

# 食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

## (第9回) 議事録

1. 日時 平成30年3月30日(金) 10:00~10:46
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) ベンチマークドーズ法の指針作成に向けた議論
  - (2) その他
4. 出席者
  - (専門委員)  
川村座長、広瀬専門委員、赤堀専門委員、岡田専門委員、山田専門委員
  - (専門参考人)  
井上専門参考人、小坂専門参考人、西浦専門参考人
  - (食品安全委員会)  
佐藤委員長、山添委員、吉田委員、山本委員
  - (事務局)  
川島事務局長、小平事務局次長、吉田評価第一課長、吉岡評価第二課長、池田評価情報分析官、橘評価技術企画推進室長、窪崎課長補佐、山原評価専門官、石神技術参与、比留間技術参与
5. 配布資料
  - 資料1 BMD法の実施手順を検討する上で議論すべき論点(案)
  - 資料2 BMD法のフロー(素案)と論点
  - 資料3 ワーキンググループスケジュール(案)(3月30日時点)
  - 参考資料1 「用量-反応関係分析の課題」(評価技術ワーキンググループ(第7回)配布資料)
  - 参考資料2 「ベンチマークドーズ(BMD)法の最近の動向について」(評価技術ワーキンググループ(第7回)配布資料)
  - 参考資料3 「ベンチマークドーズ(BMD)法で使用する数理モデルの意味合い的由来とモデル選択について」(評価技術ワーキンググループ(第8回)配布資料)

参考資料4 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～

6. 議事内容

○川村座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第9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、御出席いただきましてありがとうございます。

机上に配布しました資料の一番上の議事次第を御覧ください。

本日は、5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、井上専門参考人、小坂専門参考人、それから西浦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ございます。

それでは、議事を進めます。本日の議題は「ベンチマークドーズ法の指針作成に向けた議論」です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、公開で行いますのでよろしくお願いたします。事務局より資料確認をお願いいたします。

○窪崎課長補佐 本日の資料確認の前に1点修正をお願いしたいと思います。資料を1枚めくっていただきまして、座席表の日付が平成29年になっております。30年に変更させていただきます。こちらは、ホームページ掲載までには修正させていただきます。

では、本日の資料です。議事次第、座席表、専門委員名簿のほか、

資料1「BMD法の実施手順を検討する上で議論すべき論点（案）」。

資料2「BMD法のフロー（素案）と論点」。

資料3「ワーキンググループスケジュール（案）（3月30日時点）」。

これらは、近日中にホームページに掲載されます。

また、参考資料として、第7回評価技術企画ワーキンググループにおいて川村専門委員・広瀬専門委員に御発表いただきました資料、第8回ワーキンググループにおいて西浦専門参考人に御発表いただきました資料、そして本年度の夏に取りまとめていただきました(Q) SAR、Read acrossの報告書をお配りしております。

配布資料の不足等はありませんでしょうか。過不足等がございましたら、事務局までお申し出いただけたらと思います。

○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。

○窪崎課長補佐 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、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1「BMD法の指針作成に向けた議論」に入りたいと思います。

これまで、本ワーキンググループではベンチマークドーズ法の現状と課題について審議してきました。これまでの審議内容を簡単に振り返りますと、第7回のワーキンググループでは、私と広瀬専門委員からベンチマークドーズ法の現状と課題について情報提供をいたしました。ベンチマークドーズ法を採用するか否かという問題も考えなければいけませんけれども、仮に採用したとしても、例えばモデルの統合というものも含めましてモデルの選択、それからRestrictionの問題、BMRの設定など、実際の取り扱いに向けて合理性とか実現性、それからフィージビリティも含めたさまざまなことを、今後ワーキンググループで検討する必要性が明らかになりました。

第8回ワーキンググループでは、西浦専門参考人から、BMD法に使われている数理モデルそのものの統計学的な背景について御解説いただくとともに、モデルの選択、モデルの平均化、BMRの設定、Restrictionなど、特にBMD法を採用した後に生じる諸課題について西浦先生のお考えを御紹介いただきました。

手順の決定に向けまして、我々として疑問に思っている点、着地点が見出せそうな点もありますし、これからもっと議論を深めなければいけないような問題もあると感じました。

本日は、BMD法の指針策定に向けた議論を進めてまいりますけれども、事務局が資料を準備するに当たりまして、先生方にまとまった時間をいただいて、論点の立て方の相談や論点に対する意見の聞き取りがあったかと思えます。

先生方のお考えも取り入れて資料を作成したとのことですので、まずは事務局から御説明をお願いいたします。

○山原評価専門官 それでは、資料の説明に移りたいと存じます。

お手元の資料1と資料2は、第7回のワーキンググループ、第8回のワーキンググループの資料に基づきまして事務局で検討いたしました案を、先ほど座長から御紹介ございましたとおり、専門委員の先生方に御意見を伺いながら修正・整理したものでございます。論点の立て方と各論点に対するお考え、そして各論点におきまして、議論で決定できそうな事項と情報収集が必要な事項につきましても御意見をいただいております。

資料1につきましては、今後御審議いただきたい論点を個別に整理した資料でございます。

資料2は、資料1で整理した各論点がベンチマークドーズ法のどの段階のものを指しているのか、大まかに整理したものでございます。

本日の進め方でございますが、資料2で全体を俯瞰いただきながら、次に各論点について事務局が整理した情報を御紹介しながら、先生方から御意見をいただきたく存じます。

それでは、資料2を御覧ください。こちらはアクリルアミドの評価でベンチマークド

ズ法を適用したときのフローを参考に、事務局で素案として整理したものでございます。御審議の結果、取りまとめる手順がこのフローに一致するとは限りませんので、お含みおきください。

さて、ベンチマークドーズ法の実施手順を大まかに御説明申し上げますと、どのような試験／研究、エンドポイントを対象に推計するのかの判断を経まして、ベンチマークレスポンスの指定を行います。

次に、生物学的にあり得ない用量反応曲線を避けるための機能でございますRestrictionの取扱いそのものについても考えながら、BMDとBMDLを数理モデルごとに算出いたします。

その後、モデル適合性の評価というステップでデータにフィットしないモデルを棄却いたします。

棄却されなかったモデルを対象に、次の代表モデルの決定というステップで選抜を行いまして、当該試験のBMDLを決定いたします。

以後のステップといたしましては、ほかの試験データ、BMDLなどと比較しながら、当該化学物質のTDIやMOEを求めるという流れになっております。

このベンチマークドーズ法は動物試験にも疫学研究にも使用できますが、動物試験であれ、疫学研究であれ、同様の流れになるようであり、資料1の各論点がそれぞれこのステップに該当するかを右半分に記載しております。

疫学研究につきましては資料1の論点6で詳細を御紹介いたしますが、各ステップに分けて議論する前に検討する事項があると考えておりまして、現時点ではBMRの指定以降を一まとめの論点にしております。

続きまして、資料1を御覧ください。これから各論点の御紹介に参りますが、資料1は情報量が多くございますので、まず、事務局から論点2の終わりまでを御説明いたします。

それでは、1ページを御覧ください。まず、論点1でございますが、食品健康影響評価におけるBMD法の位置づけと指針の必要性について議論を始める前に、ある程度整理すべきではないかという御意見が先生方から多くございましたので、(1)と項目で整理をさしあげております。

上から1つ目、2つ目、3つ目の○の記載内容でございますが、こちらはこの夏に先生方に取りまとめいただきました(Q) SAR、Read acrossの報告書の文章を引用さしあげております。

4つ目の○でございますが、ベンチマークドーズ法の特徴でございます用量反応関係全体を関数化いたしまして、反応の大きさから指標値を判断する方法であること、設定された試験用量ではない値が指標値として得られるといった内容を記載しております。

上から5つ目の○でございますが、ベンチマークドーズ法の特徴でございます単一の試験、あるいは研究から無毒性量を把握する際に生じるサンプリング誤差も加味した指標値も得ることができること、これまでに遺伝毒性発がん物質の毒性評価において活用されてきていること、欧米では一貫性をもってBMD法を運用するためにガイダンスが整備されてい

ることを整理しております。

その次の○でございます。化学物質の無毒性量を把握するに当たりましては、可能な範囲でBMD法を使用することが望ましい。一方で、BMD法には技術的な課題があるのではないかといたした御指摘をいただいております。

今後でございますが、食品安全委員会がより一貫性かつ透明性を確保してBMD法を運用するに当たりましては、BMD法の有する技術的な課題を踏まえまして、指針を作成する必要があるのではないかという記載をしております。

ページをおめくりいただきまして（2）でございます。ベンチマークドーズ法を検討する際の留意点といたしまして、疫学研究、動物試験それぞれに留意点があるのではないかといたした御意見がございまして、以下まとめております。

まず、2ページの2行目でございます。疫学研究につきましては、評価資料としてそもそも活用できるかどうかの吟味が重要ですということが一点。その際に、疫学研究の種類に応じた研究デザインの妥当性を確認すべきではないかという御意見をいただいております。

また、エンドポイントに臨床学的意義があること、用量反応関係が成立していることを確認する必要があるのではないかといたした御意見をいただいております。

8行目からは動物試験でございます。特に文献報告の場合ですと、試験設計を注意してみる必要があるのではないかといたした御意見、また、こちらでも疫学研究と同様の趣旨でございますが、エンドポイントに毒性学的な意義があるかどうか、用量反応関係が成立しているかどうかを確認する必要があると御意見をいただいております。

また、15行目以降でございますが、エンドポイントに用量反応関係が成立をして、イベントが認められた用量が2点以上ある場合に使用してはどうかという御提案をいただいております。

18行目以降、括弧書きでポツを3点ほど事務局から御紹介さしあげておりますが、こちらはEFSAが2009年に公表いたしましたガイダンスにおきまして、こういったケースでBMD法が使われるのではないかといたしたことで、具体例として挙げさせていただいているものがございます。指針として取りまとめる段階までにこういった条件を入れるかどうかも含めまして、御議論が必要かと事務局では考えておるところでございます。

25行目からの米印でございます。この論点1に関しましてですが、広瀬先生の御発表にもございましたとおり、毒性病理学的所見を対象にこの方法を活用する際に、過去の事例を参照する範囲ではございますが、病理所見のグレードの取扱いがさまざまであったというケースも散見されました。今後、より科学的な考え方を整理する必要があるのではないかと今は整理をしております。

ページをおめくりいただきまして、3ページの2行目からでございますが、こちらは論点2といたしまして、動物試験のBMRの指定についてまとめております。

4行目でございます。二値データと連続値データともに、毒性学的に意味のあるBMRを指

定すべきではないかという御意見です。

また、二値データの場合、EFSAやEPAにつきましては、NOAELとBMDL10を比較した検証結果から、BMR10%を既定値として参照することとしておりまして、現時点ではその考えを容認することが現実的ではないかといった御意見です。

また、連続値データにつきまして、EFSAは5%、EPAは対照群の平均値を1SDに換算した値を、それぞれBMRを指定する際の参考値としてガイダンスで示しているようでございますが、連続値データの分布の多様性を考慮すれば、このような画一的な指標を決定することは困難ではないかといった御意見をそれぞれいただいております。

同じページの16行目でございますが、BMRに関しまして、この二値データにつきましては、BMR10%が妥当であるかどうか、NOAELとの比較だけではなく、毒性学的な意義づけについても可能な範囲で検討する必要があるのではないかといたした御意見をいただいております。

資料1、論点2までの説明は以上でございます。

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、論点1と2につきまして、何か御質問とか御意見はございますでしょうか。

最初の論点ですけれども、まず、BMD法を利用するという前提に立った場合、最初に考えることが研究の試験の選択という問題ですけれども、それに先立ちまして最初に今までの経緯をまとめていただいております。NOAEL、LOAEL法というカテゴリーに分けたときのカテゴリー間の統計学的な有意性による閾値の設定という、確率論といいますか、確かさでカテゴリー間の違いを判断していたものから、BMD法というのは反応の大きさで基準をつくるということで、基準値のつくり方としては数理的にかなり異なるものですので、考え方を要するということになりますから、やはり、ここは慎重な議論が必要ですし、今までの経緯や試験的に使われた事例についての検討などもきちんと進める必要があるかと思えます。

それから、疫学研究などではいろいろと難しい独自の問題もありまして、もちろん動物試験と共通の問題も少なからずあるのですけれども、やはり、疫学研究は人間を相手にしたものでありますので、使えれば使いたいけれども、さまざまな限界があつて、完全に同じ土俵に乗せるわけにもいかないの、疫学研究を使う場合の特段の留意点について検討する必要があるということです。もちろん、動物実験においても留意すべき点があるので、これもきちんと吟味する手順を踏まないといけないということになります。

そのほか、BMRをどうするかということで、どこに合理性があるかとか、あるいはいわゆる既定値といいますか、デフォルトの設定が妥当かどうかということも含めて、いろいろ検討する必要がありますし、そこをきちんと説明できる状態に持っていけないといけないと座長としては考えております。

今まで振り返りまして、そのような観点を持ちます。もちろん、まだ答えができる状態でもないと思っておりますけれども、今までの議論の進め方ですとか、あるいはそこで浮かび上

がった問題点につきまして、御意見、御質問がありましたら出していただけますでしょうか。

よろしいですか。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 特に追加することはないのですが、原理原則的なこともさることながら、やはりこれまでどう使われてきたとか、そういったことをもっと整理するなり足りない部分は何らかの方法で補うなりということをやっていたらいいのではないかというコメントです。

○川村座長 今、広瀬専門委員から御指摘がありましたように、これは行政目的でやるものですし、現実至今已でやってきた実績もありますので、過去の事例がどうであったとか、あるいは新たにシミュレーションのようなことを行わなければならないのかというようなこともあるかと思えます。その上で、行政の連続性とか、あるいは国民に与える、あるいは産業界に与える影響の大きさなども考えますと、やはり歴史を踏まえて論理性を十分に確保して進めなければいけないということで、慎重な審議、あるいは未解決のものについては新たな検討、さらにいろいろな調査も含めて情報収集は続けていかなければいけないだろうなと思っています。

よろしいでしょうか。

それでは、その続きにつきまして、事務局のほうからお願いいたします。

○山原評価専門官 続きまして、論点3、論点4、論点5までを御説明申し上げます。

資料1、3ページの23行目を御覧ください。食品安全委員会でこれからモデルの決定方法を検討するに当たりましては、海外の評価機関の間で数理モデルの選択方法が異なる現状がありますもので、まずは数理モデルの決定に係る基本的な原則を確認する必要があるのではないかと御意見をいただいております。

その際に、化学物質とエンドポイントの組み合わせによって、その用量反応相関を説明する数理モデルは、動物試験や疫学研究の結果によらず単一に決定されるのではないかという御意見。

また、用量反応相関を数式化したいエンドポイントに対する「発現機序を数式化した」数理モデルが実際に存在してありましたら、その数理モデルを優先的に用いるべきではないかという御意見を頂戴いたしました。

一方、そのような数理モデルが存在するエンドポイントは非常に限られておりますので、BMDSなどのソフトウェアに収録されております数理モデルの中から選択せざるを得ない現状も踏まえるべきではないかという御意見もいただきました。

また、4ページの2行目になりますが、動物試験や疫学研究で得られたデータにはサンプリングの不確実性が存在しておりますので、別の試験、別の研究で得られた用量反応も参考に、妥当な数理モデルを総合的に判断すべきではないかという御示唆もいただいております。

7行目からは技術的な課題でございますが、数理モデルの決定に係る基本的な原則を踏まえながら、適切なモデルを選択するための考え方を体系的に整理する必要があるのではないかという投げかけです。

また、適切なモデルを選択するための考え方として、海外の評価機関の考え方を参照いたしますと、例えば最も低いBMDLが得られるモデルを選択する方法でありましたり、最も低いAICが得られるモデルを選択する方法でありましたり、モデルの平均化などが採用されているようでございますが、現段階で議論によりこれらから絞り込むことは難しいのではないかと御感触もお寄せいただいております。

続きまして、論点4、18行目でございます。

二値データの場合でございますと、Gamma, Loglogistic, LogProbit, Multistage, Weibullの各モデルにつきましては、生物学的意義づけによりますRestrictionの有無の選択理由を付すことができない限り、Restrictionがonとoffの両方でフィッティングを検討してはどうかという御意見。

また、連続値データの場合ですとPowerモデル、Hillモデルにつきましても、二値データのときと同様、onとoffの両方でフィッティングを検討してはどうかという御意見をいただいております。

27行目からは技術的な課題でございますが、Restrictionの必要性そのものにつきましても、先ほど申し上げた論点3の検討とあわせて整理する必要があるのではないかと御投げかけがございました。

31行目からは別の論点でございます。モデルの適合性の評価でございますが、ある試験から得られた反応量に基づきまして用量反応関係を数式化する際に、生物学的に解釈が難しい結果が得られることがございまして、これらを除外する目安が、この方法の運用上必要ではないかという御意見をいただいております。

除外の考え方そのものでございますが、試験データのサンプリングエラーにも鑑みまして、科学的に明らかに妥当でないもののみを除くことが妥当ではないかという御意見もいただきました。

5ページでございます。こちらの適合性を判断する指標といたしましては、国内外の事例を見ますと、適合度検定p値でありましたり、BMDL/BMD比でありましたり、BMDL/最低用量比でありましたり、AIC、また、グラフの目視といったものが活用されているようでございます。実際はこれらを組み合わせて判断してはどうかという御意見もいただいております。

6行目からが技術的な課題でございますが、これら各指標の組み合わせ方につきましても、論点3の検討とあわせて整理する必要があるのではないかと御意見です。

また、8行目からでございます。各指標の基準、例えばでございますが、BMDL/BMD比が0.1倍以上というようなカットオフを設ける際にも、その数字の妥当性を検証する必要があるのではないかと御意見もいただいております。

論点5までの説明は以上でございます。

○川村座長 ただいま、事務局から論点3、4、5まで説明がありましたけれども、この部分につきましては、委員の先生方、御意見とか御質問とかございますでしょうか。

モデルというのは観念の産物なので、何となく空気をつかむようなところがないではないのですけれども、我々が行う実験とか、あるいは疫学調査というものは、あくまでもサンプルであって、サンプルの観察結果から真実を推しはかるという作業になります。そのときに、サンプルというのはランダムに母集団から選ばれてくるというたてつけなのですけれども、なかなか実際、ランダムといってもきれいなランダムになっているとは限らず、特に標本数が少ないものもありますので、そうすると偶然の偏り、ここではサンプリングエラーと書かれておりますけれども、しかし、どのくらい偏っているかは実はわからないわけですね。だから、そういうことを確率論的に頭の中で設定して、では本当の姿は何だろうということモデルというものを構築するわけです。

その中で、幾つかのモデルが用意されているわけですが、しかし真の姿は見えない。見えない中で真の姿を探らなければいけないというなかなか難しい作業をしなければいけないので、このあたりは西浦専門参考人を中心に、いろいろな角度から主に論理の問題、それから実際に当てはめてどうかというような過去の経験に基づいて御説明をしていただいて、委員の先生方に投げかけているところでございます。

そういう経緯で悩ましいところが幾つかありますけれども、モデルを決めないといけないということ、それから、そのモデルに基づきまして、どういう指標を用いるか、どういう指標を計算しなければいけないかということ、それから、そのモデルがどのくらい真実をあらわしているか、あるいはモデルのパフォーマンスはどの程度かということの評価する指標がありますので、そういったAICのような指標とか、目で見るというかなりイントゥイションに基づく確認もありますけれども、そういった妥当性の確認といったことも必要になってくるかと思えます。

論点3、4、5につきまして、御意見とかそのほか御質問ございませんでしょうか。

どうぞ。

○広瀬専門委員 これも特に論点をふやすという意味ではないのですけれども、ここに書いてあるそれぞれのやり方というのは、EFSAなりのガイダンスとか、EPAのガイダンスをある意味そのまま準用してきた結果の疑問点ということになると思うので、そのガイダンスがどうできたかというのをもさることながら、あるいはEFSAとかEPAのやり方をある意味比較するなり検証するなりといったことをやってみないと疑問は疑問で終わってしまうので、この辺は直近の課題かなとちょっと思えます。

○川村座長 今、広瀬専門委員から御指摘がありました点は非常にごもつともで、最初に観念の産物と言いましたけれども、それが実際にどう適用できるか、どんな問題点が起きてくるかというのは理論的な検討だけではわかりませんし、実際の実験というのはいろいろな条件下、いろいろな設定で行われますので、なかなかその論理どおり行くかどうか

かりませんので、今までの過去の検討事例ですとか、ここにおいてもシミュレーションと  
いったようなことを行って、実際使うとすればどんなことに気をつけないといけないか、  
その前にどんな問題点が生じ得るのかということ、できるだけ実例ベース、あるいはシ  
ミュレーションとして確認することが必要であろうと思います。ですので、まだその論理  
だけで書き切ってしまうのは難しいですし、EFSAやEPAの経験は十分に踏まえた上で、実際  
にどういった問題が起きるかというのは、ちょっと確認する手順は必要だろうと思います。

ほかに御意見とか御質問はございませんでしょうか。

それでは、事務局はまた続きをお願いします。

○山原評価専門官 最後に論点6、5ページの14行目からでございます。

こちらは、先ほどの論点1と一部重複するところはございますが、疫学研究につきまし  
ては、そもそも評価資料として活用できるかどうかの吟味が重要であるという御意見。

そしてその際に、16行目以降でございます、特に対象集団やばく露状況の把握、エンド  
ポイントの意義、交絡、複数の研究の統合についてよく吟味すべきではないかという御意  
見も頂戴いたしました。

また、20行目からでございますが、これから手順を検討するに当たりましては、個別デ  
ータの入手可能性も重要な要素ではないかというお投げかけもございました。

以下【事務局より】ボックスでございますが、こちらは平成22年度から24年度にかけま  
して食品健康影響評価技術研究で、過去の適用事例として以下の3点の方法が整理されて  
おります。

1つ目が、EFSAが2009年にガイダンスで決めた方法でございます。全データに合致した  
量-反応曲線を選択いたしまして、ばく露0の健康影響指標の反応量が5%ないし10%変  
化するときのばく露量をBMDとする方法のようでございます。

ページをおめくりいただきまして、また【事務局より】ボックスの中でございますが、  
もう一つ目の方法といたしましてはHybrid法というものがあるようでございます。非ばく  
露集団におきまして設定された異常率P0に対して、ばく露集団における $\alpha$ %の異常増加を  
もたらすばく露濃度をBMDとする方法でございます。

3点目がクラス分け法でございます。こちらは有症率と相関するばく露指標値をランク  
分けして、そのランクの中央値や平均値を代表値としたグループと有症率についてBMDを計  
算する方法のようでございます。

これら過去の適用事例を整理することでも、論点6の(1)の情報、さらに議論が深め  
られるのではないかと事務局では考えているところでございます。

6ページの3行目からでございますが、技術的な課題といたしまして、BMD法の課題を解  
決するための方法論についてさらに検討する必要があるのではないかと。具体的には、交絡  
を調整してもBMD法の使用に影響しないような方法論を検証する必要があると御意見を  
いただいております。

また、6ページの8行目からでございますが、疫学研究におけるBMRの指定でございます。

BMRは本来、対象者の種類やNOAEL/LOAELとの一致ではなく、社会的に許容できるリスクの増加の上限によって決められるべきものではないかという基本的な考え方の御意見をいただきました。

また、10行目以降、こちらはかぎ括弧つきでございますが、例えば「がんのような重大疾病の発症割合では厳しく、非致命的な疾患ではそれほど厳しくなく、IQなどの検査値は代理指標値であることから、疾患あるいは健康度とのつながりが明確なものに限定し、臨床的に意味のある最小の差に従うべき」としてはどうかと、こちらは2013年に御審議いただきましたヒ素の評価書における記載をそのまま持ってきているものでございます。

論点6の説明は以上でございます。

○川村座長 ありがとうございます。

今、事務局から御説明のありました論点6、あるいはその前のことを含めてでも結構ですけれども、御意見、御質問はございませんでしょうか。

ヒトを対象とした疫学研究は、もちろん生身のヒトのデータですので、非常に貴重ですけれども、こういった食品の安全、有害物質へのばく露ということを考えますと、アクシデンタルに起きた一種の公害のような事件とか、あるいは事故というアクシデンタルなもの、それから日常生活で調査された通常のコホート研究などがあります。そういったものの中で、対象集団がどのように設定されているかとか、ばく露がきちんと客観的に把握できているだろうかとか、エンドポイントもどのように評価しているだろうか、あるいはどんな種類のエンドポイントを使っているかといったようなこと、それから人間というのは人それぞれですので、さまざまな交絡があるというようなことが現実問題としてありますので、疫学研究には独自の問題があります。このあたりをどういうルールづけをしていくかということで、動物実験以上に多様性があり、標本の数も本当に数十ぐらいから何十万というオーダーまでいろいろありますし、難しい点、標準化されていないことが非常に多いという問題があります。

さらに、ヒトを対象とした場合は、エンドポイントがイチゼロであらわされる事象のほかに、検査値のような連続量であらわされるものもあつたりしますので、それをどう評価するかということがあります。特に検査値が臨床的に、あるいは毒性学的にどういう意味を持つのかということが非常に重要でありまして、単に検査値が動くというだけではなくて、実際の人間の日々の生活にどういう影響をもたらすかという、なかなか難しい課題を考えないといけないということもあろうかと思えます。

そういうことで、疫学研究を使うに当たっても幾つか問題点がありまして、これも恐らく広瀬先生に言われる前に言ってしまいますけれども、そういう過去の事例、幾つかの経験は既にありまして、もちろん答えを出したこともあるので、そういったこととか、それからやはり想定し得る問題点について確認をするという作業は必要だろうと思えます。

ということですが、これにつきまして追加の御意見、あるいは何か疑問点はございませんでしょうか。

お願いします。

○佐藤委員長 1点いいですか。7ページの2行目に書いてある「臨床的に意味のある最小の差 (minimal clinical important difference) に従うべき」という、これはどういう意味になるのですか。

○川村座長 多分、最初のプレゼンのときに、私の提示の中でこの言葉を使ってしゃべっているのですけれども、これは検査値が多いと思うのですが、例えばβ2ミクログロブリンがどれだけ変化したということになると、それは一体、腎機能の低下に対してどういう意味を持つのかというようなことを、実はMCIDという臨床的意味の最小の差というのは疫学の世界でもかなり大きな議論を巻き起こしかねないものなのです。

そこで難しいのは、個人における数値の変化と、集団における数値の変化というのはかなり意味合いが異なってきて、例えば血圧を例にとると、血圧が2ミリ低下したというのは個人的にはほとんど意味がない数値なのですが、日本全体の平均値が2ミリ下がりましたというと脳卒中が万単位で変わってくる数字になりますので、集団の値としては2ミリの低下は意味があるということになります。

ですので、個人の変化と集団の変化というのはどういう意味があるかというものを見ないといけなくて、単に数値だけだと難しいので、そこで例えばHybrid法に出てくるように、例えば2ミリの変化だと一体、何人が余計に犠牲になるのか、何人が救われるのかとかという二値に分けた議論に持ち込むとか、あるいは1人のヒトでも長期的な影響、例えば2ミリの血圧の低下でも一生を通せば変わってくるということなのか、そういったインターパーソンとイントラパーソンの意味づけというものをよく考えないと、数値だけで簡単にカットオフがつかれるものでもないと思っております、その議論をしっかりとしましうという投げかけだと思います。

○佐藤委員長 そういうことならばいいのですけれども、個人的にあるいは臨床的に意味のない数値が、社会あるいはポピュレーションを全体としたときに意味がないととられないようにしていかないといけないなど。特に今おっしゃった血圧とか、あるいはIQなどもそうだと思うのですけれども、個人のレベルでの話と集団のレベルでの話は全然違うというのは先生のおっしゃるとおりで、そこのところを上手に書いていただきたいと思うのと、あと多分、この話はベンチマークレスポンスにも反映してくる話だろうと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

表現の仕方もありまして、ちょっと私の説明が未熟だったかもしれませんが、やはり我々が基準値を決めるときには説明責任を伴いますので、これでどういう影響が日本の国民にあるのかということが十分説明できるだけの材料を持って数値を決めていく必要がある。必ずしも個人の中で閉じ込めてしまうという意味ではないので、もう少し表現を工夫したいと思います。

ありがとうございます。

そのほかはよろしいでしょうか

そうしますと、今、問題点を再確認いたしました。指針をこれからつくっていきますけれども、その指針をつくるためにはいろいろな追加の情報といいますか、実際にやってみたときの感触をやはり知る必要がある。その論理の正当性もさることながら、実際にやってみると思わぬ落とし穴があるというようなことも起こり得るので、やはり議論の要所要所で新たな追加の知見が欲しいというところがあるかと思えます。

これにつきまして、研究なり調査なりを行っていくという方向性については専門委員の先生方もおおむね一致しているのではないかと思いますけれども、具体的にどのように進めていくかにつきまして、事務局から説明していただけますか。

○窪崎課長補佐 食品安全委員会では、科学を基本とする食品健康影響評価の推進のため、委託研究を実施しています。2月27日に開催されました第686回食品安全委員会における審議の結果、平成30年度の新規課題として、ベンチマークドーズ手法の適用条件について研究していただくことが決まっております。こちらの研究課題と連携することで、科学的知見を収集することができるものと考えております。

○川村座長 ありがとうございます。

ちょうどといいますか、足並みをそろえて研究が進められる体制になっているようですので、そちらの成果を踏まえて指針づくりに本格的に入っていきたいと思えます。

ほかに御質問とか御意見はよろしいですか。

では、本日のまとめに入りたいと思えます。

指針をつくるために先生方といろいろ議論を重ねてまいりました。論理的に決定できることもありますし、やはりある程度の追加の研究をやって得られる点もありそうです。

したがって、指針をつくっていくという作業は、これらに関する科学的な知見がある程度そろった段階で始めるべきではないかと思っておりますが、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。

当分の間は、指針の作成に向けた課題の洗い出しを、今までもしておりますし、さらにそれを整理して報告書としてまとめること、やはりここはワーキンググループとしての一つの課題ですので、きちんとした形で透明性を保つ意味でも報告書としてまとめること、それから、研究班がスタートするということですので、研究班と連携しながら双方向にやりとりして、科学的な知見を集積していくことになるかと思えます。そういった方向性でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほか、何か御質問とかよろしいですか。

それでは、大体今までの積み上げで方向性がおのずと固まってきたと思えますので、事務局のほうで今、まとめ切れていないところもさらに進めて資料を整えていただき、BMD法の指針策定に向けて報告書という形で取りまとめる作業を進めていただきたいと思います。事務局には、特に専門の先生方と必要な打合せをしていただいて、表現とか論理のあらわし方も含めて科学性を保てる報告書をつくっていただきたいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

○窪崎課長補佐 承知いたしました。いただきました御意見に基づきまして準備を進めていきたいと思えます。

○川村座長 それでは、今までのまとめ、これからの方向性を出しましたので、こういった方向で進めてまいりますけれども、全体を通じて特段の御指摘や補足意見などございましたらお出しいただければと思えますが、よろしいでしょうか。

事務局、ほかに何かありますか。

○窪崎課長補佐 次回の議事及びお集まりいただく日時につきましては、決まり次第お知らせいたします。

○川村座長 それでは、きょうの議事につきましては終了いたしました。

これをもちまして、第9回の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。