

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  
(案)

2020年12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
I. 基本的な考え方 .....	3
II. (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
III. 実施手順の見直し .....	9
(参考1) 図 (Q)SAR を活用した変異原性の評価の手順 .....	10
(参考2) 用語の説明 .....	10

### ○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

1 I. 基本的な考え方

2 1. (Q)SAR ((Quantitative) Structure-Activity Relationship) は、様々な  
3 化学物質の「*in vivo* (生体内での)」及び「*in vitro* (試験管内での)」毒  
4 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  
5 「*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  
6 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  
7 質の作用や毒性を推定する方法である。

8 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  
9 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  
10 「(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  
11 において毒性評価に活用されている。

12 *in silico*評価方法を毒性評価に補助的に活用することにより、専門家判  
13 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  
14 ることから、*in silico*評価方法の活用に向けて積極的に取り組んでいく意  
15 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<sup>1</sup>を踏まえ、食品  
16 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  
17 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  
18 蓄積を進めてきた。

19 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  
20 (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  
21 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。

22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 ータの代替として活用することが想定される。

29 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  
30 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  
31 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。

---

<sup>1</sup> 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 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  
33 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  
34 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<sup>2</sup>  
35 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  
36 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  
37 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  
38 「変異原性」という。

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

## 44 II. (Q)SARを活用した変異原性の評価

45 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  
46 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  
47 概要は参考1を参照）。

### 48 1. 評価対象物質に関する情報の整理

49 (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  
50 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  
51 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  
52 する。

53 ① 名称

54 ② 化学物質ID（CAS番号等）

55 ③ 分子式

56 ④ 構造式（SMILES等）

57 ⑤ 分子量

58 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  
59 いたソフトウェアの情報を含む）

---

<sup>2</sup> 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

60 (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  
61 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  
62 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  
63 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  
64 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  
65 能かを確認する。

66 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  
67 信頼性が低いと判断される場合

68 ② 以下に該当する場合

69 ア 無機化合物

70 イ ポリマー

71 ウ タンパク質等の生体成分

72 エ 混合物<sup>3</sup>

## 73 2. 使用する(Q)SAR ツールの選択

74 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  
75 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  
76 スの予測を行うものをそれぞれ1つずつ選択する<sup>4,5</sup>。

77 (1) 「OECD Principles for the Validation, for Regulatory Purposes, of  
78 (Quantitative) Structure-Activity Relationship Models」<sup>6</sup>に従い、予測  
79 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  
80 と判断されるもの。

---

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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)」

<sup>6</sup> 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。

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

- 84 ① 入力した化学物質の名称
- 85 ② 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)
- 86 ③ 物質の物理化学的性状 (logPow等) に関する情報
- 87 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
- 88 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
- 89 ⑥ 変異原性の予測結果の根拠となる情報

### 90 3. (Q)SAR ツールによる変異原性の予測の実施

91 (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  
92 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、  
93 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  
94 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  
95 適したものに最適化する。

96 (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)  
97 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  
98 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  
99 価で使用する情報として整理する。

#### 100 ① 知識ベースの予測方法に基づく(Q)SARツールの場合

101 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  
102 提示する場合は、当該試験データ

103 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  
104 とされた試験データ

105 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  
106 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

107 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  
108 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  
109 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  
110 該情報

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。

---

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

- 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化学物質の変異原性に関する  
117 情報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  
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 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  
152 つつ、総合的に分析して、評価対象物質の変異原性が陽性であるこ  
153 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  
154 は「判定不能」とする。なお、食品健康影響評価に当たり、  
155 (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  
156 評価する必要がある場合は「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分析して、評価対象物質の変異原性が陽性であ  
170 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  
171 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、  
172 (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  
173 評価する必要がある場合は「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

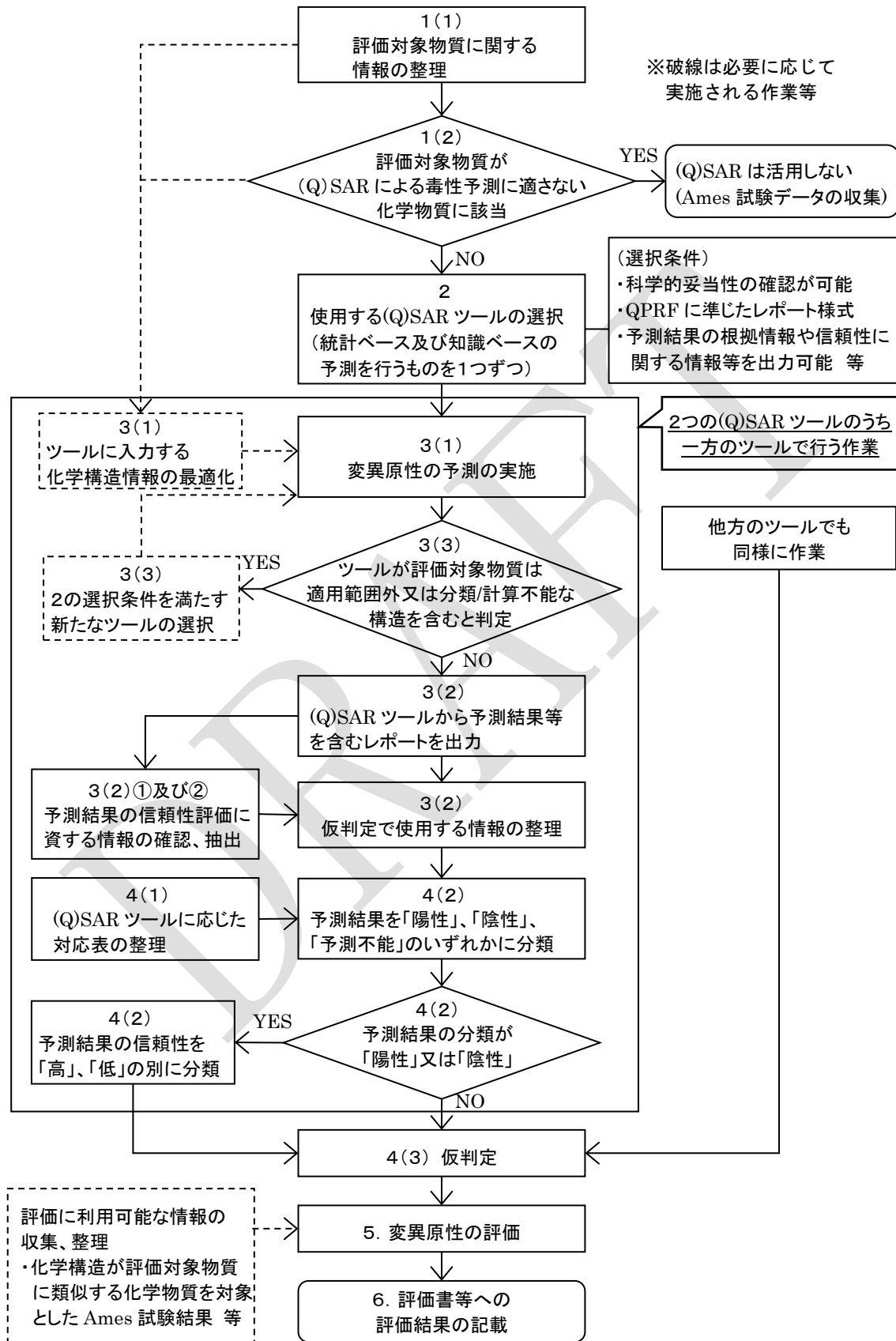
183 (Q)SARを活用して評価対象物質の変異原性を評価した結果を評価書  
184 等に記載する場合は、5. の変異原性についての最終的な評価結果のほ  
185 か、その根拠について記載する。また、食品健康影響評価の透明性を確  
186 保する観点から、使用した個別の(Q)SARツール毎に、実行した解析に  
187 関する以下の情報についても記載することとする。

- 188 ① 評価対象物質の名称
- 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



## 200 用語の説明

201 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  
202 した最新の「食品の安全性に関する用語集<sup>8</sup>」を参照する。なお、当該用語集に  
203 記載されていない用語の説明は以下のとおりとする。

川村座長のご指摘に従い、ここに示す用語説明は本文書中での説明であることを加筆しました。また、食品安全委員会が作成した「食品の安全性に関する用語集」に記載されている用語については当該用語集を参照する形としました。

### 204 1. SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System)

205 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  
206 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）  
207 はその記号で表示される。二重結合は「=」、三重結合は「#」、分枝は  
208 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  
209 ノール、CC(=O)Oは酢酸、C#Nはシアン化水素を意味し、c1ccccc1Nは  
210 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  
211 意味する）。

### 212 2. logPow (オクタノール/水分配係数)

213 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  
214 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  
215 いと、物質の疎水性が高いことを意味する。

### 216 3. 予測モデル

217 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  
218 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  
219 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  
220 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。

### 221 4. 知識ベース

222 (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  
223 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  
224 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。

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

225 5. 統計ベース

226 (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  
227 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  
228 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  
229 の電子的、物理化学的性状を表す数値等がある。

赤堀専門委員、岡田専門参考人のご指摘、ご提案に従い修正を加えました。

230 6. 適用範囲

231 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  
232 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  
233 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。

「...期待される物質の領域」としておりましたが、佐藤委員長、山田専門委員のご指摘、ご提案に従い「...期待される範囲」と修正しました。