

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第20回) 議事録

1. 日時 令和2年12月17日(木) 14:00~15:05

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) 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、西浦専門委員、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)

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、石神技術参与、北澤技術参与、磯村係長

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(案)

参考資料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

参考資料2

「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 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（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 4 食品健康影響評価技術研究「インビボ毒性試験成績のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究」研究成果報告書
- 参考資料 5 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
- 参考資料 6 食品健康影響評価技術研究「新規評価支援技術の開発に関する研究～毒性予測に向けたデータベースの活用方法の検討～」研究成果報告書

6. 議事内容

○青木評価専門官 それでは、先生方、定刻となりましたので、ただいまから第 20 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。

先生方、恐縮でございます。ビデオを一旦オンにさせていただいて、お顔を。ありがとうございます。

開催通知等で連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症蔓延防止のため、ウェブ会議システムを利用して参加いただく形で行います。

また、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は、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。

通信環境等から議事進行に支障が生じる場合もあろうかと思いますが、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。

それでは、以後の進行は、川村座長にお願いしたいと存じます。よろしくお願いいたします。

○川村座長 皆様、こんにちは。

コロナがはやる中でウェブ会議となりましたけれども、実質的な (Q) SAR の利用の推進に向けて議論を深めてまいりたいと思います。

それでは、お手元の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。お願いいたします。

議事に入る前に、事務局から連絡事項があるようですので、よろしく申し上げます。

○青木評価専門官 本会合は、先ほど申し上げましたとおり、ウェブ会議形式で行いますので、御発言等に当たりましてお願いしたい事項を3点お伝え申し上げます。

1つ目、こちらは常時のお願いとなりますが、発言される方の音質向上のため、発言されないときはWebexのマイクをオフ（ミュート）にさせていただきますようお願いいたします。

2つ目、発言時のお願いとなります。御発言いただく際は、まず、先日資料を事前にお送りしました際に同封しましたこちらの「挙手カード」をカメラに向かって御提示をお願いいたします。次に、座長または事務局の者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、冒頭にお名前をおっしゃっていただいた上で御発言を開始いただき、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）としていただきますようお願いいたします。

3つ目、こちらは接続不良時の内容となります。会議中、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もございます。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「チャット」にて状況をお知らせください。予期せず切断されてしまった場合は、再度入室をお試しいただきまして、改善されない場合は、お手数ですが、事務局までお電話いただければと存じます。

重ねてのお願いでございます。カメラにつきましては、会議中は常時オンにいただければと思います。

以上、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

○岡田専門参考人 すみません。岡田です。

私の画像、調子が悪くてうまく映っておりませんが、皆さんののは聞こえておりますので、発言のときも声で直接させていただきますので、よろしくお願い申し上げます。

○青木評価専門官 岡田先生、ありがとうございます。岡田先生の画像は映ったり消えたりしていますけれども、お声は大丈夫です。

事務局からは以上でございます。

○川村座長 ありがとうございます。

引き続き、事務局より資料確認をお願いいたします。

○青木評価専門官 本日の資料でございます。

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手引き(案)」。

参考資料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」。

参考資料2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3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4としまして「食品健康影響評価技術研究『インビボ毒性試験成績のデータベース化とそのインシリコ解析・評価への応用に関する研究』研究成果報告書」。

参考資料5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」。

参考資料6としまして「食品健康影響評価技術研究『新規評価支援技術の開発に関する研究～毒性予測に向けたデータベースの活用方法の検討～』研究成果報告書」。

併せて、それぞれ資料の右肩に、机上配付資料1-1、机上配付資料1-2、机上配付資料2、机上配付資料3-1、机上配付資料3-2、机上配付資料4、机上配付資料5、机上配付資料6及び机上配付資料7ということで、非常に大部で恐れ入りますけれども、資料をお配りしております。

不足等がございましたら、事務局までお知らせいただければと思います。

また、議場にいられている方につきましては、参照資料等についてはタブレットで御覧いただけますので、御利用ください。

以上でございます。

○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 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、報告させていただきます。

本日の議事につきまして、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11月4日の第19回ワーキンググループに引き続きまして「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)」について審議したいと思います。

前回の会合で先生方からいただいた御意見を基に、事務局におきまして、私のほか、*in silico*評価方法を御専門とされる先生方との個別の御相談を通じまして文書案の修正を進めてもらいました。

本日は、事務局に改めて用意していただいた案について、前回からの修正部分を中心に文書全体を通した審議を行います。

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、説明します。資料1をお手元に御用意ください。

本資料、手引き(案)につきましても、前回、第19回ワーキンググループにて幾つかの点で御指摘、御議論をいただきました。特に手引き(案)の中では、最後のパートとなっておりますが「用語の説明」について多くの御指摘をいただきました。

そこで、まず11ページ目となりますが、参考に、行数で言いますと200行目以降の用語の説明から修正点などの説明に入らせていただきます。

なお、事務局にての検討におきまして、修辭上の修正、用語句の修正等を行った点につきましても、この後、重要なものについて説明しながら進めさせていただきますと考えております。

それでは、11ページ「用語の説明」でございますが、前回と大きく変わった点としまして、食品安全委員会で作成しております「食品の安全性に関する用語集」に記載のある用語についてはそちらを参照することといたしまして、収載する語を改めて整理いたしました。

具体的には(Q)SAR、Ames試験、変異原性。前回までございましたこの3つの用語を「用語の説明」の収載からは外しております。この3つの用語を、例えば(Q)SARについては、前回、小坂専門委員より、読み方を記載したほうが良いのではないかという御指摘もいただきました。これにつきましては、今後「食品の安全性に関する用語集」の改訂・修正という形で(Q)SARの項目に付記するような方向で検討しております。

このように「用語の説明」からは落とした語につきましても「食品の安全性に関する用語集」の記載を並行して改善してまいりますということで御理解をいただければと存じます。

用語集に記載のない語について、本文書中で用いられている意味の説明を以

下記載ということで、こちらは本文書中の意味であることを明示するよう、前回、川村座長から御指摘いただきましたので、前文として201行目以降に記載しております。

1番から4番のSMILES、logPow、予測モデル、知識ベースについては、特段の御指摘をいただいておりません。

12ページの225行目、5番の統計ベースについて、赤堀専門委員、また、専門参考人の岡田先生より、統計ベース、(Q) SARツールの内容を十分にカバーする説明となっていないのではないかと御指摘をいただきまして、以下のように修正しております。

(Q) SARにおける予測モデルの一種。化学物質の構造や構造がもたらす物性を記述子に変換し、Ames試験結果と相関性の高い記述子を用いて試験結果を予測する。記述子には、化学物質中のフラグメントの有無や分子の電子的、物理化学的性状を表す数値等がある。
としております。

こちら、まず「化学物質の構造や」という文章で、化学物質の構造や物理化学的性状を記述子に変換して予測を行うという概略の仕組みを説明し、最後の部分で記述子とはどのようなものか、その主な内容を説明する形にまとめております。

最後ですが、231行目、6番の適用範囲について「予測結果を出すことが期待される範囲」となっておりますところ、前は「期待される物質の領域」となっておりましたが、佐藤委員長より「物質の領域」という用語は分かりにくいのではないかと御指摘を受けまして、山田専門委員より「範囲」とする案をいただきましたので、そのように修正をしたところであります。

以上、「用語の説明」について修正点を中心に説明いたしました。一旦、こちらで説明を区切らせていただきます。

○川村座長 ありがとうございます。

前回、委員の先生方からいろいろ出された御意見を基に修正を加えてまいりました。

今、事務局の説明にありましたように、食品安全委員会として出している「食品の安全性に関する用語集」に収載されているもの、あるいは収載すべきものはそちらのほうで検討することになりましたので、この手引きとしては大分身軽になりました。ですから(Q) SARの操作と申しますか、取扱いの手続に関する部分に絞って記載しております。

その中でも、統計ベースあるいは適用範囲などについて御意見を前回いただいた分については修正しておりますけれども、いかがでしょうか。皆さんの御意見とか御質問とかはございますでしょうか。

いいですか。画面が、この資料を出すと全員のお顔が見えないので、挙手というのはあちらで、コントローラーの方が見ておられますか。出ましたね。

では、よろしいですか。ある程度、皆さんの御意見は取り込んで作り上げておりますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは「用語の説明」につきましては現在のバージョンを採用していきたいと思えます。どうもありがとうございます。

次のパートの審議に移ります。事務局から御説明をお願いいたします。

○安彦課長補佐 説明します。手引き（案）、資料1の3ページ目にお戻りいただきまして「I. 基本的な考え方」であります。

前回から修正のない点につきましては、内容の確認までに概略の説明とさせていただきます。ただし、前回、御質問、御指摘をいただいた点については、追加の説明をしつつ進めたいと存じます。

1. から3. で (Q) SARを含む*in silico*評価方法の現状、評価技術企画ワーキンググループをはじめとする食品安全委員会での検証・検討、また、調査研究事業による科学的知見の蓄積を受け「(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こととする」としています。

これらの検討や検証、また、得られた科学的知見については、参考資料2、参考資料4から参考資料6及び机上配付資料6を御参照いただきたく存じます。

24行目、4. でございますが (Q) SARの活用が想定される主な場面として、実試験が困難な物質における毒性試験データの代替、また、毒性試験データが限定的な物質における専門家判断の補助という2つを挙げております。

こちらについては、参考資料3、また、机上配付資料4及び机上配付資料5も御参照いただければと存じます。

なお、本手引きは専門調査会及び事務局を含む食品安全委員会の中で (Q) SAR解析を実施する場合のために策定するものでありまして、企業申請品目における (Q) SARの活用には各専門調査会にて別途、標準的な手順の整理が検討されるものと想定しております。

4ページ、32行目、5. では、今回の手引きが、まずはAmes試験により検出される突然変異誘発性の (Q) SAR予測のみを対象とすることを述べております。また、以降、本文書中におきましては、このAmes試験により検出される突然変異誘発性を「変異原性」と表記することとしております。

6. では (Q) SARの活用にあたって留意すべき事項を挙げ、また (Q) SAR予測の実施や結果の判定については専門家判断に従うべきことを述べております。このことについて、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がいまだにないことに鑑みまして (Q) SARをはじめ*in silico*評価方法、変

異原性、また、化学構造と生物活性の相関について豊富な御見識をお持ちの専門委員の先生方等に (Q) SAR導入の立ち上げに当たり、当面の間 (Q) SAR変異原性評価チームとして御指導いただけるようお願いしたところであります。

(Q) SAR変異原性評価チームに御参加いただける先生方のお名前を机上配付資料3-2に記載させていただいております。

なお、手引きの背景や考え方につきましては、参考資料1として、前回、第19回ワーキンググループにてメインの説明資料としましたものをお配りしております。前回ワーキンググループの資料でありますため、一部、資料番号の記載にずれが生じており恐縮でございますが、必要に応じ御参照いただければ幸いです。

続きまして、44行目で「II. (Q) SARを活用した変異原性の評価」であります。

(手順の概要は参考1を参照) となっております。この参考1と申しますのは、ずっと後ろになりますが、10ページに示しております。フローチャートの中の数字がこれ以降、II. の項目内の番号に対応しているところでございます。

また、机上配付資料3-1としまして、同じ図ではありますが、作業の分担を事務局と(Q) SAR変異原性評価チーム、各専門調査会でそれぞれで色分けをしたものを配付しておりますので、そちらも御参照ください。

なお、この色分けにつきましても(Q) SAR変異原性チームと同様(Q) SAR活用の立ち上げに当たっての当面のものとなりますことを御承知いただければと存じます。

資料1にお戻りいただきまして、4ページの48行目以下に具体的な手順を示しております。

まず「1. 評価対象物質に関する情報の整理」で(1)として(Q) SARによる予測の実施に先立ち整理する情報を①から⑥までまとめております。

ページをおめくりいただきまして(2)では(Q) SARを活用できない、本文書の対象外となる場合について、①、②と例示をしつつ記載しております。

続いて、73行目の「2. 使用する(Q) SARツールの選択」ですが、使用する(Q) SARツールが満たすべき条件を(1)として、まず、脚注6にも示しましたが、OECDの検証原則に従い妥当性の確認ができること。

(2)、6ページ目に移っていただきまして、①から⑥の情報を出力可能であることとまとめた上で、条件を満たす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。

前回からの変更点でございますが(2)の条件のうち、89行目の「⑥ 変異原性の予測結果の根拠となる情報」。こちらが前は「情報の出典」となっておりました。根拠となる文献情報等を想定していたところでございますが、広瀬専門委員より、統計ベースのツールの場合、そうした情報の出力は難しいのでは

ないかという御指摘を受けまして、文献というふうに限定する形にならないように「出典」を除き、単に「情報」としております。

また、このツールの選択につきましては、祖父江専門委員より、なぜ1つずつという選択なのかという御質問をいただいております。

今回、追加の説明として机上配付資料7を用意したところであります。恐縮ですが、机上配付資料7をお手元に御用意いただければと存じます。

いただいた御質問については、机上配付資料7、1ページ目の中ほど、黒ポツの2つで示させていただいておりますけれども、統計ベース、知識ベースのツールをそれぞれ2つ以上など用いれば信頼性が上がるのではないかとということです。

事務局の説明としまして、まず(1)として、手引き(案)に記載しております統計ベース、知識ベース、それぞれ1つのツールを用いることで、十分に高い感度、特異度が確保できるということが挙げられます。

具体的には、Ames試験結果が分かっている物質を用いた答え合わせであります。①として、ワーキンググループでも御報告をいただいた研究事業、小野班の器具・容器包装物質812物質を用いた検証。②として、事務局で行いました食品安全委員会での既評価の農薬、動物用医薬品、添加物等を含む526物質を用いた検証結果を示しました。

①では、下線部でございますが、感度は95.6%、特異度が83.3%。②では、同じく下線部、感度89.1%、特異度95.9%という値が得られております。このように統計ベース、知識ベース、それぞれ1つのツールを用いることで高い感度、特異度が得られることから、より多くのツールを用いることを標準的な手順として定める意義は小さいのではないかと考えております。

一方で同じ、例えば統計ベースのツールを2つ使えば信頼性がより担保されるのではないかと。裏を返しますと、ツールを統計ベース1つだけと絞ってしまった場合、そのツールが出した答えが間違っている危険は確かにあるかと存じます。特に選んだ1つのツールが本来陽性であるべきものを陰性と判定してしまう場合は危険が大きいかと考えられます。

それにつきましては、2ページ目の下のほうの(3)になりますけれども、陰性予測の信頼性が低いと考えられる場合、追加のツールを用いるということを手順の中でも規定しているところであります。

御説明しています手引きのツールの選択よりもかなり後ろの記載となっておりますが、II. の4. の(3)として、予測結果の信頼性が「低」と分類される場合は、新たな(Q) SARツールを用いた追加の変異原性の予測を行い、その予測結果及び信頼性も加味して、陰性と判定可能かを評価する。陰性と判定することが困難な場合は判定不能とする。

この信頼性の分類というものは（Q）SAR予測の根拠情報を精査した上での専門家判断でありまして、単に知識ベース、統計ベースという1つずつの（Q）SARツールの結果だけを見るのではなく、専門家判断により根拠情報を精査して信頼性を確保することで御理解をいただければと考えております。

また、このような専門家による根拠情報の精査という労力を考えた場合、ツールの数を増やすことが、おめくりいただきまして（4）として記載しておりますが、現状を鑑みると現実的ではないということも言えるかと存じます。

ここで資料1にお戻りいただきまして、資料が行き来して申し訳ございません。ここまでの範囲で主な修辞面での語句の修正としまして、少しお戻りいただいて64行目でございます。前回までは「（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」としておりましたところ「適用性」という語が一般的ではないのではないかとこの考えから「予測モデルが適用可能かを確認する」としております。

以上（Q）SARツールの選択、6ページ89行目までに当たりますが、こちらを説明いたしました。ひとまず、こちらで説明を区切らせていただきたいと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

今、事務局の説明にありましたように、この手引きは基本的には食品安全委員会の内側にいる人たちが使うものでありまして、ふだんコミュニケーションがない人といいますか、門外漢が、一般的な国民が読むものとはちょっと異なって、大体事情が分かる、言わなくても、ある程度状況が分かる方が読まれるので、あまり一般の評価書のようにどう読まれるか分からないという心配はあまりしなくていいのかなとは思っています。

ただ、やはり事前にちゃんと方針を宣言することとか、あるいはこれが何かのときには基本ルールとなることもありまして、その判断に迷いがないように、やる手順はきちんと一本、筋が通って流れていく視点が大事かと思っております。そういう意味で、言葉の使い方などについてももちろん大事ですけども、実際の作業への展開がしやすいかどうかということが中心になろうかと思えます。

その中で、祖父江専門委員から御指摘がありましたことですが、この（Q）SARをどう使うかということと非常に関連がある、本質的な御意見であったと思っておりますが、基本的には本来、あるいは今まで人間がやっていたことについて、予備的にスクリーニングをかける、あるいは読み落とし、見落としがないかどうかを機械で確認するといった使い方がメインになると思います。あくまでも最後はエキスパートジャッジということになりますので、それにおいて、人間のやることはなかなか悉皆的にやるのは難しいので、AIの力を借りて漏れが

ないようにすることが主眼、あるいは一定の、どういうところが問題なのかを浮き彫りにするための一つのツールというふうに考えているところです。

そういう意味で、AIの吐き出してくる答えがオールマイティーではないと思います。感度、特異度の話が先ほど出ましたけれども、もちろん完全ではないわけで、エラーもないとは言えないですが、感度が高い、読み落としがないことが基本的に大事で、ちょっとオーバーリーディングといいますか、過剰に陽性を出してくるおそれもありますし、今後議論するロジック自体もそのようになっていますけれども、それは後から陽性に出たものについてはきちんと詰めていくことがプロセスとしてやるべきことですし、逆に見落としがないところを重点的に見ることになると思います。

だから、感度があまり低いのは問題ですが、これのみに頼るわけではないし、それから、2つの方法を取って、両方とも陰性で信頼度が高ければ、やはりある程度、信頼性が高いと思いますけれども、信頼性があまり高くない場合は、既に書いてありますように、もう一つの、別のツールを使って検討することも織り込んでおりますので、現実の問題としてはそれほどエラーが発生するものではないのではないかと考えておりますが、その辺り、祖父江先生、御意見はいかがででしょうか。

○祖父江専門委員 今、川村座長からの説明にもあったとおり、事務局からも説明がありましたが、信頼性が低い場合には追加的にそのソフトを利用して補強するという事なので、1つだけ最初に選んだから起こる間違いはそこで回避できるのだと思います。これで良いと思います。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

そのほか、今の論点、あるいはそこから展開できることでも結構ですが、御意見はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、次へ進めさせていただきます。また最後にもう一回、全体を通して御意見を求めますので、何か言い忘れたことがありましたら、お願いいたします。

次へ進んでください。

○安彦課長補佐 説明します。6ページの90行目で「3. (Q) SARツールによる変異原性の予測の実施」であります。

こちらのパートについては、前回まで大きな御指摘はいただいていたかと思っております。

(1)として、予測実施時点の最新バージョンを使用する。必要に応じ、化学構造情報を(Q) SARツールへの入力のため最適化するといったことを述べております。

(2)として(Q) SARツールの予測レポートを出力することに加え、知識ベース、統計ベース、それぞれにアからオに示す情報をこの後の変異原性評価のために整理するとしています。

7 ページ目、121行目の(3)では(Q) SARツールを実行した結果、評価対象物質が適用範囲外となった場合、また、分類不能、計算不能な構造を含むと判定された場合は、新たな(Q) SARツールを選択して予測を実施することができるとしています。

続きまして、127行目で「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」であります。

(1)として(Q) SARツールが出力する予測結果を「陽性」「陰性」「予測不能」に分類するための対応表を整理するとしております。

こちらは、イメージとしましては机上配付資料1-1としてお配りしているものとなります。

机上配付資料1-1、エクセル表のようなものが2つ並んでいるものですが、画面上にありますこちらです。こちらは実施ベース、統計ベースのツール、それぞれにつきまして、どの出力結果をどう陽性、陰性、予測不能に対応できるかという表です。陽性とする範囲が異なる2つの例、パターン1とパターン2として示しております。

この表につきまして、前回、小坂専門委員よりパターン1やパターン2を選ぶ前提、考え方について御質問をいただきました。

資料が行き来して恐縮です。再び机上配付資料7を御覧いただければと存じます。

3 ページ目の2. の中ほどよりも若干下となりますが、食品安全委員会として、ある程度、疑わしきを罰する、あるいは罰しないが何らかフォローをするといった方針をどのように決定し、また対応表に反映させるのかという御質問かと存じます。

これにつきましては、その下の(1)に記載しておりますが(Q) SARを活用した評価の実施に当たり、評価の目的に応じて専門調査会において整理の方針を決定すると想定しております。スクリーニングであるのか、あるいは詳細な専門家判断による評価なのかといったことを考慮して(Q) SARを活用するかどうかという初期の検討において専門調査会で検討がなされることを想定しているところです。

小坂専門委員から、この対応表に関連しまして、もう一点、御指摘をいただいております。机上配付資料7の3 ページ目で、上のほうの下線部を含む前後でございますけれども、対応表を選ぶ以前にといいますか(Q) SARツールの特性によって予測が保守的なもの、そうでないものがあるのではないかと御指摘か

と思います。

具体的には、また資料が行き来して恐縮ですが、参考資料5、小野班の研究結果において、13ページで表7というものがございます。画面上はここに出ております。もしお手元でも御覧になれば、こちらを御覧いただければと思います。

この表を見ますと、Derek Nexus、CASE Ultraという2つのツール閲覧について、感度、特異度といった数値を比較した表となっておりますけれども、これを見ますと、CASE Ultraの陽性予測率がDerek Nexusに比べると低い。それに対し、一番上の感度はCASE Ultraのほうが高い。これは、CASE Ultraというものは感度を優先して、陽性予測率は低い、保守的な判断をするツールなのではないかという御指摘であります。

これにつきまして、資料が行き来して大変恐縮です。机上配付資料7にお戻りいただきまして、3ページ目の一番下の(2)以下であります。この表7に先ほど示されておりました数字は、陰性、陽性の境界領域の予測であるCASE Ultraで言うInconclusiveを「陽性」と取る条件で参照されたものであることがポイントとなるかと思えます。

小野先生の、前回ワーキンググループでも御紹介がありましたが、ページをおめくりいただきまして、※以下でございませけれども、Inconclusiveを「陽性」として分類して算出しているものであると。それで、このInconclusiveにはそもそも、この研究でかなりの割合でAmes試験陰性の物質が含まれておまして、陰性であるべきものを多く含むInconclusiveというものが「陽性」と判定されたために陽性予測率が低くなっているというのが御説明となります。

言い換えますと、小野班の先ほどの表7に示された数値はCASE Ultraのそもそもの数字というよりは、保守的な対応表である、先ほどお示したパターン対応表で言うと、パターン1を適用した結果でありまして、CASE Ultraが根本的に保守的な判断をするツールということは意味しないこととなります。

これにつきましても、食品安全委員会で、既評価の526物質を用いた検証を行いました。今、御覧になっていただいている机上配付資料7の最終ページの②、CASE Ultraについて、パターン1を当てはめた場合の陽性予測率が75%、パターン2とした場合は80%となりまして、Inconclusiveを「陽性」と取るパターン1では陽性予測率が低下する傾向が確認できました。

たびたび資料の移動で恐縮でございます。資料1にお戻りいただきまして、7ページの132行目の(2)では、実際に(Q) SARツールから得られた予測結果を対応表に基づき「陽性」「陰性」「予測不能」に分類すること。また「陽性」「陰性」の場合は、その信頼性を「高」「低」に分類することを記載しております。

137行目の（3）では、分類結果を基に、以下により変異原性の仮判定を行うとしています。以下、①から④まで、2つの（Q）SARツール予測の分類結果の組合せに応じ、変異原性をどのように判定するかを記載しております。

以上により判定された（Q）SARによる変異原性評価結果を変異原性の仮判定と呼んでおりまして「陽性」「陰性」「判定不能」の3つに分けることとしています。

ここまで説明いたしました変異原性の仮判定に至る（Q）SAR出力情報の整理、対応表による予測の分類、信頼性の分類、2つの（Q）SARツールの結果から仮判定を導くという一連の流れで作成される資料のイメージが机上配付資料2としてお配りしているものとなります。こちらは前回のワーキンググループでも御覧いただいている資料でございますが、これは（Q）SAR解析結果をまとめて各専門調査会に提供する際の資料を想定したものとなります。当面（Q）SAR変異原性評価チームの先生方の御助言を得つつ、事務局で取りまとめて各専門調査会に提供することを想定しているところです。

中にごさいます机上配付資料2-1、机上配付資料2-2、ホチキス留めになっておりますが、それぞれが1つの化学物質の評価に対応しておりまして、詳細は今回は省略いたしますが、その中の3ページ目と4ページ目、表の青枠の部分が出力情報の整理、下半分の緑枠部分が専門家による信頼性の評価に関する部分となっております。

1ページ目の黄色で着色されております枠が2つのツールの結果から導かれた仮判定となります。また、仮判定を導くに至る専門家判断の要点を下の「専門家判断」の欄に記載いただくイメージとなっております。

以上、資料1の8ページ175行目、変異原性の仮判定までを説明いたしました。

ここまでの範囲での主な修辭面での修正は、8ページ目の151～152行目、前回は「陽性判定の根拠とした情報を相互に照合しつつ、総合的に見て」となっておりましたが「見て」という語が若干漠然としているのではないかという観点から「総合的に分析して」と修正しております。

一旦、こちらで説明を区切らせていただきます。

○川村座長 ありがとうございます。

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

ある意味、ここはこの手引き書の要になるところであります。基本的にはAIを使って拾い出すことが主眼になっておりますので、パターン1であれ、パターン2であれ、割と陰性にはしないという視点の書き方がしてありますけれども、ただ、実際にこれに限るわけではなくて、様々な使い方への展開もあり得ると思います。

もともと、感度、特異度で表されるような診断的なもの、判定的なものが目的に応じて基準が変わってくるものでありまして、もともと、感度と特異度はトレードオフの関係があつて、先ほど説明がありましたように、片方が高ければ片方が下がる傾向があるものですので、特徴を生かして、拾うことを中心とするものと、それから、念のために否定できるかどうかを確認するという使い方もあると思いますし、食品安全委員会の仕事では該当は少ないかもしれませんが、現実の世の中で使っていく上で基準をどうするかという場合に、例えば診断などですと、拾うことが得意な、感度の高い検査でネガティブであれば否定してよい。それから、除外することが得意な、特異度が強い項目でポジティブが出れば、それは棄却できないという、「SP-P In」、「SN-N Out」という考え方がありますけれども、ほかの多様な使い方に展開されることもあるかもしれませんが、基本的に例示としては拾うことを中心に書かれております。

そういうことも、ここの考え方をきちんとそろえるという意味でちょっと補足的な説明もしておりますが、この辺りの書き方等につきまして御意見などはございませんでしょうか。よろしいですか。

今まで皆さんにワーキングの会議、あるいは非公式に御意見を聞いた場合もあります。そこでいろいろ丁寧な御意見をいただいておりますので、かなり反映しております。あと、文章として美しいかどうかは後に考えますけれども、実質的な部分について、皆さんの御意見を踏まえて今の原案が出来上がっておりますので、多くの意見が反映されていると言えるものではあります。よろしいでしょうか。

それでは、次へ進めたいと思います。お願いします。

○安彦課長補佐 説明します。資料1の8ページの一番下、176行目の「5. 変異原性の評価」でございます。

こちらでは、各専門調査会において(Q) SAR予測結果に基づく変異原性の仮判定に加え、構造類似物質のAmes試験結果と、変異原性の評価に利用可能なその他の情報がある場合はそれらも踏まえて変異原性の最終的な評価を行うとしています。

(Q) SAR結果に基づく判定を仮判定としておりますのは、そのほかに利用可能な情報を合わせて、この最終判定との対比による表現でございますが、もし、ほかに利用可能な情報がない場合には仮判定と言っていますものが最終的な変異原性の判定となることも想定されることです。

続きまして、おめくりいただきまして、182行目の「6. 評価書等への変異原性の評価結果の記載」の記載であります。

公表資料にどのような情報を記載するかを列挙しておりますが、変異原性についての最終的な評価結果及びその根拠を記載するとした上で、実行した(Q)

SAR解析に関わる①～④の情報を記載することとしております。

これらの情報ですが、先ほど御参照いただきました机上配付資料2-1、机上配付資料2-2、それぞれの1ページ目に仮判定とともにまとめておく形としておりまして、これらの情報をそのまま記載すれば良いように想定しているところです。

最後になりますが、193行目で「Ⅲ. 実施手順の見直し」であります。

「(Q) SARに関する国内外の動向や、食品健康影響評価における活用実績等を踏まえ、必要に応じて本文書を改定する」としております。

説明は以上となります。

○川村座長 ありがとうございます。

ただいまの事務局から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。

機械といいますか(Q) SARが吐き出してはくるのですが、最終的な変異原性の評価につきましては、あるいはそれ用に基づいて評価結果について文書に表すときは、やはり最終的には専門家の判断が尊重されます。機械に責任を取ってもらうわけにはいかないのです、責任を取るのには委員長以下委員の方々、ここにいる専門委員あるいは事務局などありますので、決めたこと、公表したことについてはきちんと、責任を取るといえるのは変ですけども、サイエンスとしての責任を取らなくてははいけませんので、そういう意味でちゃんと食品安全委員会として判断して皆さんに説明することができる。そういう意味での責任になります。

そういうことで、AI、(Q) SARは大いにももちろん参照はするのですが、それを踏まえて最終的に専門家による判断をして、文書として出していくことになります。

そういう流れになりますが、御意見はよろしいでしょうか。

ちょっと参加者の顔が見えていないので、声だけではなくて皆さんの表情でも、ある程度、座長は判断いたしますので、おかしいなとか首をひねったら指名いたすこともございますので、そのつもりでお願いします。

笑顔が多いのでいいかな。

そうしますと、多分、今まで何度か、こういう議論の重ね塗りをしてまいりましたので、おのずと到達すべき点に届いたかなという感じもいたしますが、全体を通して何か、やはりここが気になるのか、この字句は良くないのではないかとかということがありましたら、御意見をお出しただけですでしょうか。

小野先生、お願いします。

○小野専門参考人 あまり本質的な話ではないのですが、資料1の3行目と5行目のところで「*in vivo* (生体内での)」「*in vitro* (試験管内での)」

「*in silico* (コンピュータ上での)」と括弧書きがあるのですが、今、ちょっと食品安全委員会の用語集を見ると、*in vivo*、*in vitro*、*in silico*、それぞれ用語集に載っていますので、この括弧書きの中身は要らないのではないかというコメントです。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

エッセンスだけ、用語集を見れば分かることは書かないということなのですが、ちょっと全体の整合性があるので、そこは御意見を吟味させていただいて、削除可能であればその方向にさせていただきます。ありがとうございました。

ほかはよろしいでしょうか。

あと、全体を通して文書がスムーズに流れることが必要で、今の小野先生の御意見もありましたように、括弧というものは補足なので、読むのが一回止まるのですよ。そこが長かったり、このぐらい*in silico*、*in vivo*ぐらいの短さだったらいいのですが、何々を除くとかという法律のような文章になると、文脈がほとんど読めなくなってしまうので、これはあくまでも手引き書なので、そういうことのないように、文が長くなり過ぎないように、補足説明は後で書くとかというふうで、この手引き書としてふさわしい形態にはしてまいりたいとは思っております。

あとは、先ほど事務局が直しましたと言われた152行目とか169行目の「総合的に見て」を「総合的に分析して」に直されたのですが、これも「総合的に分析」というものは何だろうと思いますし、ただ「総合的に」だけでも良くて、後で「判定する」という言葉につながりますので、その辺、できるだけ引っかからない、Comfortableである日本語にしていきたいと思います。この辺は好みといたしますか、癖もありますので、本質に直接関係ない部分はここであまり大きく議論せずに、また事務局にお任せいただければと思っております。

では、感想も含めて、これだけ議論してきましたので、皆さんの思いもあろうかと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

あとは、用語に関して言いますと、先ほど、最初に用語集に載っていることは用語集に任せるといふふうにお話をしましたのですが、用語集自体もいろいろ表現は引っかかるところがあったりしますので、用語集自体は、紙での刊行物は時折しか出ませんが、ウェブ上で公開されているものは随時改訂してまいりますので、その表現が適切でない、あるいはつくったときの関心領域と普遍的な意味合いとがまた違っていたりとか、あるいは応用ができないとかということになると困りますので、今、用語集としてウェブ上に公開されているものにつきましても、先生方のお気づきの点は遠慮なく、私がここでしゃべ

るのはちょっと越権かもしれないのですけれども、やはり食品安全委員会としては整合性を持ってきちんとサイエンティフィックでなければいけないので、事務局のほうに随時御意見をいただければ、用語集のほうもまた別途検討する機会があると思いますので、そちらのほうで反映させていきたいと思っております。

ですので、この手引きに載せるのはこの(Q) SARの利用に関する、特異的なことばかりですが、一般的な用語、ほかの領域にも共通のことにつきましてはそちらで取り上げますので、御意見がありましたら、どうぞ、事務局のほうにお寄せください。

おかげさまで、非常にアップテンポで進みましたのですが、全体として特に御意見がないようでしたら、微妙な修正はちょっとお任せいただきたいのですが、骨子としては基本的な文脈や手順の詳細につきましてはこの流れでまとめさせていただきたいと思っております。

外の人が入るためにつくるわけではないけれども、文書自体は公開されるものでありますし、やはり食品安全委員会としては手続の透明性というものは非常に大事だと思っておりますので、レギュレーションに影響するものですから、こういう考え方に基づいて、このような手順をたどったということが説明できるようにまとめてまいりたいと思っております。

さらに、細かい技術的なことが書き切れないこともあるかとは思っております。そのときは何か附帯的なメモということで、実際に取り扱う人が使用上、経験の蓄積で得られたことなどもあるかと思っておりますが、そういったものはちゃんと文書として残し、メモといいますか、取り扱う人のための資料集として、非常に細かいことが多いと思っておりますが、残してまいりたいというふうにも思っております。

ほかはよろしいでしょうか。

赤堀先生、同意ですね。でも、感想でもどうぞ。かなり中心に、いろいろ御意見をたくさんといいますか、お出しになった先生にちょっと御意見をお聞きます。赤堀先生、お願いいたします。

○赤堀専門委員 今回、事務局の皆さんと座長を含めて、きれいにまとめていただいたなと思っております。

今、川村座長が最後におっしゃったように、これからの活用を通じて、多分、いろいろな知見の蓄積があるかと思っております。それを積み重ねていくことは非常に大事だなと思っております。

欧米で(Q) SARの活用が進んでいるのは、やはりゼロベースのところから既に蓄積をしてきた経験があるから今に至っているのです。今回、それをきちんと国内にいる専門家を集めて、そのサポートを受けながら食品安全委員会で使っ

ていく方向性を出したことは大変素晴らしいことだと思っていますので、皆さんの御尽力に本当に感謝したいなと思います。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

山田先生、御意見はいかがでしょうか。

○山田専門委員 山田です。

今回、非常にきれいな形でまとめたのではないかと思います。化審法などでは前々から、この(Q) SARを使っていたりしていたのですけれども、あくまでも参考資料という位置づけで10年以上たってしまっているということで、その中でこういう使い方を分かりやすくまとめたのは恐らく国内では今回初めてだと思いますし、画期的なことではないかと思いました。

先ほど赤堀先生のお話にもありましたように、これを使っていきながら、やはり使ってみると、ここの表現はもうちょっと分かりやすくしたほうがいいとかというのが出てくるかもしれない。ベストは尽くしたつもりではありますが、そういうところが出るかもしれないと思いますので、またどこかの機会でこの文書の見直しといたしますか、そういう場をつくっていただけたらと思います。

私自身も今回、分かりやすい文章に直していくというところで大変勉強になりました。ありがとうございます。

○川村座長 ありがとうございます。

岡田先生、お姿がうまく出てこないのですけれども、御意見がありましたら、お願いいたします。

○岡田専門参考人 すみません。特にございません。立派にできていて、結構でございます。

○川村座長 ありがとうございます。

それでは、広瀬先生、いかがでしょうか。

○広瀬専門委員 かなりの数を事務局と、あとは専門の先生方から、いろいろな意見をいただいて、論理的と言っていいのか、分からないですけれども、かなり詳細に流れができて良かったかというところであります。

ただ、感想としては、変異原性評価チームがすごく大変なことをしなければいけないことが分かったという感じがして、責任を痛感している。これから大変かなというのはちょっと感じているところです。

でも、これでかなり、こういう手法を使っていくのは進んでいくのではないかということで、期待はしたいと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

おっしゃっているように、実際に運用していくほうが大変な面がたくさんあると思いますし、そこで分かる知見も得られると思うので、先ほど申し上げた

ように、これからが正念場であるとも思っております。

ほかに御意見はよろしいですか。

小野先生、全体を総括していかがでしょうか。

○小野専門参考人 ありがとうございます。

非常にきれいに、ガイダンスとは言わないのですが、考え方としてはまとまったと思います。これからやはり重要なのはこれをいかに使っていくかということだと思ひまして、これは小さな一歩ですけれども、実は大きな一歩を踏み出すというように感じています。今後とも先生方の御協力をいただければと考えています。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

それでは、これからAIとエキスパートの共存に向けて皆さんのこれからも積極的な御発言、御提案をお願いします。

それでは、これで第20回会合の議事は全て終了いたしました。以上をもちまして、第20回「評価技術ワーキンググループ」を閉会いたします。

第21回のワーキンググループは、全然テーマが異なるものでありますが、少し休憩時間を置きまして、15時20分に開始させていただきたいと思ひますので、一息入れていただいて、また15時20分にカメラの前にお集まりください。どうもありがとうございました。