



令和8年度 国立衛研シンポジウム
2026.07.28 (火)

New Approach Methodologies (NAMs) —
社会実装を見据えた挑戦

OECD (Q)SAR評価フレームワーク(QAF)を
軸としたインシリコ評価の展開

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター ゲノム安全科学部
古濱 彩子(ふるはま あやこ)

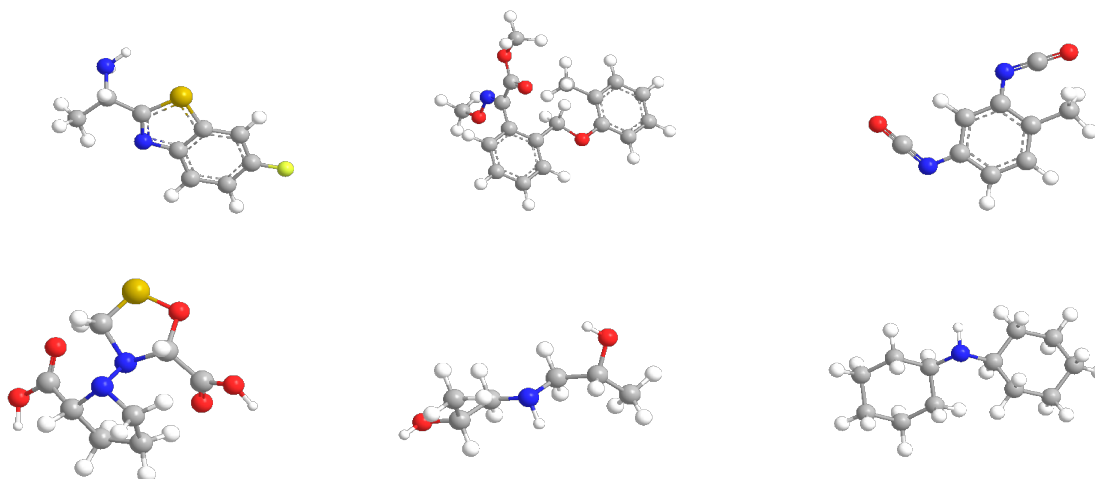
はじめに

- 食品健康影響評価技術研究「食品健康影響評価におけるOECD QSAR アセスメントフレームワーク(QAF)に基づく変異原性評価法の実装(No JPCAFSC20242401)」は内閣府食品安全委員会からの委託費により実施されました。
- 本発表内容は研究者個人の見解であり、国立医薬品食品衛生研究所・厚生労働省・食品安全委員会などの諸機関の見解ではございません。
- URLは2026年7月3日にアクセスしました。

目次

- 背景: インシリコ手法の活用
- 経済開発協力機構(OECD) の取り組み
-(Q)SAR評価フレームワーク(QAF)-
- OECD QAFへの貢献
- その後の研究展開: (Q)SAR手引きへの適用

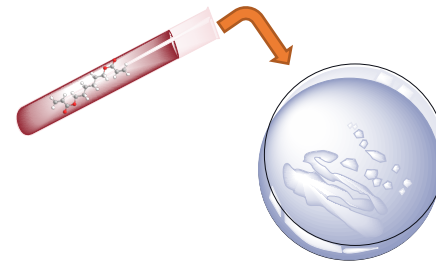
有害性評価



私たちの身の回りには、多種多様な物質（一般化学物質・農薬・医薬品・食品添加物それらの分解・代謝物等）が存在します。人工的な物質、天然由来の物質いずれの場合も、その有害性等を評価し、必要に応じた対策が必要になります。



動物愛護の観点から脊椎動物を用いる毒性 (*in vivo*) 試験は削減・代替



量が少なく、精製が難しい場合、細胞などを用いる毒性 (*in vitro*) 試験も困難



コンピューターを用いた *in silico* 評価

安全性・有害性評価における インシリコ(*in silico*)とは？

食品の安全性に関する用語集^{*1}

- 「シリコン内(コンピューター上)で」という意味。
- *in vivo*、*in vitro*から派生した用語。
- これまでに蓄積されたデータをもとに、化学物質の作用、安全性や有効性等をコンピューター上で予測、評価するような場合に使われる。

QSAR、Read-across、IATAに関する用語集^{*2}

- コンピュータを用いた有害性予測という意味。構造活性相関等が含まれる。

^{*1} 食品安全委員会より

<https://www.fsc.go.jp/yougoshu.html>

^{*2} NITE(独立行政法人製品評価技術基盤機構)より

https://www.nite.go.jp/chem/qsar/qsar_glossary.html

安全性・有害性評価における (Q)SARとは？

「食品の安全性に関する用語集」より

- 化学物質の構造とその生物学的な活性との間に成り立つ関係のこと。これにより構造的に類似した化合物の作用や毒性について推定する。
- 定性的な関係の場合は構造活性相関(SAR)、定量的な関係の場合は定量的構造活性相関(QSAR)と区別することもある。

化学物質の構造から有害性(毒性)を予測
(定量的)構造活性相関
(Quantitative) Structure-Activity Relationship;
(Q)SARまたはQSARと表記

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

(Q)SAR手引き

- 2 種類 の (Q)SAR モデル により Ames 変異原性を予測し、信頼性を加味して仮判定
- 類似する物質の情報等を加味して専門家判断による評価を実施

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

- 細菌を用いて比較的短時間で少量の被験物質で試験可能
- 化学物質、農薬等の有害性評価において長年の使用実績
- 国際的なガイドラインに準拠したデータが蓄積
- 他の遺伝毒性試験と比較すると発がん性および非発がん性物質を検知する能力のバランスがよい²⁾

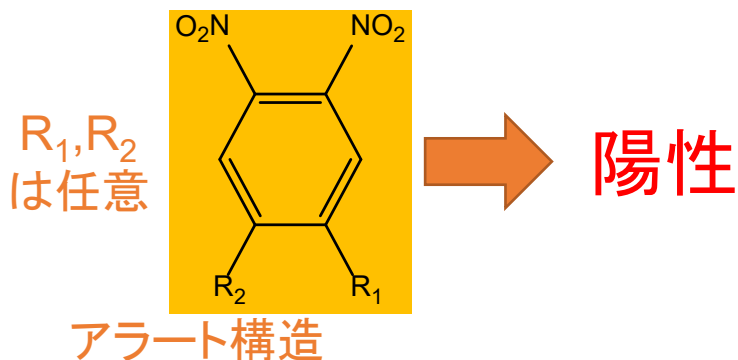
Ames変異原性を予測する(Q)SARの利用も促進

- 1) 食品安全委員会「食品の安全性に関する用語集」
https://www.fsc.go.jp/yougoshu/kensaku_dokusei.html#item360
- 2) Kirkland, D., Aardema, M., Henderson, L., Muller, L., *Mutat. Res.* **584**, 1–256 (2005).
ここでは、感度と特異度のバランスが取れているという意味でバランスが良いと表現した。

「(Q)SAR手引き」 2種類のQSARモデル + 専門家判断

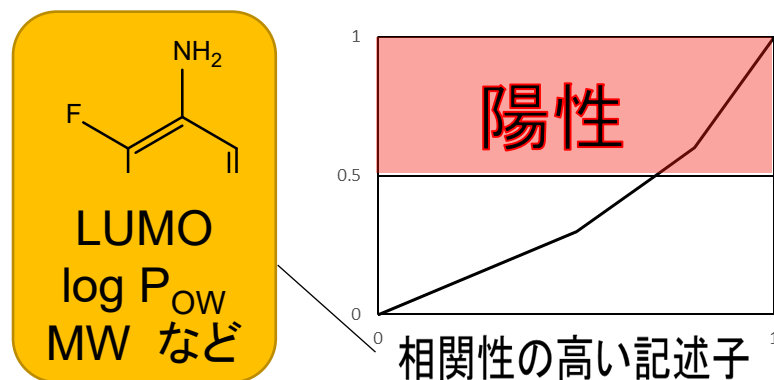
知識ベース(Rule-base)QSAR

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



統計ベース QSAR

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



本日の講演

(Q)SARの活用が進むと、異なった(Q)SARモデルで得られた結果を同じ軸で評価することにも必要になります。

本日は、OECD(経済開発協力機構) (Q)SAR評価フレームワーク(QAF)について概説すると共に、食品健康影響評価において(Q)SARを用いてAmes変異原性評価するための社会実装(規制活用)に必要な取り組みと研究の展開について紹介いたします。

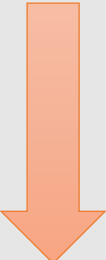
目次

- 背景: インシリコ手法の活用
- 経済開発協力機構(OECD) の取り組み
-(Q)SAR評価フレームワーク(QAF)-
- OECD QAFへの貢献
- その後の研究展開: (Q)SAR手引きへの適用

OECDにおける枠組み (Q)SARの規制利用に必要な事項

2004年: (Q)SARの規制利用に係るバリデーション原則^{*1}

従来の(Q)SAR評価での要求事項

- 
- モデルの5原則
 - QMRF: (Q)SARモデル報告様式
 - QPRF: (Q)SAR予測報告様式

2023年: **OECD (Q)SAR評価フレームワーク(QAF) ガイダンス文書^{*2}の公開**

QAF導入による(Q)SAR評価における要求事項

- モデルの5原則
- QMRF
- QPRF
- **結果の4原則**
- **チェックリスト**

(Q)SAR Assessment Framework (QAF)
(Q)SARを用いた評価要素(Assessment Element: AE)を整理した枠組み

^{*1} (Q)SAR model validationガイダンス文書は2007年公開 <https://doi.org/10.1787/9789264085442-en>

^{*2} 2024年秋にQAFガイダンス文書・第2版が公開されている

<https://doi.org/10.1787/bbdac345-en> (OECD) <https://www.jacvam.go.jp/sar.html> (JaCVAM 翻訳) 13

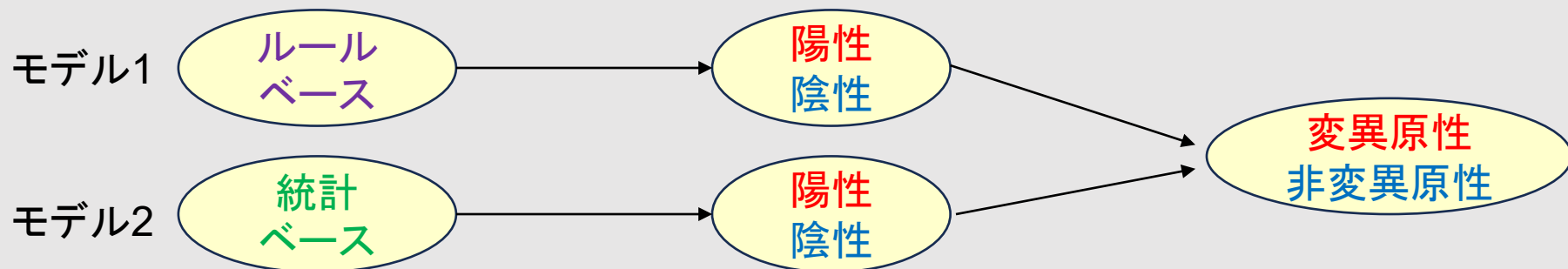
<https://jsot.jp/communication/topics.html#word043> (解説)

OECD (Q)SAR* 評価フレームワーク(QAF)

- QAFの目的:「(Q)SAR モデル」「(Q)SAR 予測」「複数の予測から導かれる(Q)SAR 結果」について規制評価のための、体系的で調和のとれたフレームワークの提供
- QAFは、(Q)SAR モデルを作成する際に用いられたモデル化の方法、予測エンドポイントおよび規制目的に関係なく適用される

例 (Q)SAR手引き**

2種類のモデルを用いたAmes変異原性予測を実施して得られた結果を用いた評価



*(Q)SAR:(定量的)構造活性相関、化学物質の構造から活性(毒性・有害性)を推定するコンピューターを用いた手法のひとつ。

** (Q)SAR手引き: 食品安全委員会「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」

五つのモデルの原則(2004)*

1. エンドポイントの定義
2. 曖昧さのないアルゴリズム
3. 適用範囲の定義
4. 適合度、頑健性、予測性の適切な評価
5. 可能ならば、メカニズムに関する解釈

四つの予測原則(2023)

1. モデルへの入力正しいこと
2. モデルの適用範囲内にある物質であること
3. 信頼できる予測であること
4. 規制目的に適した出力であること

目次

- 背景: インシリコ手法の活用
- 経済開発協力機構(OECD) の取り組み
-(Q)SAR評価フレームワーク(QAF)-
- OECD QAFへの貢献
- その後の研究展開: (Q)SAR手引きへの適用

OECD QAF文書公開に向けた貢献 QAF策定議論への参画とケーススタディの提供 (2021-2023)

QAF checklist example:

No.	Endpoint	Example (CASRN)_EXCEL	Introduction	Model	Author
1	Genotoxicity (Ames mutagenicity)	(2463-63-0)	Presentation Recording	OASIS TIMES/DEREK Prediction report QPRF TIMES	Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme, Australia
2	Genotoxicity (Ames mutagenicity)	(52434-90-9)	Presentation Recording	OASIS TIMES/CASE Ultra QPRF_CASEUltra Results_CASEUltra QPRF TIMES	National Institute of Health Sciences, Japan
3	Biodegradation	(577-11-7) (6836-38-0)	Presentation	BIOWIN	National Institute of Technology and Evaluation, Japan

<https://www.oecd.org/en/events/2023/11/qsar-assessment-framework-guidance-for-assessing-qsar-models-and-predictions.html> のページをスクロールするとQAF checklist exampleがあらわれる



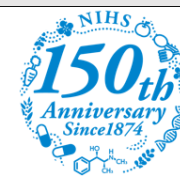
OECDで発表したスライド・動画 (PDFファイル・YouTube)

The screenshot shows a YouTube video player interface. The video title is "The 20th Meeting of the QSAR Toolbox Management Group, 16-17 November 2023". The slide content includes the CBSR and NIHS logos, a 150th Anniversary seal, and the title "Evaluating Ames mutagenicity predictions for 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione under the OECD QSAR Assessment Framework". The speaker is A. Furuhami, with other participants T. Maruyama-Komoda, T. Yamada, K. Sugiyama, and M. Honma. The address is National Institute of Health Sciences (NIHS), 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa, 210-9501, JAPAN. A disclaimer states: "The views expressed are those of the speaker and not an official position of NIHS or FSCJ." The video is from the channel "(Q)SAR Assessment Framework from the National Institute of Health Sciences (NIHS), Japan", which has 1320 subscribers. The video has 2 likes and a share button.

<https://www.oecd.org/en/events/2023/11/qsar-assessment-framework-guidance-for-assessing-qsar-models-and-predictions.html> のページをスクロールするとQAF checklist exampleがあらわれ、recordingをクリックする¹⁸



QAF予測チェックリストによる(Q)SAR予測 の評価



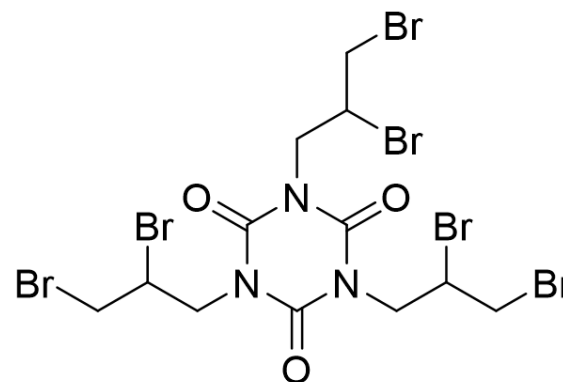
Our target substance: 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-1,3,5- triazinane-2,4,6-trione

CAS RN: 52434-90-9

MW 728.7

Log P 4.48

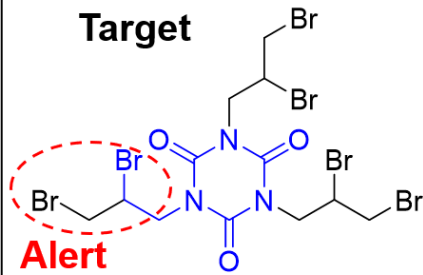
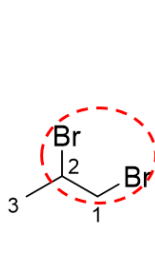
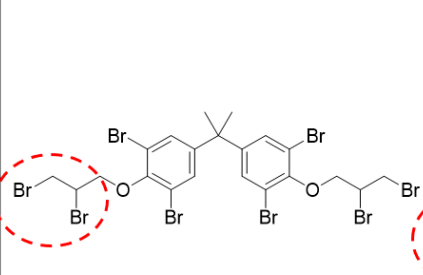
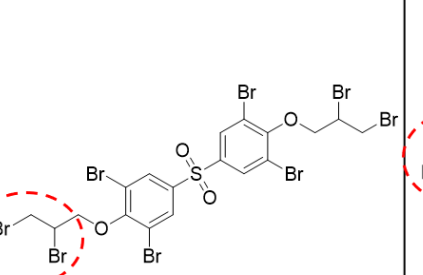
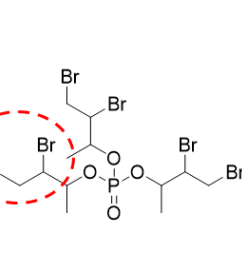
Ames test TA100 and TA1535 +/- S9 positive



3

ターゲット物質: 1,3,5-トリス(2,3-ジブロモプロピル)-1,3,5-トリアジン-
2,4,6(1H,3H,5H)-トリオン (CAS RN 52434-90-9) Ames試験陽性
https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF52434-90-9e.pdf

Similar substances to confirm 3.4 local performance

CAS RN	52434-90-9	78-75-1	21850-44-2	42757-55-1	111712-45-9
MW	728.7	201.9	943.6	965.6	739.7
Log P	4.48	2.22	11.26	9.26	6.61
Case Ultra	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Times	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Test data*	Positive	Positive	Positive	Positive	Positive
Target					

・局所的なパフォーマンスを評価するための類似物質の定義は、エンドポイント(試験の種類)や目的(スクリーニングかリスク評価か)によって変わる可能性あり

・類似物質の(Q)SAR予測結果(Case Ultra, Times)も実試験(Test data)も全て陽性だが、類似を定義した警告(Alert)構造は、ジブロモプロピルであり、ハロアルカンが置換したイソシアヌル酸の全体が一致した「類似」物質は存在しなかった

→評価要素3.4は適合するが、不確実性は中と評価した

→他の評価要素の評価を加味し、ケーススタディでは陽性予測は受入可能だと結論

Next step to continue case studies

- “Each guidance/regulation may accept the limitations of models and/or predictions” is not always clear.
- Such limitations of models and predictions would be case by case and depend on endpoints (properties), **but general rules will be required to fill the Model, Prediction and Result Checklists as well as to construct QMRF and QPRF.**

The optimization of QMRF and QPRF:

The acceptance criteria of model/prediction AEs in each guidance/regulation should be considered when an authority applies QAF and continuing the case studies of QAF.

13

目次

- 背景: インシリコ手法の活用
- 経済開発協力機構(OECD) の取り組み
-(Q)SAR評価フレームワーク(QAF)-
- OECD QAFへの貢献
- その後の研究展開: (Q)SAR手引きへの適用

- QAFの目的: 「(Q)SAR モデル」「(Q)SAR 予測」「複数の予測から導かれる(Q)SAR 結果」について規制評価のための、体系的で調和のとれたフレームワークの提供
- QAFは、(Q)SAR モデルを作成する際に用いられたモデル化の方法、予測エンドポイントおよび規制目的に関係なく適用される



例えば、食品安全委員会「(Q)SAR手引き」にQAFを適用させるには？

方法: 統計ベースモデル、ルールベースモデル

予測エンドポイント: Ames変異原性

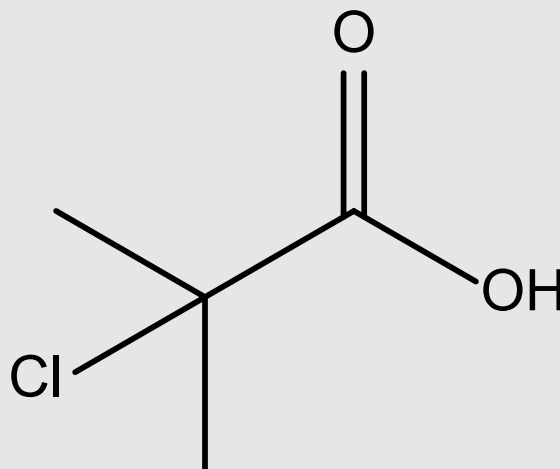
規制目的: 食品健康影響評価

モデルや予測の報告様式(QMRFやQPRF)に記載すべき内容とチェックリスト
における評価の基準を定める

令和6～7年度 食品安全委員会・食品健康影響評価技術研究 研究課題「食品健康影響評価におけるOECD QSAR アセスメントフレームワーク(QAF)に基づく変異原性評価法の実装(JPCAFSC20242401)」を実施
(国立衛研・古濱彩子、岡山大学・小野敦、国立衛研・山田隆志)

対象物質 α -クロロイソ酪酸

2-Chloroisobutyric acid



- 2024年当時Ames試験が実施されていない物質を対象とした。
 - モデル使用者が作成した(Q)SAR予測報告形式 QPRF を申請者が提出し、評価者（規制当局）が予測チェックリストで評価する。
 - QAF および (Q)SAR手引きに即した評価では類似物質の情報を加味する。
- 「Ames試験陽性」の類似物質を含む場合と含まない場合でそれぞれQPRFの作成し、評価を実施する。

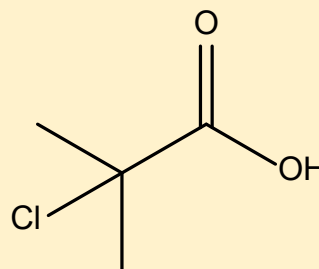
α -クロロイソ酪酸の場合：試験情報なし

(Q)SARの予測結果

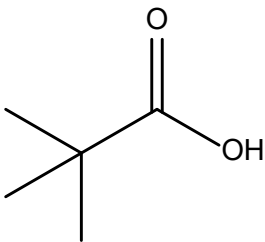
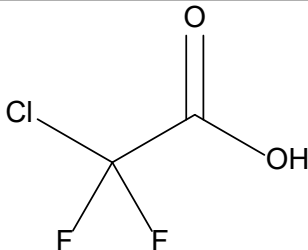
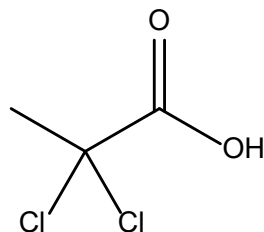
ルールベース: 信頼性の高い陰性

統計ベース: 陰性

メカニズム・代謝物の情報はない



類似物質
Ames試験陰性のみ

構造類似物質 Ames試験結果は陰性	構造類似物質 Ames試験結果は陰性	構造類似物質 Ames試験結果は陰性
		
Pivalic acid	2-Chloro-2,2-difluoroacetic acid	2,2-Dichloropropanoic acid
ルールベース: 信頼性の高い陰性予測		
統計ベース: 陰性予測		

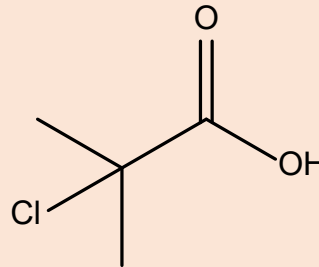
α -クロロイソ酪酸の場合：試験情報なし

(Q)SARの予測結果

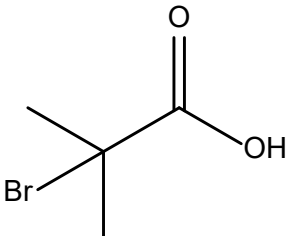
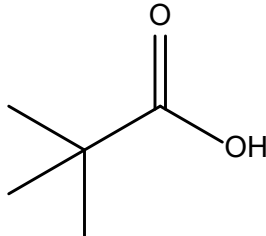
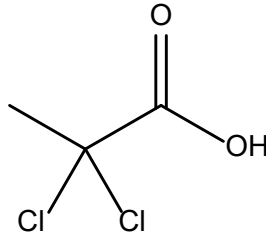
ルールベース: 信頼性の高い陰性

統計ベース: 陰性

メカニズム・代謝物の情報はない

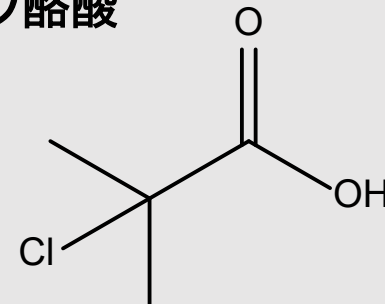


類似物質
Ames試験陽性あり

構造類似物質 Ames試験結果は陽性	構造類似物質 Ames試験結果は陰性	構造類似物質 Ames試験結果は陰性
		
α -ブロモイソ酪酸 2-Bromoisobutyric acid	Pivalic acid	2,2-Dichloropropanoic acid
ルールベース: 信頼性の高い陰性予測		
統計ベース: 陽性予測	統計ベース: 陰性予測	

類似物質の検索方法を変えると陽性物質が含まれることがあり、予測と試験結果の不一致や類似物質の予測との不一致がみられた

2024年当時Ames試験が実施されていなかった物質を対象に、類似物質にAmes試験陽性の物質を含む場合と含まない場合を想定して評価を実施

対象物質名・構造式	α-クロルイソ酪酸 
対象物質(Q)SAR予測	ルールベース、統計ベースモデル共に 陰性
試験 陰性 の類似物質のみ： QAFチェックリストでの結論 (Q)SAR手引きの判定	類似物質は 陰性 予測→信頼性担保 「 意図された目的に合う 」 「 陰性 」
試験 陽性 の類似物質あり： QAFチェックリストでの結論 (Q)SAR手引きの判定	陽性 物質を 陰性 予測、対象物質と予測 結果が相違→信頼性に問題 「 本来の目的には適さない 」 「 判定不能 」
検証のためAmes実試験を実施	2回のAmes試験でいずれも 陽性

類似物質を加味することで誤った予測を受入れることは回避できた²⁷

要点: Take home message

QAFの展開において:
予測の信頼性の担保や裏付けには
評価対象物質の類似物質での検証が必要になった



NAMsの活用:
対象物質の類似物質での検証も重要

おわりに

- (定量的)構造活性相関(Q)SARは、インシリコNAMsのひとつであり、有害性評価ツールとして規制活用をはじめとした社会実装が進んでいます。
- 様々な(Q)SARツールで得られた結果を同じ軸で評価することも必要になります。このような背景からOECD (Q)SAR評価フレームワーク(QAF)が公開されました。
- 本日は、OECDにおけるQAFの策定の議論に参加し、QAFのケーススタディを実施した事例、及び食品健康影響評価のAmes変異原性(Q)SAR予測へQAFの適用とケーススタディを紹介致しました。

NAMsを安心して活用するために必要となる枠組みについて
皆様と共有できれば幸いです。

謝辞(敬称略)

- 食品健康影響評価技術研究・分担研究者とQAF共同研究者
岡山大学 小野敦
国立衛研 山田隆志、丸山(薦田)多恵子、亀山暁子、杉山圭一、本間正充
- OECD QAFプロジェクト
事務局 Patience Browne、Tomoko Aoyagi
イタリア国立衛生研究所 (OECD QAFプロジェクトのco-leader)
OlgaTcheremenskaia、Cecilia Bossa、Chiara Battistelli
欧州化学品庁 (OECD QAFプロジェクトのco-leader) Andrea Gissi
- 国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター・ゲノム安全科学部メンバー
- ご聴講頂いた皆様