

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第17回) 議事録

1. 日時 令和2年6月25日(木) 14:00~15:38
2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)
3. 議事
 - (1) 令和2年度食品安全委員会運営計画について
 - (2) *in silico*評価方法に関する研究事業の成果報告及び意見交換
 - (3) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
川村座長、赤堀専門委員、小坂専門委員、小関専門委員、
澤田専門委員、祖父江専門委員、竹内専門委員、広瀬専門委員、
山田専門委員
 - (専門参考人)
岡田専門参考人、小野専門参考人
 - (食品安全委員会)
佐藤委員長、川西委員、山本委員、吉田委員
 - (事務局)
小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、箆島評価第二課長、
蛭田評価情報分析官、入江評価技術企画推進室長、安彦課長補佐、
青木評価専門官、石神技術参与、北澤技術参与、磯村主査
5. 配布資料
 - 資料1-1 食品安全委員会専門調査会等運営規程(平成15年7月9日食品安全委員会決定)
 - 資料1-2 テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について(令和2年4月9日食品安全委員会決定)
 - 資料1-3 食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月2日食品安全委員会決定)

- 資料 1－4 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について
- 資料 2－1 令和2年度食品安全委員会運営計画
- 資料 2－2 食品の安全性の確保のための研究・調査の推進の方向性について（平成22年12月16日食品安全委員会決定、令和元年8月27日改正）
- 資料 3 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*評価方法の適用に関する研究」研究成果御発表資料
- 参考資料 1 「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～」（平成29年7月食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ）
- 参考資料 2－1 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（令和元年5月28日食品安全委員会決定）
- 参考資料 2－2 食品用器具及び容器包装に既に用いられている物質（既存物質）の評価方法について（平成30年11月8日、第49回食品安全委員会器具・容器包装専門調査会資料4）
- 参考資料 2－3 香料に関する食品健康影響評価指針（平成28年5月17日食品安全委員会決定）
- 参考資料 3 暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について（案）（令和2年5月18日、第230回動物用医薬品専門調査会資料5）

6. 議事内容

〇〇〇 定刻となりましたので、ただいまから第17回「評価技術企画ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御参画いただき、ありがとうございます。

本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延の防止のため、資料1－2でお配りしております「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について（令和2年4月9日食品安全委員会決定）」に基づきまして、ウェブ会議システムを利用して参加していただく形で行わせていただきます。

ウェブ会議システムを利用したワーキンググループの開催につきましては、事務局に不慣れな部分も多く、議事進行に支障が生じる場合もあろうかと存じますが、何とぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

また、内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしく願い申し上げます。

それでは、以後の進行は、〇〇〇にお願いしたいと思います。

〇〇〇 〇〇〇でございます。皆様、こんにちは。

それでは、事前に事務局から配付されました議事次第を御覧ください。

本日は、9名の専門委員の先生方が御出席でございます。

また、専門参考人として、〇〇〇、〇〇〇に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、4名の委員が御出席です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本会議につきましては、非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

まず議事に入る前に、事務局から幾つかの連絡事項がありますので、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、事務局から、本日、ウェブ会議形式で行いますことに伴いまして、御発言等に当たってお願いしたい事項を3点、お伝え申し上げます。

一つ目、こちらは常時、会議中のお願いでございます。

発言者の音質向上のため、発言されないときは、Webexのマイクをオフ、ミュートの状態にしていただきますよう、お願いします。対面の会議と同様でございます。

二つ目、御発言時のお願いとなります。

まず御発言いただく際ですけれども、挙手機能を使用して、挙手いただきますよう、お願いいたします。

挙手機能が仮に機能しない場合は、物理的に挙手をいただいて、カメラに向かって大きく手を振っていただき、画面上で御発言の意思を表示いただければと思います。

次に、座長が先生のお名前をお呼びしますので、その後、マイクをオンにさせていただいて、必ず冒頭に先生のお名前を御発言いただいた上で、御発言を開始いただく。そして、発言の最後には「以上です」と御発言いただきました上で、マイクをオフ、ミュートにさせていただくよう、お願いいたします。

あわせて、再度、挙手ボタンを押していただきまして、挙手もオフの状態にさせていただくよう、お願いいたします。

三つ目、こちらは接続不良時の内容となりますが、会議中、通信環境により、音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、カメラ表示を切ることで、比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オンとオフができます。

それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、事務局宛てにメッセージを御記載ください。

予期せず切断されてしまった場合には、再度、入室をお試しいただき、改善されない場合には、事務局が事前にお送りしております、青木または磯村の携帯までお電話いただきますよう、お願い申し上げます。

以上がウェブ会議形式でのワーキンググループ開催に伴うお願い事項となります。よろしくお願いいたします。

次に、4月1日付で専門委員の改選がございましたので、御紹介いたします。

今回、改選がございましたのは、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇でございます。引き続き御審議に御参画いただきたく、専門委員に御就任いただきました。

また、4月1日付で新たに〇〇〇、〇〇〇のお二人に専門委員に御就任いただきました。

それでは、本日は、委員改選後、最初のワーキンググループでございますので、本ワーキンググループ御所属の専門委員の皆さんにつきまして、私からお名前を50音順に御紹介させていただきます。その後、本日、御参加いただいている専門参考人の先生方についても、御紹介させていただきます。

お名前を私のほうからお呼びしましたら、マイクをオンにさせていただきます。御所属などを含めた御挨拶を簡単にお願いいたします。

御挨拶がおわりましたら、マイクオフをお願いいたします。

それでは、順番に御紹介させていただきます。

〇〇〇。

〇〇〇 〇〇〇と申します。

(Q)SARやRead across等を主にやっております。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 申し訳ございません。可能でございましたら、御発言されない際は、マイクはオフにさせていただいて、カメラについては、常時オンにさせていただければと思うのですが、先生方、よろしくお願いいたします。

それでは、続きまして、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

次に、〇〇〇でございます。

〇〇〇 最初に口火を切りました、〇〇〇でございます。

〇〇〇の所属でしたが、3月をもって、無事退職しましたので、今は半分フリーターでございます。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇でございます。

私は、化学物質などの専門ではなくて、微生物の挙動などの研究を行っているので、評価技術企画ワーキンググループの中では、ほとんど何の役にも立っていないのですけれども、よろしく願いいたします。

〇〇〇 続きまして、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇と申します。

私は、主にかん疫学のコホート研究を続けてまいりました。化学物質のばく露評価など、疫学的な観点から、勉強しつつ評価させていただければと思います。どうぞよろしく願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

今の〇〇〇と同じかん疫学をずっとやっております。なので、*in silico*の評価法に関しては、あまり役に立ちません。よろしく願いします。

以上です。

〇〇〇 続きまして、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 こんにちは。〇〇〇です。

人類生態学という、ちょっとマニアックなところで、感染症の数理モデルなどをやっていました。毒物のばく露評価というところで、このモデルを少し使い出すということで、一緒にさせていただくことになりました。勉強しながらになりますけれども、どうぞよろしく願いします。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇は、本日、御欠席でございます。私よりお名前のみ御紹介させていただきます。

次、〇〇〇、〇〇〇をお務めいただいております。よろしく願いします。

〇〇〇、マイクが入っていないようでして、音声はこちらまで届いておりませんで、申し訳ございませんが、もう一度、お願いできますでしょうか。

カメラは大丈夫なのですが、マイクが先生の音を拾えていないようです。

ほかの先生方、〇〇〇のお声は聞こえておりますでしょうか。

〇〇〇、マイクの状況を御確認いただければと思います。ミュートになっていないのですか。

恐縮ですが、次の〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 毒性データベースでありますとか、Read across、(Q) SAR手法の開発に取り組んでおります。よろしく願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇、先ほど少しお声が聞こえましたので、もう一度だけ御挨拶いただいてもよろしいですか。

〇〇〇 今は大丈夫ですか。聞こえますか。

〇〇〇 大丈夫です。今は聞こえております。

〇〇〇 〇〇〇です。

化学物質のリスク評価専門です。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

以上が本ワーキンググループに所属されている専門委員の先生方でございます。

また、本日、御出席いただきました専門参考人を御紹介させていただきます。

〇〇〇でございます。

〇〇〇 昔、〇〇〇で、データマイニングとか、構造活性相関をやっておりました〇〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

もともとは毒性評価が専門ですが、最近、*in silico*のツールというか、評価などもやっています。よろしくお願いいたします。

〇〇〇 先生方、御挨拶をありがとうございました。

なお、本ワーキンググループは、昨年10月17日に開催いたしました第16回会合におきまして、食品安全委員会専門調査会運営規程第2条第3項及び第5項並びに第6条第3項によりまして、〇〇〇を座長に互選し、川村座長から広瀬専門委員を座長代理に指名していただいておりますので、本ワーキンググループは、引き続き〇〇〇を座長として議事進行をお願いしたいと思います。

次に、事務局内の人事異動について、御報告いたします。

4月1日付で、次長の〇〇〇の後任として、〇〇〇が着任しております。

〇〇〇、一言、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 事務局の〇〇〇でございます。

4月に着任しまして、3年ぶりになります。

先生方には、以前同様、御指導のほど、よろしくお願いいたします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

事務局からの連絡事項等は、以上でございます。

〇〇〇 再び〇〇〇のところにマイクが回りました。

御紹介等、ありがとうございました。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は「(1) 令和2年度食品安全委員会運営計画について」「(2) *in silico*評価方法に関連する研究事業の成果報告及び意見交換」の2題です。

それでは、事務局から資料確認をお願いいたします。

〇〇〇 本日の資料について、確認をさせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿のほか、資料1-1としまして「食品安全委員会専門調査会運営規程（平成15年7月9日食品安全委員会決定）」。

資料1-2として「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について（令和2年4月9日食品安全委員会決定）」。

資料1-3として「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」。

資料1-4として「『食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）』に係る確認書について」。

資料2-1としまして「令和2年度食品安全委員会運営計画」。

資料2-2として「食品の安全性の確保のための研究・調査の推進の方向性について（平成22年12月16日食品安全委員会決定、令和元年8月27日改正）」。

資料3としまして「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*評価方法の適用に関する研究』研究成果御発表資料」。

参考資料1としまして「『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～』（平成29年7月食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ）」。

参考資料2-1としまして「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（令和元年5月28日食品安全委員会決定）」。

参考資料2-2としまして「食品用器具及び容器包装に既に用いられている物質（既存物質）の評価方法について（平成30年11月8日、第49回食品安全委員会器具・容器包装専門調査会資料4）」。

参考資料2-3としまして「香料に関する食品健康影響評価指針（平成28年5月17日食品安全委員会決定）」。

参考資料3として「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について（案）（令和2年5月18日、第230回動物用医薬品専門調査会資料5）」をお配りしております。

あわせて、資料の右肩に机上配付資料1とある資料、机上配付資料2とある資料、二つをお配りしております。机上配付資料2には、別添もついております。

ホームページで公開しない資料がございますので、取扱いは御留意ください。

なお、参考資料一式及び机上配付資料一式につきましては、この会議の後、開催させていただきます、第18回の会合でも同じものを使用しますので、引き続きお使いいただければと思います。

以上、不足等がございましたら、事務局まで御連絡いただければと思いま

す。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

資料のほうはよろしいでしょうか。

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

〇〇〇 それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

〇〇〇 先生方、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議事（1）に移らせていただきます。

議事「（1）令和2年度食品安全委員会運営計画について」です。

事務局から説明をお願いいたします。

〇〇〇 それでは、お手元の資料2-1及び資料2-2に基づき、御説明をいたします。

食品安全委員会においては、毎年度、運営計画を作成しておりまして、年度初めの専門調査会またはワーキンググループにて、御説明をすることになっております。

1枚おめくりいただきまして、見開きの左のほうに目次がございます。運営計画の構成は、この目次のとおりでして、第1、委員会の運営の重点事項がございます。

具体的な重点事項は、もう一枚おめくりいただきまして、2ページ目がございます。

「（2）重点事項」です。「① 食品健康影響評価の着実な実施」がございます。このうち「C. 新たな評価手法の導入に向けた検討」が記載されています。読み上げますが、ベンチマークドーズ法について、食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針、動物試験で得られた用量反応データへの適用、これは昨年度、委員会決定したのですが、それに基づき、その活用を進めるとともに、疫学研究で得られた用量反応データに同法を適用する場合の手順や、考え方の整理に向けた検討を進める。また、*in silico*評価方法の活用を推進するため、その適用手順等について、知見の蓄積を行うとなっております。

本日の議題であります*in silico*評価方法について、このように委員会の運

営の重点事項として記載をされております。

3 ページ目を見ていただきますと「③ 研究・調査事業の活用」が記載されています。ここで、食品の安全性の確保のための研究・調査の推進の方向性について、いわゆるロードマップというものですが、この改正について触れられております。

このロードマップの具体につきましては、もう一つの資料、資料 2-2 を御覧ください。

これは食品安全委員会決定の文書でございます、その趣旨が 1 に書かれています。

これも一枚おめくりいただきまして、文書の目的でございます。2 ページの中ほどより上のところですが、研究・調査の計画的・戦略的实施を図るため、10年先の食品安全行政のあるべき姿を想定し、その中で、これからの5年間に委員会において、推進すべき研究・調査の方向性を明示する。このような目的で作成をするものでございます。前回の改正から5年が経過したことから、令和元年度に改正が行われました。

1 ページ目に戻っていただきまして、今回の改正の「1. 趣旨」の中で、1 ページ目の5段落目になりますが「加えて」のところからです。この部分が追加となっております。ここでも改めてコンピューターを活用した *in silico* 評価法等、新しいアプローチによる評価技術が開発されてきており、科学的データを収集・統合し、有効に利活用していくことが必要であると記載されております。

ロードマップとしましては、次の2 ページ目から「2・研究・調査の方向」が書かれております。

研究・調査の方向は3つの柱がございまして、2 ページ目の下のほう「(1) ハザード・ばく露実態の評価に必要な科学的知見の集積」。

3 ページ目の中ほど「(2) 健康影響発現メカニズムの解明」。

4 ページ目に行っていただきまして、ここで「(3) 新たなリスク評価方法等の活用」が掲げられております。

改正前は、新たなリスク評価方法等の確立となっておりますが、5年が経過し、いよいよ活用の時期に来ているということで、このような表現となっております。

以上、本日の議題として上げられております、*in silico* 評価方法も含めた新たなリスク評価方法の導入、活用につきましては、委員会の運営計画、また、ロードマップいずれにも記載されている事項ということで、御審議のほど、どうぞよろしく願いいたします。

以上です。

〇〇〇 ただいまの事務局からの説明につきまして、御質問等はございませ

んでしょうか。

食品安全委員会としての方向性を定期的に見直しをかけていただいております。その方向、その路線にのっとり、本ワーキンググループも議事を進めてまいりますけれども、特に御質問とか、御意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、議事（２）に進めさせていただきます。

議事「（２）*in silico*評価方法に関連する研究事業の成果報告及び意見交換」です。

本ワーキンググループが2017年7月に、(Q)SAR及びRead acrossを食品安全委員会がリスク評価で利用するに当たっての課題、あるいは今後の取組の方向性等を、参考資料1でお配りしている報告書として取りまとめた後、事務局においては、食品健康影響評価における*in silico*評価方法の活用に向けた取組として、報告書での提言内容も踏まえ、*in silico*評価方法で使用するソフトウェア等を搭載したコンピューターを、事務局内に設置する等の環境整備を図るとともに、調査事業及び研究事業を通じて、海外機関における*in silico*評価方法の活用実態、複数の評価支援ツールの出力結果に基づく専門家判断の結果と既存の毒性試験データとの比較結果等の知見の蓄積を進めてこられました。

その中の研究事業の一つとして、一昨年度から昨年度にかけ、本日、専門参考人としてお越しいただいた〇〇〇が主任研究者を務められ、〇〇〇も分担研究者として御参画された研究班がございます。

同研究班では、食品安全委員会が行うリスク評価における*in silico*評価手法の有用性の検証や、適用の在り方について検討された上で、食品関連化学物質のリスク評価において、*in silico*評価方法を適用する際の在り方を整理し、提言することを目的に研究を行ってこられました。

本ワーキンググループの報告書では、今後の中長期的な取組の目標として、食品健康影響評価での活用場面を想定した試験的な使用を通じて、(Q)SAR及びRead acrossに対する専門家等の知見を蓄積し、これらの方法を活用した評価の一貫性を担保する観点から、指針等の策定のための基礎情報を整理するとしています。

このような作業に当たりまして、〇〇〇の研究班の成果は、まさに基礎情報に相当すると考えています。

このため、本日のワーキンググループでは、〇〇〇から、研究班の成果や御提言内容について御発表をいただき、ワーキンググループのメンバーで意見交換させていただく機会を設けさせていただきました。

〇〇〇におかれましては、お忙しいところ、本日はどうもありがとうございます。

ワーキンググループの皆様におかれましては、忌憚のない意見をお出しいただき、意見交換をお願いしたいと思えます。

それでは、研究班から、資料3について御発表をいただいた後、意見交換を行いたいと思えます。よろしく願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇です。

〇〇〇、丁寧な御紹介をありがとうございました。

パワーポイントは映っていますでしょうか。大丈夫ですか。

〇〇〇 大丈夫でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、今、御紹介いただいた研究班、正確な研究班のタイトルは「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*評価方法の適用に関する研究」という課題名になっております。

私が主任で、分担研究者としては、〇〇〇、〇〇〇が1年目、〇〇〇が2年目、あと、〇〇〇という体制で進めさせていただきました。

この研究班の目的は、欧米で活用が進められている*in silico*評価手法の適用がどれくらい有効であるかということについて、検証することが一つの目的ですが、もう一つは、我が国でポジティブリスト制度が始まった、食品用の器具・容器包装関連の化学物質のうち、特に既存化学物質と言われるものが2,000物質ぐらいあるという話で、それらの評価のときに、どれくらい*in silico*評価手法が適用できるかという部分も含めて、検討を進めております。

研究班の主な研究項目としては、そのために、まず初めに、欧州の器具・容器包装関連物質を解析の対象として、変異原性及び反復投与毒性の毒性試験の情報がどれくらいあるかというデータ収集を行い、それをデータベース化し、そのデータを基に変異原性への*in silico*評価手法の適用について、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、それから、反復投与毒性の適用に関する検討を、私と〇〇〇で検討して、それらの結果を基に、食品関連の化学物質のリスク評価における*in silico*評価手法の適用の在り方というタイトルになっていますが、最終的には考え方という形で出させていただきます。

全体をオーバービューとして説明させていただきますが、今回、特に変異原性の(Q)SARの手順を作成することは、このワーキンググループの課題だということですので、少し時間をかけて、そこを説明させていただきたいと思えます。

まず初めに、評価のためのデータベース登録項目の検討とデータベース化ですが、多くの物質は、OECD QSAR Toolbox、もしくはHESSと言われるデータベースに既にデータが登録されているものがありました。そこに登録されているもの以外の物質について、データベース化を進めています。

実際には、反復投与毒性については、お配りしている資料では、百四十幾

つとなっていると思うのですけれども、それは私の勘違いで、物質数は107物質です。そこに入れてある数字は、試験数だったということです。そういうことで、反復毒性については、新たに107物質、それから、変異原性については、新たに96物質についてデータ収集を行い、これらは現在のOECD QSAR Toolboxにデータはないものですので、インポート可能な形式で整理をして、食品安全委員会に提供できる予定になっております。

これら集めた情報を基に、まず初めに、変異原性の*in silico*手法の適用の検討です。変異原性に関しては、ここで言う変異原性はAmes試験の結果だと思ってください。Ames試験の試験情報は入手できた802物質を対象に、Ames試験による変異原性の評価を、Ames試験も非常に古いものだったり、複数試験結果があるものがありますので、専門家判断で変異原性の評価を行う。

その一方で、*in silico*評価として、知識ベースと統計ベースのソフトウェアであるDerek NexusとCASE Ultraでの*in silico*評価を行い、それらの結果を比較することで、*in silico*手法がどれくらい有用なのか、信頼できるのかということの評価しております。

さらには集めた試験情報からは、Amesの結果が判定不能、要するに試験データが非常に古いとか、そういった観点で判定不能になった物質等について、全部で14物質ほどAmes試験をこの研究班で実施して、さらなる検証を進めています。

用いた(Q)SARモデルの予測結果の定義は、今回の研究班ではこのようになっています。Derek Nexusというのが知識ベースのもので、予測結果は、そこに示すようなInactive、Probable、Plausible、Equivocal、Inapplicableという形で出力がされますが、今回はInactive以外のものが全て陽性と取り扱いました。必ずこうするべきというものではありません。

CASE Ultraの結果についても、Known Negative、Negativeは陰性として、それ以外のものについては、陽性と扱っております。モデルでカバーされていないとか、適用できない、適用外、判定不能として取り扱っています。

さらにこの二つのモデルを組み合わせた評価の最終判定としては、両方が陽性の場合、もちろん陽性ですが、いずれか片方が陽性であった場合は、陽性と取り扱っています。かなり安全側にシフトした取扱いだと思っていたので結構だと思えます。

このスライドに示したものは、専門家判断と(Q)SAR予測の結果の比較ですが、こちらがAmes試験からの専門家判断の結果です。こちらがDerek Nexusの陽性、陰性、もしくは適用外、CASE Ultraの陽性、陰性、もしくは適用外です。

適用外の物質が非常に多くあるように思われるかもしれませんが、ここにはそもそも(Q)SARでの評価ができない金属、ポリマー、混合物などが含まれ

ています。これらはAmes試験の結果自体は評価できますので、それも含めた形と読んでいただければと思います。

組み合わせた結果がここに示したもので、陽性、陰性、先ほどの組合せで組み合わせると、専門家の判断で陽性となったもので組み合わせた結果で陰性となる、すなわち、偽陰性は二つに抑えられた。実際に偽陰性だった物質は、この二つということになっています。

既知見からの専門家判断では、陽性ということになっていますが、見てみると、上側の物質については、陽性、陰性のAmes試験のデータがあるようで、明らかな陽性ではないような、それは私の印象ですが、そういう感じで、この組合せでいくと、かなりセーフティサイド、偽陰性のものはほとんどないという結果が得られました。

ただ、一方では、専門家判断で陰性となったものの、偽陽性という形になりますが、偽陽性のものが若干多いことが気になる部分ではあります。安全側に立った評価という意味では、問題はないのかもしれませんが。

次に、判定不能などの結果になった物質について、実際のAmes試験の検証結果です。判定不能の物質で入手可能だったものは5物質ほどなのですが、見ていただくと、片方が陽性のものは、おおよそAmes試験でも陽性という結果が得られていて、片方が陽性のものについては、陽性ということによるだろう。

これはKnown Negativeということになっていますが、両方が陰性のものであれば、陰性です。

両方が陽性であって、専門家判断も陽性で、この物質は下に書きましたように、既知見として得られている情報も、陽性、陰性いずれの報告もあるということで、専門家判断としては陽性にしていますが、今回のAmes試験では、陰性であります。実際のAmes試験自体の再現性の問題とか、用いた試薬の問題とか、いろいろ原因はあるのだと思いますが、こういった結果もありました。

片方が陽性であっても、これはKnown Positiveということになっていますが、実際に試験をしてみると、陰性という物質、また、両方が陽性でも「特筆すべき陰性物質」と記載していますが、入手可能であったAmes試験では、これらの物質は陰性です。ただし、*in silico*の結果は両方が陽性で、実際に試験をしてみると、やはり陰性であったという、こういったケースもありますということです。

そういうことで、これらを基に*in silico*の遺伝毒性の(Q)SARによる評価における注意点として我々が考えるのは、評価が可能なエンドポイントとしては、Ames試験のみであります。実際には、染色体異常試験のモデルとか、ほかの遺伝毒性の試験のモデルもありますが、実際の予測精度という意味では、

実用的ではないと考えております。

用いるモデルとしては、予測手法の異なる2種類の(Q)SARのモデルです。

(Q)SARモデルの科学的妥当性については、OECDで示す(Q)SARのバリデーション原則、5原則というのがありまして、それが明確に示されているということが、レギュレーションで用いる *in silico* のツールの条件ということになっていますので、同様に5つの条件、エンドポイントが明確に定義されていること、アルゴリズムが明確に公開されていること、適用範囲が定義されていること、適合度、ロバスト性、予測性などの評価がされている、可能な場合は、メカニズムに関する解釈というものが情報として入手可能であるということことです。

(Q)SARモデルのそれぞれの適用範囲は、統計ベースであれば、モデル構築に用いられたトレーニングセットから定義されている適用範囲、知識ベースの場合は、陽性予測の場合、作用機序とか、構造類似物質の例などが情報として入手可能ですので、適用範囲であることは明らかなのですが、陰性予測の場合には注意が必要である、これについては、この後のスライドで御説明します。

先ほど示したOECDの5原則に関しては、QSAR Model Reporting Format、QMRFという形で、多くの(Q)SARモデルは、JRCのQSAR Model Databaseというところに、QMRFが登録されている場合が多いのです。全部が登録されているわけではないです。

ここでお示ししているのは、Derek Nexus、今回用いたmutagenicityの(Q)SARモデルのQMRFの例ですが、ここでのDerek Nexusは、こちらの知識ベースのもので、applicability domain、適用範囲に関して陰性のもの「applicability of the negative prediction to the query compounds can be determined by an expert, if required, by investigating the presence (or absence) of misclassified and/or unclassified features.」という説明になっていますが、陰性となったものは、単にアラートはないというだけの判断ですので、こうした知識ベースの場合、陰性に関しては、エキスパートが判断すべきであろうということが書いてあります。

統計ベースのモデルの場合は、特異度とか、感度、予測の一致率、トレーニングに使ったケミカルのapplicability domainなどが示されているはずですので、それが公開されていれば、科学的に妥当だという意味ではなくて、科学的妥当性を評価するために、これらの情報が必要であると認識していただけたらと思います。

さらに今回の研究班では、陽性、陰性について、陰性でないものは陽性というぐらいに、陽性を強く置いています。実際には陽性の結果であっても、信頼性が高いものから低いものまであるので、信頼性をどれくらい判断で用

いるかという部分で、それから、陽性と陰性が混在するような結果であったときにどうするかといったこともありますので、提言の中では、陽性、陰性について、信頼性が高い場合、低い場合、それから、両方のモデルがともに陽性の場合、ともに陰性の場合、結果が相反する場合、もしくは片方、いずれかのソフトウェアが判定不能だった場合などのケースで、ここに示すようなジャッジをしてはどうかという提案です。これはあくまでも提案をさせていただきます。

すなわち、どちらかのモデルが明らかな陽性である。ここもそうです。どちらかのモデルが明らかな陽性であるという場合には、それは陽性であろうということです。両方のモデルが陽性だけれども、信頼性が低い結果が出ている。今回、具体的に言いますと、CASE Ultraというモデルでは、Inconclusiveとなっているものも陽性と扱っています。そこを明らかな陽性と考えるかどうかは、出てきた結果を見て、エキスパートジャッジをしたほうがいいのではないかという形です。

ここもそうです。色は違っていますが、片方しか結果が得られていなくて、陽性なのだけれども、信頼性としてはあまり高くないという場合には、やはりエキスパートジャッジをして、最終判定をするべきです。この辺もそうです。陽性の信頼性が低い場合は、エキスパートジャッジをして、最終判断をしたほうがいいだろうということです。

陰性の場合には、両方が陰性であれば、陰性でよろしいと思います。片方が明らかな陰性の場合、両方が信頼性の低い陰性の場合には、追加の予測を行うということが一つの手ではないか。

どちらかが判定不能で陰性の場合には、ここは判定不能という形で御提案させていただきます。

遺伝毒性のところの説明はここまでです。

この先は、反復投与毒性について、説明をさせていただきます。

反復投与毒性については、遺伝毒性のように、(Q)SARモデルは世の中の的に開発はされていないというか、モデル自体は開発されていますが、信頼できるレベルのものは、今のところありません。

よく用いられている手法の一つがカテゴリーアプローチです。もっと簡単に言うと、構造や物性が類似した化学物質の毒性を指標として、類推評価を行うという手法です。類推評価をRead acrossと呼んでいます。

これは評価対象物質と構造、もしくは体内での代謝物、毒性の作用機序、毒性が類似すると考えられる試験済みの物質のグループから評価をするアプローチです。

実際にどれくらい使えるのかということで、構造が類似した物質から、これは具体的に無毒性量ですけれども、どれくらいの化学物質の毒性が近似し

ているかという検討と、実際にカテゴリーアプローチを実施してみるという検討を進めています。

構造類似物質の探索を行うためには、データベースが必要ですので、ここでは厚生労働省の既存化学物質点検で反復投与毒性試験が実施されている326物質、Munroらによって、Cramer ruleの検証に用いられた613物質を対象として、新たに反復投与毒性試験の情報が入手できた147となっていますけれども、107物質です。107物質について、構造類似物質がどれくらいあるかということ、まず検索を試みました。

実際に107物質中、構造類似物質計算ができた物質は105物質でした。2物質ほどは、構造が不定で計算ができていません。なので、105物質に対して、どれくらい構造類似物質がそれぞれのデータセット内にあるかということを検討したのが、このグラフです。

一番左側のバーは、類似物質が一つもないものです。105物質のうち、既存点検の物質の中では21物質です。24物質がMunroデータセットを使っても、構造類似物質がないという結果になっております。

この円グラフの赤い部分は、構造類似度を指標にして、70%以上の類似物質が3物質以上あった物質の割合を示していますが、それでも半分ぐらいの物質については、3物質以上の構造類似物質がそれぞれのデータセットにあります。

両方を組み合わせて検索をしてあげると、4分の3ぐらいの物質については、3物質以上の構造類似物質が検索できたという結果です。

一方で、13物質については、この二つを組み合わせても、構造類似物質は検索できませんでした。

このスライドに示すものが、いずれのデータセットにも構造類似物質が検索されなかった器具・容器包装関連の13物質です。これとか、これなどは、この物質同士が類似物質ですので、器具・容器包装物質内での類似物質は、実は結構あるのですけれども、そうした物質は、器具・容器包装関連物質に特異的な構造であって、既存化学物質とか、Munroのデータベースにないことが分かります。

今、化学構造全体の類似性を見ましたが、実際に毒性評価、安全性評価などで見るべき類似性の指標としては、化学構造全体だけではなく、Molecular Weightとか、logPとか、いろいろな物理化学的性質がありますが、それら物理化学的性質の類似性です。

毒性の発現メカニズムが生物活性を有する部分構造の有無に左右されるような場合は、いわゆる毒性アラートの有無について見るというのが重要であると言われております。

このスライドと次のスライドは、説明のために付け加えただけで、今回の

研究班の検討とは別ですが、例えばここに示すような化学物質があつて、Ames試験について、構造類似物質からの評価をしましょうと考えてみます。この物質の化学構造全体の類似物質を拾ってあげると、これはかなり緩めに拾っているの、全く類似していないのではないかみたいな物質が含まれてはいますが、ここのActivityというところがAmes試験の結果です。陽性、陰性、陽性、陰性みたいな、てんでんばらばらな結果が返ってきて、実際問題として、類似物質の情報を検索したからといって、Ames試験の陽性、陰性を判定できるかという、それは簡単ではありません。

ただし、Amesのmutagenicityに関しては、反応性の置換基、この物質の場合は、ここのエポキシです。そのような反応性の置換基が毒性アラートとして非常に重要であることは分かっていますので、この置換基を持っている物質を検索をしてあげると、この三つになります。よって、構造類似物質というものだけで、全体構造だけ拾ってあげると、陽性と陰性はまちまちになってしまうけれども、部分構造も含めて拾ってあげれば、陽性であることは明らかというように、毒性のメカニズムが分かっている場合には、こうした組合せでアプローチするのがいいであろうと考えます。

もう一つ、反復投与毒性の指標として、毒性アラートと物理化学的性質という話をしました。このスライドは、横軸がlogPです。脂溶性の指標をとったもので、縦軸が反復投与毒性の無毒性量だと見てください。

Cramerの毒性分類がありますが、それで物質を3クラスに分けて、一番上は、物質数では少ないので、ちょっとばらつきがありますけれども、器具・容器包装関連のものです。2番目が既存化学物質です。3番目がMunroらの検証で用いられた物質です。

全体として、Cramer分類は、Class IIIのものは毒性が強い、Class Iのものは毒性が弱いということになっていますが、どの物質セットでも、Class Iの毒性が一番強いものは、Class IIIに比べれば、上に来ることが一つ分かります。

横にlogPを取った絵にしている理由は、実はlogPが2前後の物質は生体吸収性が良く、毒性が強くなる可能性が高い物質です。なので、Munroらの検証物質は、非常に無毒性量の低いものがたくさん入っているので、上の二つと形が違って見えますが、2前後のものところに毒性の強いものが集まっているように見えます。

ただし、この辺ですが、そのルールに従っていないものもあるだろうと言われるかもしれませんが、器具・容器包装関連化学物質で外れているのはこの物質です。これはここに示すような、○○○樹脂の原料のようです。この物質の場合は、logP自体は高い値になっていますが、毒性自体は結構強い。既存化学物質のこの辺のシリーズの物質は、ここにあるような、いわゆる高

ハロゲン物質です。

ばらばらだと見にくいので、いっそ全部一つのパネルにプロットしてあげると、こういう分布で、logPが2前後だから、必ず毒性が強いというわけではないですけれども、logPが2前後の物質で毒性が強い物質があることが分かります。

何が言いたいのかというと、構造類似度とlogPとCramer ruleを組み合わせてあげると、ある程度評価ができないかと検討したものが次のパネルです。

このスライドでは、横軸が構造類似度です。一番右端が1となっていますが、丸いのは評価対象物質です。右から左に行くにしたがって、類似度が下がっていきます。一番左側のここが構造類似度0.7というのは、70%ということです。例えばこの物質の場合は、評価対象物質がこれで、類似度はかなり高いものが一つありますけれども、この辺で同じ色のものが同じCramer分類のもので、同じCramer分類の物質がこの辺に類似物質があります。

四角いものは、器具・容器包装関連物質です。丸いものもターゲット物質ではなくて、基本的に器具・容器包装関連物質ですけれども、四角い三つは器具・容器包装関連物質です。

三角は、Munroのデータセットの物質です。

ひし形は、既存物質を見えています。

そうすると、この物質については、この辺の物質から無毒性量の推定ができるのではないかと、この物質についてもそうです。この辺の物質から無毒性量の推定ができるのではないかと。

Cramer分類でターゲット物質自体が青のものは、類似度が高い物質も青ですし、ただ、一方で、この物質のように、全く類似物質がない。ここもそうですけれども、この辺の類似物質がないものは、もちろん評価はできません。

実際にもう少し詳しく見ていくということで、ここでは、無毒性量が10mg/kg/day以下、比較的毒性が強い器具・容器包装関連物質をここに示しているのですけれども、その構造類似物質からの反復投与毒性の類推ができるかということを見えています。

実際に検索をしてみると、赤枠の二つについては、既存化学物質内に構造類似物質がありました。青枠の物質は、Munroの化学物質セットの中に類似物質がありました。それ以外の三つは、途中で示した構造類似物質が一つもない13物質のうちの一つですので、構造類似物質からの検討はできませんでした。

まず初めに、この物質については、FCMというのは、器具・容器包装関連物質ですけれども、器具・容器包装関連物質の中に類似物質がとりあえず一つあって、既存化学物質の中にもこういった類似物質がある。この物質とこの物質は、実際には同じでした。ここではNOELの報告値が違いますけれども、

こちらは90日試験のデータ、こちらは28日試験のデータですので、その違いです。もちろんlogPについては、かなり近い値で、Cramer分類も同じ。

一番右の物質は、類似度の計算では0.72、ぎりぎり70%を超えて検索されてきましたけれども、logPの値を見てあげると、全く値が違っているので、恐らく類似度からの評価には使えないだろうと判断されました。

この二つの物質で評価をしてあげると、90日試験ですので、この物質よりは無毒性量が高いですけれども、2番目の物質は、NOELの報告値は100と書いていますけれども、実際にこれはLOELです。90日試験の結果は、無毒性量は求めていないので、補正值としては、100の10分の1の10です。これは28日試験ですので、補正值として3分の1として、13です。そうすると、これは無毒性量がありますので、三つの無毒性量はほぼ一致、類推評価ができます。

細かい毒性がどんなものまで出ているかを見てあげると、若干違う結果が出ているようにも見えますが、こちらについては、両方とも刺激性によるものだと思います。

このような物質です。類似度の検索結果としては、器具・容器包装関連物質の中に一つ、それから、既存化学物質の中に三つ、類似物質が検索されましたが、logPの値を見てあげると、この二つは全く値が離れていますので、これも離れていますけれども、類似度からの評価には使えないだろう。

Cramer ruleを見てあげますと、全部Class IIIですので、この二つ以外は、類推評価に使ってもいいだろうということです。

ただ、この物質は、NOELの報告値は2.5で、先ほどと同じように28日間試験を3分の1補正してありますけれども、若干これよりも高い値になっています。

こちらの物質については、既存点検の物質セットの中には類似物質はなくて、Munroのデータセットの中に、ここに示すような類似物質が見いだされました。

見てあげると、2番目の物質は、logPの値は計算値として同じぐらいになるのですけれども、logDです。この物質はイオン化しますので、イオン化したときのlogDの値は、全く違う挙動を示すということで、類推評価には使えないということです。

一番右側の物質も、logPの値、logDの値は大きく違いますので、類推評価には使えないだろうということで、使うとしたら、この二つだという感じです。

実際に無毒性量を見てあげると、ここに「NOEL」と書いてありますけれども、器具・容器包装関連物質のNOELは8、こちらの二つの物質は0.25とか、0.005となっていますが、これはMunroらの慢性毒性の補正值なので、90日試験で8ですから、これよりも慢性毒性扱いで0.25とか、この辺りだったら、類推評価としてはいい線にいつているのではないかと考えています。

この二つの物質同士は、もともと構造類似物質です。Munroらのデータセットから、類似物質としてここに示すようなものが検索されてきましたが、実際問題として、logPは全く違いますし、後ろの三つの物質に関しては、Cramer ruleも違いますし、結果として、類推評価に適した物質ではないだろうと判断されます。そういうことで、この二つの物質は、この二つで類推をすることが一番正確であろうということが分かりました。

今までの四つのパターンは、構造類似度とlogPとCramer ruleを組み合わせて、かなり簡易に類推評価ができるかということを検討したのですが、こちらは実際のカテゴリーアプローチ、〇〇〇のほうで実施してもらったものの一例です。

今、ここにあるような物質は、〇〇〇ですけれども、代謝物が肝毒性によってクリティカルである可能性があることから、こういった類似物質の毒性試験の情報が得られています。加水分解により、〇〇〇、2番目の物質です。この物質間のRead acrossがより適切ではないかと報告を受けています。

実際には、ここにあるように、毒性のメカニズムがある程度推測できると、もっと類推評価の精度は上がるのだらうと思います。ただ、多くの場合、そういったことは分からないので、そこが問題ではないか。

よって、最終的に手順としては、ここに示すように、評価対象の物質、ターゲット物質と呼びますけれども、それから、評価対象の毒性、反復投与毒性のNOAELなどですが、それを明確化した上で、カテゴリーアプローチメンバー、要するに類似物質のデータ収集をして、そのデータが妥当かどうかを評価して、マトリックス、横並びにしてあげて、Read acrossできるかということと場所を評価するというのが、カテゴリーアプローチの基本的な実施手順です。

ここに書いてあるような、化学構造の類似性だけではなく、物理化学的性状とか、MoA、AOPなども取り入れた評価をする必要があって、このスライドに示したのは、OECDで実施されたケーススタディーでの解析から、Read acrossの予測にこういった項目が影響を及ぼす可能性があるだろう、不確実性として影響を及ぼすだろうと言われて報告されているものですが、トキシコダイナミクスなど、様々にこういった不確実性が指摘されています。

一番最後のスライドで示しますが、Read across、カテゴリーアプローチをするときの一番の問題点は、結果の信頼性をどのように評価するかという基準が明確にはないということでもあります。

最後にTTCアプローチ、毒性学的懸念の閾値について、ちょっとだけ説明をさせていただきます。

TTCアプローチは、この研究班では、非発がんエンドポイント、要するにCramer classをベースにしたTTCアプローチについてのみ検討しています。対

象は、器具・容器包装関連物質であったということが、一つの理由ではあるのです。

実際に器具・容器包装関連物質をCramer分類にかけてあげると、毒性試験データがある器具・容器包装関連物質に、各クラスの5%タイルの閾値未満のものはなかったと報告がされています。ここは説明を割愛させていただきます。

それよりCramer分類は、実際には食品安全委員会でも既に使っている部分がありますが、問題点としては、これは前から言われているのですけれども、Cramer分類ができるソフトウェアは、世の中の的には二つです。ToxtreeとOECD QSAR Toolboxです。この二つで分類を行って、ほとんどの物質は同じ結果になるのですが、この物質のように、こちらが青で、こちらが赤みみたいな、分類結果が異なる物質はたまにあります。

今、105物質を分類してあげると、五つの物質は、片方ではCrass I、片方ではCrass III、そういった結果になっています。

NOELが高いものについてはいいだろうというか、NOELが分かっているからですけれども、いいとして、NOELが低い2.5の物質について、詳しく見てあげると、この物質です。先ほど構造類似物質からの検索も行った物質ですが、ToxtreeではCrass III、OECD QSAR ToolboxではCrass Iと分類されます。

この理由は、Toxtreeの場合は、ここにQ1、Q2、Q3とクエスチョンが33個あるのですけれども、Q16というものがToxtreeではノー、こちらではRとなっていますけれども、R16がイエス、ラベルがなかったのですが、こちらがToxtreeの結果、こちらがOECD QSAR Toolboxの結果です。Satisfiedとなっています。これが結果の違いです。

R16、もしくはQ16に何と書いてあるかということ「common terpene」一般的なテルペノイドということになっています。

ここに示したのは、もともとのCramerがcommon terpeneの意味として書いているもので「more than trace constituent of two or more generally consumed foods」一般に食べられている食品の2個以上に、微量ではあるけれども、含まれているterpeneと、そういう定義になっています。

Cramer分類は、そういった分類が結構多くて、Q1も生体成分という定義で、こういう置換基があるとか、そういう分類ではないために、ソフトウェア的につくり込みが難しいと言われていて、たまにこういう質問のところで結果が変わってくる場合があります。

これはOECDのQSAR Toolboxの会議でも、何とかならないのかという話は何回かしたのですけれども、何とかならないということで、分類結果が異なった場合には、エキスパートによって妥当性を検証する必要があります。先ほどのこの物質の場合は、common terpeneとは思えないので、こちらです。

Toxtreeの結果が正しいだろうと考えられます。

最終的に在り方の提言案では、検討したものは、もちろん先ほどお示したように、Cramer分類の部分だけですけれども、一般的に使われているTTC値として、遺伝毒性の物質も含むようなTTC値0.0025、それから、遺伝毒性の懸念がない物質、これはFDAのTORですけれども、0.025、有機リン・カルバメートは0.3、Cramer分類のⅠ、Ⅱ、Ⅲであれば、この三つということで、お示しさせていただきます。これらの数値の理由については、リファレンスをつけさせていただきます。

最終的なまとめとして、*in silico*のツールは、もちろん使いようによってという部分もありますので、何でもかんでも適用ができるわけではなく、適用が想定される物質としては、評価対象物質の食品由来の代謝物とか、不純物や分解物、実試験が困難な溶出物とか、化学構造が明らかな混合物とか、化学構造が明らかということは、*in silico*が適用できますから、そういったときの混合物とか、緊急に評価が必要であるとか、もしくは実試験のデータはあるものの、信頼性に足りないということであれば、不確実性の補完に使うといったような場面では、非常に有用ではないか。

今回、検討を行った三つの手法、遺伝毒性の(Q)SAR、Read across、TTCについて、(Q)SARについては、現状で使えるのはAmes変異原性のみであります。使い方にもよりますけれども、今回のようなアプローチであれば、十分にconservativeな評価が可能です。ただ、一方で、偽陽性が多くなる結果がもちろんあるというのは、申請者側にとっては、あまりうれしくないかもしれませんが、評価側としては、安全側に向けた評価であれば、大きな問題ではないだろうということです。

カテゴリーアプローチに関しては、原理的には変異原性だろうが、一般毒性だろうが、全てのエンドポイントに適用可能であります。ただ、ソース物質及びソース物質の既知情報があるか、ないかによって、ソース物質というのは、要するに類似物質ですけれども、類似物質の情報があるか、ないかによって、結局、できるか、できないかは変わってきますし、評価対象のエンドポイントの毒性発現のMoAとか、AOPについても、両方があるか、ないかによっては、信頼性の精度が変わってきますし、結果が出たとして、現状、結果の信頼性を評価する基準はありませんので、どこまで信用していいのか分からないという部分は、どうしてもつきまとうものであると考えています。

TTCに関しては、既に様々な場面で用いられ始めていますので、TTC値がセットされているエンドポイントであれば、それを対象として、TTCを使うことは可能であろうということです。ただし、TTCはあくまでもばく露量との関係で評価するものですので、信頼できるばく露の関係の情報が必要であろうと考えております。

そういったことについて、最終的に考え方という形で提案させていただいております。

以上です。ありがとうございます。

〇〇〇 非常に有用な情報を分かりやすく御説明いただいたと思います。研究成果の御発表をどうもありがとうございました。

それでは、この御発表に対しまして、質疑応答に移りたいと思います。

それに先立ちまして、共同研究者の〇〇〇から、何かコメントというか、追加の情報などはございますでしょうか。

〇〇〇 これは4人の研究分担者で行ったものでありまして、それぞれ分担でやったわけではありますけれども、班会議では、みんなで集まって、フリーで割と率直な、フランクな話し合いをしました。その中で割と出てきた内容をほぼきれいに、漏らすことなく、最後、〇〇〇にまとめていただいたものだと考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、ほかの委員の方から御質問とか、御意見はございませんでしょうか。〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

まず(Q) SARのところについてなのですが、今回、MultiCASEにKnown Positive/Negativeという結果が出てくると思うのです。その場合は、今後を使う場合には、その結果をそのまま飲み込む、受け入れるという形で評価をするという提案をされているほか、Known Positive/Negativeとはいえ、基本的にそれは*in silico*の専門家の判断ではなくて、そこの部分に関しては、いわゆるAmes試験の専門家にパスをして、MultiCASEであれば、probabilityの数字が出てくるので、それに基づいて評価すると考えたほうがいいのかということ、ここをまず1点、お伺いしたいところです。

二つ目は、スライドの11だったと思うのですが、2種類の結果が出てきたときに、エキスパートジャッジメント、もしくは第3のツールを使ったほうが良いというリコメンデーションがあったと思うのですが、エキスパートジャッジをするときと第3のツールを使うときの考え方の違いを教えてくださいたいと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

最初の質問のKnown Positive、Known Negativeの部分ですが、使う場面によってという部分があると思うのです。今回のように、Negative以外は、全部Positiveという扱いにしてしまっていますので、かなり安全側の評価です。そうすべきだという場面であれば、今回のような形にして、エキスパートジャッジをあまりしなくてもいいような形は、ありようがあると思うので

す。

そうではなくて、信頼性という部分を大切にしたいということであれば、最後に提言したように、信頼性が高いPositiveと信頼性が低いPositive、という結果が信頼性は低いと扱うかは、そこも決め事だとは思っています。

CASE Ultraの場合は、今、おっしゃられたように、applicabilityが出ていますので、Known Positiveだけでも、applicabilityがすごく低いとか、Known Negativeだけでも、applicabilityがすごく高いとか、それは信頼性が低いと分けたほうがいいかもしれません。その辺は、評価を始める前に決めておいて、信頼性が高い結果だから陽性にしましょう、低い結果だからエキスパートジャッジに持っていきましょとすべきだと思います。

2番目の質問のエキスパートジャッジと三つ目のソフトウェアの違いは、陽性の結果に関しては、信頼性が高い、低いにかかわらず、何らかの情報がソフトウェアから得られます。陽性の部分に関しては、このアラートがあったからと、信頼性は低いけれども、このアラートがありましたとか、そういう結果があるので、そこからエキスパートジャッジに展開できると思うのですけれども、陰性の結果の場合は、ソフトウェアから何も出力されませんので、その場合、エキスパートジャッジと言われても、さて、どうするのだろうという話になると思うのです。その場合は、追加のソフトウェアをとりあえずやってみるのが早いのではないかと。

陰性の場合のエキスパートジャッジをもし組み合わせると、多分カテゴリーアプローチ的なことを想定しなければいけなくなってしまって、そうすると、陰性の物質の構造類似物質のデータを検索しましたとあって、検索をすると、今回、私が陽性の物質でお示したように、AmesがPositiveのものとNegativeのものが類似物質で出てきたときに、エキスパートジャッジもできなくなってしまうと思うのです。なので、陰性の場合には、追加のソフトウェアの解析をしてみてもはどうだろうということが、今回の提案です。

〇〇〇 〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 第3のツールとして、基本的にコンプリメンタリーなデータをそろえる方向で考えますか。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 ありがとうございました。

〇〇〇 ほかに御意見、御質問はございませんでしょうか。〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 たびたびすみません。

今度は、反復投与のカテゴリーというか、Read acrossについて質問なのですが、すけれども、構造類似性の考え方として、similarityと物性等の類似性とアラートを考慮するという言い方をされていたと思うのです。反復の場合のアラートはどうでしょうかというところが、まず一つ目です。

あと、構造類似性を考えるときに、similarityとlogPとCramerを提案されていたのですが、頭の整理としては、基本的によくsimilarityというのほどこまでの数字が似ていると言えるのか、似ていないと言えるのかということがよく分からないから、どこで切ろうかと迷うと思うから、logPとCramerを参考にしてごらんくださいという、そんなイメージで理解してよろしいでしょうか。

以上です。

〇〇〇 大体そうです。

最初の質問の反復投与の毒性アラートと私は絵で描きましたけれども、今回、毒性アラートの代わりとして、Cramer ruleを使ってみましょうということです。実際問題として、Cramer rule自体は、構造を見て、毒性の強いものと弱いものと3クラスに分けてあるわけですから、毒性アラートを見たものと近い効果が期待できるのではないかとということで、Cramer ruleを使っています。もちろんこれがベストというわけではありません。普通に毒性アラートを構築して使ってみるということも、やってみてもいいとは思いますが、今回はやっていないだけです。

その類似度をどこまで切るかという部分ですけれども、以前に類似度とか、既存化学物質の中ですけれども、既存化学物質の総当たりで類似度の計算をかけて、0~100までを並べてあげて、どのくらい近いと、どのくらいNOAELが近いかということを見ることがあって、70%を切ると、とてもではないけれども、全く予測に使えなさそうだったので、今回、それで70%にしています。

ただ、70%より高いから使えるという意味ではないです。逆です。70%を切ると、とてもではないけれども、予測に使えない、そういうことです。

〇〇〇 よろしいでしょうか。

ほかに御質問はよろしいですか。もう一度、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

二つあります。

Read acrossをするときに、Mode of Action、AOPが重要だということはよく分かるのですが、分からない場合もあるので、その場合は致し方ないということよろしいですか。

もう一つは、不確実性のほうなのですけれども、内挿と外挿というところで、少し線引きができたりしないのかということで、例えば生態毒性の分野だったりすると、不確実定数を置いたりするという考え方があります。なので、そういった形の検討ができないのかというところで、御意見をいただければと思います。

〇〇〇 今回、そういう形の検討はしていないので、反復投与の場合、そこ

までデータがそろわない部分もあるのですけれども、例えば長さで並べてあげて、毒性の強さに一定の傾向があるときに、その内挿であれば、かなり信頼性は高いとか、そういう評価の仕方はもちろん提案されていて、ありだと思えるのですけれども、そういう形で毒性試験のデータがそろっている物質群は、恐らく非常に少ないという部分もあって、今回、そういう形の検討まではしていません。

特に器具・容器包装関連の物質をターゲットにしているので、変わった構造のものがあつたりして、それは類似物質もなかったりということもありましたので、類似物質があつても、お示したように、構造類似度で切ると、一応類似物質で拾ってくるのだけれども、全く類似していないものが拾ってくる部分もあつたりして、今回、類似度の取り方は、モリキュラーフィンガープリントを使っていますけれども、フィンガープリントの種類がかなり弱めで取れてくるような形のものを採用していますので、実際に70%をthresholdで、それ以上のものを取ってきていますけれども、どこが似ているのかというものが拾っていたのは、それが理由です。幅広で拾ってきた上で、物性とCramerで絞り込んでという形がよいのではないかと考えています。

〇〇〇 よろしいでしょうか。ありがとうございます。

ほかに御質問はよろしいですか。

一つ、私からですが、構造を見るときに、〇〇〇の御説明で部分構造によって決まる部分があるという御説明だったと思うのですけれども、部分構造を常時見ていた上での提示をなされるのでしょうか。

〇〇〇 今回の反復投与の物質を拾うときには、部分構造自体は、常時見ていません。部分構造を見る代わりにCramer分類を組み合わせていて、実際には、類似度が拾われてきた物質で、毒性に寄与するような部分構造を持つものは、評価対象物質であれば、そのときには、その部分構造は同じ部分構造を持つものという検索の仕方を組み合わせたらいと思うのですが、必ずしもそういう部分構造を持った物質ばかりではないので、今回、そういう意味では、最初は見えていません。

〇〇〇 今後、活用していくときに、部分構造を見るというプロセスは、どこかに入れる必要があるのか、Cramer分類で大体足りるということでしょうか。

〇〇〇 評価対象物質が明らかに毒性に関与するような部分構造を持っているときには、それは見たほうが良いと思っています。途中で遺伝毒性の例として、エポキシがあるものを拾った例をお見せしましたが、実際にエポキシがあれば、反復投与毒性も強かったりしますので、そういう毒性に強く寄与することが分かっている部分構造がある物質を評価対象物質としている場合は、それを含めて、類似物質の計算をすることで、より類推評価に適した物

質を選んでくることができると思います。

ただ、逆に評価対象物質がそういう部分構造を持っていない、単なる水酸基しかありませんというときには、そこを見てもあまり意味がないと思うので、Cramer分類という形のほうがいいかもしれません。その辺は恐らくケース・バイ・ケースで、何を組み合わせるかというのは、一律にこれと決められないのではないかと考えています。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

それでは、ほかの委員の先生方から御質問、御意見はございませんでしょうか。〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 全くの素人と言ったら怒られるのでしょうけれども、あまり知らない者が質問をするということをお願いします。

7 ページ目の答えに当たるものが専門家判断で、(Q) SAR予測が判断の結果で、それがどの程度合っているかどうかを見ているということですね。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 False-Negativeとか、False-Positiveなどという言い方をされていたので、性能評価をしようとしているわけですね。普通の性能評価といったら、感度、特異度とか、ROCカーブとか、ああいうものを書くのですけれども、ここでは5 ページ目の判断で、陰性、陽性とした場合にこのような結果になります。ほかの組合せもあり得るわけですね。

〇〇〇 あり得ます。

〇〇〇 そのことはどういうことになるのですか。これだと割と多めに取っているんで、感度が高くて、特異度が低いという感じなのだと思うのです。性能評価の場合は、カットオフポイントをどこで決めるのかというのは任意なので、いろんなカットオフポイントでの感度、特異度をROCカーブでプロットして、性能評価をするということが普通にされると思うのです。

〇〇〇 おっしゃる意味は非常によく分かります。

今回は、利用目的からして、全体の性能が必ずしもいい必要はあるわけではなくて、偽陰性をとにかく減らすことが重要であります。すなわち、*in silico*で評価をして、本当は陽性のものが陰性扱いで世の中に出てしまうことが一番問題であって、その部分がどれくらい発生するのかということ、特に重要視しています。

実際問題として、例えば5 ページに示した陰性、陽性の判断のうち、今、陽性にしているものの中で、信頼性は低いけれども、陽性にしているものがあるのは確かなのですけれども、今、陰性にしているものは、陰性以外の判断は多分ないと思うのです。ですので、両方が陰性であるときに、陰性にするということにしておけば、とりあえず偽陰性はかなり抑えられるということが、一応今回の評価結果です。

偽陽性をいかに減らすかということが、全体の性能評価という部分に来るのだと思うのですけれども、今回、陽性にしたもののうち、実際に実データを見てみると、〇〇〇に関しては、今回、陽性にしていますけれども、陰性で多分偽陰性は増えないと私は見えています。

〇〇〇 分かりました。

〇〇〇 今の〇〇〇の質問は、使い方のところで、非常に本質に関わることなので、そこをきちっと明記して、どういうポリシーで使うのだということを書き込むことが大事だと思いました。

かなり熱心に御議論をいただいたのですが、特にこれだけは聞いておきたいという御質問はありますでしょうか。〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 6ページの資料で、DerekとCASEで予測結果が違った場合に、例えばCASEでこういう部分構造が出ている、Derekでも同じような部分構造が出て、陽性なのだけれども、Derekでは、さらに詳細なルールがあって、そこを掘り下げた部分ドメインがあって、それを陰性に行っているというような場合は、単純に二つを並列に考えるよりは、Derekのほうを信頼するとか、そちらのほうの方がよかったというような例はなかったのでしょうか。

〇〇〇 今回、実際問題として、物質数が多かったこともあって、そこまで細かく見ていないと思うのです。5ページにあるラベルについては、全部記録として残っているのですけれども、(Q)SARの結果に関しては、細かい根拠のところまでを深く確認して、エキスパートジャッジをしているわけではないので、あくまでも5ページ、6ページの表に示した判断基準で判定をかけている、かなり機械的に判定をかけていると思っただけだと思います。

〇〇〇 了解しました。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかにはよろしいでしょうか。

それでは、まだいろいろ議論したいこと、質問したいことがあると思いますけれども、どうしても確認しておきたいということがありましたら、事務局まで御連絡いただいて、〇〇〇には、いろいろ御検討いただいたり、あるいは質問に答えていただくことになるかもしれませんが、遠慮なくお寄せください。

それでは、予定した時間を超えましたので、ここで一旦打ち切らせていただきます。

事務局から説明がありますので、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇、ありがとうございます。

事務局からの連絡事項でございます。

大変恐縮なのですが、本ワーキンググループの開催候補日としまして、7月15日に先生方の御予定を頂戴していたと思います。こちらにつきま

しては、誠に申し訳ございませんが、中止とさせていただきたく、後ほどメールでも改めて御連絡申し上げます。よろしくお願いいたします。

事務局からの連絡は以上でございます。

〇〇〇 それでは、今日は、〇〇〇の研究班の御発表を中心に、かなり本質的な議論ができたのではないかと思います。こういうふう to 実際の利用を考えて、ポリシーから具体的な使用方法に至るまで、きちっとした指針を確立したいと思いますので、皆さん、引き続き御意見をお寄せいただきながら、また全員で議論してまいりたいと思います。今日は、本当に熱心に御討議いただきまして、ありがとうございました。

それでは、以上をもちまして、第17回「評価技術企画ワーキンググループ」を閉会いたします。

なお、10分休憩して、50分から第18回を行いますので、50分になりましたら、また画面の前にお戻りください。どうもありがとうございました。