食品健康影響評価での活用に向け、毒
19 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
20 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 が困難な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
30 タの代替として活用することが想定される。

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

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

32 的である、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は、毒性エンドポイントによっては現在も技術的に発展
35 途上であり、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
36 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
37 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
38 り検出される突然変異誘発性（以下「変異原性」という。）を評価する場
39 合の実施手順を定めるものとする。

40 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、
41 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
42 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
43 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
44 については、各分野の専門家の意見に従うこととする。

45 II. (Q)SARを活用した変異原性の評価

46 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
47 質の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（手順の概
48 要は図を参照）。

49 1. 評価対象物質に関する情報の整理

50 (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
51 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
52 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
53 する。

- 54 ① 物質名称
- 55 ② 物質ID (CAS番号等)
- 56 ③ 分子式
- 57 ④ 構造式 (SMILES等)
- 58 ⑤ 分子量

² Benigni Romualdo, Laura Battistelli Chiara, Bossa Cecilia, Giuliani Alessandro, Fioravanzo Elena, Bassan Arianna, 他: 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

59 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
60 いたソフトウェアの情報を含む）

61 （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
62 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
63 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
64 じめとして、個々の(Q)SARツール毎に予測が不能な物質が存在するこ
65 とから、2の(Q)SARツールの選択に当たり、予測モデルの適用性を確
66 認する。

67 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
68 信頼性が低いと判断される場合

69 ② 以下の物質に該当する場合

70 ア 無機化合物

71 イ ポリマー

72 ウ タンパク質等の生体成分

73 エ 混合物³

74 2. 使用する(Q)SARツールの選択

75 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
76 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
77 スの予測を行うものをそれぞれ1つずつ選択する^{4,5}。

78 （1）「OECD principles for the validation, for regulatory purposes, of
79 (quantitative) structure-activity relationship models」⁶に従い、予測モ

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 食品健康影響評価技術研究・研究成果報告書「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 : エンドポイントの定義) , 2) an unambiguous algorithm : 曖昧さのないアルゴリズム, 3) a defined domain of applicability : 適用範囲の定義, 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。

80 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
81 判断されるもの。

82 (2) レポートの出力様式が(Q)SAR Prediction Reporting Format (以下
83 「QPRF」という。) ⁷に準じており、かつ、予測結果を含む以下の情報
84 を出力可能であるもの。

- 85 ① 物質名称
- 86 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)
- 87 ③ 物質の物理化学的性状 (logPow等) に関する情報
- 88 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
- 89 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
- 90 ⑥ 変異原性の予測結果の根拠となる情報の出典

91 3. (Q)SARツールによる変異原性の予測の実施

92 (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
93 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、
94 変異原性の予測を実施する。その際、必要に応じて、評価対象物質の化
95 学構造の情報を、塩・水和水の除去等により、(Q)SARツールへの入力
96 に適したものに最適化する。

97 (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)
98 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
99 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
100 価で使用する情報として整理する。

101 ① 知識ベースの予測方法に基づく(Q)SARツールの場合

102 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
103 提示する場合は、当該試験データ。

104 イ 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ム及び
105 根拠とされた試験データ。

106 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、
107 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。

108 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
109 価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
110 す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。

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

- 111 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。
- 112 ② 統計ベースの予測方法に基づく(Q)SARツールの場合
- 113 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
- 114 提示する場合は、当該試験データ。
- 115 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。
- 116 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
- 117 が提示された場合は、当該情報。
- 118 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
- 119 試験データ。
- 120 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。

- 121 (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
- 122 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
- 123 いた変異原性の予測ができるものとする。
- 124 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
- 125 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
- 126 造を含むと判定された場合

127 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

- 128 (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
- 129 (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」、
- 130 「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
- 131 えてあらかじめ表の形(以下「対応表」という。)で整理する。

- 132 (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、
- 133 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」、
- 134 「陰性」、「予測不能」のいずれかに分類する。「陽性」又は「陰性」
- 135 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」
- 136 の別に分類する。

- 137 (3) (2) の分類結果を基に、原則として、以下により変異原性の仮判定
- 138 を行う。

- 139 ① (Q)SARツールによる予測結果の分類がともに陰性
- 140 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
- 141 する。
- 142 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
- 143 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

144 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
145 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
146 定不能」とする。

147 ② (Q)SARツールによる予測結果の分類がともに陽性
148 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
149 き「陽性」と判定する。
150 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
151 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
152 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当と
153 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」
154 とする。なお、食品健康影響評価にあたり、(Q)SARツールの予測
155 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
156 合は「陽性」と判定する。

157 ③ (Q)SARツールによる予測結果の分類が相反
158 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
159 判定する。
160 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」
161 とする。

162 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
163 能
164 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。
165 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、
166 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。
167 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、
168 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
169 した情報を総合的に見て、評価対象物質の変異原性が陽性であるこ
170 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
171 「判定不能」とする。なお、食品健康影響評価にあたり、(Q)SAR
172 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
173 必要がある場合は「陽性」と判定する。
174 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つ
175 た場合は「判定不能」とする。

176 5. 変異原性の評価

177 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

178 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
179 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
180 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
181 性について最終的な評価を行う。

182 6. 評価書等への変異原性の評価結果の記載

183 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評
184 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
185 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
186 を確保する観点から、使用した個別の(Q)SARツールごとに、実行した
187 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。

- 188 ① 物質名称
- 189 ② (Q)SARによる予測に用いた構造式
- 190 ③ (Q)SARツール及び予測モデルの名称並びにバージョン
- 191 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
192 分類結果

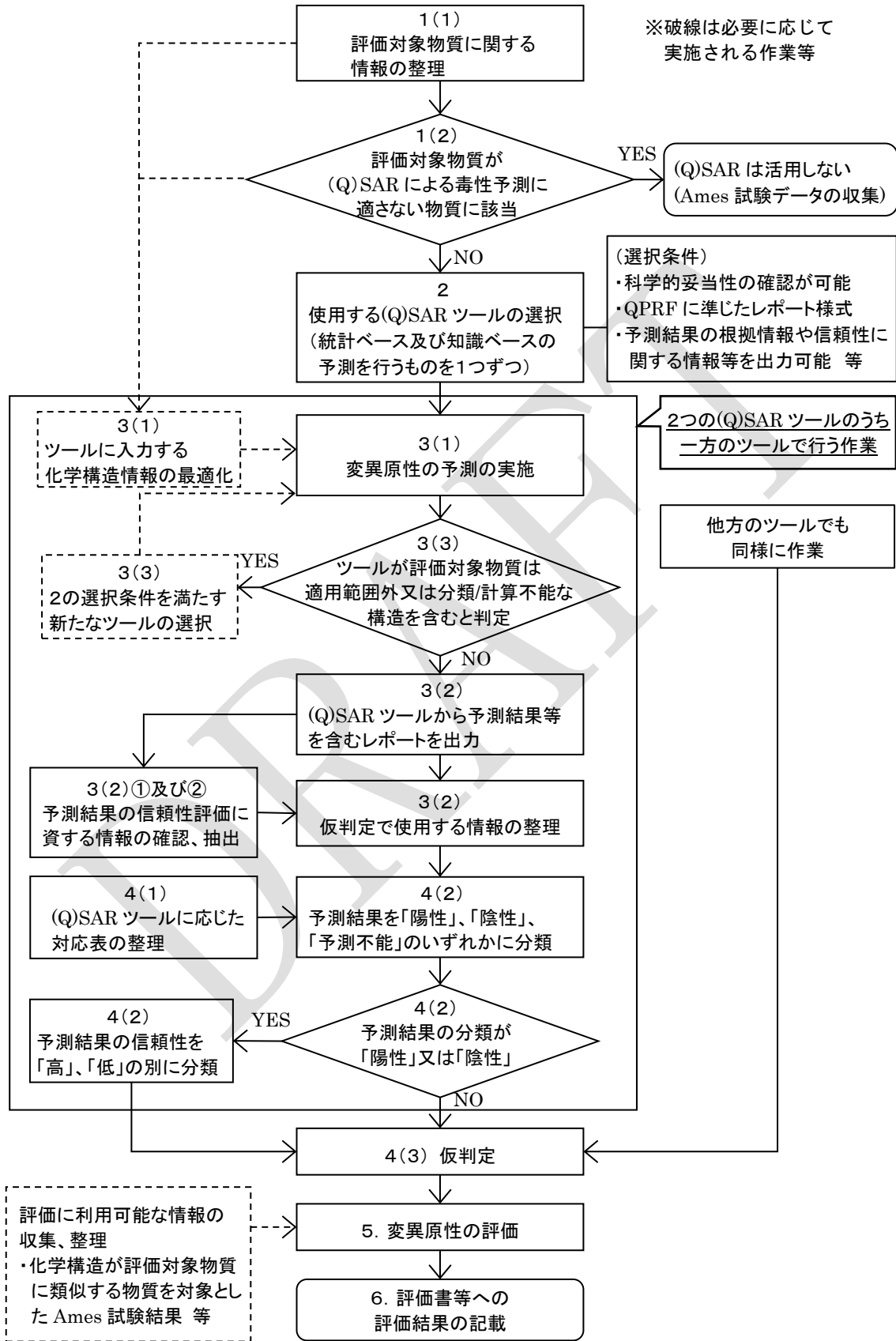
193 III. 実施手順の見直し

194 (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
195 等を踏まえ、必要に応じて本文書を改定する。

196

図 (Q)SAR を活用した変異原性の評価の手順

(参考 1)



199 用語の説明

200 1. (Q)SAR ((Quantitative) Structure-Activity Relationship)

201 SAR (Structure- Activity Relationship : 構造活性相関) 及びQSAR
202 (Quantitative Structure- Activity Relationship : 定量的構造活性相関)
203 のことを指す。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
204 間に成り立つ関係のことであり、定性的な関係の場合はSAR、定量的な関
205 係の場合はQSARという。これにより構造的に類似した化合物の作用や毒
206 性について推定する方法を指すこともある。

207 2. Ames (エームス) 試験

208 サルモネラ属菌又は大腸菌を用いて化学物質等を作用させて遺伝子
209 (DNA)が突然変異を起こす頻度を調べる復帰突然変異試験。

210 3. 変異原性

211 遺伝子 (DNA) や染色体に突然変異を引き起こす物理的、化学的、生物
212 学的な作用をもたらす性質のこと。遺伝子 (DNA) に直接的または間接的
213 に変異をもたらす、細胞又は個体に影響を与える性質。本文書では、
214 Ames試験により検出される遺伝子突然変異誘発性を「変異原性」とする。

215 4. SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)

216 分子の化学構造をコンピュータに適した2次元記述子で標準化したもの。
217 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
218 記号で表示される。二重結合は「=」、三重結合は「#」、分枝はカッコ
219 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
220 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
221 の「c」は芳香族炭素を意味する)。

222 5. logPow (オクタノール/水分配係数)

223 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
224 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
225 いと、物質の疎水性が高いことを意味する。

226 6. 予測モデル

227 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
228 るために用いられる理論式、アルゴリズムまたはプログラム。(Q)SARで
229 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
230 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。

- 231 7. 知識ベース
- 232 (Q)SARによる予測方法（モデル）の一種。既知データからAmes試験陽
- 233 性をもたらす特徴的な部分構造（アラート構造）を定義し、ルール化され
- 234 た経験則から、定性的にAmes試験結果について予測を行う。
- 235 8. 統計ベース
- 236 (Q)SARによる予測方法（モデル）の一種。化学物質の構造をフラグメ
- 237 ントごとに幾何学的、電子的、物理化学的等の記述子（数値データ）に変
- 238 換し、Ames試験陽性と相関性の高い記述子を用いて試験結果を予測する。
- 239 9. 適用範囲
- 240 ある構造活性相関予測モデルが信頼できる予測結果を出すことが期待さ
- 241 れる物質の領域。通常、予測モデルを作成する際に用いられた実測試験デ
- 242 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で定義
- 243 される。