

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第19回) 議事録

1. 日時 令和2年11月4日(木) 14:00~16:25

2. 場所 食品安全委員会 会議室

3. 議事

- (1) 食品健康影響評価における(Q)SARの活用について
- (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、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、石岡評価第二課長、
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

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
評価する場合の手引きの策定について

資料2-1 食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を
評価する場合の手引き(案)

資料2-2 用語の定義(事務局案及び参照文献)

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 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（令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定）
- 参考資料 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* 評価手法の適用に関する研究」研究成果報告書

6. 議事内容

○青木評価専門官 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第19回「評価技術企画ワーキンググループ」を開催させていただきます。

先生方におかれましては、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

本日は、8名の専門委員、2名の専門参考人の先生方が御出席でございます。

小野専門参考人におかれては遅れての御参加との御連絡を頂戴しております。

食品安全委員会からは4名の委員に出席いただいております。

本年4月以降、オンラインで評価技術企画ワーキンググループを開催してきたところでございますが、9月14日付の食品安全委員会事務局長からの事務連絡にてお知らせしましたとおり、10月12日から感染防止策を徹底しながら対面でのワーキンググループの開催に戻す運びとなりました。また、所属組織または居住、もしくは勤務する道府県におきまして、新型コロナウイルス感染症拡大防止対策として東京への移動自粛、居住または勤務する地域における移動自粛等が定められていることにより、登庁による御出席がいただけない旨の文書を提出いただいた専門委員、専門参考人におかれましては、ウェブ会議システムにより参加していただくこととなります。

対面会議開催に際しましては、新型コロナウイルス感染症の防止策を事務局としてしっかりと講じていく所存でございます。

事務局の取組を一部御紹介させていただきますと、現在使用している会議室及び使用器具は、事前に消毒させていただいております。

皆様には会議室に入室いただく際にも検温及び手指の消毒をお願いしましたが、事務局、スタッフも同様に検温及び手指の消毒を行っております。また、皆様に事前にメールでお知らせしました留意事項、具体的には濃厚接触者や具合の悪い者、過去2週間海外に行った者に該当するスタッフもおりません。会議室を十分換気するとともに、皆様には1メートル以上の間隔を空けて着席いただいております。

新型コロナウイルス感染症予防のため、事務局から参加者の皆様をお願いを申し上げます。

会議中ですが、マスクの着用をお願いいたします。

また、一度会議室を出た場合は、入室前に再度手指の消毒に御協力をお願いいたします。

最後に、そういったことがないことを祈念しておりますが、ワーキンググループ開催後、2週間以内に新型コロナウイルスに感染された、または濃厚感染者になられた場合は、速やかに事務局まで御連絡を頂戴できればと存じます。

長くなりましたが、以後、ワーキンググループの進行につきましては、川村座長をお願いしたいと思っております。

○川村座長 皆様、こんにちは。お久しぶりですというのでしょうか。久々に対面で会議を進められることができるようになりました。大変喜ばしく思いますし、事務局の皆さんにはいろいろと御苦勞をおかけしたことと思っております。御準備ありがとうございました。

それでは、本日の審議に入ります前に、事務局から配付されました議事次第を御覧ください。

今日の議題は「食品健康影響評価における(Q)SARの活用について」です。

まず、事務局から資料確認をお願いいたします。

○青木評価専門官 資料の確認をさせていただきます。

本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員等名簿のほか、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手引きの策定について」。

資料2-1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手引き(案)」。

資料2-2としまして「用語の定義(事務局案及び参照文献)」。

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～」。

参考資料2としまして「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」。

参考資料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*評価手法の適用に関する研究』研究成果報告書」をお配りしております。

資料は近日中にホームページに掲載されます。

あわせまして、先生方のお手元に、資料の右肩に、机上配布資料1-1、1-2、また、机上配布資料2、さらに机上配布資料3-1、3-2、4、5、6と記載した資料、非常に大部で恐縮ですけれども、机上配布資料をお配りし

ております。

不足等ございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

また、参照資料等につきましてはタブレットのほうでも御覧いただけますので、御利用いただければと思います。

また、本日はウェブ会議システムを利用して参加される小坂先生、小野先生がいらっしゃいますので、注意事項を3点お伝えさせていただければと思います。

1つ目は常時のお願いでございます。カメラは基本的にオンにさせていただいて、マイクは発言者の音質向上のため、発言しない際はオフの状態にさせていただけるようお願いいたします。

2つ目は発言時のお願いでございます。御発言いただく際は挙手機能を使用して挙手いただければと思います。途中で挙手機能が何らかの不具合で機能しなくなった場合は、一旦退室いただきまして、再度会議への入室を試みていただきますようお願い申し上げます。

次に、挙手いただいた後に、事務局または座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにいただきまして、冒頭にお名前をいただいた上で御発言いただきまして、発言が終わりましたら以上ですとおっしゃっていただいて、マイクをオフにいただければと思います。

3つ目は接続不良時のお願いでございます。会議中、通信環境によって音声途切れて聞き取りにくい状態になってしまった場合は、カメラの表示を切ってくださいことで安定した通信が可能となる場合がございますので、カメラをオン、オフというところをお試しいたきて、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、チャット機能を使用させていただいて状況をお知らせいただければと思います。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くようお願いいたします。

以上、ウェブ会議システムを利用して参加される先生方へのお願いでございます。よろしくようお願いいたします。

○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「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づきまして、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 本日の議事に関す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いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から頂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。

以上です。

○川村座長 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。よろしいですね。

それでは、議事に移らせていただきます。

本日の議題は「食品健康影響評価における(Q)SARの活用について」です。

前回6月25日の第18回ワーキンググループでは、2017年に本ワーキンググループが*in silico*評価手法の活用に向けた今後の取組の方向性等を整理して、以降に研究事業等を通じて蓄積された知見も踏まえまして、(Q)SARの予想結果を食品健康影響評価に活用するに当たっての標準的な実施手順を整理した文書を整理すべく、事務局が用意した素案を審議いたしました。

その後、事務局におきまして、6月25日当日にいただいた御意見を踏まえつつ、私も交えまして、*in silico*評価手法を御専門とされる先生方、さらには、実際の食品健康影響評価を担う他の専門調査会の先生方との御相談、意見交換などを行いまして、文章を推敲していただきました。

本日は、事務局におきまして、食品健康影響評価における(Q)SARの活用を実施するに当たりまして、標準的な実施手順を整理した文書の案を用意していただきましたので、ワーキンググループとして文書全体を通じた審議を行いたいと思います。

それでは、事務局から御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。

お手元に資料1を御用意ください。

まず、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策定を目指すに至った背景でございます。

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループにおいて、*in silico*評価方法、特に(Q)SAR及びRead acrossについて、食品健康影響評価への活用に向けた課題、提言をまとめ、参考資料1の報告書「新たな時代に対応した評価技術の検討」として平成29年に報告いたしました。その後、国内外の情報収集、支援ツール、ソフトウェアでございますが、そういった技術的基盤の整備、食品健康影響評価での活用場面を想定しての適用試験を通じた知見の蓄積に取り組んできたところです。

参考資料3としまして、本日もこの後御参加いただきますが、小野敦専門参考人が主任研究者を務められた研究事業「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」の報告書をお配りしております。

同研究では、器具容器包装関連物質を対象とした検証等を行っていただいた上で、*in silico*評価方法の適用のあり方について提言をおまとめいただいております。こちらも参考資料3別添としてお配りしております。

次に、食品安全委員会における、(Q)SARをはじめ、*in silico*評価方法のニーズについてでございます。

机上配布資料4は平成30年の資料でございますが、この時点のニーズのまとめとしまして、1ページ目でございます。活用を開始として器具・容器包装物質、指針に記載済みとして香料、器具・容器包装物質、研究を実施中としまして農薬代謝物を挙げております。

机上配布資料5「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）の食品健康影響評価に資するためのレビュー報告書」でございますが、器具容器包装の既存物質のうち、海外リスク評価機関で既に評価済みの物質について、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼するための資料として、厚生労働省より委託を受けた国立医薬品食品衛生研究所においてレビューした報告書の案でございます。本報告書では、変異原性(Q)SARによる変異原性予測結果も活用して、各既評価物質の遺伝毒性が評価されております。

机上配布資料4の時点で直接言及はなされておりましたが、現在(Q)SARの活用が最も近々に想定されておりますのが、動物用医薬品・飼料添加物の食品健康影響評価であります。参考資料2「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」がその経緯を示すものとなっております。

本資料は、動物用医薬品及び飼料添加物において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、残置されている剤について、今後、食品健康影響評価を行っていくための手順等について事務局が整理したものでございます。

参考資料2別紙のカラー図でございますが、同評価スキームにおきましては、「遺伝毒性発がん物質であることを否定可能」という判断のステップにおきまして、(Q)SARを念頭に*in silico*評価方法による予測結果も活用することが検討されているところです。

今般、これまでに蓄積した科学的知見、また、こうしたニーズも踏まえまして、食品健康影響評価での(Q)SARの活用を円滑に進めるため、標準的な実施手順を整理した手引きを策定することとしたところであります。

「背景」についての御説明は以上となります。

続きまして、「策定の流れ」です。

策定に至る今後の流れでございますが、評価技術企画ワーキンググループにおいて手引きを取りまとめいただき、食品安全委員会に報告し、公表することを想定しています。

以上、「背景」及び「策定の流れ」について御説明を申し上げます。

○川村座長 ただいまの事務局の説明につきまして、何か御質問や御意見など

はございますでしょうか。

大体今まで折に触れて御説明いただいたことをまとめてあるものですので、大きな異論はないかと思えますけれども、特にこれから記述を積み上げていくことになりますものですから、何かお気づきのことがありましたらおっしゃってください。よろしいでしょうか。

それでは、次に進みましょう。

○安彦課長補佐 それでは、御説明を続けさせていただきます。

続きまして、資料1、1ページ目の中ほど、「策定にあたっての考え方」でございます。

これまでの取組の成果や海外におけるガイダンス類での規定等も踏まえ、資料2-1としてお配りしております手引き案を以下の考え方にに基づき整理いたしました。

まず「1. 本文書の位置づけについて」であります。

(1) 本文書は、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標準的な実施手順を整理したものでございます。

まず、(1) 本手引き案であります。が、(Q)SAR解析の作業を事務局が行う場合を想定したものでありまして、下の※でございませけれども、(Q)SARデータを企業が作成・提出する、企業申請品目に係る実施手順については、必要に応じて専門調査会等で別途作成を検討いただくことになると考えます。その場合におきましても、先行して策定・公表されます本手引きにおける規定は、要求されるデータやその取りまとめ方法等、たたき台となり得るかと考えております。

(2) であります。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し、専門調査会及びワーキンググループにおいて判断することとしております。資料2-1、手引き案の本体で申しますと2ページ目、40行目から42行目の記載となっております。したがいまして、本手引き案の規定につきましては、専門調査会等において(Q)SARを活用することを決定した後の作業について定めたものとなります。

続きまして、資料1、1ページ目一番下でございませが、「2. 対象とする毒性」であります。

(Q)SARでございませが、毒性のエンドポイントによっては現在も技術的に発展の途上にございまして、現状の予測精度等を踏まえて、手引き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しています。手引き案本体では2ページ目、34行目からの記載となっております。なお、37行目に記

載しておりますとおり、本手引き案におきましては、「Ames試験により検出される突然変異誘発性」を単に「変異原性」と表記いたしております。御了承いただければ幸いです。

以上、本文書の位置づけについて、また、対象とする毒性について御説明をいたしました。ここで一旦説明を切らせていただきます。

○川村座長 ただいまの事務局の説明につきまして、何か御質問、御意見はございますでしょうか。

事務局はよく整理されておりますけれども、そもそも誰が使うのかということですが、食品安全委員会として使うもので、専門調査会やワーキンググループも含まれますが、実際の作業は事務局が負うところがかなり大きくなると思います。未来永劫それでよいかとどうかということとはまたちょっと考えていかなければいけない問題もありますが、基本的にまず自分たちで使わないと感覚が得にくいところもありますし、基本的にこの委員会の内部で使うものであって、外に対して提供するものではありませんので、自分たちが使うという前提でこれからの文章をまとめていくことになります。

初めに、(Q)SARを使うべきかどうかということにつきましては、それぞれの専門調査会やワーキンググループで検討して、これはぜひ用いるべきということであったところから実際の作業が始まることとなります。

最初に、(Q)SARなどいろいろな機能を持っているとは思いますが、基本的にはまず毒性として変異原性、その中でもAmes試験に限定されるということで、まずは悉皆的にいろいろな資料がそろっているであろうものに限定して使っていくということで、将来は拡大があり得るかもしれませんが、現時点ではそこに絞って使うということになっております。

以上、知識の整理方々、繰り返しになりますがお話ししておりますが、何か御質問、御意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続きお願いします。

○安彦課長補佐 説明を続けさせていただきます。

資料1にお戻りいただきまして、2ページ目、「3. 想定される活用場面」となります。

こちら、先ほど参考資料2として御説明しましたニーズと関連いたしますが、食品健康影響評価において(Q)SARを活用する場面として、大きく分けて2つの場면을想定しております。

①としまして、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する場면을挙げております。※としまして、スクリーニング的に多数の物質について同時に評価を行う場合も挙げておりますが、具体的にはニーズで挙げました中で器

具・容器包装物質がこのケースに該当するかと存じます。

②としまして、利用可能な毒性試験データは存在するものの、そのデータが限定的である、または、例えば毒性試験間で結果が異なるようなデータが存在する物質の評価に当たり、専門家判断を補助する情報として活用する場面を挙げております。こちらのケースとしましては、動物用医薬品及び飼料添加物において暫定基準が残置されている剤の評価が該当するかと考えます。資料2-1、手引き案本体では1ページ目24行目以降、基本的な考え方の4に記載しているところがございます。

続いて、資料1、2ページ目中ほどになりますけれども、「4. 専門知識を要する判断について」です。

(1)としまして、「(Q)SARを活用した変異原性の予測の実施及び予測結果の判定に必要な専門知識を要する判断については、各分野の専門家に従うこととする」としてしております。こちらの記載、資料2-1では2ページ42行目以降、「(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、物理想化学、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」と対応する記述がございます。

では、具体的にどのような場面で専門家の御意見を伺うかでございますが、御覧いただいております資料2-1の末尾、(参考1)として手引き案に基づく(Q)SARを活用した変異原性の評価手順の中の作業フローチャートを作成しております。こちらは基本的に手引き案の各項目をフローチャートの形に並べたものでございまして、フローチャート内の番号は手引き案の項目番号に対応しております。

また、机上配布資料3-1としまして、フローチャートとしては同じものですが、カラー印刷のものを別にお配りしております。この色分けでございますが、作業及び判断の実施主体を大きく3つに分けて、それぞれを色分けしたものとなっております。こちらに示しましたように、青枠が事務局で実施が可能と思われる項目。緑枠を(Q)SAR変異原性評価チームとさせていただいております。オレンジ枠が各専門調査会・ワーキンググループで判断・作業いただく項目となります。この緑枠部分でございますけれども、資料1の4(2)に、「本文書策定後当面の間は、*in silico*評価方法及び遺伝毒性を専門とする専門委員等より構成される(Q)SAR変異原性評価チームにおいて、当該判断を行うこととする」としてしております。

例えば、先ほど御覧いただきましたフローチャートの下の方、4(2)予測結果を「陽性」「陰性」「予測不能」のいずれかに分類という青い四角の作業がございます。こちらは後ほど御説明さしあげますが、分類のための対応表を事前に用意するとしておりますので、機械的に結果が出せる行程ではあります。

しかし、その下、分類が「陽性」または「陰性」であった場合、ひし形から左に行きまして、信頼性の「高」「低」の分類は、根拠となる情報を専門的な観点で吟味する必要がございます、緑枠となっております。

また、その根拠情報そのものにつきましても、中央の列を上に戻りまして、3(2)仮判定で使用する情報の整理で、(Q)SARの出力レポートから信頼評価に資する情報を抜き出してまとめることとしておりますが、どの情報に着目して抽出すべきかについても専門家の御判断を仰ぐ必要が生じることが予想されて、その左側に3(2)①及び②予測結果の信頼性評価に資する情報の確認、抽出という緑枠を設けてございます。

この緑枠部分の御助力をお願いしたいと思っております(Q)SAR変異原性評価チームでございますが、食品安全委員会でも専門委員をお願いしている先生方を中心に、(Q)SAR、遺伝毒性評価に深い御見識、御経験をお持ちの先生方何名かに既にお願ひさせていただいたところでございます。机上配布資料3-2として、御協力いただける先生方の名簿を作成させていただきました。

お願いさせていただきました先生方には御快諾をいただいておりますけれども、ほぼ全ての先生方から、立ち上げに当たる時期はともかく、今後の中長期的な(Q)SARの活用を見据えまして、各専門調査会に(Q)SARに習熟された人材を加えるあるいは養成していくことに取り組んでいくべきだという御指摘をいただいているところでございます。

事務局内におきましても、マニュアル整備等も進めて処理能力の底上げを図りまして、専門家の先生方との御相談にも素案をつくった上で臨めるようにしてまいりたいと考えているところでございます。

以上、資料1の2ページ目、「4. 専門家判断を要する作業」までについて御説明をさしあげました。一旦ここで切らせていただきます。

○川村座長 ただいまの事務局の御説明に対しまして、御質問や御意見はございませんでしょうか。

活用が想定される場面といたしましては、毒性試験がないかもしれないもの、あるいは悉皆的に一通り見ておかなければならない、スクリーニングとして用いるというようなことが考えられます。やはり専門家というのは生身の人間、どうしても興味のあるところといたしますか、気になるところに目が向きますけれども、機械というものは力づくで片っ端から隅から隅まで作業をするということも得意でありますので、人間を補う、専門家を補うという意味で(Q)SARによるスクリーニングということが考えられるかなと思います。そういう意味で、悉皆性といいますか、欠落を補うという意味は強いかなと思いますし、そこで専門家の判断を助けるということに使う場面になろうかと思えます。

そうはいっても、機械がやることというのは機械的ですので、また、責任を

取ることもできませんので、解釈が難しいとか、あるいはそもそもこの結果が信頼できるものかどうかということも含めまして一定の評価をする必要がありますが、それにつきましては評価チームを形成して御判断いただくということで、全体としては専門家のお仕事を助けるということで、最終判断は専門家あるいは調査会なりワーキンググループ、最終的には親委員会の判断ということになっていくのですが、その一助として使うということになるかと思えます。

実際に妥当性の評価、あるいは御助言をいただくチームの方々には御負担もおかけするかもしれませんが、円滑に進むためにぜひ御助力をいただきたいと思えます。

御意見はございませんでしょうか。よろしいですか。

では、進めましょう。

○安彦課長補佐 それでは、御説明します。

資料1の2ページ目下半分になりますが、「(Q)SARを活用した変異原性の評価の要点」でございます。ここからは資料2-1の手引き案、2ページ45行目以降の「II. (Q)SARを活用した変異原性の評価」の要点を記載しております。項目の番号も資料2-1の項目番号と対応したものとなっております。資料1では「2. 使用する(Q)SARツールの選択」から始まっておりまして、本体では3ページ74行目以降が該当箇所となります。

先ほどから資料が行ったり来たりで申し訳ございません。この後、資料1と資料2-1を並列する形で御参照いただければと思えます。

資料1では「2. 使用する(Q)SARツールの選択」からとなっておりますけれども、手引き案本体のほうでは、その前に「1. 評価対象物質に関する情報の整理」という項目がございます。

簡単に御説明さしあげますと、(1)としまして、評価対象物質について、物質名称を確認し、以下の情報と併せて整理する。それらの情報の収集に当たっては、可能な限り複数の情報源を参照するとともに、各情報について情報源間での矛盾がないことを確認するとして、以下、物質名称、物質ID、文式、構造式、分子量、オクタノール/水分配係数といった整理すべき情報を挙げております。

(2)としまして、評価対象物質が①、②の条件に該当する場合、本文書の適用外とするとしております。①としまして「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信頼性が低いと判断される場合」、②としまして「以下の物質に該当する場合」。内容としましては、ア、無機化合物、イ、ポリマー、ウ、タンパク質等の生体成分、エ、混合物。また、これらに該当しない場合であっても、個々の(Q)SARツールごとに予測が不能な物質が存在することから、(Q)SARツールの選択に当たり、予測モデルの適用性を確認するとし

ています。

続きまして、「2. 使用する(Q)SARツールの選択」でございます。

(1)として、まず用いる予測方法で(Q)SARツールの分類をいたしまして、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ースの予測を行うものをそれぞれ1つずつ選択するとしております。手引き案本文では75行目以降となります。これは、互いに相補的な予測方法となるよう2つのツールを選択するという意味合いがございまして、医薬品製造過程の不純物の評価に関わるICH M7といった国際的な先行活用例に従っております。

また、本手引き案の基礎となっております参考資料3の小野先生の研究報告でも、知識ベースの予測を行うツール1つと統計ベースの予測を行うツール1つの計2つのツールを組み合わせることで、一定程度の感度及び特異度が確保されるということが示されていることから、知識ベースの予測及び統計ベースの予測を行うものをそれぞれ1つずつ選択することとしています。

資料1にお戻りいただきまして、「2. 使用する(Q)SARツールの選択」の(2)としまして、使用する(Q)SARツールとしては、科学的妥当性の確認が可能と判断されること、予測結果の信頼性に関する情報及び予測結果の根拠となる情報の出典等が出力可能であることといった条件を満たすものの中から選択するとしています。条件の詳細につきましては、手引き案2ページ78行目から3ページ90行目までに示しております。

続きまして、資料1の2ページ一番下となりますが、IIの「3. (Q)SARツールによる変異原性の予測の実施」です。

(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います。手引き案本文では4ページ92行目の3以降でございますけれども、重要な点の概略を申し上げますと、(1)としまして、選択した(Q)SARツールのその時点で利用可能な最新バージョンを用いて解析を行うこと。また、その際、必要に応じて評価対象物質の化学構造の情報を、塩・水和水の除去等により(Q)SARツールへの入力に適したものに最適化することを述べております。

98行目以降、(2)では、(Q)SARツールが出力した情報のうち、変異原性予測の仮判定で活用する情報として整理すべき項目を①知識ベース、②統計ベースそれぞれのツールについて列挙しているところとなります。知識ベースの場合を申し上げますと、例えば提示されたアラート構造についての情報。アラート構造から想定される分子メカニズムや、そのアラート構造を有する物質の

変異原性情報。統計ベースであれば適用範囲に関する情報などが挙げられます。

また、121行目、(3) としまして、評価対象物質が(Q) SARツールの適用範囲外となった場合、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、基準を満たす新たな(Q) SARツールを選択の上、変異原性の予測を行うことができますとしています。

以上、(Q) SARツールによる変異原性予測の実施について御説明を申し上げます。ここで一旦切らせていただきます。

○川村座長 ただいまの事務局の説明、実際の評価の手順に入ってくる最初のところですが、御質問、御意見はありませんでしょうか。

こういうものを取り扱った方に座長からお尋ねしようと思うのですが、予測ツールを統計ベースと知識ベースで1つずつ選ぶということですが、これ自体は自然に決まるものかどうか。いかがですか。

○赤堀専門委員 今回、変異原性という分野になっていきますので、一般的に使われている主要なものというのがあるのかなと思います。なので、まずそれで予測を試みる。そのときにやはり問題があった場合には第3のツールという選択肢になる。そういう意味では、座長からの御質問に関しては、基本的には決まるのかなと思います。

以上です。

○川村座長 決まるというところの論理は何かありますか。

○赤堀専門委員 大きく分けて、基本的にはやはり精度は求められるというところと、適用範囲が広いという2種類になるのかなと思うのです。多様な物質が予測できる。適用範囲に入っていなければ予測できないので、そういった意味ではある程度絞られる。その中でもやはり精度がいいものを求めていくということになると、ある程度絞られるのかなと思います。

以上です。

○川村座長 なぜそんなことを聞いたかということ、後で「いいものがない場合、他のツールを使う」と出てきますけれども、そうすると、あらかじめちゃんと優先順位が決まればいいのですが、いろいろやって気に入る結果のものを選ぶとかということになっても、要するに、統計学でいうところの多重仮説、multiple hypothesisというものが出てき得るので、そういう後出しで選んだということではないようにしないといけないから、ある程度おのずと決まるものであるというふうになればいいのですけれども、そのところ、実際、商品とかメーカーがつくるものなので、あらかじめ規定するというのは難しいかもしれないですね。だから、ここは暗黙知ということになるとは思いますが、一応の条件としてはカバーする範囲が広いということと、信頼性が高いという定評があるものというような認識でよろしいですかね。

山田先生もよろしいですか。

○山田専門委員 はい。

○川村座長 ありがとうございます。

事務局からお願いします。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江です。

補足情報として、皆さんのお手元に参考資料3としてお配りしております、まだ小野先生がいらしていないのですが、器具・容器包装の物質において(Q)SARを使用する場合にどういった予測精度が得られるかということを検討していただいた研究結果がございます。これの12ページに、例えばDerekとCASE Ultraの場合の感度や特異度、適用外とされた物質の数などがまとめられています。

これは器具・容器包装の物質なのですが、また、iPadのほうでお配りしておりますBenigni氏の論文ではさらに細かく市販あるいは無料の(Q)SARツールの各感度、特異度をROCグラフにしたものが、Benigni氏は15番の論文になりますけれども、こちらの45ページなどに幾つかの(Q)SARツールの感度、特異度、予測精度についてのグラフがございますので、適宜御参照いただければと思います。

以上、補足です。

○川村座長 ありがとうございます。

判断の材料になる幾つかの資料が既にありますので、実際に想定される使用が前提になったときには確認するということになると思います。やはり一定の正当性といえますか、論理的正当性を踏まえてツールを選び、選んだものについては、結果がよかったからではなくて、論理的に適切だからこのツールになっていますということを第三者に対しては説明する必要がありますので、やはり基礎資料というものは非常に大事でありまして、それを踏まえてツールを選択していただくということになります。ありがとうございます。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 確かに今のところはかなり難しいところで、Amesの場合、今回の場合はおのずとというところは大まかにあるのですけれども、とはいえ、無料のEUのソフトを第一に選択した場合に、どういう理由を持ってそれをやったかというのが、確かにここにはそうは書いていないので、国際的、通常的に認められている範囲の中からは一応フラットに選べるはずなのですよね。Derekが一番いいとかではなくて、例えばヨーロッパのつくったものもいいとか、MultiCASEがいいとかいうことはあり得るので、精度が80とかということを書けないにしても、国際的に運用、使われているものはということは何か入れておかないと、あるいは、それは使わなくて自分で開発したものを使ってもいいとは思うのですけれども、そのときはそれに準じたぐらいの情報出力ができるも

のというのは、使うための制限条項としてはどこかにあってもいいのかなとちょっと思いました。

○川村座長 今回の広瀬先生の御指摘は至極妥当だと思います。個々の評価は書けないのですが、選ぶときの観点は書いておいてもいいかもしれませんね。具体的に書き切れないので、具体的なところはメモとして、担当者の申し送りみたいな形で引き継いでいかないといけないかもしれませんし、自分たちでつくることも含めてまたどんどん改良されていくでしょうから、そういう意味で、普遍性がある書き方でカバーする品目と、こういう手法とこういう点の特徴であるとかという選ぶときの観点を少し書き込んでおくということもいいかもしれないですね。

○広瀬専門委員 本文に入れるのは難しいかもしれない。注釈のほうにでも少しガイドになるような観点を加えてもいいかと思います。

○川村座長 分かりました。

では、今、先生方に観点だけ聞いておいて、後で事務局と私で整理します。

○赤堀専門委員 例えば海外のほうではアルゴリズムの透明性というものがあるのです。ただ、例えば市販のツールを使うとなった場合には完全にはオープンにならないので、経験則的にアルゴリズムがある程度理解できているという観点が一般的に取り入れられます。あとは予測結果に対して評価を行わなければならないので、評価できるための材料を提供してくれるのかどうか。例えば無償の(Q)SARツールも割とあるといえはありますけれども、イエス・ノーしか教えてくれない。それだけだと、ここからどうしたらいいのですかということになるので、やはり評価のために必要な情報。たしか手引書の中でもこういった情報を出すということが書いてあるので、そういった観点で選ぶことになるのではないかなと思います。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

山田先生、いかがですか。

○山田専門委員 先ほども少し話が出ましたけれども、ある程度のデータサイズを持っているからつくられたモデルというのも1つ大事なかなと思っております。

○川村座長 ありがとうございます。

事務局のほうから。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江です。

今、赤堀専門委員から御説明いただいたようなOECDの原則に関しては、今御議論いただいている76行目、77行目に1つずつ選択すると書いていて、その脚注4に先ほどの小野先生の研究成果があるのですが、その次、78行目以降にこ

ういった条件を満たすと判断されるものの中から選択するという記載になっております。OECDの原則については脚注6で書いておりました、曖昧さのないアルゴリズムや適用範囲などについてもこのOECDの原則の中に含まれているものでございます。

それから、次のページに行ってください、感度、特異度等の情報が提示されて科学的妥当性の確認が判断されるもの。それから、(2)も条件ということで付しておりますけれども、レポートの出力形式がQPRFに準じているということで、以下の情報が含まれること。この中に、例えば⑤で予測結果の信頼性に関する情報、単純にポジかネガかということではなくて、その予測結果に付随する不確実性といったものについても判断できるような情報を提示するものといった記載ぶりになっております。

まとめますと、こういった条件を満たすものの中から選択するというような記載に手引きとしてもなっております。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

確かにここの脚注6は妥当性を検証するときの原則が書いてありますけれども、これは裏返せば条件になるので、すみません、読み切れておりませんが、ここに書かれたこと、それから、先ほど御発言のあった内容を整理しておきたいと思えます。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。よろしいですか。

どうぞ。

○広瀬専門委員 細かいところですが、その条件の中の2の⑥なのですが、予測結果の根拠となる情報の出典を出力できるのは知識ベースだけなので、統計ベースのこれをやる時は可能ならばとか、あるいは、これを全部出さなければいけないとなってしまうと、統計ベースは苦しくなるので。細かい点です。

○川村座長 ありがとうございます。

では、矛盾といいますか、無理な注文にならないような表現を目指します。

ほかはよろしいでしょうか。

祖父江先生、どうぞ。

○祖父江専門委員 これはどうして1個に選ぶのですか。2個とか3個残すという理屈はあり得ないのですか。

○川村座長 先生、質問ですが、研究のプロトコルを書くときに統計手法は事前に設定するのと同じようなものかもしれないです。やはり多重性というものを排除するという事かな。

○祖父江専門委員 統計手法を選ぶというわけではなくて、これは判断材料を

1つに限るか複数にするかということですよ。仮に同じ統計ベースか知識ベースか、同じ手法で同じ結果が得られればそれなりに信頼性が上がるとかということはないのですか。

○川村座長 それぞれ1個ずつ選ぶのはアプローチの違うものが一致することを求めるのですけれども、先生がおっしゃったのは、知識ベースの中で幾つかやってみると。結果がえらく乖離した場合に困ってしまわないかなと。ワーストケースシナリオといいますか、安全サイドに立つというのはあり得るのだけれども、どうなのでしょうね。こういう質問に反駁できますか。

○赤堀専門委員 反駁ができるわけではないのですけれども、いわゆるコンプリメンタリーと言っている考え方なのですよ。お互いを補い合っているという考え方になるので、それでイメージとして1になるというような思想がある。あと、今までこういうふうな検討をされている中で、基本的に2つのモデルで十分な精度を持って予測できるという知見があるので、今はこの2つでやるという考え方にしています。

今後例えば評価をしていって、取りあえず専門家が判断するときにはできるだけas much as possibleでデータが欲しいとなったら、可能な限り、そこら辺はいっぱいモデルはありますから提供しますが、評価が大変なので、もらったやっぱいいですよということになるということはあるかなと思います。なので、現実的なラインで今のような運用になっているのではないのかなと思います。

以上です。

○川村座長 また使用するツールのモデルの平均化とかとなるとややこしいので、当面、最も合理性が高いと思われるものを1つずつ選ぶということで、その中でやはり誤謬とかエラーが起きるようであればまたやりながら考えるということになるかもしれませんが、事前にはなかなか最初から複数でというのは実際の運用が難しくなりそうなので、当面は1個ずつということで進めざるを得ないかとは思いますが、将来そういったモデル同士といいますかツール同士が競い合うような状況になれば、それはそれでコンペティションをやってみようということもあるかもしれません。

ただし、結果を見てから、つまり評価値を見てから選ぶというのが主客転倒だろうから、そこだけはブレーキをかけておかないといけないかなとは思いますが、いろいろなツールにそれぞれの特徴があって、評価物質によって向き不向きがあるかもしれませんので、その辺りは経験を積み重ねて、将来は手順書自体の改定も十分に考えられるということで、当面の方法を現在は書いておきたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

そのほかに御質問や御意見、念のための確認も結構ですけれども、よろしい

でしょうか。

それでは、次へ進みたいと思います。

○安彦課長補佐 それでは、御説明を続けさせていただきます。

資料1の3ページ、II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」でございます。

この「仮判定」でございますが、変異原性の判定におきまして、まず(Q)SARツールが出力した情報のみから変異原性を判定する。その結果に、類似物質やほかの試験結果等の利用可能な情報を加えて、最終的な変異原性の判定を行うという2段階の判定を想定しているものでございます。前半の(Q)SARツールの出力情報のみから行う判定を「仮判定」と呼称しております。

このような手順を踏む理由としましては、これまで食品安全委員会において(Q)SARを活用した評価の実績・経験がいまだなく、専門調査会において(Q)SARツールの出力結果をほかの変異原性試験結果等と並べて同等に議論いただくことが難しいという事情がございます。事務局が(Q)SAR変異原性評価チームの先生方の御助力をいただきつつ仮判定のレポートをまとめまして、それを専門調査会資料としてお使いいただき最終的な変異原性評価を行っていただくという流れを考えているところです。

改めまして、資料1の3ページ目、IIの4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「陰性」「陽性」「予測不能」のいずれかに分類する。評価の目的等を踏まえて、各(Q)SARツールによる変異原性の予測結果をいずれに分類するかの対応表をあらかじめ整理しておく。

(2) としまして、「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」のいずれかに分類する。

(3) としまして、複数のツールの予測結果及び予測結果の信頼性に関する分類を基に、変異原性について「陰性」「陽性」「判定不能」のいずれに該当するかの仮判定を行うとしていきます。

この情報の整理を具体的にどのように行うかでございますが、まず(1)にありました予測結果の分類を行う対応表のイメージは机上配布資料1-1となります。2つの表が出ておりますが、それぞれ知識ベースの(Q)SARツール、統計ベースの(Q)SARツールについて、出力された(Q)SARツールそれぞれ固有の変異原性予測の表記と「陰性」「陽性」「予測不能」をどう対応させるかの表となっております。

このようなものを導入する理由としましては、(Q)SARツールが出力する結果そのものをそのまま食品健康影響における評価書に記載することは、商用ソフトウェアの場合でございますが、(Q)SARツールベンダーが有する知的財産権の

関係から困難と考えられること、一方で、食品健康影響評価における透明性を確保する必要があることが挙げられます。

この対応表でございますけれども、評価対象物質ごとに専門家判断で作成することを想定しております。理由としましては、変異原性の評価において(Q) SARの予測結果にどの程度の重みが置かれるかといったことが、評価対象物質ごと、また、専門調査会の判断によっても変動し得るということが挙げられます。

対応のパターンとしまして、机上配布資料1-1では2つ例示しております。パターン1としまして、極力偽陰性false negativeを避ける保守的な対応例、パターン2としましては偽陽性false positiveの回避にも配慮した対応例としておりますが、これはあくまで例でございます。

次に、予測結果の分類の信頼性、さらに仮判定の取りまとめでございますけれども、こちらは机上配布資料2「手引き(案)に基づき(Q) SARを活用して変異原性を評価する場合に専門調査会等での審議において使用する資料のイメージ」を御覧ください。

クリップ留めになっておりますが、クリップを外していただきますと、表紙のほか、机上配布資料2-1、2-2という2つから成っております。それぞれ1つの物質を評価する場合を想定しておりますけれども、2-1が比較的クリアに陰性と判断できるような物質の場合、2-2がかなり高度な専門家判断を要する物質を想定した資料となっております。2-1、2-2、それぞれ1つの物質に対するものが4ページから成っております。

まず、それぞれの3~4ページ目、表になっておりますけれども、上半分の青枠部分が(Q) SARツール出力レポートから結果の吟味に必要な情報を手引き案の規定に従い抜き出したものになります。前のパートの最後で御説明しましたが、情報の整理に当たる部分でございます。

青枠部分から下へ行きまして、対応表により分類された陰性、陽性の予測結果。これの対応表がありますと機械的に判定、分類されることとなります。

さらに、その下の緑枠部分が、上の情報を基に結果の信頼性の分類を書き込む箇所となっております。この信頼性の判断につきましては、上の青枠部分に整理した情報、また、根拠となる文献の精査等、深い専門的知識が要求されることから、当面の間、(Q) SAR変異原性評価チームの御助力をいただく必要があるかと考えております。

そうした専門家判断やその根拠を書き込んでいただく欄をその下に設けてございます。

2つの(Q) SARツールについて予測の分類、信頼性の分類を行いまして、それを基に仮判定を行います。その判定マトリックスでございますが、資料が行き来して大変申し訳ございません。机上配布資料1-2となります。

これは資料2-1手引き案の7ページ、138行目以降の文章をそのまま表にしたものなのですけれども、どの範囲が陽性あるいは陰性と判定されるかが一見して分かりやすい形にしようと考えまして、説明のために作成いたしました。なお、この表でございますけれども、極めて簡略化されたものでございまして、実際の判断においては(Q)SARツールそれぞれの予測について根拠情報の比較・精査を行う等、専門家判断が必要となるところです。この表、また、この元となりました手引き案本文の規定については、あくまで原則と御理解いただければと思います。

机上配布資料2に再びお戻りいただきまして、2-1、2-2どちらでも結構ですが、それぞれの1ページ目でございます。黄色く着色した欄がある横向きのものがございますけれども、黄色く着色した欄が(Q)SARによる変異原性の仮判定結果となります。その上に、ここでは具体的な物質名は入っておりませんが、物質名称、構造式を記入する欄を想定して枠を設けてございます。黄色い仮判定の欄の下側に、右へ行くに従って、(Q)SARツールの名称やバージョン情報、各ツールの予測結果の分類及び信頼性の分類の欄となっております。

この資料のセットを専門調査会に提供しまして、変異原性評価の一つの資料としてお使いいただく形を考えております。なお、専門調査会には、この資料だけではなく、(Q)SARが出力したレポートそのもの、予測の根拠となった文献についても収集して資料として提供することを考えております。

恐縮ですけれども、再び資料1へお戻りいただきまして、3ページの中ほど、IIの「5. 変異原性の評価」でございます。

(1) 仮判定結果に加え、類似物質のAmes試験結果等、利用可能な情報がある場合はそれらも踏まえて、最終的な変異原性の評価を行う。

(2) としまして、下線部分でございますが、そうした利用可能な情報がない場合は、仮判定結果をもって最終的な変異原性の評価とするとしております。

IIの「6. 評価書等への変異原性の評価結果の記載」においては、評価書等の公表資料には、最終的な変異原性の評価結果のほか、評価の根拠について記載する。

(2) ございますが、あわせて、実行した解析に関する情報として、評価対象物質の名称や予測に用いた構造式のほか、使用した個別の(Q)SARツール及び予測モデルの名称並びにバージョン、予測結果及びその信頼性の分類結果を記載する。これは、先ほどの机上配布資料の1ページ目の記載内容がほぼそのまま該当する形となっております。

(3) としまして、個別の(Q)SARツールが出力した予測の表記及びその根拠情報等、(Q)SARツールベンダー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。

資料1についての御説明は以上となります。ここで説明を一旦切らせていただきます。

○川村座長 ありがとうございます。

ただいまのだんだん本丸に近づいているところですが、変異原性の評価、判定の一連の流れについてですが、こういった内容、こういった書き方でよろしいでしょうか。

ここで座長からまた実際に携わった方に質問ですが、信頼性の高・低をぱっと高い、低いに。

ごめんなさい。小坂先生、どうぞ。

○小坂専門委員 座長の後の質問でいいのですが、今回いろいろな判定基準を明示していただいたのは非常にいいことだと思いますが、小野先生の出された参考資料3の先ほど言われた12ページで感度、特異度や陽性反応的中度などが出ているのです。そうすると、CASE UltraのほうはかなりPositive Prediction Valueが低いというところで、Derekとかなり違うというようなことも分かりますよね。だから、これはDerekの特異度を上げていく代わりに、CASE Ultraのほうは感度を上げていくというようなROCのどの辺かということは何となく想像できると思うのです。そうすると、これ自体がどちらに保守的なのか、感度を上げる方向なのか、特異度を上げる方向なのかというところが少しソフトウェアによって違うということはあるかなと思っていて、それによってパターン1、パターン2というものがあるのですが、この辺も小野先生のこれらの報告も見ながら加味していく必要があるのだろうと思っています。

これは全体の食品安全委員会としてある程度疑わしきを罰するのか、それとも罰しないで部分的にやって、その後きちんとフォローしながら見ていくのがいいのかという方針にも関わってくるかとも思うのですが、その辺のところ、結構難しい判断だと思うのですが、パターン1、パターン2の大前提みたいなものも少し教えていただければいいかなと思っています。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

小野先生の資料の話です。小野先生、参加していただいておりますので、この辺りの感度、特異度、全体としての正確性についてコメントをいただけますでしょうか。

○小野専門参考人 ありがとうございます。

今、事務局が机上配布資料で挙げているパターン1、パターン2に相当するのが、僕たちの研究班でいうと、机上配布資料6のスライドがありますけれども、その6番目に研究班のほうでどのような判定をかけたかというパターンが記載されています。

このような形にしたときの感度、特異度は今、小坂先生が言った研究班として出しているDerekとCASE Ultraの感度、特異度になっていて、それ以外のパターンでやってみたケースは出していないのですけれども、僕が手元で見た限りでは、CASE Ultraのinconclusiveというのを研究班のほうでは陽性扱いにしていますけれども、CASE Ultraでinconclusiveになっている物質で出てくる陰性、最終的にもデータがあった場合陰性であるというものが、ちゃんと数字に出していないのですけれども、結構多く見られたかなという気がしています。

その辺りをパターン1、パターン2どれぐらいの信頼性を置くかという意味で、その辺、評価の目的に応じて、特にCASE Ultraでいえば、今、あえて挙げたのはinconclusiveです。Derekでいえばequivocalというところが机上配布資料1-1ではパターン1とパターン2で変えてありますけれども、それぞれの分類されたところの中で、それだけを取り上げたときにどれぐらいの感度、特異度かといった目を見たときのパターン1、パターン2という対応になっていると私は考えておりますので、パターン1を採用するのか、パターン2を採用するのかについては、評価の目的に応じて、陽性となったものがより信頼性が高いほうがいいのか、それとも疑わしきは罰するという形で、いわゆる陽性というよりも陰性でないという評価でいいのかみたいな考え方で決めていくことが必要なのかなと考えております。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

これはかなり大事なところだと思います。やはり物質にもよると思うのです。どのぐらい有害性が強いかという問題や実際の使用量の問題、あるいは代替物の問題、そのほか、食品安全委員会としては総合的に判断する必要があるので、この数字だけを見て答えが出るわけではありませんが、そのときの観点としていろいろなことを想定しておかなければならないということと、そもそも数字がこの程度であるというか、使ったときの感触でまあまあ使えるなというものと、ちょっと低いよなとかという感想があるかと思います。

結果的にはその辺りを組み合わせて、やはりstrictに管理していかなければいけない物質のようなものはやはり厳しく取るでしょうし、それほどではないものは多少広げる、緩くというと語弊があるのですが、ちょっと勘案するということもあるかもしれないですね。その辺り、全体としてどうかな。

広瀬先生、いかがですか。

○広瀬専門委員 やはり小野先生の考えで、ケース・バイ・ケースで基準を変えないと。だから、常にこれを使うという運用、例えばスクリーニングで使うときの評価の場合はこうする、しかも、それはこういう考えで選んだということも一緒に説明するという事しかないのかなとちょっと思います。

この表は出すのでしたか。判定基準みたいなものまでは出すのでしたか。

○安彦課長補佐　こちらは最終的な公表資料には掲載しないという表で考えております。

○広瀬専門委員　だから、こういう観点でinconclusiveはこういうふうを選んだということは評価書の中にはどこかに書いたほうがいいのか。基準として使ったところは必要なのではないかなとちょっと思いました。ただ、もちろん一義的に決めてしまう必要はないと思います。

○川村座長　陽性とinconclusive、あるいはequivocalは一緒ではありませんし、ネガティブではないという点は共通しているかもしれないけれども、やはりそのこのところ、強調の仕方、発言の仕方というか、評価書に書き込むときの書きぶりに影響はあるかもしれないです。それから、そもそも機械が吐き出してくる、機械の能力、特性、感度、特異度、それらを総合した正確性といったものを本当は列記した上で判断しないといけないので、少なくとも議論の中ではそのこのところの裏にあるものは全部吐き出さないといけないかなとは思っていますけれども、最終的に公表する場合はいろいろと配慮というか斟酌が必要なので、どこまでできる、全部表に出すわけではないかもしれませんが、しかし、先ほど御提案のあったように、ツールの性能、物質の特性、影響の大きさといったものを勘案すると。

そうなると、全てが最後はケース・バイ・ケースで専門調査会の判断ということになっていってしまうのですが、そのときに、やはり具体的な審議を縛るわけにはいかないと思うし、最終的にはexpertiseを尊重することになるのですけれども、ただ、ここで議論したことはきちんと踏まえていただいて議論しないといけないから、観点としては、今、小野先生が検討していただいた材料などをきちんと共有できることが必要で、研究班の資料自体は公表されるのですよね。

○入江評価技術企画推進室長　お手元にお配りしております参考資料と書かれているものは、研究成果報告書として公表されているものでございます。

それから、机上配布資料で御覧いただければ公開、非公開の資料のイメージをつかんでいただきやすいかと思うのですが、机上配布資料2-1あるいは2-2でもいいですが、1ページ目が公開資料のイメージです。2ページ以降は非公開の専門調査会で御審議いただく際の資料ということで、2ページ目に今の対応表がついておりますが、さらに御専門の先生方に判断いただく際は、このような対応表だけではなくて、むしろ3ページ、4ページにあるようなツールが吐き出した情報、信頼性の根拠となるような情報も見ていただくので、本当にこの対応表にある意味縛られずにといいますか、専門家判断になるかなと思います。

それから、対象となる物質も小野専門参考人から御指摘いただいたところで、小野先生の研究成果は器具・容器の物質での感度、特異度ですので、先ほど私から御紹介したBenigni氏の論文はEFSAでこれまでプレディクション、Amesの結果があるもの、900物質ぐらいだったと思いますが、それでの感度、特異度の結果です。ですから、対象とする物質によっても当然同じツールを使っても感度、特異度が変わりますので、今後食品安全委員会で使っていく際には、対象とする物質での感度、特異度などもきちんと確認した上で使っていくことになろうかと思います。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

○広瀬専門委員 だから、細かいのを出したらという意味ではなくて、大体の方針、例えば小野先生がこの研究でつくった材料、物質名に対してこういう傾向があるというのは公開されているわけですから、例えばほかのソフトも何らかの論文が多分あって、こういう物質がこんな傾向が出そうだという傾向があるので、その傾向を根拠にこのソフトはInconclusiveはこういうふうを選んでやってみたいなことぐらいは書いてもいいのではないですか。ソフトの性質ぐらひは多分、大きな性質は多くの場合は論文として公開されていると思いますので、文章として表にする必要はなくて、それを引用するなりすれば採用基準は書けるのではないかと思います。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江です。たびたびすみません。

資料2-1の手引きに戻っていただきまして、7ページに最終的な評価書等への変異原性の評価結果の記載というところがございます。これでいいますと、184行目ぐらいから変異原性についての、ここは最終的な評価結果なので、(Q)SARツール以外のAmes試験結果等の情報も加味した最終的な評価結果の場合ですが、その根拠について記載するとさらっと書いております。

ただ、今、広瀬専門委員から御指摘いただいたような、これこれこういう理由でこのツールについては、これはこのように判断したというような根拠についてもきちんと記載するようにしたいと思います。ありがとうございます。

○川村座長 ありがとうございます。

実際に使って評価をした場合には判断の根拠をきちんと評価書に書いていくことになると思います。事前にどこまで決められるか、観点を幾つか挙げておくということはできると思いますけれども、実際にどこに重きを置くかというようなことは、具体的な事例を通して積み上がっていくものかもしれません。そういう意味では、裁判の判例と似ていて、たくさんやっていくうちにしっかりしたエビデンスになっていくような気がします。

赤堀先生、どうぞ。

○赤堀専門委員 予測精度の結果の考え方なのですけれども、(Q)SARの場合は、大体グローバルな予測精度で出されてしまう。今回やって、例えば知識ベースだと、アラートごとに本来は精度があるのですよね。それを丸め込んで精度を出している。MultiCASEのほうもそういうふうな観点があるので、実際は、ある構造に対してはすごく強いとかというのがあるのです。なので、あくまで(Q)SARモデルの性能は、そんな性能があるのですねと、ある程度説明性がある。さっき冒頭であったようなどういうツールを選びますかというときに、ある程度の精度がありますよというただの参考情報にすぎないということで、この結果から、これから評価しようという物質に対して影響があるかということ、そこは全然違う議論だというふうに頭の整理をしておく必要があるのかなと思います。そこを混同してしまうと、だって、これはそもそも予測精度何%じゃない、いや、それは関係ないですからということがまず一つ重要なのではないのかなと思いました。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

確かにおっしゃるとおりで、数字が独り歩きしてはいけないことで、やはりそれぞれの特性、特徴、何に強いのか、何が苦手かというようなことは使っている人の間ではよく分かっていることだと思いますので、そういうことを議論の根拠の中に、この領域のstructureには強いのだということが言えれば、きちんと記述として残しておくということで委員会の判断の妥当性を裏づける書き方をすべきであろうと思います。

どうぞ。

○赤堀専門委員 もう一つ言うのを忘れていたのですけれども、inconclusiveなどの扱い方なのですけれども、これもやはり物質のアウトプットによって解釈が変わってくるのです。今回のinconclusiveは本当にどうしようもないですねというパターンと、これは単に十分に判定するためのweightがなかった、要するに、モデルを構築するとき何かしらのちゃんと判定するためのクライテリアがあるので、それをfulfillしていなかったというだけでinconclusiveになる場合があるのです。でも、ある特定の予測をしたときに、少なくともその物質にフォーカスしたときには、これはinconclusiveではなくて多分ポジティブと判定できるよねという形で、結果によって情報の重さが変わってくることもあるのです。なので、私はどちらかということ、扱い方についてある程度最初からdefineすることは難しいかなということ個人感として持っているということだけコメントさせていただければと思いました。

以上です。

○川村座長 分かりました。

これはあらゆる専門領域についてそうで、連続的に分布するものを無理やり色を分けるので、黒に近い灰色から白に近い灰色までいろいろありますものね。

そういうことで、便宜上分類するのですけれども、物の本質がこういうふう
に3つに分かれるわけではありませんし、実際の適用というか世の中に出して
いくときのことを念頭に置きながら、どういう判断をするのが妥当かというこ
とも専門調査会やワーキンググループで検討していただくことになるかと思
います。でも、そういうことをちゃんと注意する。数字があるじゃないかと言
われたときに、その数字はどこから出てきたかということを考えて、今のこの
物質の場合に当てはまるのか、使っていていいかどうかということをつづつ吟味
していかなければいけない。そこにこそ専門家の専門性というのはあるかと思
っています。

ほかに御意見はよろしいでしょうか。

そうしますと、いろいろ考えられる課題が今幾つか出てきたと思うのです。
どこまで文章に書き込めるかは分かりませんが、専門家の検討の中で当
然考えが及ぶところ、ツールの特性や性能といったものについてはきちんと根
拠を残しながら判断するという。そういうものの蓄積によって、評価ツ
ールの特徴を生かした判断ができるかなと思います。

この点についてよろしいでしょうか。

小坂先生、最初に口火を切っていただきましたけれども、よろしいですか。

○小坂専門委員 私が言いたかったのは、それぞれのツールで、さっき言った
ような保守的かどうかということは、感度、特異度を見ていると、そもそも内
在しているのではないかなと思ったので、それをまとめてパターン1、パター
ン2にするのはどうかなと感じたところだったのでコメントさせていただきました。
大体理解しましたので、大丈夫です。

○川村座長 ありがとうございます。重要な問題提起をしていただきました。

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、室温も大分上がってきたような気もするので、ちょっと冷却した
いので、ここで10分ほど休憩時間を置きまして、3時40分から議論の続きを始
めさせていただきたいと思います。

もちろんこれで終わりではなくて、この後、もう一度整理する時間は取りま
すので、しばらく頭を休憩させましょう。お疲れさまです。

(休 憩)

○川村座長 それでは、ちょっと過ぎましたけれども、ワーキンググループの
審議を再開いたします。

実はこちらの食品安全委員会の建物のこの会議室、広いのですけれども、なぜか室温がどんどん上がってきた感じがあって、議論で上がったのか、ただ人がいるだけで上がったのかよく分かりませんが、ちょっと頭もぼーっとしてきたのでブレイクさせていただきました。

ここでリセットしまして、先ほど大体議論は出たのですけれども、最後のところは十分に議論をし尽くしていないかもしれませんので、最後の部分につきまして何か御意見や御質問はありませんでしょうか。

さっきちょっと気がついたのですけれども、手引きの最後の6ポツの185行目に「評価の結果のほか、その根拠について記載する」と書かれているのですが、評価書の案ですかね。一般向けに出せるものには根拠を書く欄がないのですけれども、それを検討していただけますでしょうか。

○安彦課長補佐 ただいま御指摘いただいた件でございますけれども、評価書等へ記載する情報の中に、根拠について記載するという言及が185行目でございますけれども、それに該当する欄が専門調査会資料のイメージとして出しました机上配布資料2のそれぞれの1ページ目にはございませんでした。ですので、そこにつきましては、判断の根拠といったような枠を設けまして、そこにどのような根拠でそのような仮判定をいただいたかということや必要な情報を記載いただくような修正を加えたいと考えます。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

専門家のミーティングでは根拠がいっぱい出てくると思うので、議事録なりまとめたものにいっぱい書かれると思いますが、公開資料においては、結果だけではなくて専門家の判断、どういう点に重きを置いたかというようなことは書かれたほうがいいので、欄を付け足してもらうことにいたしました。

そのほかに御意見や御質問、あるいは御要望はございませんでしょうか。ないようでしょうか。

そうしたら、次のほうに進めたいと思います。お願いいたします。

○安彦課長補佐 御説明の最後のパートとなります。

資料2-1、手引き案本体の末尾、参考2でございます。用語の解説について御説明いたします。こちら、今回のワーキンググループが初めて事務局案をお見せして御議論いただく場となります。この用語の解説でございますけれども、資料2-2に解説文の事務局文案と参照とした文献がともに資料2-1と同じ順で並んでおりますので、このパートでは資料2-2を用いて御説明させていただきます。

まず最初に、1としまして、(Q)SAR ((Quantitative) Structure-Activity Relationship) という用語でございます。事務局案としまして「SAR (Structure-

Activity Relationship : 構造活性相関) 及び QSAR(Quantitative Structure-Activity Relationship: 定量的構造活性相関) のことを指す。化学物質の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のことであり、定性的な関係の場合は SAR、定量的な関係の場合は QSAR という。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方法を指すこともある」。

この後、全ての用語について共通いたしますが、事務局においてたたき台となった文案から改変あるいは加筆しました箇所は青字とさせていただきます。

この(Q)SARに関する説明文の出典でございますけれども、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」、2017年7月の評価技術企画ワーキンググループの報告でございます。そちらの文章から、最後に「方法を指すこともある」という加筆をしております。手引き案の中でもそうなのでございますけれども、(Q)SARという言葉について、文字どおりの構造活性相関、定量的構造活性相関という相関のことを指す場合と、その相関を用いて化学物質の毒性を推測する、変異原性を推測する方法を指す場合と2つがありますので、その両方を説明するものとしまして、最後に「方法を指すこともある」という加筆をいたしております。

続きまして、2番のAmes試験であります。事務局案は「サルモネラ属菌又は大腸菌を用いて化学物質等を作用させて遺伝子(DNA)が突然変異を起こす頻度を調べる復帰突然変異試験」。こちらは食品安全委員会の食品の安全性に関する用語集の中にあつた説明をそのまま使用しております。

3番目、変異原性でございます。「遺伝子(DNA)や染色体に突然変異を引き起こす物理的、化学的、生物学的な作用をもたらす性質のこと。遺伝子(DNA)に直接的または間接的に変異をもたらす、細胞又は個体に影響を与える性質。本文書では、Ames試験により検出される遺伝子突然変異誘発性を『変異原性』とする」というものです。

こちらの出典も食品安全委員会の食品の安全性に関する用語集の説明でございますけれども、最後の「本文書では」以降の部分につきましては、事務局の加筆となっております。先ほど手引き案の御説明でも言及いたしましたが、本文書においては、Ames試験により検出される突然変異誘発性のみを変異原性と表記している。現在の(Q)SARの活用できる範囲がAmes試験により検出される遺伝子突然変異誘発性であることに基づく加筆であります。

続きまして、SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) でございます。事務局案は「分子の化学構造をコンピュータに適した2次元記述子で標準化したもの。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)はその記号で表示される。二重結合は「=」、三重結合は「#」、分枝は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はエタノールを意味し、c1ccccc1Nはアニリンである(数字は環の始点と終点、小文字の「c」は芳香族炭素を意味する)。

こちらは、同じく食品安全委員会で行いました平成27年度の食品安全確保総合調査「*in silico*評価方法等食品に係る新たなリスク評価方法の開発・実用化に関する国際的な状況の調査」の調査報告書の中にある説明を使用させていただいております。

5番目として、logPow(オクタノール/水分配係数)。「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。この値が高いと、物質の疎水性が高いことを意味する」。

こちらも食品安全委員会の「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」の中の用語の説明及び関連資料の記述を使わせていただいております。

6番目としまして、予測モデルでございます。事務局案は「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るために用いられる理論式、アルゴリズムまたはプログラム。(Q)SARでは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」とさせていただいております。

出典としましては、ECHAの2017年の文書のPrediction modelの項を翻訳させていただきました。それが前半となっておりますけれども、後半部分を事務局で加筆しております。この文章中では、予測モデルの中でも知識ベース及び統計ベースの(Q)SARの予測モデルを用いていることから、それに限定した書き方としてその予測モデルのみを扱うと記載しております。

続きまして、知識ベースと統計ベースの説明が続きますが、知識ベースの説明としまして、「(Q)SARによる予測方法(モデル)の一種。既知データからAmes試験陽性をもたらす特徴的な部分構造(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試験結果の予測を行う」としまして、冒頭の「(Q)SARによる予測方法(モデル)の一種」というところ、それから、特徴的な部分構造というところに「(アラート構造)」と付記しておりますが、基本的な文章としましては、国立医薬品食品衛生研究所の安全性生物試験研究センター変異遺伝部の「遺伝毒性概要」という紹介記事に述べられている文章から引用させていただきました。

続きまして、統計ベースでございますけれども、「(Q)SARによる予測方法(モデル)の一種。化学物質の構造をフラグメントごとに幾何学的、電子的、物理

化学的等の記述子（数値データ）に変換し、Ames試験陽性と相関性の高い記述子を用いて試験結果を予測する」としております。

こちらにも国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部の解説記事から文章を使わせていただいておりますが、一部、元の文章では「フラグメントに分解後、その構造を幾何学的、電子的、物理化学的等の記述子（数値データ）に変換し」となっておりましたが、「分解」という言葉が本当にばらばらにするようなイメージになるのではないかとということで、より実際の計算に即した形としまして、「フラグメントごとに」という改変を加えさせていただきます。

最後、適用範囲でございます。事務局案は「ある構造活性相関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物質の領域。通常、予測モデルを作成する際に用いられた実試験データセットに収載されている物質の構造上の特徴や記述子の範囲で定義される」というものでございます。

こちら、出典は製品評価技術基盤機構（NITE）のつくっています用語集から、適用領域という用語の説明とトレーニングセットについての説明の2つを組み合わせさせて作成させていただきました。

事務局の修正としましては、元のNITEの説明文では「信頼できる予測結果を出すことができる物質の領域」となっておりましたが、予測であるという実態に即しまして、「予測結果を出すことが期待される物質の領域」という改変を加えさせていただきます。

概略、御説明としましては以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

用語の解説ですが、いかがでしょうか。

小坂先生、お願いします。

○小坂専門委員 これは本当にどうでもいいところなのですが、専門用語で、例えば食品関係だとHACCPというものがありますが、厚労省はハサップと言っていて、ほかはハサップやハセップと言っていて、私はアメリカの公的なところからハシップと聞いたことがあるのです。こういう(Q)SARにしても何にしても、一般向けは特に、もしこの用語を広めたい場合には読み方もどこかに書いてもらおうと、今、リスコミの仕事をしている中で思いました。今回は内向きのものであればいいのですが、今後、外向きに、一般向けに用語解説というときには、もし決められた呼び方があるのであれば、可能であればそれも記載してほしいなと思っています。

以上、今回のというよりも今後のための意見という感じです。

○川村座長 ありがとうございます。

キューサーと言っていますけれども、どこで生まれた言葉なのか、現地では何と言っているのか、御存じでしょうか。

○赤堀専門委員 (Q)SARは大体キューサーかキューエスエーアールの2種類が大体使われているかなと思います。SARもサーとエスエーアールという言い方にしているぐらいですかね。

○川村座長 ありがとうございます。ほかの読み方を聞くことはないということですね。

ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○赤堀専門委員 私も、1つ目がとてつもなくくだらない指摘なのですけれども、(Q)SARの説明で、下から2行目で「化合物の作用」と言っているのと、予測モデルでは「化学物質の作用」と、単純な用語の統一が必要なのかなというところですね。

あと、変異原性の説明で「遺伝子 (DNA)」なのですけれども、遺伝子とDNAは違うのではないかなと個人的に思っているんで、これは食品安全委員会であればそれで結構です。

これで最後です。もう一つが、統計ベースのほうなのですけれども、私、確認のときに気づかなかったのですが、この説明は限りなくある特定のモデルのための説明になっているなど。具体的には、フラグメントごとにというのはある特定のモデルでやる場合なのです。一般的な統計ベースのモデルは、フラグメントは関係なくていいのですよねということがあるので、ここはデリートする必要はあるかなと思いました。

以上です。

○川村座長 では、フラグメントに分けないものというのは、全体でということですか。化学物質全体を、要素はいろいろあると思うのだけれども、それごとに数値化すると。フラグメントには切らないというか分けて考えない。

○赤堀専門委員 記述子をどういうふうに計算するかはいろいろな方法があるので、よくやられるのは丸ごとやると。ある特定のモデルだとそれをばらばらにした後で記述子を取るというやり方をしているものもあるので、少なくとも化学物質の構造情報から、何かしらの化学的だったり電子的、物理化学的記述子を取り出してモデルにしているよということで、フラグメントだけと限定してしまうと、グローバルにはこの定義は使えないかなと思ったのでコメントさせていただきました。

○川村座長 岡田先生、お願いします。

○岡田専門参考人 統計ベースがどこまでカバーしているかは別として、CASEは基本的にフラグメントでやっていますよね。私は、CASEの場合はフラグメントごとに、各フラグメントの幾何、電子、物理化学の性質は出していないように思うのです。

○川村座長　しかし、フラグメントと書いてしまうと、ほかのケースについてはカバーできなくなってしまうのですよね。

○赤堀専門委員　今の御指摘でいくと、多分、統計ベースの中で幾何学的、電子的、物理化学的情報を取り込んでいないモデルが例えばあったりするのですが、この「等」の中でフラグメントというのを読めば、先生、どうですか。あくまで変数としていろいろあるのですよというだけなのかなと思ったのです。だから、この文面で求めるときに、フラグメントごとのとなるとまず違うのと、ある特定のモデルに対しての場合であれば、幾何学的、電子的、物理的な情報を取り出していないので、それも誤りになってしまうということがあるので、あくまで化学物質の構造等から幾何学的、電子的、物理化学的な記述子等に変換してみたいな形で、記述子の種類は本当にいっぱいあって、あまり規定できないところがあるので、そこは「等」で逃げざるを得ないのかなと思うので、御検討ください。

○川村座長　例示はできるけれども、これで規定するものではないわけですよね。そうしますと、例示を入れるか。例示を入れないと全然具体性がかめなくなってしまうので、例えばこういうもの等で、フラグメントとも限らず、様々な化学構造の幾何学的、電子的、物理化学的、その他の記述子ですかね。

岡田先生、お願いします。

○岡田専門参考人　赤堀先生がおっしゃった統計ベースは、一番クラシカルな普通の(Q)SARで回帰の話とかだとまさに記述子で仮定してやる。それでちょっと思ったのですけれども、最初の(Q)SAR、ここは全部なのですよね。多分そういうクラシカルな方法も、現在使っているDerekやCASE Ultraみたいなものも含めて全部である。その中で、知識ベースはかなりはっきりしていると思うのですけれども、統計ベースに、CASE Ultra的なものと、もっと、いわゆる同族体のクラシカルな回帰式でやるようなものを一緒に入れるというのが本当は無理があるのかも分からないな。

○川村座長　そうすると、こういうもの、もしくはとか、ただ、あまり具体的性がないと、辞書とか用語の索引を見てもかえって分からなくなってしまうかもしれないので、どうすればいいのかな。

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。

今御議論いただいている11ページですが、フラグメントに分解後というのは、参照のところにある国立医薬品食品衛生研究所の定義の真ん中あたりで「一方、統計ベースQSARは、化学物質の構造をフラグメントに分解後」とあったために入れているものですが、今の御議論を聞いていますと、必ずしもフラグメントごとにとというのが一般的ではないということであれば、この「フラグメ

ントごとに」を削除で、化学物質の構造を幾何学的、電子的、物理化学的、ここに「等」が入っていますので、こういった記述子に変換しということで、「フラグメントごとに」を削除するという形でいかがでしょうか。

○岡田専門参考人 そうすると、クラシカルなモデルは全部カバーしますが、CASE Ultraは除外されてしまうと思います。

○川村座長 では、CASE Ultraはどういう論理でしょうか。

○岡田専門参考人 現在のCASE Ultraは商用システムで中身は分かりませんから、知りません。

○川村座長 除外されてしまうものの論理、この書き方では除かれてしまうもののCASEはどういう論理でしょうか。

○岡田専門参考人 CASEは幾何学的、電子的、物理化学的とかという普通の数値、記述子に変換してモデルをつくるのは、クラシカルなモデルではよくやりますけれども、CASEのオリジナルなペーパーのときから、Klopman先生はフラグメントに、知識ベースではあらかじめ決めた部分構造をチェックしていますけれども、そうではなしに、網羅的にフラグメントを発生させて、その統計的有意性などからこのフラグメントは意味がある、意味がないというような、ある意味知識ベースを自分で構築するようなことをやっているわけです。それに加えて、多分それだけでは不十分なので、当然ながら分子全体としてのこういう記述子を使っているとは思いますが。

だから、CASEを紹介しようというのがスコープに入っているのであれば、構造に分解しという、フラグメントという言葉が出ようが出まいが、それは外せないかなと思います。

○赤堀専門委員 折衷案として、「化学物質の構造あるいはフラグメント等」みたいな。要するに、ここで私がさっき言っていたのは、化学物質全体から全部計算しているというわけではなくて、その計算の仕方はいろいろあって、計算のアルゴリズムの中に実は分解して出してくるパターンもあるという込み込みプランでさっきの案でいいのかなと思ったのですけれども、先生のような御指摘がもしあるのであれば、化学物質全体を見るというところとフラグメントの観点から見るという要素を両方入れたほうがいいのであれば、今みたいな形になる。ただ、フラグメントのほうで実際に幾何学的、電子的、物理化学的というところは見ていないので、そういう定量化したりフラグメントに分解したのに関して統計的にモデルをつくっているというのが多分近いイメージですかね。

後ほどお話しさせていただければと思います。

○川村座長 だから、全体であったり、部分であったり、そういったものの特性を表す何かの、記述子というのですか。記述子がよく分からないけれども、

記述子を用いて表現するということですよ。構造を何らかの数式に置き換えているということですよ。それを、フラグメントというのは合理的にやっているのか、ランダムに近く手当たり次第につくってやっているのかとか、そこら辺も含めて論理なのでしょうけれども、そうやって何らかの数式に置き換えて、数式の近似性、回帰性によって判断するということですか。

○岡田専門参考人 さっき言ったフラグメントで、自分で知識ベースみたいなものをつくっているというところにおいては、普通の数値、いわゆる実数値に置き換えてはいずに、置き換えてあるとしたら0、1にしか置き換えていなくて、そのまま使っていると思います。

○川村座長 しかし、何かの論理を式にするのですよね。論理式はつくと。

○岡田専門参考人 それはそうです。

○川村座長 そうですよ。

ちょっとその辺でうまい表現を考えましょうか。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江です。

今、御議論いただいたことを踏まえて、化学物質の構造という言葉は、先ほど岡田専門参考人からも御指摘いただいたように最初の(Q)SARの定義にも出てくる言葉でして、ここではさらにと化学物質の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という説明をしておりますので、このときに化学物質の構造というのが全体構造を指すのか、それともフラグメントを指すのかという違いはあるのかもしれませんが、できれば化学物質の構造という表現を使うような形で何らか統計ベースのほうの定義もつくればなと思います。

以上です。

○川村座長 この辺りは、後でまた個別に確認はいたしますけれども、事務局のほうで考えていただきましょう。

それから、最初の(Q)SARのところの下から2行目の「化合物」は「化学物質」でも構わないのですか。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江です。

この参照を見ていただくと、出典はまさにこの評価技術企画ワーキンググループで2017年にまとめたいただいた報告書にこのような定義があったためにコピー、ペーストをしたものですので、この評価技術企画ワーキンググループでもう一度見直していただいて、この「化合物の」というところは「化学物質の」のほうがよろしければ、そのようにいたします。

○川村座長 ありがとうございます。

ほかはよろしいですか。

あと、全体に、あくまでも(Q)SARを論ずるときに限定した解釈なので、最後の適用範囲なんて普通名詞だし、予測モデルも広い範囲で使う言葉なので、あ

くまでもこの議論におけるということが用語集の最初のところに、今回の構造活性相関を検討するに当たって、その領域での使われ方とか意味ですよということを書いて、あまりほかに外挿されてしまうと困るみたいな、そこだけ分かる形で、ここに領域においてはということが分かる用語の説明のところ自体の注釈みたいな、注釈なのか最初のイントロなのか分からないですけども、書いておく必要はあるのですね。

例えば変異原性をここではAmes試験に限定しているとか、予測モデルというのは別に実験でなくてもいいし、化学物質でなくても構わないので、要するに、いろいろな事象を説明するためのものなので、普遍的な用語であって、あまり広げてしまうと説明し切れないので、ここでの議論においてはということがどこか最初に分かるようにしておけば、ほかの領域でもこの解釈を用いられずに済むだろうとは思いますが。

よろしいですか。本文をいじるわけではなくて、どこかにちょこっと限定するだけ。注釈を入れるぐらいでいいと思いますけれども。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江です。

御指摘ありがとうございます。今の手引き案のほうを見ていただきますと、用語の説明というのがどういうふうに入るかイメージしていただけるかと思うのですが、9ページ、10ページに手引きの参考2という形で挿入することにしております。

今の御指摘でちょっと難しいなと思ったのが、例えばAmes試験というのは、先ほど御指摘もありましたけれども、食品安全委員会で作成している食品の安全性に関する用語集の定義をそのまま持ってきていて、特段この文章に限定するものではないのですが、例えば変異原性、今、川村座長から御紹介いただいたように、「本文書では」というような形で特別な扱い方をしているのが、少しその説明を後で書くようなものもございます。なので、用語によってはそのような。

○川村座長 食品安全領域においてなのですけども。適用範囲とか予測モデルというのは食品安全をはるかに超えた領域で使われてしまうので、食品安全の領域においての説明ですという意味なのです。

○入江評価技術企画推進室長 では、そのような解説といいますか注釈文を用語の説明の後、(Q)SARが始まる前につけるような形にしたいと思えます。

それから、先ほど赤堀専門委員から、Ames試験の「遺伝子 (DNA)」がおかしいのではないかという御指摘がございましたが、これは資料2-2の3ページにございますとおり、食品安全委員会の食品の安全性に関する用語集でこのような記載ですので、それに合わせているのですが、もし適当な修正がございま

したらいただけると助かります。

○赤堀専門委員 私、そこは全然専門ではないので、ただ、あくまでDNAと言っているのは、意味のあるコードされているところとされていないところも全て含めてDNAで、遺伝子というのは本来コードされている意味がある領域のことを言っているのかなという、ちょっと違う。ただ、私、ここは専門ではないので、あれだったら取り下げます。

先ほどのこのドキュメント独特の定義に関しては、知識ベースと統計ベースの説明は完全にこのドキュメントだけでしか使えない定義だと思うので、そこはそういう形の注釈を入れていただきたいなと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

DNAというのはあくまで化学構造を示すものなので、近似的に同じような意味に使われているけれども、確かに使われる場面が本当は違うのですよね。だから、DNAと書くかどうかはちょっと迷いますが、混乱を起こすことは多分ないので、取りあえずこの方向かもしれませんし、どちらかに絞るかもしれません。

佐藤委員長、お願いします。

○佐藤委員長 食品安全委員会の用語集というのは、一般の方でリスク評価書に興味を持っていただく方に対する説明文書なのでこういうふうになっているのだと思います。それが科学的に違うのであるということだったら改めなければいけないと思いますけれども、多分分かりやすさを優先させています。

それで、この用語の説明というのは、先ほど来座長もおっしゃっていただいているように、この指針に対する用語の説明であるので、別に遺伝子を除いてもいいのだと思います。用語集にそろえることは望ましいのですが、必ずしも全部用語集にそろえなくてもいいと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

それはそうですね。用語集の目的があって、対象者が違うので微妙にずれたりすることはあるかもしれませんが、誤解が生ずるおそれもないし、DNAと取っていただいても遺伝子と取っていただいても、あまりここでは支障がないかもしれないので、このまま併記しても問題は発生しないと思います。ただ、エレガントかどうかは、もう一度検討します。

ほかにはよろしいでしょうか。

もう一つ。お願いします。

○佐藤委員長 最後の9番の適用範囲のところで「物質の領域」とあるのですが、これがちょっと分かりにくいかなと思って、もし何か言い換えができるのだったら、工夫をしていただければと思います。

○赤堀専門委員 「物質」を取るというのはありですけれども。本来規定しているのは記述子で規定していることが多いので、物質そのものでは規定してい

ないのですよね。しようと思っただけの部分はあるのですが、実際、多くの場合は記述子のほうで範囲を規定していたりするので、あくまで信頼できる予測結果を出すことが期待されている領域、範囲という言い方でもいいのかなと。目的だけにフォーカスしたという。

○川村座長 用語の説明は結構難しく、目的論的に議論するか、構造とか成分とかそういうもので書いたりするので、物のトーンが難しいですね。

山田先生、お願いします。

○山田専門委員 1つ、今の赤堀先生の御提案もいいのかなと思います。というのは、2つ目の文章で「構造上の特徴や記述子の範囲で定義される」と具体的に書いてあるので、最初の文章ではふんわりと丸める形でもうまく読めるかなと思います。

○入江評価技術企画推進室長 事務局、入江です。

確認ですが、ふわっとというのは、最初の文章の最後に「物質の領域（範囲）」と入れるという意味ですか。

○山田専門委員 予測結果を出すことが期待される領域。「物質」を取る。より具体的には2つ目の文章に書いてあると。

○入江評価技術企画推進室長 そうしますと、「領域」という語は残すということでしょうか。もともと領域と出てきたのは、その下にある参照のNITEでも領域と訳していますし、もともとが英語では domain of applicabilityと言ったり、applicability domainということで、domainというのを領域と訳しているのだと思いますが、一方で、日本語は適用範囲という語になっておりますので、範囲という日本語と領域という日本語とどちらがいいのか御議論いただければと思います。

○赤堀専門委員 適用範囲ということの説明なので、範囲といったほうが伝わりやすいのかなと思います。似たような言葉で違う言葉を使うと、どこが違うんだということになってしまうので。

○川村座長 範囲は範囲で説明して、何の範囲かというところだけ説明して、予測結果を出すために使える範囲なんだよということが分かれば良いということにしましょうか。

ほかはよろしいでしょうか。議論し出すと、ここら辺も結構深いのですけれども。

それでは、用語につきましてほかに問題がなければ、ここで一旦打ち切らせていただきます。

そうしますと、今日議論した範囲におきまして、全体を通して何か御質問や御意見はありますか。よろしいでしょうか。

いろいろな御意見をいただきましたので、これから取りまとめを行います。

それでは、特になければ、今日は休憩を挟んで長時間にわたって御議論いただきまして、本当にありがとうございました。

幾つか宿題がありましたので、事務局のほうで必要な修正、加筆等をしていただきたいと思いますと思いますが、よろしいでしょうか。

○安彦課長補佐 どうもありがとうございました。そのようにさせていただきます。

○川村座長 また事務局がまとめたものを私がチェックいたしまして、きちんと仕上げたいと思います。

そうしたら、事務局からの連絡あるいはその他の情報提供はありますでしょうか。

○青木評価専門官 1点、事務連絡をさせていただきます。

次回の評価技術企画ワーキンググループですけれども、12月17日木曜日午後開催予定とさせていただいております。議事、開催方式等につきましては、追って事務局から御連絡いたします。

以上でございます。

○川村座長 それでは、これで本日の議事は全て終了しました。御議論ありがとうございました。

今日は一堂に会する会議の復活第1弾ということで、とても広いお部屋で、これだけ広かったのかと思うくらいですし、また、スペースもたくさん、机も1人に1つずつ取っていただいて、資料をばーっと広げるのに好都合でしたし、対面との距離感が少しあるかなと思わなくもないですけれども、比較的快適にできたと思います。遠隔でお二人の方にも、少人数なのでキャッチアップがしやすく、御発言の意向の表明もすぐ拾えましたし、悪くなかったなと思っております。

これは事務局長さんはじめ事務局の方々へのメッセージとしてお聞きいただくこととしまして、以上をもちまして、第19回「評価技術企画ワーキンググループ」の会合を終了いたします。どうもありがとうございました。