

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第27回) 議事録

1. 日時 令和5年1月16日(月) 10:00～11:37

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) 疫学研究で得られた用量反応データへのベンチマークドーズ法の適用について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

川村座長、赤堀専門委員、猪飼専門委員、澤田専門委員、寒水専門委員、
祖父江専門委員、西浦専門委員、松本専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

広瀬専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員、川西委員、脇委員

(事務局)

鍬柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、前間評価第二課長、寺谷評価調整
官、井上評価情報分析官、爲廣課長補佐、今木評価専門官

5. 配布資料

- 資料1 第25回評価技術企画ワーキンググループでのご議論を踏まえた疫学研究データにおけるBMR設定に関する記載案
- 資料2-1 疫学研究データを用いた用量反応モデリングと結果の評価、ならびに結果の文書化、及び指針の見直しに関する記載案
- 資料2-2 「資料2-1」に関する専門委員、及び専門参考人のコメント
- 参考資料1 食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針「疫学研究で得られた用量反応データへの適用」の構成イメージと進め方
- 参考資料2 食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針「動物試験で得られた用量反応データへの適用」(2019年10月食品安全委員会)

決定)

参考資料 3 新たな時代に対応した評価技術の検討～BMD法の更なる活用に向けて～
(2018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 4 Environmental Health Criteria 239 (EHC 239) PRINCIPLES FOR MODELLING
DOSE-RESPONSE FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS

参考資料 5 Environmental Health Criteria 240 (EHC 240) PRINCIPLES AND METHODS
FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS IN FOOD chapter5 Dose Response
Assessment and Derivation of Health Based Guidance Values

参考資料 6 Guidance on the use of the Benchmark Dose approach in risk
assessment (EFSA)

6. 議事内容

○今木評価専門官 それでは、定刻となりましたので、第27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。

本ワーキンググループは、原則として公開となっておりますが、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、新型コロナウイルス感染症蔓延防止のため、ウェブ会議形式で行います。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、本会合の様子を食品安全委員会のYouTubeチャンネルにて動画配信を行っております。通信環境等から議事進行等に支障が生じる場合もあろうかと存じますが、何とぞ御理解のほど、よろしくお願い申し上げます。

それでは、以降の進行は川村座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○川村座長 皆様、おはようございます。座長の川村です。

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、専門参考人として広瀬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あります。

それではまず、議事に入る前に、事務局から連絡事項があるとのことですので、よろしく願いいたします。

○今木評価専門官 事務局でございます。

本年1月に食品安全委員会の改選がございましたので、御報告いたします。

山本委員につきましては、本年1月6日で3年間の任期が満了しまして、1月7日付で委員に再任されたところでございます。

また、1月10日の食品安全委員会におきまして、委員長に山本委員、委員長代理に浅野委員、川西委員、脇委員が選出されております。

委員長の山本より御挨拶申し上げます。

○山本委員長 皆様、おはようございます。1月7日付で委員長に再任されました、山本茂貴です。引き続きよろしくお願いいたします。

開会に当たり、一言御挨拶させていただきます。

食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的知見に基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げており、より科学的に妥当性の高い食品健康評価の実現に向けて取り組んでおります。

本ワーキンググループでは、食品安全に関するリスク評価を取り巻く状況の変化を踏まえ、今後積極的な活用が見込まれるベンチマークドーズ法やベイズ統計学の活用について御審議いただいておりますが、現状及び課題の整理や活用の方向性に加えて、分かりやすく発信し、理解を広めることも重要であると考えております。

専門委員の皆様方におかれましては、それぞれ御専門の分野の科学的知見や経験を積極的にワーキンググループでの審議に御参画いただきますようお願い申し上げ、私からの挨拶とさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

○今木評価専門官 ありがとうございます。

続きまして、いつものお願いではございますが、本会合はウェブ会議形式で行いますので、御発言等に当たってお願いしたい事項が3点ございます。

1つ目、発言者の音質向上のため、発言しないときはマイクをオフにさせていただくようお願いいたします。

2つ目、御発言いただく際は、赤い挙手カードを御提示いただくか、ウェブ会議画面上の挙手ボタンを押していただくようお願いいたします。発言の際には、冒頭にお名前を発言いただいた上でお願いいたします。発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフとしてください。また、座長より全員の先生に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただくようお願いいたします。先生方のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにしておいていただければと存じます。

3つ目、音声接続不良など通信環境に問題がある場合は、カメラをオフにすることや再入室により改善する場合もございます。マイクが使えない場合は、ウェブ会議システムのメッセージ機能によりお知らせください。全く入室できなくなってしまった場合は、事務局までお電話いただきますようお願いいたします。

以上、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

○川村座長 ありがとうございます。

それでは、本日の議題は「疫学研究で得られた用量反応データへのベンチマークドーズ法の適用について」です。

事務局から資料確認をお願いいたします。

○今木評価専門官 それでは、次に、本日配付しております資料の確認をさせていただきます。

本日の資料でございますが、議事次第、専門委員名簿のほか、資料 1、資料 2－1、資料 2－2 の資料 3 点と、参考資料 1 から 6 までの 6 点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ください。

以上でございます。

○川村座長 ありがとうございます。

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。

○爲廣課長補佐 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御報告いたします。本日の議事について、専門委員の先生から御提出いただいた確認書を確認いたしましたところ、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でした。

以上でございます。

○川村座長 先生方、御提出いただいた確認書について特に相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事に移りたいと思います。

まず、「疫学研究で得られた用量反応データへのベンチマークドーズ法の適用について」について、事務局から説明をお願いいたします。

○爲廣課長補佐 では、まずお手元に参考資料 1 「『BMD疫学指針』の構成のイメージと進め方」を御用意ください。

こちらは、現在審議いただいている該当部分と今後の進め方につきまして、全体像をイメージしやすいように参考資料として事務局の考え方をまとめたものになります。

第25回での審議でもございましたように、BMD疫学指針を策定するに当たり、基本的に動物指針の構成を倣うのであれば、これまでに各先生方に相談させていただきました内容も踏まえると、このような感じになるのかと考えております。

細目の記述につきましては、踏襲するところと変更するところの考え方の違いが明確になるよう進めていくイメージかと想定しており、動物指針の章、節ごとに疫学指針の策定において変更が必要だと想定される部分を記しました。

まず、第2章の「定義」ですが、疫学に関する用語について、こちらの用語説明で追記することになると想定しております。

次に、第3章では、第1節の「BMD法を適用する用量反応データの収集・選択」は、疫学研究の特性に合わせて記述を変更することになると想定しております。特にデータの収集、BMD法の適用、データ処理に関する部分で、こちらは食品安全委員会 で現在進めている調査事業の結果を踏まえ、4月以降に議論を開始する予定としております。

2節の「BMRの設定」については、第24回及び第25回ワーキンググループで議論いただいた内容になります。現行案については、後ほど資料 1 として説明させていただきます。

3 節の「用量反応モデリングの結果の評価及びPODの決定」に関しましては、疫学研究の特質に合わせて記述を変更することを想定しており、4 節の「結果の文書化」並びに第4章の「指針の見直し」に関する記載を含め、今回のワーキンググループで議論いただく予定です。

以上が参考資料1の説明となります。

先生方の意見等をいただきたく思いますので、こちらで一旦説明を終了いたします。

○川村座長　ありがとうございました。

ただいま事務局から説明がありました今後の進め方といいますか、全体の構成のイメージにつきまして、何かコメントとか御意見はございますでしょうか。あるいは御質問でも結構です。よろしくお願いします。

祖父江先生、どうぞ。

○祖父江専門委員　きちんと反応できてなくて本当に申し訳ないのですが、BMD疫学指針の今回の文章に関して、海外での同様のポジションペーパーみたいなものはあるのですか。今回、参考資料として4、5、6というのをいただいているのですけれども、そういう趣旨のドキュメントではないような気がするのですが、これは世界で初めてやるような指針づくりなのですか。

○川村座長　どうでしょうか。基本的にはEFSAなどで十分いろいろ議論されてきたと認識はしていますけれども、事務局、何か追加するコメントはありますか。

○爲廣課長補佐　事務局でございます。

こちらにつきましては、EFSA、EPA等では指針の中に疫学研究に関する事、特にEFSAのほうに関しましては、疫学研究に関するBMD法の適用については新たに指針を策定するというようなことを記載してございます。なので、初めてするというようなことになりましたが、用量反応データの適用といった面では、環境等のガイダンス等で若干記載されていることもございますので、完全に新規というわけではございませんが、特にBMD法の適用といった場面では新しいと考えております。

以上です。

○川村座長　祖父江先生、いかがでしょうか。

○祖父江専門委員　参考資料4、5、6の中で、同じようなポジションの記載というのはないですね。向こうでも新しく作りますということをEFSAでも言っている感じの段階なのですか。

○事務局　御認識でお間違いないと思います。

○祖父江専門委員　分かりました。

○川村座長　ありがとうございます。基盤になる考え方自体は画期的というわけではなくて、折々に言及されているのですが、こういうまとめ方をするというのはユニークさはあるかもしれません。けれども、今までのこういう行政的なサイエンスにおける蓄積の経験はいろいろなところであるかと思いますので、そういうものを集約しながら文書として

独立したものを作ることになります。

ほかに御質問とか御意見はございますでしょうか。

それでは、先ほど事務局から提示がありましたように、全体の構成としては動物指針が先に完成しましたので、あまり行政文書としては多様になり過ぎてはいけないので、動物指針で使えるところはそこを使いながら、疫学研究に特異的な部分を中心に記述を改めるということで、全体を構成してまいりたいと思いますけれども、そういう考え方でよろしいでしょうか。

特に異論のある方、どうぞ。異論というか御提案のある方、どうぞ。積極的に御発言いただけますでしょうか。

どうぞ。

○祖父江専門委員　あまりきちんと整理されていないのですが、動物指針で基本的なポリシーは、動物実験の場合、すぐれた研究を選んで、それに対してBMD法を当てはめて、PODを決めていくというような流れだと理解しているのですが、疫学研究の場合はすぐれた研究を1つやるということはなかなか難しく、必ず複数のデータ、複数の研究結果で判断していく。そこのところは十分根本的に違うような気がするのですが、そこをどこのチャプターで盛り込むのか。だから、動物実験というのは再現性がある、1つのデータを重視して決めていく。ただ、NOAELなどは一番低い値を取りますとか、複数の結果から判断しているようなところもあるので、疫学と同様の部分もあるのですが、1つのデータのみというのが疫学と動物実験では違う。そこのところをどうチャプターの中に組み込んでいくのかというのがちょっと気になるところです。

以上です。

○川村座長　ありがとうございました。

かなり本質に関わる問題ですので、これにつきまして、座長の考え方を先に言ってしまっただけかもしれないのだけれども、今までの議論を整理すると、動物実験では割とアウトカムというかエンドポイントに対して1つの実験があるというようなことが多くて、1つのエンドポイントに対していろいろなデータが出ているということは、追試などで確認する場合はあるけれども、一対一の対応になる傾向があったと思います。それに対して、疫学研究はそもそもエンドポイントを非常に多様にする場合が多いですし、それから、いろいろな疫学研究においていろいろな分析を試みる。だから、逆に方法論がまちまちであったりしますので、そういう意味では、疫学研究の特質として、データの同質というところ自体が既にいろいろ多様性があると思うのです。そこのところは、この後述べるBMD法を適用する用量反応データの収集とか選択とかというところで様々な疫学研究、コホート研究であったり、症例対象研究であったり、あるいはメインコホートとリファレンスコホートの対比であったり、いろいろ出てくるとは思いますけれども、その中でそれぞれの研究の特質を吟味して、用量反応関係を導くのに適切な研究を選択するというのが多分第3の1の辺りで登場することになると思います。

ただ、先生がおっしゃったように、研究の持つ特質といいますか多様性といったものは非常に重要なので、第3の1のところできちんと既に記述はしておりますけれども、そのところで必要があれば言葉を少し補うなどして、疫学研究の現実に対応できるようにはしておきたいと思っております。

何か先生のほうから特にこういう言葉が要りますよとか、ここは補充してくださいねという御提案をいただけたらありがたいのですが。

○祖父江専門委員 そのこのところ、きちんと対応できていないので申し訳ないです。個別のところでまた考えます。

○川村座長 ありがとうございます。

先生のおっしゃったことは非常に大事だと思いますので、ずっと頭に置いておきながら今後の議論を進めていきたいと思いますが、基本的には今のようなというか、事務局で用意していただいた参考資料の1のような全体構成で進めさせてもらって、特に必要であれば注記あるいは補足の説明などを入れていきたいと思いますが、そういう流れで取りあえず進めさせていただいてよろしいでしょうか。よろしければ、何らかのリアクションといいますか、丸でもカードでも結構ですが、お示しいただけると助かります。

ありがとうございます。全体として御賛同いただいたと思いますので、この参考資料1のイメージといいますか、全体の構成に沿って進めていきたいと思います。

もちろん随時必要なところは詳しく議論しまして、これのみしか許容しないということではありませんので、率直な御意見は引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、次の説明を事務局からお願いいたします。

○爲廣課長補佐 それでは、資料1をお手元に御用意ください。

こちらはBMD疫学指針のうち、BMRの設定に関する記載について、第25回ワーキンググループで御議論いただいた先生方の意見を踏まえて、座長と相談の上、記載を修正したもので、御報告いたします。

今回から、動物指針と比較しやすいように、資料の右側に参考としてBMD動物指針の記載を載せております。

前回審議いただいた資料から変更となっている部分については、まず1ページ目、第3章2節の「BMRの設定」に関する説明部分で、1文目について分かりやすくなるよう、記載を「疫学研究で得られたデータにBMD法を適用する場合、毒性学上又は臨床上若しくは公衆衛生上の観点から、専門家の関与の下でBMRを設定する」と、目的語が明確になるよう文の構成を変更いたしました。

続きまして、2ページ目の(1)二値データに関する記載部分でございますが、第25回ワーキンググループでの御意見を踏まえて、分かりやすくなるように、「食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針〔動物試験で得られた用量反応データへの適用〕では、二値データにおけるBMRの設定について、『BMRとして過剰リスク10%を用いたBMD関連指標は基本的に算出する』とされている。一方、疫学指針は、研究対象や

研究デザイン等が多様であるため、疫学研究で得られた二値データにBMD法を適用する場合には、データセット及び健康影響等ごとに専門家の関与の下でBMRを設定する」と、全体的に丁寧な表現に修正しております。

(2) 連続値データに関する記載部分につきましては、第25回ワーキンググループでの御意見を踏まえて、①の部分は、本修正案の後ろに続いていた「公衆衛生上の違いを考慮する」という一文について、誤解を生じないように削除等を行いました。

②は、疫学研究の特質に合わせて用語等を修正しております。

また、③につきましては、段落番号が優先順位でないと分かるように、文頭に「①②の他」と付け加えております。

簡単ですが、以上が前回案からの変更部分の説明でございます。説明を一旦終了いたします。

○川村座長 ただいまの事務局の説明にありましたように、疫学研究を強く意識して表現の一部を修正しております。特に臨床上とか公衆衛生上という言葉を使いましたり、あるいは連続値のデータなどはバックグラウンドの反応量のばらつきで踏まえてというようなことで、少し文言を修正して、誤解を生じないようにしたりしております。

この辺りにつきまして、特に分かりにくいとか、表現を改めるべきというところはございますでしょうか。

それでは、これは今までの皆さんの御意見を十分に酌み取りまして、事務局と私のほうで検討したものですので、一応分かりやすい、分かりやすいと言ってもなかなか難しいところもありますが、しかも、どうしてもこれは結果的にはこの専門家の関与の下で決める、つまり、一律に決めきれないというある意味苦渋の色が出た文書になってしまっておりますけれども、先ほどの祖父江先生の御指摘もありましたように、それだけ疫学研究は多様性があり、様々なデータの処理をする際に様々な困難もあろうかと思っておりますので、どうしてもその都度専門家の意見を丁寧に聞きながら、適切な導出方法を考えるということになりまして、これ一本という決め方ではございませんけれども、なぜそういうことになるのかということが大体分かるように文字を並べたつもりです。

何か御質問とか御意見とか。

西浦先生、お願いいたします。

○西浦専門委員 2 ページ目のBMRの話について、書き方のコメントをしたいと思います

今、川村先生も御説明いただいたとおりで、動物実験のデータだったら、デフォルトとははっきり言われていないにしても、超過リスク10%というのがコンベンションで使われているというニュアンスのことがきれいに書かれていて、それを必ず計算しましょうねと書かれているのです。これはリスク評価の基本に沿っていると思います。

一方で、今の二値データの文章の最後のところがやはり難しいのですけれども、データセットとか評価の対象内容ごとに専門家の関与で変えていくと読めるような中身になっていて、それはこういう閾値設定をしているような評価の中にはあまりそぐわない可能性が

高いということを危惧します。こういう評価は、例えば今、委員で来てくれている寒水先生とかとも先だってこういう話はよく議論をするのですけれども、リスク評価で必ず閾値があったらそれを使ってという話はこういう評価の中では原則だと思うのです。一回一回ゴールポストが動いていいという書き方をすると、それはそれでまた誤解を生んでしまうので、その旨自体を書いてはどうかと僕自身は思います。

だから、どういうことかということ、2 ページ目の左段の二値データのところで、「一方」以降が大事なのだと思うのですけれども、「一方、疫学研究は、研究対象や研究デザインが多様であるため、」の後に、固定された過剰リスクというものは、デフォルト値というのが決まっていないという事実をしっかりと記載する。現状では決まっていない。そのため、必要に応じて、次の行以降を書くというようなことがいいのだと思います。今のままだと、いつもゴールポストが動きますと読めてしまうところを修正したほうがいいなと思いました。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

要するに、苦しいところの表現をどうするかということですが、確かに決めきれないという理由をきちんと説明しておかないといけないというのはそのとおりだと思いますので、先ほど御提案のあったとおり、研究対象や研究デザイン等が多様であるため、固定された閾値という言い方は変ですけれども、PODを導出するためのポイントというのが決められない。そのため、データセットや健康影響ごとに決めますという一句を挿入するという先生の表現に近い形でまとめさせていただいてもよろしいですか。固定されたBMR値を事前に設定することが困難であるというような、どうですか。

具体的にはアウトカム次第といいますか、非常にクリティカルなものと、それから、一つの検査値、病理的なものであったりしますけれども、そういった二値で表されるもので、シリアス度といいますか、そういうものが変わってきたり、それから、そもそももっと前に戻るのですけれども、ばく露量を例えば生涯ばく露で取っているか、それともピンポイントのばく露量（現在量）で取っているかとかいろいろあって、そういう意味では研究デザイン等も対応でありますので、固定されたBMRというのを取りにくい。つまり、どこまで上がったら、頻度が増えたら問題視するのかということなのですが、一番大きいのはやはりエンドポイント次第だとは思いますが、そういうのが疫学研究は特に多様で、動物試験でももちろんいろいろ多様性はあるのですけれども、しかし、ある程度基本形が決まっている中で、疫学研究というのは本当にエンドポイント、アウトカムが多様であるという中で、固定した値を設定するのは困難である。そのためにデータセットの特質とか健康影響の種類や尺度によって異なってくるということになろうかと思うのです。

そこは、今、雑然と申し上げてしまったのですが、そのような趣旨の表現でまとめさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

西浦先生以外の先生方から何か御意見は。

(赤堀専門委員から同意の意思表示があった。)

では、そちらで、最終的な文章は今の趣旨に沿って事務局と一緒に作らせていただきますので、よろしくお願いいたします。

そのほかの文言につきまして、御意見はございますでしょうか。

それでは、今の修正点を含めまして、一応この段階で資料1の修正を加えたものをベースとして、次に進めたいと思います。

それでは、事務局から次の説明をお願いできますでしょうか。

○爲廣課長補佐 事務局でございます。

それでは、次に資料2-1と資料2-2をお手元に御用意ください。

資料2-1はBMD疫学指針の用量反応モデルの結果の評価及びPODの決定に関する記載部分、そして、結果の文書化と指針の見直しに関する記載部分の指針案となります。

こちらの資料も、資料1と同様に動物指針の内容と対照表としております。

まず、本日御議論いただく記載案につきましては、論点1のボックス前に記載してございます、基本的に動物指針を踏襲することによりかということについて、事前に専門委員や専門参考人の皆様に御意見を頂戴しております。

資料2-2が事前にいただいたコメントをまとめた資料となりますので、御覧ください。

1ページ目の表にございますように、赤堀専門委員、寒水専門委員、竹内専門委員、松本専門、山田専門委員、広瀬専門参考人から、基本的に踏襲することによりかという意見をいただいております。

追加コメントとして、山田専門委員から、疫学データと動物データの違いにより、BMD分析に追加の作業が必要となるのなら、それは明確にしたほうがよいと思います。前段として、モデリングの観点から、疫学データの特徴についてまとめられていると、BMD動物指針をベースにBMD疫学指針を策定していく際に有効ではないかと思ひますと御意見をいただいております。

疫学研究データを用いたBMD分析作業において、動物試験データを用いた場合に比べて追加の考慮が必要な部分につきましては、段階ごとに明確に記せるよう今回のワーキンググループで記載を検討していただく予定としておりますが、お考えや御意見等をいただけますと幸いにございます。

こちらで一旦説明を終了いたします。

○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いて、まず山田先生、何かこの点について特に御要望というか御提案がございましたらお願いいたします。

○山田専門委員 ありがとうございます。

事前のコメントということで出ささせていただいたのですけれども、事務局より疫学研究データを用いた場合と動物試験データを用いた場合の作業に違いがあればそれを明確にしながらか進めていくとお話いただいたので、今の段階でこれ以上追加の要望等はございま

せん。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

そのほか、御意見はございますか。

先ほどのBMRの設定のところもそうですけれども、やはり疫学研究が動物実験と違うときはその理由についてきちんと明記すべきものだと思いますので、先ほど、長い言葉では書けないでしょうけれども、コンパクトに疫学研究の特質を整理して、こうだからこうなりますという考え方がきちんと分かるような記述にしておきたいとは思っております。

ほかに御意見はございますでしょうか。

それでは、ここまでの議論を含めまして、資料２－１のようにまとめていきたいと思いますが、今、一旦ここで収めますということだったのですが、事務局から特に補足の説明はよろしいですか。

○爲廣課長補佐 本日御議論いただく部分が踏襲することによいということでしたら、このまま次に進めたいと思いますが、そちらでよろしいでしょうか。

○川村座長 それでは、基本的に動物指針の構成なり記述のスタイルを踏襲しながら進めてまいりたいと思いますが、よろしければ丸印か何かサインを送っていただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、同意をしていただいたということで、次に進めたいと思います。基本的には動物指針を踏まえてというか、これを踏襲しながら書くということになります。

それでは、具体的なところに入っていきますので、事務局にもう一度バトンを渡します。

○爲廣課長補佐 では、続きまして、動物指針からの変更が必要な部分につきまして順次説明申し上げます。

まず、事務局からの説明事項としまして、資料２－１にございます【事務局より】にございますように、（１）用量反応モデリングの項ですが、①の１（２）の条件につきまして、満たすべき条件は令和５年４月以降のワーキンググループで御議論いただく予定としてございます。

では、ページをめくっていただきまして２ページ目、最下段、⑧の共変量についてですが、特に疫学研究では共変量の調整が関与することが多いと考えられるため、共変量に関する記載が必要かどうかということについて、専門参考人と専門委員の皆様にご意見をいただいております。

資料２－２の２ページ目を御覧ください。

コメント枠部分を御覧いただきますと、まず、赤堀専門委員から、記載の追加は大いに賛成とした上で、適切な共変数が常に情報源から得られるかが心配な要素であるとコメントをいただいております。

続いて、澤田専門委員からも、動物実験と異なり、疫学研究は共変量については重要な

ので、検討や記載は必要だと思うと賛成いただいた上で、全ての疫学研究を評価対象とするのか、共変量の検討が不適切な疫学研究は評価対象としないのかという論点では、1(2)の条件を満たすデータセットの条件に入るかと思うと御意見をいただいております、赤堀専門委員から挙げていただいた要素を含めて、データの収集や選択といった過程で考慮されることと考えております。

また、寒水専門委員、竹内専門委員、松本専門委員、広瀬専門参考人からも、共変量に関する記載はあったほうがよいとコメントをいただいております。

具体的な内容としましては、竹内専門委員からは、EHC239での記述を引用し、同様に具体的な書き下ろしがあったほうがよいと感じたと御意見をいただいております。

寒水専門委員からは、(1) 共変量を調整する必要性、(2) 共変量を考慮する目的、(3) 調整する共変量を選択する方法、(4) 調整する共変量をどう扱うという観点を踏まえて、関連するガイドラインを参考にし、記載内容を丁寧に説明すべきとし、ただ、説明するべきところは多岐にわたるため、その辺りの線引きは難しく、関連するガイドラインを引用する程度でよいかもしれませんと御意見をいただいております。

こちらの論点2につきまして、記載案を含め、先生方から御議論いただきたく存じます。

一旦こちらで説明を終了いたします。

○川村座長 ありがとうございます。

具体的にモデリングの段階になると、疫学研究は通常、多様な共変量が出てきて、メインのエクスポージャーである毒性のある物質以外の様々な要素が測定もされている。あるいは測定されないけれども重要と思われるという研究は非常に多いと思います。というよりは、それが疫学研究の通常ではないかと思います。生身の人間をベースにした研究ですので、生活あるいは職業の場合もあるし、アクシデントの場合もあるけれども、いろいろな人々の生き方の多様性はコントロールできませんので、常に共変量が存在するというのが疫学研究の宿命でもあります。

これについて、通常、疫学研究として論文で公表されるものにつきましては、主要な共変量については調整するという事とか、あるいは調整以外の方法もありますけれども、考慮に入れるというのが通常であります。そこにつきまして、ただ、毒性物質というのは、それをメインにしてやっている研究もあれば、ほかのばく露要因がメインであって、ついでにといいますか、副次的に有害な物質についても評価するというようなものも数多くあります。そういう中では、研究のデザインの段階であらかじめ交絡する要因、共変量になるようなものを十分に測定しているかどうかということも難しい面もあるかと思うのです。そこら辺をどういう記載にするかということですが、これについては何か御意見をいただけますか。

祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 1つのモデルで1つの研究から得られたデータを扱っているのか、それとも1つのモデルで複数の研究から得られたデータを同時に扱うのか、どちらですか。

○川村座長 通常はまずデータセットを選んで、そこにモデルを当てはめていくのが。

○祖父江専門委員 1つのデータに対して1つのモデルなのですね。

○川村座長 モデルというか、そうでしょうね。科学的にこの用量反応の関係がアプリアリに決定できるというものがなければ。

○祖父江専門委員 イメージとしては、各研究で共変量に対して調整されたレスポンス。とドーズの関係を扱っていくということですか。

○川村座長 それができればですね。

○祖父江専門委員 それで、それぞれの研究の調整済みのレスポンスドーズのものをそれぞれモデルに当てはめてBMDを決めていくということですか。

○川村座長 モデルは1つの研究に対して1つとは限らないのですけれども、幾つかの研究をまとめた統一のモデルが先にありきではないということです。

○祖父江専門委員 複数のデータを1つのモデルで同時に扱わない限り、個々の共変量に対して元データに戻って、それを複数のデータの下で共通の共変量とかというようなことを検討してもしようがないということですよ。そのイメージでいいのですね。

○川村座長 多数の研究を1つの同じ物差しで見るのは困難だとは思いますが、研究ごとに測っているものも違いますし、測り方も違うので、だから、当然研究にスペシフィックな調整を行って、一番メインとなるエクスポージャー、有害物質、毒性物質の用量反応関係が一番クリアになるように調整を行うという感じだと思います。それが可能であればです。

ただ、どうしても測定が不十分であると。だから、ここでは調整という言葉を使いましたけれども、調整以外に、例えばサブグループアナリシスで、例えば現在進行形のもので、汚染物質の調査会でカドミウムの評価をしていますけれども、そこでは喫煙の交絡が非常に大きいので、しかも、喫煙のデータの取り方は、現在喫煙、過去喫煙、非喫煙、かつ吸っている、吸ったことのある人に関しては年数とか本数とかといった量的な指標も入って、これは大変複雑になるので、しかも、受動喫煙まで考え出すときりがありませんが、少なくとも自発的な喫煙についてはそういう指標があるので、それを組み合わせて合理的な判断ができればいいのですけれども、そうすると完全に元データに戻らないとできないから、取りあえず既に出来上がってもパブリッシュされてしまって元データに戻れなければ、例えば非喫煙者に限定するというサブグループアナリシスのようなことを今、考慮されているところなのです。

ですので、広義に調整ということなのですが、そもそもデータセットの選び方とか、その中の解析を選択する、特定するというようなこともあるかもしれません。それらを含めて共変量を上手に取り扱うという意味になるかと思います。

では、猪飼先生、どうぞ。

○猪飼専門委員 ありがとうございます。

祖父江委員がおっしゃった、複数の研究を考慮するときには、いわゆる例えばメタアナ

リシスを行うときには、テーブル1で患者のバックグラウンドがそろっているかということを検討しなければいけないという意味で、共変量のチェックは必須ではありますし、ばく露のスペクトラムが全然違ってはいけないから、そういうものもそろった研究を合わせるという検討は必要になるという意味で、まず共変量の記載はあったほうが良いだろうと思います。

あわせて、単純に1個の研究だけを評価する場合であっても、やはりその中で年齢、性別による影響がないかとかということは、特に疫学指針では必要だろうと。なぜなら、後ろ向きの観察研究であるからです。動物実験の場合はランダム化しているのでもあまり気にしないでよい部分を、後ろ向き研究だからちゃんと見なくてはいけないということかなと思います。

ですので、記載の案として、竹内専門委員や寒水専門委員の御意見に大いに賛同するところではあるのですが、チャットのほうにも載せましたが、読み上げさせていただきますと、「後ろ向き観察研究の形態を取ることが多い疫学研究では性別・年齢・社会経済的因子などの共変量による交絡の影響を考慮し、測定においてもモデリングにおいても可能な限り共変量を含めて検討・報告すること」という記載は例えばどうかなと思います。

以上です。

○川村座長 具体的にありがとうございました。

こういう趣旨で、確かに最初におっしゃったように、メタアナリシスをするようなときは共通のルールも必要になるけれども、その前に、そもそもその場合は同質性、異質性の評価をきちんとやってから取り組むので、単体で見ると少し取扱いが異なるところもあるかと思いますが、いずれにしても、疫学研究に不可避である共変量について、御記載のとおり、可能な限り共変量を含めて検討・報告する。基本的にこれは取り込んでやってくださいよということで、単純に目的の物質とエンドポイントの関係だけでは議論しないということは、この御提案の文章でも十分読み取れると思いますので、こういう趣旨でまとめていくことになろうかと思いますが、ほかの先生方、御意見はございますでしょうか。

寒水先生、お願いいたします。

○寒水専門委員 コメントに書かせて頂いたように、疫学研究の中での共変量の利用の仕方はとても様々です。例えば、交絡の調整に利用したり、さきほど川村先生がおっしゃったサブグループ解析に利用したりします。最近、FDAが共変量に関するガイダンスを出していますし、EMAも意見書を出しています。

今の指針の中で⑧の中に追加するとなると、数行程度になると思います。⑧に細かいことを書くと⑧だけが大きくなるし、書かないというわけにはいかないと思います。この点について、事前に案を用意してくださいということで、猪飼先生が非常に丁寧に書かれています。数行で書けることは、「BMD等の算出」ということと、「何とかの場合」という書き方に合わせて、「BMD等の算出等に有用と考えられる」ということかと思っています。その際に、有用とは何かというのは、猪飼先生の案だとおそらく交絡のことしか書かれていな

いので、交絡だけではなく、有用と考えられる共変量が利用できる場合は、積極的にその利用を検討するということになると思います。このような記載の方針は、FDAのガイダンスとも整合するはずです。

その有用性が何かについては、もやもやしてしまいましたが、具体性に関してはEFSAのガイドラインを引用してくださいということになると思います。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

最大公約数的に見れば、共変量の選択、それから、取扱いということでしょうかね。これについて専門家の関与の下できちんと決めていくということかと思います。狙いは、疫学研究においては交絡因子やその他の共変量の存在は不可避というか必ずあるものだし、そういったものが用量反応関係に大きく影響しているので、その点は考慮に入れる。具体的には共変量をどう選択するかということと、どう取り扱うかということについて、専門家の関与の下に方針を決定するというような趣旨になろうかと思いますが、寒水先生、そんなニュアンスでよろしいですか。そういう感じですか。

○寒水専門委員 今加えていただいた、利用できる場合は専門家の関与の下、その利用を検討するぐらいがよいと思います。書ける量は決まっていますので、そのくらいかなと思いました。

○川村座長 猪飼先生も苦笑いしていらっしゃいますけれども、ここに書く量としてはそんな趣旨で、すみませんが、まとめさせていただいてもよろしいでしょうか。

澤田先生、何か御意見はございますか。

○澤田専門委員 ありがとうございます。

寒水先生の御記載の内容でよいかと思います。あまり細かいことを書いても、それぞれのものに当てはまらないというものがあり、また、基本的に例えば年齢、性別ぐらいは調整していても、喫煙を調整していないとか、そういうものの中には存在したりして、しかし、少ない疫学研究の中で評価していくためには、そういうものも使わざるを得ないということがあるのかと思うので、そういうもので評価した場合には、喫煙での調整がないなどのコメントが入るような評価になるのかなと思いますので、寒水先生の書かれたような文言でよいのかなと思いました。

○川村座長 ありがとうございます。

今の澤田先生の御意見、寒水先生の御意見も踏まえると、逆に共変量について考慮に入れないで済むようなかなりディフィニットなものがあれば、それはその理由もきちんと書く。使わないなら使わないできちんと理由を書くということで、考慮に入れるかどうかも含めてPODを決めていく際にきちんと考慮に入れるということを今御提示いただいた寒水先生や猪飼先生の提案をまとめる形で、基本的には共変量を取り込むかどうか自体が既に一つの検討する事項だし、そうした場合には共変量はどれを取り扱ってどれをどのように取り扱うかということを中心に検討するという趣旨で文案をまとめたいと思いますが、

そんな流れでよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、このところは、またもう一度座長と事務局で今の趣旨を文章として作ってみたいと思います。その際に、何か特別これは入れてねとか、これは避けてねとかということがありましたら伺いますが、特によろしいですか。

それでは、共変量についてはやはり疫学研究では非常に大事なところなので、長くなり過ぎない程度に、全然具体性がないのもいけないのだけれども、今の観点から記載を追加させていただきたいと思います。

事務局、大丈夫ですね。それでよろしいですか。

○事務局 ありがとうございます。恐らく大丈夫です。

○川村座長 分かりました。

それでは、このところについてはもう一度事務局と座長で検討して、また皆様にお示ししたいと思います。

それでは、次の課題について事務局からお願いいたします。

○爲廣課長補佐 では、続きまして、資料2-1の3ページ目、(2)の用量反応モデリングの結果の評価に関する記載について、②のモデル平均化により妥当性もしくは信頼性が十分に担保された結果は得られ難いと判断された場合、またはモデル平均化を行ってない場合において、bに「専門家の関与の下、各用量反応モデリング結果について、以下の項目について全て評価する」としてありますが、ページをめくっていただきまして、4ページ目の(d)、こちらは動物指針を踏襲する場合、得られたBMD及びその信頼区間の下限値が最小用量と比べて著しく低用量側にならないことと記載されることになります。

論点3として記載させていただきましたように、疫学研究は最小用量の定義が明確でないことや、高用量ばく露領域が観察されにくいということが考えられます。そのため、動物実験を想定して低用量側のみに言及している(d)の記載について変更等する必要があるかということについて、事前にこちらでも専門委員や専門参考人の皆様に御意見を伺っております。

資料2-2の3ページ目を御覧ください。

こちらは下から順に説明させていただきますと、広瀬専門参考人は、動物試験データでは極端な外挿推定を避ける必要がありますが、疫学研究データの特に関数の多い連続地では、そもそもBMDが最小用量より低くなることはないように思われるため、変更する必要があると御意見をいただいております。

続きまして、松本専門委員から、下限値のみでなく上限値についての記載も必要となるケースが考えられますし、最小用量の定義は明確でないと考えられることから、同様に変更が必要と御意見をいただいております。

竹内専門委員からは、疫学研究データの利用を想定する場合、そもそも最小用量を設定するのは無理があると思うとのことで、(a)の用量反応曲線の形状に生物学的矛盾がな

いことという記載があれば、そのまま（d）の記載を残す必要はないと感じましたと御意見いただいております。

一方で、寒水専門委員からは、特に変更は必要ないと考えますと御意見をいただいております、澤田専門委員からは、得られた疫学研究の中で低用量しかなく、それが一部地域や一部対象者で範囲が狭いことが対象研究によるものでないのであれば、低用量側にあっても仕方がないのではないかと思うため、原案に「非常に限定された対象者において」と付け加えることを提案いただいております。

以上が（d）に関する説明となります。

記載を変更する必要がある場合は、変更案等についても御意見いただけますと幸いです。

一旦こちらで説明を終了いたします。

○川村座長 ありがとうございます。

この（d）の記載は疫学研究でこういう用語が出てくると違和感があるので、低用量という言葉は普通使わないでしょうから、違和感があるし、こういうことを考慮しているという必要性がなかったとも言えるのですけれども、この辺りについて皆さんの意見が出そろったところで、まとめ方について御意見はございますか。

恐らくばく露範囲については、データを選択するときに当然最初に考えると思うのです。ですので、先ほど事務局からの紹介にもありましたし、委員の先生方のコメントにもありましたが、そもそもばく露範囲が特定の低用量に偏ったりしがちです。まれに高ばく露の人がいてもごく少数で、なかなか一般性を持たないということが疫学研究ではありがちです。唯一、アクシデンタルなものについては高用量のばく露があるのですけれども、低ばく露のほうは幾らでも取ろうと思えば取れるので、むしろ高ばく露サイドで悩むことが多いかと思います。でも、それはデータの取扱いというよりは、そもそも研究のデザインに根差すところなので、基本的にばく露範囲とかばく露の測定の仕方、それから、何のばく露を測っているのか。つまり、一時点のばく露なのか、累積のばく露なのかとか、その辺についても、基本的には最初のデータセットの選択のときに考えている課題ですので、しかも、動物実験と違って現実存在する範囲を測っているということです。研究によって特別例えばアクシデントがあって、アクシデントの中心地点のみで測っていて低用量を測っていないということは論理的にはあるのですけれども、基本的には広範囲に測っていることが多いので、低用量側をことさらに注視する必要というのは疫学研究ではあまりなかったように思うのです。

だから、そういう意味では、実際に測定された領域が幅広ければ、少なくとも低用量側は広いことが大きく期待できるので、こここのところの記述は特に必要かなと。記載するとしたらどんなほうがいいのかということを考えているのですけれども、これは座長のつぶやきに近いものですが、何かコメントや御意見はございますでしょうか。

特に御意見がないようですので、どうでしょうね。最初の繰り返しになりますけれども、データセットの選択、研究の選択において、当然ばく露の範囲というのは考慮される重要

事項になると思いますので、そこにおいてばく露範囲というのは十分考慮することとして、大半の疫学研究では実際に生活する人たちのばく露を測っているので、大体実存する範囲の実態は分かる。動物実験のように最小用量がえらく高いところに設定されるということは通常ない現象だと思うのです。そういう意味で、この（d）の記述は一旦削除してもいいのではないかと考えているところなのですが、澤田先生、お願いいたします。

○澤田専門委員　ありがとうございます。

今の川村先生がおっしゃられたデータセット選択の課題というところの問題なのだと私も思います。そうすると、先ほどの共変量のところになるのか、一番最初の選択の話になるのか分からないのですが、動物とヒトが違うのは、集団が様々であることと、住んでいる地域とかによっていろいろ共変量に伴って違うということなので、共変量と同じように、対象者の属性についても評価の検討とするとか注意するみたいな一文がどこかにあれば、（d）は必要ないのかなと思いましたが、いかがでしょうか。

○川村座長　ありがとうございます。

共変量の場合は最初の研究の選択においても考慮すべきことですし、実際に選択された後のいわゆる統計処理に持ち込むときに、共変量がたくさんあるのは分かっているので、その中でどれとどれを採択して、どれとどれを数式に入れるのかとか、その入れ方とかというのは考慮しないといけないと思います。ことさらに共変量のところだけ特出しになっていたのですが、最初の段階で、澤田先生がおっしゃったように、そもそも最初の対象となる分析に持ち込む研究の選択に当たっては、地域も含めた対象者の特性とかばく露のきっかけ、日常生活なのか、職業性ばく露なのか、あるいは事故によるばく露なのかということは当然記載されていることなので、それによってばく露範囲も決まってくるし、対象者の特性もある程度決まることなので、それは最初に考慮すべき事項で、その中に当然ばく露範囲というのは含まれてくると思うのです。それが著しく偏ってなければいいのだけでも、そこではねてしまったらそれでおしまいになってしまうので、そこで選択されたら後はデータの解析に持ち込む。モデルの選択とかモデルの適用とかという段階になるときは、それは改めてことさらに考えなくても大体満足している、使えるものであろうと想定できるのではないかなと思うのですが、この辺り、それでは、松本先生、御意見をお願いいたします。

○松本専門委員　松本です。

私、変更が必要と考えますとコメントしているので、一応何かお話しした方がいいかなと思ったのですが、この（d）を読んだ時にやはり違和感のある表現だったので変更した方がいいとコメントしているのですが、残す必要性は私もないと今考えていますので、座長の意見に賛成ですということをコメントさせていただきます。

○川村座長　ありがとうございました。

そうしますと、この文字を削除して、それで最初のところのデータ選択で、そういった研究の選択には物すごくたくさんのかんがえをしないといけない。動物実験以上に考慮する

ことが多くなりますので、そのところはきちんとやらなければいけないので、逆に言えば、そこで含まれることで解決し得るかなと。データのモデリングの際にことさらに考慮することでもないかなと思っているのですけれども、そうすると、この（d）の文言は削除してもよろしいですか。

特に異論のある方、御発言いただけますでしょうか。

では、もし何か付議することとか、絶妙な表現とかが見つかりましたらいただくことにして、この（d）の文言は違和感が先に立ってしまうので一旦削除させていただいて、それでこのモデリングのところは一つの成案にしたいと思います。

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。皆さんのうなずきで了解を得たと判断させていただきました。

それでは、残りの部分につきまして、事務局から御説明願います。

○爲廣課長補佐 事務局でございます。

それでは、残りの部分のその他の変更点につきまして御説明させていただきます。

資料に記載されております下線部分、2ページ目と4ページ目、5ページ目、6ページ目でございますが、こちらは疫学研究データを活用することを前提として用語変更をしている部分になっております。

その他、追記、変更が必要な箇所につきましては専門委員や専門参考人の皆様から事前のコメントはいただいていないという状況でございます。

説明は以上になります。どうぞよろしくお願いいたします。

○川村座長 今の事務局の説明ですが、主に用語の関係になりますけれども、何か御意見等はございますか。さらさらっと見ていただいて、何か違和感を感じたり、もっといい表現があるよということがありましたら、お願いいたします。

○祖父江専門委員 全体を通じての発言でいいですか。

○川村座長 それでは、全体について振り返って、最初に戻っても結構ですので、御発言いただければと思います。

祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門委員 疫学研究では共変量の扱いを特に考慮するという話に関連して、測定されている共変量はいいのですけれども、何か影響がある共変量で測定されていないものが必ず疫学研究にあるわけですね。そこをどう配慮、考慮するかで複数の研究を見ましようというのが、恐らく疫学で今までいろいろな意思決定というか判断してきた原則だと思うのですけれども、だから、そのところをどこに入れ込んでいただけるのかなという思いです。測定されていない共変量というか、アンメジャードコンファウンディングなりバイアスなりのコントロールの話も関連するのでしょうかけれども、そのところをお聞きしたいと思います。

以上です。

○川村座長 かなり根源的な問題でして、疫学研究は祖父江先生もたくさんおやりになっ

ていて御存じのように本当にいろいろで、同じテーマであっても特徴があつて一長一短とか、なかなかこれ一本でオーケーというのは少ないですし、特に共変量の選び方というのは実にその研究者の視点によります。エスタブリッシュされたものについて測定するのは基本原則なのですが、そのコホートなり症例対象研究の本来の目的であるとか、あるいは対象者側の事情で測定したいのだけれどもできなかったとか、そういうことは幾らでも存在します。そうすると、これ一本に頼るというのは少し危険があつたりするので、複数の研究を相互に参照し合うということは、とりわけ疫学研究の場合、不可避である、必須であると思いますので、祖父江先生の御提案どおり、いろいろな研究を見渡して、検討に値するものを引っ張り出すということになります。

その中でどの研究をどう使うかと。結果的に比較的完成度が高いこの研究一本でいくのか、それともいろいろな幾つかの研究を総合する。そのときにメタアナリシス的なことができる状態なのか、それともそういうのはそもそも無理であるとか、異質なものは混ぜようがないし、逆にスレッシュホールドが見えなくなってしまうということはいくらでも起きるので、混ぜるのがいいとも限らないし、ただ、レビューをすることは必要であるということから、むしろ最初のデータセットのデータの選択とか研究の選択というところで、これこれの点に考慮して、検討する、俎上に乗せるものを選ぶという最初の辺りの記載になるのかなと思うのですが、祖父江先生、どうですか。

○祖父江専門委員 その辺、できるだけ広めに検討するというか、あまり落としてしまわないようにすべきかなと疫学をする立場としては思うのですが、動物実験の方々はどちらかというところではできるだけ絞ろうとします。その辺の基本的なスタンスが大分違うのかなと最初から思うのですが、以上です。

○川村座長 動物実験の場合、エンドポイントが研究によって違うことが多いので、やはりこのエンドポイントは大事でしょうかということ、この臓器は鋭敏ですよというように最初頭にあって、比較的狙い撃ちになる傾向かもしれません。かもですが、だけれども、ヒトの場合はそもそもエンドポイントをたくさん取っていることも多いし、それから、本当に欲しいデータが全部入っているわけではないといういろいろ歯がゆい思いもいっぱいいたしますので、そこら辺は大事ですよ。だから、あまり最初に決め打ちしないで、臨床的あるいは公衆衛生的ニーズの観点と、研究としての精緻さとか包括性といったものを考慮して、最初にどの研究を使うのかというところは、疫学研究の場合はものすごく大きな検討ポイントになると思うのです。

ですので、有害物質なので、疫学研究で使えるものも割とそんなに困難なく決められるものも過去の検討ではあったのですが、ただ、そうばかりとは限らないし、特にこうやって疫学研究を全面的に押し出してくると、実にいろいろな研究でいろいろなものを測っている。有害物質については最初からそれをメインのターゲットとして測っている場合もあるし、そうでないものもあるし、その測り方、どの部分をどのように測っているか。かつそれを現実の世界に返せるのかどうかとか、マーカーとして例えばヘモグロビン付加

体を測っていて、これはばく露量そのものを測っているわけではないので、生体がアップテイクしたものをしているとか、そういうことまで考えると、得られている指標、ばく露指標自体がどの程度使えるものかとか、様々なことを考えないといけない。

そういう意味では、純粋なばく露をどの程度見ているかまで入れると非常に考慮点がたくさんあるので、その辺は書くとしたら最初のほうですよ。だから、疫学研究の最初のデータセットの選択のところにいろいろな留意点を列記しておくか。それは、最初に御意見いただいた山田先生からも御意見いただいた疫学研究の特質というものを、それだけで1つの文章をまとめるわけではないのですが、折々に考慮すべき事情というものも説明を付け加えておくということは考えられるので、そこの辺りに反映する。その中に盛り込むべき事項がありましたら、私は先ほどつらつらと思いつくところを述べましたけれども、その他の観点が必要でしたらぜひお寄せいただいて、その辺りを含めて、一番大事なところかと思うのです。数理的な処理をする前の段階の、しかも、疫学という研究の本質が分かっていないとできない観点をできるだけ忘れないように、チェックリスト的に、この文書本体に入れるか、別表のような形にするか分かりませんが、そういった観点を一応書き出しておくことは必要かと思っております。

祖父江先生、そんな形でよろしいですか。

○祖父江専門委員　ですから、データの収集・選択のところに選択する際のポイントを記述するということですよ。見ていると、やはりドーズレスポンスみたいだからということで、MDの場合はやはりドーズの測定がしっかりしているものは優先的に取りがちですよ。その場合は、ドーズに強いものはアウトカムには弱かったり、あるいはコンファウンディングの調整には弱かったり、何かバランスがあって、だけれども、ドーズのデータがしっかりしていなければ根本的にドーズレスポンスは見られないのですから、だけれども、それはアウトカムとしてはしっかりして見られる研究であるとか、絞る観点をあまりドーズに集中させないような感じの記載も必要かなと思ったりします。

要は、ドーズが測られている研究で、これはコンファウンディングの調整とかまずいのではないと思うのが選ばれてどんどん使われていく傾向がないではないかなと思ったりする。その懸念です。

以上です。

○川村座長　ありがとうございます。

今おっしゃった中に、疫学研究としてすぐれていても、ドーズレスポンスを測る、検討する上で好ましくないのが、好ましくないというか無理があるのは幾らでもあって、疫学研究としては用量反応関係の用量を厳密に測定しなくても、因果関係を推定するのに十分な寄与があるということであれば十分に成立するのですが、ここでは用量がきちんとできていないと、いくら用量反応関係がありますよと言っても、その用量を特定できなければ使えないと思うので、そういう意味では、疫学研究としての質の高さとは別に用量の測定、しかも、その用量は何を測っているのか、どういう部分を測っているのというようなこ

とも必要なもので、量が測れているだけでは駄目で、どういう量を見ているかということが非常に大事になってくると思うのです。

ですから、どちらにしても、これは研究を採用する際に、備忘録的に観点を文書に全部盛り込むわけではないとしても、何か別表のような形であってもいいのかもしれないですね。折々に私もこういう観点が必要ですと発言してはいるので、引っ張り出して来て、またその辺り、皆さんに見ていただいて、過不足を調整していただければと思っています。何にせよ、要するに、レギュラトリーサイエンスとしての国のコントロールを決めるための方策、それに必要な疫学研究の条件というのは自分なりに整理しておきたいなと思っていますので、何らかの形で共有できればと思います。それだけを独立した文書ということではなくて、あくまでも付随的なものなのですから。

ということで、やはりどうしてもかなり根源的なところに戻る傾向がありますが、やはりこれは致し方ないかなと思います。

西浦先生、御発言をお願いします。

○西浦専門委員 祖父江先生の今のコメントに関連するので、ここでお話をしておかないといけないと思うのですけれども、疫学指針で言うと第3節の1というところに相当すると思うのですが、これのドラフトというのは、私が理解している限りでは今日検討していないと思うのですけれども、データの収集で、さっきの疫学としては共変量の問題がという話は無限にずっと続く話だと僕も思います。

それ以外で、これまで研究班で研究させていただいてきて、疫学データにBMD法を適用する上でこれが問題ですという話で、一番問題であるということをお話したのは、先ほど少し近い話もありましたけれども、高用量ばく露領域でのばく露が観察されにくいということです。これは絶対に触れておかないといけない。疫学指針の今の構成が動物指針から写し書きみたいな形になっているのですけれども、疫学指針が疫学指針であることの一番の特徴がそういうデータであるということだと思います。

つまり、動物実験などから得られた結果から想定される臨界濃度付近でばく露されている人というのは、多くの化学物質に関して存在しないわけですね。だから、本来想定される臨界濃度より物すごく低いところでみんな生活していて、物すごく低いドーズの群の中をさらに分けてドーズレスポンスとかを見ているというのが実態なので、観察データがこういう用量反応関係の検討に使用不可能な場合もままあるわけです。内分泌かく乱化学物質とかを想定していただくと分かるのですけれども、何かが明確に出るようなドーズのばく露をしている人なんてほとんどいないというようなデータがざらにあって、一方で低い何とかppmみたいな状態でものすごく細断して検討しているわけなので、それが大丈夫なのかという文言とか、高用量ばく露に対する反応率情報がちゃんと存在するのかとか、あるいは事故の疫学データと結合しないといけないのではないのかとか、そういった辺りの話自体をまとめるのはこの疫学指針では大分重要なことになるのではないかなと考えています。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

特にモデリングで西浦先生に確認しておきたいのは、低用量側だけの測定で用量反応関係が描けるのかと。そのリミテーションというのは、ここまであれば大丈夫とか、何か条件設定というのは具体的に言えますか。

○西浦専門委員 いえ、定量的なそういう条件というのはないです。なのですけれども、先ほどの話でいうと、想定される臨界濃度付近の観察データが十分にあるかどうかということによって決まってくると思います。

○川村座長 古くからのたとえで、象の足に触って象がイメージできるかみたいなところがあって、だから、十分に臨界というか変化を起こすであろう健康影響が出るであろうところの付近のデータが十分含まれているということはやはり絶対条件ということは間違いないわけですね。

では、その辺りも含めて、ばく露範囲の問題であるとか、そのほか、さっき言った共変量の問題であるとか、特にばく露範囲は極めて重要だと思うので、そこも分かる形で、必須の条件というか、条件についてまとめてみたいと思います。今すぐにはできないのだけれども、過去の資料をまとめかけたものがあるので、それを。要するに、評価のときの質の評価ポイントというのでまとめたものがあるので、それを後で事務局に送って、皆さんの俎上に乗せられるようにはしたいと思います。

ありがとうございます。

そのほか、御意見はございますでしょうか。

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。

赤堀からなのですけれども、今のところなのですが、多分山田先生のほうから資料2-2のところで事前に疫学データと動物試験データの質的な違いであったり、BMDL分析に追加に必要な作業があるという前提があり、動物と疫学は別々に指針を書かなくてはいけないという前提もあると思うので、なぜ疫学の指針をセパレートにする必要があるのかというところで、今、西浦先生がおっしゃったようなことであったり、疫学特有のこういうふうに考慮しなくてはいけないから別段でこれを作らなくてはいけないのだよというのが書いてあると、読者がそういう懸念があるからこのように評価しなくてはいけない、という流れが理解しやすいと思いますので、そのような構成にさせていただけるとよいかなと思いました。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

そこは、わざわざ冒頭のところでこういう点で動物実験と異なる、あるいはこういう配慮が必要なので、別途この指針をまとめるということをしちゃんと述べるということによろしいですか。

○赤堀専門委員 それがいいかなと思いました。

○川村座長 ありがとうございます。

では、この指針の初めのところでそういうことをちゃんとうたっておきたいと思います。それで、なぜわざわざ別途作のかとか、疫学研究はこういう違いがありますよということについて触れておきたいと思います。要するに、基本的には必要なところで必要な説明をするのですけれども、一番最初の導入のところで疫学研究の特質が分らないと、なぜ別個作るのが言えないのでと説明したいと思います。

広瀬先生、お願いいたします。

○広瀬専門参考人 ありがとうございます。

祖父江先生の意見のところで思いついたというか、あれなのですけれども、確かに動物実験の場合は最初から交絡になりそうなものを排除して実験を設計してしまうので、そもそもそういう話が成り立ちにくい。ただ、実験を考えるときには疫学とやはり同じで、いろいろな条件を考えてやっていますので、そこまで言うこの指針の範囲を超えてしまうので、それはそれで動物実験にあえて加える必要はないと思っています。

ただ、動物実験の場合は、割と幾つかのモデルでBMDで計算して行政的に使う場合には保守的な観点を取り込んだりするとかもあるのですけれども、疫学の場合も、これは評価の最初のほうで適正なデータを選んで、実験も選んだり、疫学も選んだり、あるいは時には併せて一緒に解析するということはあるのでしょうかけれども、それでも多分いくつかのBMDを計算しなければいけなくなったときに、その結果いくつかBMDが出た後、そこでどれを選ぶかという話がまた出てくると思うのです。その部分は、このガイダンスはそこまで書く必要はないのかもしれませんが、最後にまた選ばなくてはいけないときの論点、それは最初の部分ではなくて、今思いついたところで恐縮ですけれども、このモデルで計算されたBMDは、最後の9ページの(6)の文書化の部分にこのデータセットを採用した理由とあるのですけれども、多分ここにBMDを計算した際の不確実性、このデータは計算したけれどもこんなところに問題があるよみたいなところを論点として書いておかないと、最後にBMDを選ぶときにどれを選ばいいかというようなことが起きると思います。一例ですけれども、最初に吟味して選んだけれども、やはりいくつか計算しなければいけなくなったときに、その中でどういった観点でこれを選ぶとか、一番低いBMDを選ばなかったけれどもこのBMDを選んだとかという際の根拠になりそうな論点なりをどこかで記載したほうがい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。

同じことは動物実験では程度の違いがあるけれども言えないのですか。

○広瀬専門参考人 そうです。動物実験でも入れたほうが良いと今思って言っています。

○川村座長 常々それは私も考えていて、いくら一番低いを選ぶといっても、やはり質が低いので選んでしまっただけでは、レギュレーションとしてまずいこともあるだろうし、それ

から、質だけで選ぶと相当高いところに行って、もっと低い基準が出ている研究があるの
にと言われてしまうだろうし、そのところで、最終的にはこれはポリシーの話になって
きますよね。そうすると、そこも含めてこのワーキングの課題だと言われればそうなのだ
けれども、かなり重いポリティカルな問題もあると思うのです。だから、その評価に必
要な、これは最終的には管理サイド、管理機関のほうが選択することになるのでしょうけ
れども、にしても、そこが容易に理解できて、選択をしやすいようにコメントをつけてお
かないといけないという意味では、広瀬先生がおっしゃったように、なぜこれを採用した
かということをきちんと付記するというのが、だから、選択の理由とか、PODの決定の主
要な観点ということをきちんと記載しないといけないので、最後の文書化に当たってのと
ころで、これは動物実験にも本当は言えることなので、動物実験も改訂することも予想し
ながら、そのところを追加したほうがいいかもしれませんね。非常に大事な視点だと思
います。

そのほか、よろしいでしょうか。

事務局、あと議論する点はまだありますか。

○爲廣課長補佐 本日御議論していただく予定としておりましたものは以上となってござ
います。

○川村座長 ありがとうございます。

全体を通してさらに一応確認しておきたいこととか、何かございますでしょうか。

それでは、今日も実質的な審議ができて、大変前に進んだという感じを持っておりま
すが、どうも本当に真剣な御議論をありがとうございました。

それでは、今日の審議は以上でございます。

事務局から事務連絡等はございますでしょうか。

○今木評価専門官 次回のワーキングの日程につきましては、座長とも御相談の上、決ま
り次第、事務局から先生方にお知らせいたします。

以上でございます。

○川村座長 ありがとうございました。

それでは、本日の議事は全て終了いたしました。熱心に御議論いただきまして、本当に
ありがとうございました。

以上をもちまして、第27回「評価技術企画ワーキンググループ」を閉会とさせていただきます。
どうもお疲れさまでした。