

（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）、 リードアクロス等による *in silico* 毒性予測

発 表 者：林 多恵（安全性評価技術研究所）

1. はじめに

医薬品、食品、一般化学物質などの化学物質の毒性評価は、古くから主に実験動物を用いた *in vivo* 試験の結果に基づき実施されてきた。近年、動物福祉の観点等の中から、動物実験削減の必要性が増しており、*in vitro* 試験による代替法の開発や、化学構造に基づき毒性を予測する（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）、類似物質の情報に基づいて毒性を予測するリードアクロス等の毒性予測による評価事例が増えている。また、分析技術の向上により、微量に含まれる不純物などが検出可能となり、それらに関する規制が強化される方向にあることも、毒性予測の利用の追い風となっていると考えられる。さらに、毒性発現メカニズムの解明や計算化学の発展により、欧米を中心に（Q）SAR、リードアクロス等の予測手法、*in vitro* 試験、オミクスデータ等を含む New Approach Methodologies（NAMs）による評価法の開発も盛んである。

そこで、本報告では毒性試験の情報が十分に得られない物質の評価に有用な、(Q)SAR 及びリードアクロスによる毒性予測について紹介する。

2. 各分野における毒性予測の活用状況

(Q)SAR、リードアクロス等による毒性予測は、様々な分野における化学物質の毒性評価において活用されている。

医薬品分野では、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 M7（R2）（ICH M7 ガイドライン）¹⁾において、医薬品不純物の変異原性を評価する際、Ames 試験の代替として(Q)SAR による毒性予測が認められている。また、医薬品へのニトロソアミン類の混入問題を受け、規制当局によりリスク評価が求められているが²⁾、ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI：Nitrosamine drug substance related impurities）は物質固有の毒性情報がないことから、リードアクロスにより毒性を予測し、許容摂取量を算出する場合がある。さらに、FDA（米国食品医薬品局）は前臨床安全性試験において動物実験の削減を目指し、実験動物を使用しない NAMs による評価法の開発に関する具体的なロードマップ³⁾を今年の 4 月に公表している。

化粧品分野では、EU 化粧品規則 1223/2009⁴⁾により動物試験が禁止されたことから、代替法や毒性予測による評価法の開発が盛んである。この流れは他国の化粧品の毒性評

価へ波及している。

食品分野では、EFSA（欧州食品安全機関）や FDA において、(Q)SAR やリードアクロスによる毒性予測が評価に活用されている⁵⁾。国内でも、食品安全委員会において、予測手法の活用に向けた取組みが行なわれているほか、食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価における遺伝毒性の考察に利用可能な情報として、構造の類似性に関する情報、構造活性相関に関する情報等が挙げられている^{6) 7)}。

一般化学品については、欧州 REACH¹⁾規則において、(Q)SAR 又はリードアクロスが利用されているほか^{8) 9)}、米国 TSCA²⁾において US EPA（米国環境保護庁）による(Q)SAR による評価が実施されている。本邦では、化審法において分解性、蓄積性の評価に(Q)SAR による予測が活用されている。

3. 毒性予測の種類

3.1 （定量的）構造活性相関（(Q)SAR）

(Q)SAR による毒性予測では、予測対象エンドポイントの既存の毒性試験情報に基づき、試験が実施されていない物質の毒性を予測する。(Q)SAR には図 1 に示す QSAR と SAR の 2 つのタイプがある。本機構では複数の(Q)SAR ツールを保有している（図 2）。

医薬品や農薬などの様々な化学物質の毒性評価において、主に変異原性、皮膚感作性の毒性エンドポイントに(Q)SAR による予測結果が利用されている。変異原性、皮膚感作性の(Q)SAR 予測結果の活用が、他の毒性エンドポイントと比較して先行している理由として、化学物質が DNA や皮膚のタンパク質と反応する機序について、化学構造から反応性の解釈及び説明が比較的行いやすいこと、(Q)SAR モデルの構築に必要な毒性試験のデータが多く蓄積されていることが挙げられる。

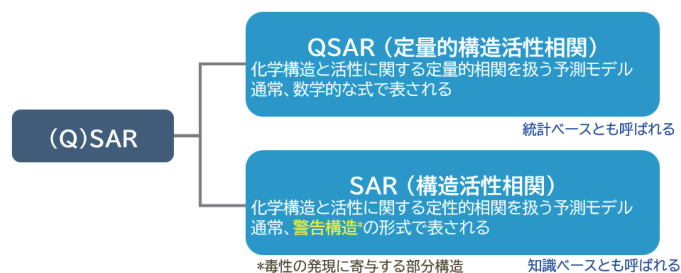


図 1 (Q)SAR の種類

開発元	SAR (知識ベース)	QSAR (統計ベース)
	CASE Ultra GT EXPERT	CASE Ultra GT1 BMUT PHARM BMUT
	—	Leadscope Model Applier*

*2025年度導入予定

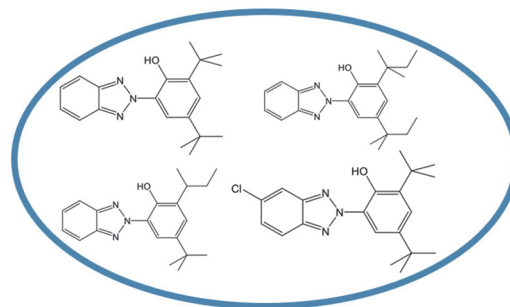
図 2 本機構が保有する(Q)SAR ツール

¹ Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

² Toxic Substances Control Act

3.2 リードアクロス

リードアクロスは、類似物質又はカテゴリ内の化学物質の一部について既に得られている試験結果を用いて、カテゴリ内の他の化学物質の試験結果を推測する評価法である。カテゴリとは、構造的類似性のため、物理化学的及び毒性学的性質が類似している、若しくは規則的なパターンに従うと考えられる



OECD Series on Testing & Assessment No. 271 (ENV/JM/MONO(2017)23)

図 3 カテゴリのイメージ

る化学物質のグループのことである¹⁰⁾ (図 3)。リードアクロスは、反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性等の長期投与による毒性エンドポイントで実施されることが多い。リードアクロスでは、対象物質と毒性情報を有する類似物質との構造、反応性等の類似性及びそれらの妥当性の説明が重要とされる。また、構造類似性に加え、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスに関する情報による裏付けがなされるべきとされている。

3.3 各毒性予測の活用事例

(Q)SAR による予測結果の活用事例の一つとして、化学品開発段階における候補物質の優先順位付けが挙げられる。毒性試験未実施の複数の候補物質について、網羅的な毒性エンドポイントに関する(Q)SAR 予測を実施することにより、開発候補品の構造中に既知の毒性メカニズムに関わる構造がないか確認することが可能である。

そのほか、単離精製が困難である等の理由で Ames 試験の実施が難しい医薬品不純物において、ICH M7 ガイドラインに準拠した統計ベース (QSAR) 及び知識ベース (SAR) の相補的な(Q)SAR 手法による変異原性予測による評価が有効である。なお、本機構では、(Q)SAR 手法による毒性予測のフォローアップとして、試験部門と連携した毒性試験の実施も可能である。

リードアクロスでは、毒性情報のない物質 (不純物等) の評価において、反復投与毒性の無毒性量 (NOAEL) 等の定量的な予測を行う際にも有効である。まず構造類似性に基づき類似物質の

	類似物質①	対象物質	類似物質②
物化性状			
体内動態			
急性毒性			
反復投与毒性	NOAEL = 800 mg/kg/日	NOAEL = 800 mg/kg/日	NOAEL = 1000 mg/kg/日
生殖発生毒性	構造、毒性発現メカニズム、体内動態、他の毒性エンドポイントの類似性及び試験の品質に基づき、リードアクロスの可否を総合的に判断		
発がん性			
遺伝毒性			
(Q)SAR			

図 4 予測結果の活用事例：
毒性情報のない物質の毒性値の推定

候補を調査し、それらの毒性情報を収集し、データマトリックスを作成する。その後、構造や毒性発現メカニズム、体内動態等の情報に基づき、リードアクロスに利用可能な類似物質のうち、最も適切な類似物質を選択し、選択した類似物質の毒性情報を用いて、対象物質の NOAEL を推定する (図 4)。

4. おわりに

本技術報告では、毒性評価に必要な毒性試験の情報が十分に得られない物質について、(Q)SAR 及びリードアクロスによる毒性予測を用いた評価法について紹介した。様々な化学物質の分野において、毒性予測を用いた評価法は、今後より一層活用が広まっていくと考えられる。毒性予測を用いた評価法には毒性学の専門性が求められるが、本機構では毒性専門家 (日本毒性学会認定トキシコロジスト等) による評価を実施しており、目的に応じた評価法の提案が可能である。

安全性評価技術研究所 評価事業部は化学物質のリスク評価の豊富な経験・知識を活かした (Q)SAR・リードアクロス評価に関するトータルサポートを承っています。

お気軽にお問合せください。

5. 参考文献

- 1) 厚生労働省 (2024). 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 M7 (R2). 薬生薬審発 0214 第 1 号 令和 6 年 2 月 14 日.
- 2) 厚生労働省 (2021). 医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について. 薬生薬審発 1008 第 1 号 薬生安発 1008 第 1 号 薬生監麻発 1008 第 1 号 令和 3 年 10 月 8 日.
- 3) FDA (2025). Roadmap to reducing animal testing in preclinical safety studies.
- 4) REGULATION (EC) No 1223/2009 of the European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products.
- 5) EFSA Scientific Committee. EFSA J. 2019, 17(6), e05708.
- 6) 食品安全委員会 (2019). 食品用器具及び容器包装に関する食品健康影響評価指針.
- 7) 食品安全委員会 (2021). 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.
- 8) ECHA (2023). The use of alternatives to testing on animals for the REACH regulation -fourth report under article 117(3) of the REACH regulation.
- 9) ECHA (2017). Read-Across Assessment Framework (RAAF).
- 10) OECD (2017). Case study on the use of an integrated approach to testing and assessment for the repeated-dose toxicity of Phenolic benzotriazoles. Series on Testing & Assessment No. 271.