

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第18回) 議事録

1. 日時 令和2年6月25日(木) 15:52~17:09
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) (Q)SARを活用した変異原性の評価について
 - (2) 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 食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を
評価する場合の実施手順の策定について
 - 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

○青木評価専門官 それでは、お時間となりましたので、ただいまから第18回「評価技術企画ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方におかれましては、お忙しい中、御参加いただき、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「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」に基づき、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います。

なお、このような事情から、本日は傍聴者を入れずに開催することとし、議事録につきまして、後日、ホームページに掲載することで、公開に代えさせていただきます。

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、内閣府において、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行は、川村座長にお願いいたします。よろしくお願い申し上げます。

○川村座長 改めまして、座長を担当いたします。よろしくお願い申し上げます。

前半と違って、いわゆる普通のマスクではなく、マウスシールドというもので覆っております、飛沫の飛散だけは防ぐようにしております。

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、岡田専門参考人、小野専門参考人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。

本日の議題は「（1）(Q)SARを活用した変異原性の評価について」です。

事務局より、資料の確認をお願いいたします。

○青木評価専門官 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほか、資料1としまして「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実施手順の策定について」。

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）」をお配りしています。

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とある資料をお配りしております。

以上、過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。

なお、本日、御所用で、小関先生におかれては、4時めどで、また、祖父江先生におかれては、4時半めどで、途中で御退出されると伺っておりますので、併せて御連絡申し上げます。

○川村座長 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」に基づいて、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。

○青木評価専門官 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。

○川村座長 先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

それでは、議事（1）に移らせていただきます。

議事「(Q)SARを活用した変異原性の評価について」です。

事務局から説明をお願いいたします。

○安彦課長補佐 それでは、御説明申し上げます。

資料1及び資料1別添をお手元に御用意ください。

資料1は「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実施手順の策定について」になります。

また、資料1別添は「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実施手順（素案）」でございます。

初めに、お断り申し上げますが、これから御審議をお願いするこちらの文書面、資料1及び資料1別添では、実施手順としておりますが、文書としては、ガイダンス的な位置づけの文書を考えております。そのため、文書面を実施手順またはガイダンス、さらには別の名称とするかにつきまして、本資料の御審議と並行して、内部で検討、整理したいと考えております。

資料1でございますが、別添のほうが事務局で御用意しました(Q)SARの標準的な実施手順本体の素案です。

資料1の本体には、実施手順素案の中から、事務局としてポイントになると考えた箇所及びその箇所を記載した際の事務局としての考え方を記載しております。

本日は、資料1により、実施手順の御審議に至る背景、素案策定に当たったの考え方を御説明しつつ、採用する参考資料や別添の素案の記載部分を適宜御参照いただく形で御説明させていただきます。

まず(Q)SAR活用の実施手順の策定を目指します背景や経緯について、御説明いたします。

資料1、冒頭の「背景」を御覧ください。

評価技術企画ワーキンググループに置かれては、平成29年、(Q)SAR及びRead acrossについて、活用に向けた課題、今後の取組の方向性を報告書として整理していただき、同報告書は、第659回食品安全委員会で報告されました。

参考資料1としてお配りしております「『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～』」です。

食品安全委員会では、こちらにありますような、食品健康影響評価での活用場面を想定した適用試験等を通じた知見の蓄積にも取り組んできたところです。先ほど第17回「評価技術企画ワーキンググループ」で、小野先生から御発表いただいた御研究成果は、まさにその知見に当たるものです。

他方、現状における食品安全委員会が各分野における*in silico*評価方法のニーズを御紹介いたします。

食品用の器具・容器包装の分野では、ポジティブリスト制度の導入に伴い、参考資料2-1及び参考資料2-2として、それぞれ新規に利用される物質、海外や国内で利用されている既存の物質に対する評価指針等において、評価における構造活性相関に関する情報の活用が掲げられております。

また、香料の分野において、参考資料3としてお配りした「香料に関する食品健康影響評価指針」について、6ページの2でございますが、(Q)SARによるAmes試験の予測に関する資料は、当面、参考資料として取り扱い、今後、食品安全委員会において、(Q)SARを用いた評価の考え方等が確立し次第、必要に応じ、取扱いを見直すとしているところです。

さらに動物用医薬品及び飼料添加物の分野におきましても、参考資料3の最終カラーページ、ポジティブリスト制度を導入した際に、評価に必要な情報が不足している等の理由で暫定基準が設定された剤について、今後、リスク評価を行っていくためのスキーム案において、遺伝毒性発がん物質であること否定可能というステップで、(Q)SARの予測結果も活用することが想定されております。

平成29年の報告書、参考資料1では、14ページ「(2) 中長期的取組」でございます。

最後のパラグラフ、また、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されています。

このため、これまでに蓄積した科学的知見を基に、先ほど御紹介しました食品安全委員会内のニーズも勘案しながら、食品健康影響評価での(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価で活用するに当たっての標準的な実施手順を定める必要があると考えた次第です。

本日は、先ほどの第17回会合で御発表いただきました研究成果の内容も含めたこれまでの取組の成果、海外におけるガイダンス類での規程等も踏まえ、事務局におきまして、実施手順の素案を作成いたしましたので、実施手順の策定に向けた御審議を開始いただきたいと思います。

次に、実施手順策定の流れでございます。

本ワーキンググループで実施手順を取りまとめいただいた後、食品安全委員会に報告し、公表するという流れを考えております。

それでは、実施手順（素案）の御説明に入らせていただきます。

冒頭、申し上げましたとおり、以降は、実施手順（素案）の中からポイントになると考えられた箇所及びその箇所を記載した際の事務局としての考え方を記載しております。各項目について、参照する参考資料や別添素案の記載部分を適宜御参照いただく形で、御説明させていただきます。

まず「1. 実施手順の位置づけについて」です。

(1)は総論でございますが「この文書は、食品健康影響評価において(Q)SARを活用する際に、食品安全委員会（専門調査会及びワーキンググループを含む）及び事務局が行う作業の実施手順を定めたもので、ガイダンス的位置づけ」としております。

(2)では、より具体的に「食品健康影響評価において、(Q)SARを活用することの妥当性については、食品健康影響評価を行う化学物質（以下「評価対象物質」という。）の性質、評価の目的、利用可能な変異原性試験の情報等を勘案して、判断する。(Q)SARを活用することを決定した後の作業は、原則として、実施手順に基づいて行う」としています。

対応する素案、別添1での記載ですが、2ページの39行目、6番になります。「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、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については、各分野の専門家の意見に従うこととする」としています。

まず専門調査会等がここに掲げた留意すべき情報を基に、(Q)SAR利用の要否を判断する。(Q)SARを利用すると決定した場合は、本文書の手順を標準として、予測の実施や結果の判定等に必要な判断は、専門家の意見に従いつつ、(Q)SARを活用するという内容としております。

以上、背景と文書の位置づけについて、御説明いたしました。

○川村座長 ただいま事務局から説明がありましたけれども、これに対しまして、御質問とか、御意見などはございませんでしょうか。

今後、食品安全委員会として、これは親委員会でも、あるいは(Q)SARを事務局が使う場合でも、全体を規定するものです。それについて、御質問がございませうか。どうぞ。

○祖父江専門委員 資料1の1ページの「1.実施手順の位置づけについて」のところで「(Q)SARを活用することの妥当性については」という文言ですけれども、(Q)SAR自体の妥当性があります。要は性能のことですけれども、バリデーターというか、先ほどのデータでいけば、感度、特異度のことだと思えるのですけれども、性能に関しての具体的な数値でものを言うというわけではなくて、今後、専門家の判断でやっていきますみたいなことなのですけれども、それでも、やはり(Q)SARのゴールドスタンダードに何か置いたときの感度、特異度がどの程度であれば、妥当と考えるのかという判断基準があっというふうな気がするのですけれども、その点はどうなのでしょう。

○川村座長 (Q)SARを活用すること自体の妥当性だと思ったのですけれども、赤堀先生からコメントがあるようですので、お願いします。

○赤堀専門委員 ありがとうございます。

(Q)SARの妥当性なのですけれども、今、おっしゃられた性能のことだと思えるのですが、個々の(Q)SARによって、性能はもちろんいいほうがいいに決まっているのですけれども、適用範囲の中で、もしくは予測したいと思った物質にはすごく効く(Q)SARもあるのです。なので、グローバルな形で検証した

結果というのは、必ずしも評価で有用とは限らないのです。

恐らくこのドキュメントの中で書かれている「妥当性」というのは、いわゆる予測した結果というのが本当に信用できそうかどうかという意味合いの妥当性で、センシティブティイーとか、そういうようなタームで計られるものではなくて、信頼できますかということ、適用範囲の中に入っているのかどうか。

予測した結果がこれから評価したい対象とどういう関連性があるのかといったことで、そういったことを含めて、妥当性と言っていると思うので、個人的には、個々の(Q)SARのこれ以上のパフォーマンスがあるものが必要だということは、多分現実的には難しいだろうし、実際に使う場面でもあまり使いつらい指標になるのではないのかと思いました。

以上です。

○川村座長 扱うものによって性能が変わってくるということであれば、もともとその物質について、感度、特異度を計算する際の状況が分からないので、出しようがないので、ここにおいては、一般的な妥当性以外に、(Q)SARそのものをこの物質について使っていていいかどうかということの妥当性だと、私は理解しているのですけれども、いかがでしょうか。祖父江先生、御理解いただきますでしょうか。

○祖父江専門委員 妥当性はかなり狭い意味で取っていたので、それよりもちょっと広いという意味ですね。総合的に判断しますという意味での正しさという意味ですね。

○川村座長 事務局からお願いします。

○青木評価専門官 先ほどの御質問について、補足させていただきますと、実際に祖父江先生がおっしゃったような、いわゆるバリデティイーの部分に関しては、先ほど安彦課長補佐から説明いたしました、留意すべき情報を基に、そもそも(Q)SARを毒性評価の手法として使うかどうかということを経験した後に、この後に出てまいりますけれども、使用する(Q)SARツールの選択がございます。

その中で、先ほど小野先生の御発表の中でもお話がありました、OECDの5原則に従い、予測モデルの感度、特異度等の情報がちゃんと出されている、科学的な妥当性の確認がエキスパートによって、ジャッジ可能だというものを使いましょうという形で、定義させていただいております。

○祖父江専門委員 分かりました。

○川村座長 御質問をありがとうございました。

ほかにはよろしいでしょうか。

それでは、次に進めたいと思います。

○安彦課長補佐 御説明します。

再び資料1を御覧ください。

「2. 想定する活用場面及び対象とする毒性」であります。

「(1) 食品健康影響評価において(Q)SARを活用する場面として、以下を想定する」としまして、挙げております。

①、溶出物質、不純物、代謝物など毒性試験データを得ることが困難な物質の評価に当たり、毒性試験データの代替として活用。

②としまして、利用可能な毒性試験データがあるものの、そのデータが限定的である、または毒性試験間で結果が異なるデータが存在する物質となります。

別添の素案での対応する記述は「I. 基本的な考え方」ですが、1ページの4番、行数で言いますと、24行目となります。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能であることから、食品用器具・容器包装からの溶出物質、調査対象物質の製造過程で生じる不純物、評価対象物質の代謝物等の毒性試験データを得ることが困難な物質の毒性評価に当たり、毒性試験データの代替として活用することが想定される。

また、毒性試験データが利用可能な物質であっても、そのデータが限定的である、また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としています。

以上、例示はしておりますが、基本的には、上のIでも申し上げましたとおり、(Q)SARを活用するかは、専門調査会等の判断であり、各専門調査会の判断を制約するような規定は、本標準手順には設けない方向で、事務局としては考えております。

資料1をめくっていただきまして、(2)でございます。対象とする毒性であります。現状における予測精度等を踏まえ、実施手順が対象とする毒性は、Ames試験により検出される突然変異誘発性のみとする。将来、技術進展等により、対象とする毒性の拡大が可能となった場合は、新たな実施手順を策定するとしております。

素案の対応箇所は「I. 基本的な考え方」の2ページの一番上の5番で、ほぼ同様の記載となっております。

以上、活用場面と対象毒性の想定について、御説明をいたしました。

○川村座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありました想定する活用場面、あるいは対象とする毒性につきまして、この考え方に御質問とか、御要望、御意見はございませんでしょうか。山田先生、お願いします。

○山田専門委員 ありがとうございます。

2番の(1)として、食品健康影響評価における(Q)SARを活用する場面と

ということで、読んでいてよく分からなくなりましたが、細かいことになってしまうのですけれども、(Q)SARを活用する場面ということで、①としては「毒性試験の代替として活用」②としては「データが限定的である」物質等と書いてあって、場面と①②がいまいちそろっていないと思ったのです。

例えば場面を想定しますと、①は、毒性データを得ることが困難な物質の評価であるとか、②の場合は、データは利用できるけれども、限定的である、あるいは毒性試験間で異なるデータが存在する物質の評価とか、そういう考え方でよろしいでしょうか。

○川村座長 事務局から説明します。

○青木評価専門官 山田先生、御指摘をありがとうございます。

おっしゃるとおりでして、こういった②にございますような、利用可能な毒性試験データがあるものは、そのデータが限定的である、または毒性試験間で結果が異なる物質の評価に当たり、専門家判断を補助する、補完する情報として、(Q)SARの予測結果を活用するという書き方が正しいと事務局も思います。修正させていただきます。

○川村座長 ありがとうございます。

それでは、ここの状況は理解できることなので、表現を少し修正させていただきます。

ほかに御質問、御意見はございませんでしょうか。

また最後に時間を取りますので、今は進めさせていただきます。

次の内容について、御説明ください。

○安彦課長補佐 御説明いたします。

資料1の2ページでございます。「3. (Q)SARツールによる変異原性の予測について」でございます。

こちらの別添素案の対応箇所は、3ページ目の3、95行目となりますが、そこまでの2ページ弱、ⅡからⅢの2までが、資料1への要点のピックアップからは外れております。この辺りは、主に(Q)SARツール、ソフトウェアですが、使用する上での技術的な事項を記載した部分となりますが、概略を御説明いたします。

別添の2ページです。44行目「Ⅱ. 用語の定義」につきましては、本文書の御審議がある程度進みました段階で、定義する用語と内容について、整理させていただきます。

51行目の「Ⅲ. (Q)SARを活用した変異原性の評価手順」ですが、54行目の1が化学構造等に関する情報の整理となっております。

(1)で評価対象物質について、収集すべき情報とその確認について述べ、めくっていただきまして、(2)で(Q)SARが適用外となる場合について、記載しております。構造情報がない、無機物、混合物、ポリマー、たんぱく質

等に該当する場合としております。

78行目からの2でございますが、こちらが使用する(Q)SARツールの選択でして、ICH-M7など、既存のガイドラインにもあるように、総合的なツールである統計ベース、知識ベースの(Q)SARツールをそれぞれ一つ選択するとしております。

(Q)SARツールが満たすべき条件としまして、(1)としまして、OECDの(Q)SAR 5原則に従っており、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判断されるもの、(2)として、予測結果に加え、記載しましたような情報を出力できるもの、こちらは以後の結果のレビューに必要となる情報ですが、以上の条件を挙げております。

続きまして、95行目の3番、(Q)SARツールの実施となります。選択した(Q)SARツールの最新バージョンを用いて解析を行い、変異原性の予測を実施する。必要に応じ、化学構造の情報をツールへの入力に適したものに最適化するとしております。

ここで、資料1にお戻りいただきまして、2ページの「3. (Q)SARツールによる変異原性の予測について」でございます。

(1)、(Q)SARツールによる変異原性の予測結果は、(Q)SARツールが出力した情報のうち、予測の根拠とされた試験情報等、予測結果の信頼性の評価に当たって重要な情報とともに、(Q)SARツールによる変異原性の予測結果の仮判定で使用する情報として整理するとしておりまして、(Q)SARツールによる予測結果は、そのまま使用するのではなく、根拠情報とともに整理して、専門家によるレビューに付すとしております。

また、共に整理する情報として、(2)でございますが、評価対象物質と化学構造が類似する物質に関する変異原性試験の情報等が(Q)SARツールから出力される場合は、それらも利用するとしております。

ここで整理します類似物質情報は、あくまで(Q)SARツールが自身のデータベースから出力するものを想定しております。

別添素案の対応箇所は、4ページ目の101行目、(2)でございますが、整理すべき情報を①としまして、知識ベース、②としまして、統計ベースのツールごとに列挙しております。

さらに(3)では、評価対象物質が(Q)SARツールの適用範囲外となった場合、または(Q)SARツールにより、評価対象物質が分類不能、または計算不能な構造を含むと判定された場合、新たな(Q)SARツールを選択し、用いることができるとしております。

(Q)SARツールによる変異原性の予測につきましては、以上です。
○川村座長 ただいまの事務局案の説明につきまして、御質問、御意見はございませんでしょうか。

ツールの中にもともと入っている情報の範囲内ということですね。新たに付け加えたりしないということで、全体の位置づけからすれば、エキスパートジャッジをするための補助事業ということになりますので、そういう使い方になると思います。

御質問はよろしいでしょうか。どうぞ。

○川西委員 定義なのですけれども、別添の98行目で「その際、必要に応じて、評価対象物質の化学構造の情報を、中性化、水和水の除去等により」と書いてあるのですけれども、化学構造の情報を中性化するという言い方は、普通は言わないと思います。水和水の除去というのは分かるのですけれども、中性条件での化学構造などという言い方になるのではないかと思います。表現の最適化はお任せしてということです。

○川村座長 ありがとうございます。正確な文言に修正させていただきます。

ほかに御意見はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次の4番に移らせていただきたいと思います。

お願いいたします。

○安彦課長補佐 御説明します。

資料1、2ページ目の「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について」でございます。

(1) 各(Q)SARツールによる変異原性の予測結果は、3(1)で整理した情報を基に、陰性、陽性、予測不能のいずれに該当するか判定するとともに、陽性または陰性と判定する場合は、その予測結果の信頼性を、高または低の別に分類するとしており、(Q)SARツールごとに様々である結果の出力を、ツールを問わず、陰性、陽性、予測不能、さらに信頼性の高、低に丸める過程となっております。

丸める際の基準をどのようなものにするかは、一つの課題ではございますが、(Q)SARツールごとに基準を整理した運用マニュアルのようなものを整備することも検討したいと考えております。

さらに(2)で丸めた二つの(Q)SARツールの結果を突き合わせ、評価対象物質の変異原性が(Q)SARでどの予測されるかの仮判定を行うとしています。

別添素案の対応箇所は5ページ目ですが、141行目、(2)では、仮判定のそれぞれの条件を二つの(Q)SARツールの結果の組合せごとに記載しております。

①としまして、二つの(Q)SARツールが共に陰性の場合、②としまして、共に陽性の場合、③としまして、二つの(Q)SARツールの予測結果が相反する場合、めくっていただいて、④としまして、いずれか、あるいは両方が判定不能の場合となります。

変異原性の仮判定については、以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

ここはかなり鬼門のところになると思うのですが、(Q)SARツールが吐き出してくる予測結果から、それをどう取り扱っていくかということになります。先ほどの検討の中でも、いろいろ検討されたと思いますが、小野先生、何かコメントはございますでしょうか。

○小野専門参考人 恐らく出てきた結果の信頼性が高いとか、低いということ、どういうふうに丸めるかというところが、一つポイントになるのではないかと考えていて、これは陽性、陰性、予測不能のいずれかに該当するかを判定するとしているのですが、例えば調査会の資料として出すときに、(Q)SARツールの出力のインコンクルーシブとか、ああいう出力をそのまま調査会資料に出すわけにはいかないのですか。聞こえますか。

○青木評価専門官 途中から音声途切れました。

○小野専門参考人 今は聞こえていますか。

○青木評価専門官 今は大丈夫です。

○小野専門参考人 信頼性が高いか、低いかというところがポイントなのですという話は聞こえましたか。

○青木評価専門官 はい。

○小野専門参考人 事務局への質問は、陽性、陰性、予測不能、信頼性が高い、低いという分類をするのはいいのだけれども、調査会の資料として出すときに、その分類をしたものと一緒に、もともとの(Q)SARツールの出力のインコンクルーシブとか、ああいうものをそのまま出すわけにはいかないのですか。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江でございます。

恐らく専門調査会等の机上配付資料という形で、専門委員の先生方にはお見せをするかと思いますが、ここは各ツールのベンダーとの調整にもなりますが、公開資料としては、もしかすると、難しいかもしれません。

○小野専門参考人 もちろん公開資料として出すわけではなくて、エキスパートがジャッジをするときに、もともとの出力結果があったほうがジャッジはしやすいのだと思うのです。

○入江評価技術企画推進室長 それは別添でも整理というような形で書いてありますが、それは専門家の先生方に御判断いただく際に必要な情報と認識しておりますので、その情報は専門委員の先生方に見ていただく情報として、お出しする前提で考えております。

○小野専門参考人 了解しました。

そうであれば、手順案での書きぶりは、今のような感じでよろしいのではないかと考えています。

○川村座長 ありがとうございます。

吐き出してくる情報は、少なくとも専門調査員は直接確認していただくことも必要だろうと思いますし、ベンチマークドーズのときもグラフを全部お見せしますので、それと同じように、ある資料は調査員においては、吟味の対象となりますので、そこは見ていただくべきであろうと考えています。

ただ、実際に仕分けがスムーズにいくかどうかはなかなか難しい問題で、少し経験を積んでいかないといけないとも思いますし、やりながら、特に判断の根拠となる点を積み上げていかないといけないということで、引き続き、いろんな多面的な検討を先生方にさせていただいて、知見を積み重ねていくことになろうかと思えます。ありがとうございます。

ほかに御意見はございませんでしょうか。山田先生、お願いします。

○山田専門委員 資料1の4. のところです。変異原性の仮判定についてということで、(1) のところを見ますと、陰性、陽性、予測不能の判定をする、さらに予測結果の信頼性も評価をして分類する、そこまでやって出てきた結果が仮判定というのは、ちょっと分かりにくいと思ったのです。

確認なのですけれども、(Q)SARを使って出てきた予測結果をある一定の基準で整理したという、その整理というステップでよろしいのでしょうか。4. と5. の最終的な評価との関連もあると思うのですけれども、仮判定という言葉がしっくりこないと思いました。

○川村座長 事務局からコメントをお願いします。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江です。

仮判定という言葉は、机上配付資料でお配りしております。レビュー報告書第1報(案)の表現を取っております、それで言いますと、ページがないのですが、後ろから2ページ目になりますでしょうか、表の下に「② 判定」と書いてありますところで、これがまさに同じようなステップなのですが、DerekとCASE Ultraの二つのツールの結果を合わせて、陽性、陰性、保留、A、B、Cと仮判定したという記載になっておまして、この言葉を使って、このように記載しておりますが、もちろんこちらの実施手順は、必ずしもこれと同じような表現にする必要はございませんので、さらに適切な表現がありましたら、そちらに修正をすることも可能でございます。

以上です。

○川村座長 山田先生、いかがでしょうか。

○山田専門委員 ありがとうございます。

○川村座長 この表現があれば、全体の中でどの段階が最終結果で、その前の暫定的な判定、あるいは先生がおっしゃったような、ツールから出てきた結果の整理ということもおっしゃるとおりだと思いますので、全体の構成上、どこの段階でどこまでの用語を使うかは、改めて全体を通して考えたいと思

います。一つずつステップ・バイ・ステップでいくということなので、それぞれの段階で何らかの判断はあると考えます。よろしいでしょうか。

○山田専門委員 ありがとうございます。

○川村座長 ありがとうございます。

ほかに御質問、御意見はございませんでしょうか。

それでは、進めたいと思いますので、5番のところをお願いいたします。

○安彦課長補佐 御説明します。

資料1「5. 最終的な変異原性の評価」になります。

別添素案では、6ページの172行目、同じく5番になります。

「(1) 4で実施した(Q)SARツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定結果に加え、評価対象の化学物質を対象としたAmes試験結果、評価対象物質に化学構造が類似する物質の変異原性に関する情報等のうち利用可能な情報も踏まえて、最終的な変異原性の評価を行う」としています。ただいまのところ、資料1の2ページ、5番の(1)を申し上げました。

「(2) 評価対象物質と化学構造が類似する物質の情報((Q)SARツールが出力した情報を除く)は、必要に応じて、専門家の関与の下に本段階で収集し、最終的な変異原性の評価で活用するものとする」としています。

こうしましたとおり、ここでは評価対象物質と構造が類似する変異原性に関する情報を専門家の関与の下、別途収集し、利用可能であれば、(Q)SARの結果と併せて、変異原性の評価を行うとしています。

なお、評価対象化学物質を対象としたAmes試験結果といたしますのは、データが非常に古いとか、信頼性に疑問があるもの、また、Ames試験結果が少なくかつ相反している場合などを想定して記載しております。

最終的な変異原性の評価につきましては、以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

ここも非常に大事なところですが、実際の使用を想定して、先生方、いかがでしょうか。

類似物質は別途集めて、最初の(Q)SARツールの情報にさらにアドオンするということですね。この辺りはよろしいでしょうか。

事務局からコメントします。

○青木評価専門官 資料の修正をさせていただければと思います。

資料1を御覧いただければと思います。

先ほど御説明した5の(1)ですけれども「情報等のうち、利用可能な情報も踏まえて」となっておりますが、正しくは別添の5番にございます「利用可能な情報がある場合はそれらも踏まえて」という形で修正をお願いできればと思います。

○入江評価技術企画推進室長 その理由を若干御説明しますと、必ずしもこ

これらの情報があるとは限らないので、そうしますと、修文前の表現ですと、それらの情報がない場合は、最終的な評価ができなくなってしまいますので、もしある場合は、それらも使いますけれども、なければ、その前の仮判定というものが最終評価になるということで、もしそういう情報があればというような、別添のほうの記載が正しいものでございます。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

基本的には、(Q)SARツールが出してきた結果は尊重しますが、もちろんそれに加えて、有用な情報があれば、当然それを加味して、委員会としての判定に反映するということになります。この辺りの文章の修正をしていただきます。

小野先生、お願いいたします。

○小野専門参考人 ここで情報収集をするときは、Ames試験以外の遺伝毒性の情報の収集はしないという考え方でしょうか。

○川村座長 事務局からお願いします。

○青木評価専門官 ありがとうございます。

一応この手順自体が実施手順の対象として考えておりますのは、Ames試験で検出する突然変異誘発性を、(Q)SARも活用して評価する場合の手順と考えておりますので、この段階で参照する毒性試験の情報としては、Ames試験のみと限定しております。

以上です。

○川村座長 小野先生、その考え方で差し支えはなさそうでしょうか。

○小野専門参考人 (Q)SARのモデルは、みんなAmes試験を基につくられていて、対象としては、もちろん(Q)SARで評価できるのは、Ames試験で検出されるmutagenicityだけですけれども、遺伝毒性の試験で関連するエンドポイントを見ている試験は、もちろんありますので、例えばマウスリンフォーマとか、そういった試験結果があれば、私自身はそこも参考にはなるとは思うのです。なので、情報収集するときには、そういった遺伝毒性試験全般を集めてみてもいいのではないかという気がするのですけれども、(Q)SARで見るのは、もちろんAmesということですが、その辺はどうですか。

○川村座長 現実にどこまでその情報収集ができるかという課題もあるかと思いますが、事務局のパフォーマンスはいかがなところでしょうか。

○小野専門参考人 情報収集する対象のデータベースなどをあらかじめ決めておけば、評価対象物質によっては、ぶっちゃけ幾ら探してもないということはもちろんあるので、だから、そういう意味では、遺伝毒性全般の情報をOECD QSAR Toolboxで検索をするのであれば、遺伝毒性の全般の情報があれば、出てきますから、そういった情報を収集する場合は、集めてもいいのではな

いかという気はするのです。

○川村座長 事務局、お願いします。

○青木評価専門官 小野先生、ありがとうございます。

確認をさせていただきたいのですけれども、今、共有させていただいている別添の部分ですが、最終的な評価の対象としては、ここでは変異原性と書いてありますけれども、Ames試験で検出する突然変異誘発性を、この手順では変異原性と定義しておりますけれども、変異原性について、最終的に評価することに際して、今、小野先生がおっしゃっているのは、遺伝毒性試験全般の情報も加味してということなのですか。

○川村座長 それでは、広瀬先生、御発言をお願いいたします。

○小野専門参考人 広瀬先生は聞こえていません。

○川村座長 広瀬先生の御発言が聞こえていないのですが、マイクはよろしいでしょうか。

広瀬先生、音声が届かないようなので、チャットの文字にメッセージを出していただいてもいいのですけれども、すみません。

それでは、リトライをしていただいて、申し訳ありませんが、先に進めさせていただきます。

○小野専門参考人 赤堀先生が手を挙げています。

○川村座長 手挙げ方式でお願いいたします。赤堀先生、お願いいたします。

○赤堀専門委員 ありがとうございます。

このドキュメントの中では、変異原性はAmes試験と定義をしているということなのですから、ここでやる変異原性の評価をやり終わった後に、いわゆる遺伝毒性評価を多分やらなければいけなくて、そのときには、Ames試験以外の変異原性の試験をそちらで評価するのですか。もしそうであれば、ここではAmes試験だけでいいと思うのです。

いわゆる遺伝毒性評価のときに、変異原性誘発性を評価しなければいけないというところが、このドキュメントで言っているところの変異原性評価の中に含まれているのであれば、小野先生がおっしゃっているマウスリンフォーマだったり、場合によっては、in vivoのトランスジェニックマウスなどの試験データも収集しなければいけないところがあるので、ここの中でどこまでの評価を想定しているかによって、調査範囲を広げるか、広げないかが決まるのかと思うのですが、事務局、いかがでしょうか。

○川村座長 事務局の考えをお願いいたします。

○青木評価専門官 赤堀先生、ありがとうございます。

事務局の想定としましては、繰り返しではございますが、あくまで手順は(Q)SARによる予測結果を活用して、Ames試験で検出される突然変異誘発性を評価する、そこが一応ゴールで、そのための実施手順です。当然リスク評価、

毒性評価としては、さらに先があるというのは存じ上げておりますが、一応先ほど申し上げたところまでがゴールだと、そういった手順を定めるものと考えております。

○川村座長 赤堀先生、いかがでしょうか。

○赤堀専門委員 そういうことであれば、ここでの調査範囲は、Ames試験だけでいいという言い方になると思います。

ただ、このドキュメントの中で、変異原性という定義をここではしているのですけれども、読んでいる人が変異原性、すなわち、突然変異誘発性という広義のほうを取ってしまうと、先ほど小野先生が指摘されたところの変異原性評価のところ、突然変異誘発性までやるのに、Amesしかやらないのかと取られかねないので、あそこの5. でしたか、表現などを少し検討する必要があるのかもしれないと思いました。

いわゆるここでAmes試験しか評価しないのですけれども、変異原性と使うと、一般的にはもう少し広義の定義があるので、それで多分混乱するのではないかと思いました。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

用語のカバーする範囲を決めておかなければいけないので、その辺りは整理いたします。誤解を生じない表現にいたします。

川西先生、お願いいたします。

○川西委員 川西です。

それと関係したことなのですけれども、6番目の評価結果の記載というところが、1番から4番までだと、(Q)SARツールの予測結果までになります。

「5. (Q)SARを活用した変異原性の評価」のところは、そこまでは仮判定結果という書き方です。

それ以外に、評価対象物質をAmes試験結果、類似の物質の変異原性に関する情報等を踏まえて、変異原性について、最終的に評価すると書かれているので、その辺が評価結果の記載です。「(Q)SARを活用し変異原性を評価した結果を」と書いてあるので、そこの統一感というか、それを文書上で取ったほうがいいです。

評価結果の記載に関しては、5番目か何かで、その他、何とかと書いておくか、あるいはもうこれはあくまで(Q)SARツールの予測結果までとするのか、書き方は工夫する必要があると思いました。

以上です。

○川村座長 川西先生、ありがとうございます。

この文書がどこをカバーしているのかということをはっきりとしないといけませんね。

回線をつなぎ直しましたが、現在、聞こえていますでしょうか。

それでは、丸のサインを送っていただきましたので、ありがとうございます。

時々、回線もストライキを起こすことがあって、大変申し訳ありませんでした。

それでは、議論を続けたいと思います。

先ほど発言を意図されていた広瀬先生からお願いいたします。

駄目みたいですね。申し訳ありません。メッセージがあったら、すみませんが、文字でお願いいたします。

ほかの方、音声は聞こえていればいいのですが、御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議論を進めたいと思います。

次は6番ですか。お願いいたします。

○安彦課長補佐 御説明します。

資料1「6. 評価結果の食品健康影響評価書等への記載について」でございます。

別添実施手順の6ページ、178行目、6番とほぼ同内容となっております。

(1) としまして、最終的な変異原性の評価のほか、評価の根拠について記載する。

(2) として、評価の透明性を確保する観点から、使用した個別の(Q) SARツールの予測結果を記載するとともに、各(Q) SARツール及び予測モデルの名称並びにバージョン等を記載するとしています。

(3) では、個別の(Q) SARツールが出力した予測の表記及びその信頼性評価等、ツール開発者の知的財産権に関わる情報は記載しないとしております。

評価結果の食品健康影響評価書等への記載については、以上となります。

○川村座長 ありがとうございます。

ただいまの最終段階の評価書への記載について、御意見、御質問はございませんでしょうか。

事務局へ質問ですけれども、これはベンダーのほうに発表内容の制約には、契約において制限はかかっていますでしょうか。

○安彦課長補佐 事務局、安彦でございます。

(Q) SARツールは非常に数多くございまして、20以上ありますけれども、市販されているタイプのものにつきましては、かなり表現に制約がかかっているものもございます。それにつきましては、今後、我々としての透明性を確保するという最低ラインを確保した上で、どこまで公表できるかということに関しては、現在も交渉、あるいは打合せを続けているところでございます。

○川村座長 ありがとうございます。

我々は、公的なミッションのために使うので、最大限公表できるような情報の透明性という意味で、その交渉については、よろしくお願ひしたいと思ひます。

そういうことで、ある意味限定した記載になっておりますけれども、これに對しまして、御質問とか、御意見はよろしいでしょうか。

それでは、現時点ではこの内容で、状況によっては変わるかもしれませんが、およそこのようなものになると思ひます。

それでは、今、個別に1、2、3、4、5、6を分けてやりましたけれども、全体を通して、あるいは質問し切れなかった、通信がうまくいかずに言ひそびれたということもあるかもしれませんので、追加で御発言がありましたら、御発言ください。

○広瀬専門委員 聞こえますか。

○川村座長 今はオーケーです。

○広瀬専門委員 たびたびすみません。

先ほどの話に戻してしまつてあれですけれども、多分変異原性と(Q)SARの予測を色分けしないとイケないのですが、このガイドラインはどちらをやるのかということを決めて、このガイドラインは、(Q)SARのアウトプットに應じたエンドポイントをどう評価するかということに限定したほうがいいと思ひうのです。

ひな形となつた見解が出ている報告書は、もともと器具・容器包装の変異原性をどう評価するかというスタンスで始まつていて、その中で、経緯の話になるのですけれども、最初は(Q)SARだけで判定しようという話があつたのです。でも、それだけではということで、後から専門家の意見を足しましようといつて付け足したので、ああいう形の報告書になつて居るのです。

(Q)SARだけを判定していくとすると、仮判定だけで終わつてよかつた話だつたのだけれども、追加したのです。なので、ガイダンスの目的として、ここで言う仮判定のところだけで終わるとということでもいいのかもしれないというのは、私の意見ではあります。

Amesに関連する変異原性を評価するということまで拡大すると、(Q)SARの予測と目的を超えてしまうようなところがあるので、どこまでを評価の対象とするかということを決めるのは、ガイダンスの最初のほうに、どこまで評価するのかということを決めてからやることも、逆に入れないとイケないのではないかということなんです。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

見ている間に欲が出て、広がってしまうのですが、確かにおっしゃるように、今、つくろうとしているのは、(Q)SARの活用ということなので、原点に

戻る必要があるかもしれません。そこをきちっと範囲として、別にこれで終わるわけではなくて、今、取り扱っているのは(Q)SARの利用の仕方ということなので、それを踏まえて、職員安全委員会としての評価全体を決めているわけではないということから、今、取り扱うべき範囲を整理したいと思います。

それでは、佐藤委員長からコメントをいただきます。

○佐藤委員長 食品安全委員会、佐藤です。

幾つかあるのですけれども、別添の3ページ目の(2)の②の「以下の物質に該当する場合」の「ア 無機質」は、金属化合物のことを頭に置いているのですか。そうだとすると、有機の金属化合物もあるので、無機物は不十分だと思います。

それと、ア、イ、ウ、エでいいのだけれども、こういうものを指定する場合には、これだけで大丈夫なのかということがあるから、その他みたいなものをうまく入れておいたほうがいいのではないかと思います。この4つで大丈夫なのですか。そこを考えていただきたいと思います。

○川村座長 事務局から、今までのことを踏まえて、回答をお願いします。

○青木評価専門官 ありがとうございます。

こちらの記載に関して、先ほど17回で御発表いただいた小野先生の研究での御提言を踏まえて、記載した部分ではあるのですけれども、委員長のおっしゃることはごもっともですので、漏れがないように、改めて記載を先生方と御相談しながら、整理したいと考えています。

○小野専門参考人 よろしいですか。聞こえますか。

○川村座長 聞こえます。どうぞ。

○小野専門参考人 そこに挙げた以外に、ソフトウェアで予測不能のものは評価対象外と、どこかに書きませんでしたか。

○川村座長 全部できるわけではないので、確かにどういうものが取扱い可能かというものを確認して、もともと取り扱われていないものは無理なので、そこを補完するように表現を直しましょう。確認してください。

佐藤先生、どうぞ。

○佐藤委員長 続けて、その下の96行目なののですけれども「最新バージョンを用いて」とさらっと書いてあるのですけれども、赤堀先生に伺ったほうがいいのかもわからないのですが、さらっと最新バージョンと書いてしまって大丈夫なのですか。ある意味手慣れたバージョンを使ったほうが、信頼性は高かったりするような場合もあるのだらうと思うので、ここをわざわざ書く必要があるのかと思った次第です。

以上です。

○川村座長 こういうツールというか、ソフトウェアというか、アプリケー

ションというか、全体に言えることですが、最新版が必ずしも至適であるとは限らないことがままあるということから、時々揺れ戻しみたいにして、少し前のバージョンに戻ることもありますが、その辺りについて、御使用経験のある先生、コメントをいただけたらありがたいです。赤堀先生、お願いします。

○赤堀専門委員 ありがとうございます。

最新バージョンを使うというのは、近年、海外などで*in silico*を使っている考え方としては、非常に一般的です。最近、最新バージョンになったら、データベース、モデルを作成するためのデータソースが拡充している新しい知見を取り入れているという形になるので、基本的には最新の知見を取り入れているほうがよいという考え方で、そういう意味では、最新バージョンを用いることは妥当だと思います。どちらかというところ、1回評価したものが古いバージョンだったとき、どうするのかということは、考えておく必要はあると思っています。

ただ、すべからず何でもかんでもやる必要はなく、例えば市販のツールであったりすると、どういうところをアップデートしているかということを説明してくれているので、そこに該当していない場合には、必ずしも最新バージョンを使う必要はないと思いますので、そこはどんな更新なのかということを確認すれば、問題ないのではないかと個人的には思います。

以上です。

○川村座長 吉田先生でしょうか、お願いいたします。

○吉田委員 1点、事務局に御確認させてもらいたいのですけれども、行う対象者というのは、食品安全委員会が行う場合のガイダンスということですね。

○川村座長 その認識であります。

○吉田委員 分かりました。食品安全委員会が解析を行うためのガイダンスということですね。ありがとうございます。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

それでは、先ほどの問題ですが、原則として最新であるというか、あるいは最新の情報が反映されているものによってとか、いずれにしても、情報をカバーする範囲がだんだん広がっているだろうから、新しいものでなくてはいけないと思うのです。使い勝手云々は必ずしも新しいものがないとは限らないのですが、そのところで、現実に折り合える範囲でやるということなんです。

ただ、大事なものは、常に最新の情報に基づいて判断をするということなんです。そのコンセプトが大事なのだらうと思いますので、赤堀先生の御意見を反映

した表現にできればと思っております。よろしいでしょうか。

そのほか、よろしいでしょうか。

それでは、いろんな角度から御意見をいただきました。まだたたき台ということもありまして、仕上がったものではございませんけれども、今、いただいた意見を基に、少し磨きをかけておきたいと思っております。

本日は、長い時間にわたって御議論いただきまして、ありがとうございます。

それでは、事務局のほうで、先生方からいただいた御意見を基に、さらに確認するところは確認して、私も一緒になって手順書案を至適なものにしてまいりたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○安彦課長補佐 承知いたしました。

○川村座長 それでは、事務局から連絡などがございましたら、お願いいたします。

○青木評価専門官 本日、時間も限られておりましたので、今日、御説明しました内容につきまして、追加の御質問、御意見がございましたら、メール等で事務局まで御連絡いただければと思います。よろしくお願いいたします。

また、次回、ワーキンググループを開催させていただく日時につきましては、決定次第、事務局から改めて先生方にお知らせいたします。よろしくお願いいたします。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

途中、通信が途絶えたりして、余計なストレスも少しかかる方法ではあるのですが、しかし、大勢の方に参加していただけたので、会議を開催できてよかったと思っております。

それでは、以上をもちまして、第18回「評価技術企画ワーキンググループ」を閉会いたします。どうもありがとうございました。