

# 食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

## (第30回) 議事録

1. 日時 令和5年6月12日(月) 10:00~12:03

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へのベイズ統計学に基づく手法の導入について
- (2) 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
- (3) 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、小坂専門委員、澤田専門委員、  
寒水専門委員、祖父江専門委員、竹内専門委員、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)

浅野委員、川西委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、前間評価第二課長、  
井上評価分析官、寺谷評価調整官、爲廣課長補佐、岡谷評価専門職

### 5. 配布資料

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の一部改正(案)」について

資料2-1 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の一部改正案

資料2-2 BMD法を適用する疫学研究データの収集、選択に関する記載案

資料2-3 リスク評価に関連するガイダンス等における疫学研究データの取り扱いについて

- 資料 2 - 4 各分野の食品健康影響評価指針における「疫学データの収集・選択」の関連部分について
- 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 [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 2 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 3 栄養関連添加物に関する食品健康影響評価指針 (平成29年7月食品安全委員会決定)
- 参考資料 4 残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取り扱いについて (令和3年9月農薬第一専門調査)
- 参考資料 5 医療情報のデータベース等を用いた医薬品の安全性評価における薬剤疫学研究の実施に関するガイドライン (平成26年3月独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
- 参考資料 6 Guidance on the use of the Benchmark Dose approach in risk assessment (EFSA)
- 参考資料 7 Benchmark Dose Technical Guidance (U.S. EPA, 2012)
- 参考資料 8 TCEQ Guidelines to Develop Toxicity Factors (TCEQ, 2007)
- 参考資料 9 Environmental Health Criteria 239 (EHC 239) PRINCIPLES FOR MODELLING DOSE-RESPONSE FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS
- 参考資料10 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11 Framework for use systematic review in chemical risk assessment (WHO, 2021)
- 参考資料12 化学物質・汚染物質評価書 食品中のヒ素 (2013年12月食品安全委員会決定)
- 参考資料13 評価書 鉛 (2021年6月食品安全委員会決定)
- 参考資料14 疫学研究で得られた用量反応データへのBMD法の適用に関する調査報告書
- 参考資料15 平成30～令和元年度食品健康影響評価技術研究「課題名：ベンチマークドーズ手法の健康影響評価における適用条件の検討 (課題番号：1804)」研究成果報告書
- 参考資料16 令和2年～令和3年度食品健康影響評価技術研究「課題名：ベイズ推定を活用したベンチマークドーズ法の評価手法検討と国際動向の研究 (課題番号：2001)」研究成果報告書
- 参考資料17 第23回評価技術企画ワーキンググループ資料 (評価技術企画WGにおける今

期の進め方について)

## 6. 議事内容

○岡谷評価専門職 定刻となりましたので、第30回「評価技術企画ワーキンググループ」を開催いたします。

先生方におかれましては、お忙しい中、また、足元のお悪い中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議は公開で行います。

また、本会議は当会議室への参集及びウェブ会議システムを併用して行います。傍聴につきましても食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおける動画配信を行っております。

それでは、以降の進行は川村座長にお願いいたします。

○川村座長 皆様、おはようございます。本日もよろしくお願いたします。

それでは、お手元の議事次第を御覧ください。

本日は11名全員の専門委員の方に御出席いただいております。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3名の委員が御出席です。

それでは、まず議事に入る前に、事務局から連絡事項についてよろしくお願いたします。

○岡谷評価専門職 本日、ウェブ会議システムで御参加の専門委員、会場で御参加の専門委員、専門参考人がいらっしゃいます。御発言に当たりましてお願したい事項が3点ございます。

1つ目、御発言がある場合は、ウェブ会議システムで御参加の皆様は、挙手ボタンを押していただきますようお願いいたします。会場で御参加の皆様は、その場で挙手にてお知らせください。座長から見えにくいこともあろうかと思しますので、その場合は事務局から挙手がある旨をお知らせいたします。

2つ目、発言される際には、マイクをオンにしてください。特に会場で御参加の皆様はマイクをオンにしないとウェブ会議システムの方々に声が届きませんので、必ずマイクをオンにしてから御発言ください。

3つ目、発言の際は、冒頭にお名前をおっしゃっていただき、最後には「以上です」とおっしゃっていただいてマイクをオフにしてください。

また、座長より、全員の先生方に対して同意を求める場面がありましたら、同意の意思表示をされる場合には手で大きな丸をつくっていただければと思います。先生方のリアクションが見ることができるようカメラは常にオンにいただければと思います。御協力のほど、よろしくお願いたします。

以上です。

○川村座長 ありがとうございました。

本日の議題は「（１）ベンチマークドーズ法へのベイズ統計学に基づく手法の導入について」「（２）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」。

事務局から資料確認をお願いいたします。

○岡谷評価専門職 本日の資料は、議事次第、専門委員等名簿、座席表、資料１、資料２－１から２－４、参考資料として１から１７までをお配りしております。また、机上配布資料として１点をお配りしております。

なお、資料の配付につきましては、今回の会議から、ウェブで御参加の委員の方々には電子媒体を基本とさせていただきます。会場の皆様は、参考資料はお手元のiPadで御覧いただけます。不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

以上です。

○川村座長 今回から会場での直接の参加もできるようになりましたので、ハイブリッド形式になりまして少し煩雑なこと、情報の格差がなければよいと思うのですが、いろいろ不都合なことがありましたら遠慮なくお申し出ください。

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してください。

○岡谷評価専門職 それでは、御報告いたします。

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でした。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

先生方、御提出いただいている確認書について特に相違はございませんでしょうか。よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、議事に移ります。

議題（１）です。前回の第29回ワーキンググループにおきまして、「ベイズ推定を活用したBMD法を使用する際の考え方について」の審議を行いましておおむね了承されました。審議結果を踏まえた必要な修正及び修辭上の修正については座長一任とされ、取りまとめた後、食品安全委員会に報告することとされました。

事務局からその取りまとめの状況などについてお話があるようですので、事務局からよろしく願いいたします。

○岡谷評価専門職 それでは、資料１を御覧ください。

前回まで御議論いただきました文書「ベイズ推定を活用したBMD法を使用する際の考え方について」につきましては、この後、パブリックコメントの手續に進むため、食品安全委員会、いわゆる親委員会のほうで審議されることとなります。資料１はその親委員会で審議する際の資料として作成しているもので、現在、法令の担当部署でチェックを受けて

いる段階です。

それでは、簡単に中身を御説明いたします。

まず、BMD指針の新旧対照表になります。

ベイズ別添につきましては新旧対照表の4ページ目の最後のほうに新設としてタイトルを記載しております。

次のページからは改正後を反映した文書になります。ベイズ別添につきましては10ページからになります。

前回のワーキンググループで修正意見のあった箇所を中心に御説明いたします。

まず11ページ目の注釈3です。

弱情報事前分布の説明につきまして、修正前は4番のほうに記載がありましたが、4番からは削除し、3番の有情報事前分布の説明の注釈として、そこにありますように「わずかな情報に基づく有情報事前分布は、弱情報事前分布 (weakly informative prior) と呼ばれる」というように記載しております。

次に、事前情報に対する感度という言葉の議論がございましたが、修正前は3番と5番のそれぞれ最後の行に「感度」という記載がありましたが、「感度」という言葉は記載せず、「事前分布の影響」という言葉に修正しています。

最後に「7. 今後の取組」の冒頭部分につきまして、修正前は特に事前分布の設定について国際的な動向等を注視するという文章になっておりましたが、注視すべきは事前分布の設定に限らず、幅広く捉えられるように「今後の展開や新たな考え方について」と修正しています。

このほか、用語の修正や表記揺れについて御意見をいただきましたので用語を整えております。

○寺谷評価調整官 川村座長、寺谷からもちょっと御発言させていただいてよろしいでしょうか。

○川村座長 よろしく申し上げます。

○寺谷評価調整官 皆様に今回このように文書が取りまとまったことにつきましてはお礼、また、今後の協力についてもお願いしたく少しコメント申し上げます。

このベイズの導入については本格的な検討としては昨年度から本ワーキングで御議論いただいたところです。また、研究事業も実施していただいた期間も含めるとおよそ5年間にわたり御検討いただいたこととなります。今回、このように文書が取りまとまったことに関しまして厚く御礼申し上げます。誠にありがとうございました。

食品安全委員会の大事な役割であります食品健康影響の評価の実践という観点からは、各調査会の中でまだまだ頻度論が多いのですが、頻度論のBMD法を読み解く必要性がある場面が少しずつ出てきているところがございます。EFSAの動向や今後、実際科学的な文献の中でBMD、また、ベイジアンBMDも増えてくるところを見ると、やはりベイズBMD法についても読み解く必要性はどんどん増してくるということであると認識しているところです。

今回、ワーキンググループの中で皆様に御議論いただく中で、科学的、技術的、大変高度なものでありましたので、我々、食品安全委員会、また、その事務局としても自分たちが専門性を高めていくという必要性を非常に痛感しているところでもあります。

また、今後、各論的に実際に食品健康影響評価をしていくということを考えますと、BMD法、ベイジアンBMDについても専門性やリテラシーを有する専門家というのはまだまだ本邦においては貴重な希有な存在であると思うので層を厚くしていくこと、また、さらには食品安全の各分野の専門性をさらに同時にお持ちであったりするような方々の層をさらに厚くしていくことが大切な課題であると認識しているところです。このことは3月に開かれました28回のワーキングや4月の29回ワーキングでも御指摘をいただいたところです。

今回、このように文書が取りまとまりましたので、これを大事なきっかけ、マイルストーンとして、今、申し上げたような普及啓発、教育研修につながるようなこと、それから、それを推進していくための具体的な取組。また、我々自身の体制や専門性の確保ということについても本格的に検討し、実践していきたいと思っております。

ここにいらっしゃる皆様、今回議論いただいた方々というのは、実はこの後も各調査会での審議に御協力いただくような場面も出てくる可能性があると思っておりますし、今後の国内の普及啓発や教育研修といったことに関してもいろいろな場面でお力をお借りすることがあるというように認識しているところです。御多忙だと思っておりますが、そのときにはぜひ御協力いただければありがたいと思っております。

改めまして、このベイズの取りまとめに至るまでに活発で、また真摯な御議論をいただいたことに対しまして深くお礼申し上げます。また、今後とも御協力いただければと思います。どうぞよろしく申し上げます。ありがとうございました。

座長、以上でございます。

○川村座長 ありがとうございます。

ただいま事務局から御報告がありましたように、一応皆さんの意見を十分に取り入れて成文化したというところで、今、法令の専門家のところでチェックを受けている段階ですけれども、こういった基本的な考え方をきちっと説明して、実際にどのくらい活用されるかは十分分かりませんが、いろいろな可能性を考えて国際的な批判にも堪える評価能力を日本の政府として有しておく、備えておくということで今、準備しております。もちろん、かなり高度な解析あるいは表現の方法になりますので、専門家の関与なくしては進めません。実際に各調査会で検討していく際に先生方にぜひとも御協力、御支援をいただきたいところでして、特に考え方の説明とか、あるいは技術的な手法に関する支援といったことについては、先生方のお力をぜひお借りしたいと思っております。

本来は日本政府として、あるいは食品安全委員会として、どのような専門的なサポートの体制があるかというようなことを今、事務局と議論したりもしてきましたけれども、すぐに出来上がるものでもありませんので、今後、経験を積み重ねながら専門家の先生方の御支援を得ながら、将来的にはきちっとしたサポート機関、これは食品安全に限りませ

んが、そういう支援の在り方、支援といいますか技術的な作業の進め方なんかについては親委員会あるいはもっと上の段階で御議論、御検討いただければというように考えているところではあります。しかし、一つのまとめをつくったとはいいまして、まだまだ皆さんのお力が必要ですので引き続きよろしくお願ひしたいと思います。

そういうことですが、これらの文書をまとめたということと、それから、今後の進め方について、事務局にも手順に沿って手続を進めていただくこととなりますけれども、人材の育成などいろいろ課題もございますし、体制の問題なども含めまして先生方から何か御質問とか御意見ございますでしょうか。

(発言なし)

議論し出すと非常に大きな話になってしまって、ここのワーキンググループで完結する話ではないと思いますけれども、こういう時代の先端的なことに取り組むに当たってそれに即応できる体制というのは、こういった食品安全に限らない話ですが、政府レベルの機動性とか、あるいは英知であるとか、そういったようなところになるので議論が難しいかとは思いますが、我々、ワーキングから特に情報発信もしておくべきようなことがございましたら御意見いただければと思いますが、よろしいでしょうか。

(発言なし)

急に言われてもなかなか難しいと思いますけれども、もし何か提言するべきことがありましたら事務局あるいは座長のほうに遠慮なくお申し出いただければと思います。取りあえず今、文書をまとめたということで、それについてはよろしいでしょうか。このままこの後、文書として完成させていくということで手続を進めてもらいますが、よろしいですか。

(同意の意思表示)

ありがとうございました。では、この件については一段階完結、ワンステップ進めるということで一旦終了したいと思います。

続きまして、議事(2)に入りたいと思います。

「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」、これは前回の第29回ワーキンググループに引き続きまして審議を進めたいと思います。

前回の29回のワーキンググループでは、疫学研究データの適用については、既存のBMD指針である動物実験データへの適用についての文書とセットにして文書体系をつくるという方向で作業を進めることになりました。それについては、本日、資料2-1として提示されております。

事務局から御説明をお願いいたします。

○爲廣課長補佐 それでは、事務局から御説明させていただきます。

まず、お手元に資料2-1を御用意ください。

こちらは「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」、すなわちBMD指針の現時点での改正案となっております。前回のワーキングでの検討を踏

まえまして、動物試験を対象としている現行のBMD指針の中に疫学で得られた用量反応データの適用を組み込んだ構成にさせていただきます。

まず1ページ目から御説明させていただきますと、こちらのほうに「第1 目的」「第2 定義」となっております。

2ページ目の10ポツのところを御覧いただきますと、黄色でハイライトしてございまして、ベイズ推定の定義を追加しております。この後もベイズに関連する改正の部分は黄色のハイライトで示してございます。

3ページ目、御覧ください。

3ページ目の1行目のところ「第3 食品安全委員会が行う食品健康影響評価におけるBMD法の活用」では、9行目のところにⅠとして「動物試験で得られた用量反応データへの適用」としており、こちらが9ページ目まで続くこととなります。

9ページ目のほうを御覧ください。

9ページ目の10行目から、こちらはⅡとしまして「疫学研究で得られた用量反応データへの適用」となっております。

1ポツ目として「BMD法を適用する用量反応データの収集、選択」としており、本日議論いただく内容部分を囲みで示しております。

その後、2ポツ目「BMRの設定」に続きまして、ここから下の部分、下線部を引いた見え消しの部分がこれまで議論いただいた疫学に関する部分となります。今回、動物のBMD指針に挿入するに当たって一部文言は修正してございます。

御説明のほうは以上となります。よろしくお願いたします。

○川村座長 ありがとうございます。

ただいまの説明があった部分につきまして、何か御意見ありますでしょうか。全体の構造についてのところで、この後、具体的に議論してまいりますけれども、こういった全体を動物実験とひとかたまりにして取り扱うということになります。よろしいでしょうか。

それでは、先へ進めたいと思います。

次は指針本文の第3のⅡとして挿入されることになる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の項目につきまして、そのうちの「1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択」の部分について審議したいと思います。

資料2-2から2-4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 御説明させていただきます。

資料2-2の説明に先立ちまして、ほかの関連資料から説明させていただきます。

まず資料2-3、こちらにつきましては、参考資料としてお配りしているガイダンス類での疫学研究データの取扱いについて概要をまとめた資料となっております。

続きまして、資料2-4につきましては、食品安全委員会の調査会やワーキングの食品健康影響評価指針におけるデータの収集、選択の関連する部分をまとめた資料となっております。

それから、机上配布資料1につきましては、こちらは食品安全委員会の事務局での研究事業にて、令和3年から4年度にかけて防衛医大の岩澤先生に食品中の汚染物質のリスク評価手法に関する研究を進めていただいております。この研究班では、汚染物質の毒性評価の際に疫学研究を活用する場合に確認する事項をチェックリストのようにしてまとめていただいております。報告書の抜粋をお配りしておりますので御参考にしていただければと思います。

それでは、お手元に資料2-2を御用意ください。

こちらはBMD法を適用する用量反応データの収集、選択に関する指針案のたたき台としてお示しするもので、既存の資料を参考にするとともに、専門委員や専門参考人の御意見を基に事務局が作成したものになります。

(1) データ収集の選択から(5) 順序カテゴリーデータまでの項目に分けております。事前に先生方にお送りさせていただき、御意見やコメントを囲みに示しております。項目分けした部分以外にも全体に関するコメントを幾つか頂戴しておりますので、まずはそこから御議論をお願いしたいと思います。

1 ページ目、中ほどの枠内を御覧ください。

1つ目につきましては、祖父江先生から、疫学研究データのBMD法の適用に関する説明を記載したほうがよいのではないかと御提案をいただいております。こちらは本ワーキンググループで御議論いただきたいと思っております。

続きます祖父江先生、澤田先生、松本先生のコメントにつきましては、BMRやモデリングに関する内容となりますので、本格的な議論としましては次回以降のワーキンググループで全体を通しての際にお願いできればと考えております。

説明は一旦終了とさせていただきます。よろしくお願いたします。

○川村座長 ありがとうございます。

それでは、ここから実質的な検討に入りたいと思っておりますけれども、最初に祖父江先生から御提案のありました内容につきまして、概要とか追加も含めまして御説明いただけますでしょうか。

○祖父江専門委員 祖父江からでよろしいですか。

○川村座長 お願いします。

○祖父江専門委員 いつも抵抗勢力のような感じで議論を止めてしまっていますけれども、なかなか動物実験と疫学研究というのがそう簡単には同じようにフィットするような形で方法を適用できるのではないということを言いたいわけですね。私の浅い知識の中で、どうしてBMD法を使うかという、動物実験の場合のNOAEL、LOAELということを中心としたPODの決定の仕方の欠点としては、統計的な配慮が不足している、それから、局所のデータのみを利用している。この欠点を補うためにBMD法が用いられつつあって、統計的な処理をするということ、それから、全体の観測点の利用、モデルを当てはめるということで行うというのは理解できるのですが、一方で、疫学研究というのはもう既に解析の段階

からほとんどの場合、統計的な配慮というのはしているわけですね。

それから、ドーズレスポンスの形に関して、モデルを当てはめるということを私の経験の中では疫学研究の中でできるだけ回避するようなことをしていると私は思っています。その理由としては、バイアスとか交絡とかということ、あるいは生物学的な影響が複雑に重なった現象を見ているので、単純なモデルを当てはめるということで解決できない、むしろ、そのバイアスや交絡の影響を配慮するとモデルを当てはめないということのほうが安全であるということがあって、そのようなことで解析が進んでいるような状態の中で、BMD法を適用するというのがあまり直感的にフィットしないのですね。そのことを最初に懸念として書いておいたほうがよいのではないかということをおもいました。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

全然抵抗勢力でなくて、議論をきちっとするためには先生の御指摘、非常に重要だというように感じています。疫学研究、人間の実際の生活の中で得られる研究、介入試験みたいなものを除いた多くの観察研究では、やはりいろいろな要素が複雑に絡み合う中での健康事象を観察するというので、一つのばく露要因だけに基づいてモデル化することはあえて避けるという考え方は十分に理解できる場所ですし、それによりまして我々といいますか政府としての社会的な規制を決める段階でも十分な注意を要する。その点については非常に大事であるというように認識していますので、こういう意見もきちっと言っていただくことは非常に重要であるというように私は思っております。

一般の疫学研究はどちらかというとはく露要因がどの程度健康に害あるいはベネフィットがあるかということを検討して、おおよその方向性であるとか、そのパターンであるかということを決めることが多いのですけれども、今回の食品安全委員会の仕事ではばく露量とか実際に存在する摂取した量といったものの基準を決めるという観点になるので、疫学研究を使う場合も少し視点が違うことが多いということ、あえてモデル化ということを入れ込んでいるところがあるかと思うのですね。もちろん、そのモデル化、モデルを持ち込むことの問題点というのがあり得るので、これについてはきちっと認識しておく必要があるかと思えます。

基本的には従来のNOAEL法、つまり、統計学的有意なところで値を決めるというやり方は、カテゴリーなどによって健康影響に差があることが確かかどうかというところで決めていたのですけれども、ベンチマークドーズはどのくらいの差があるかということなので、差の決め方のフィロソフィーの違いが大きいと思うのですね。だから、そのところと疫学研究が持つ多様なもの、要因による差が複雑に絡み合った中で得られることの問題とどこら辺で折り合うかということが大きな課題になるかと思うのですけれども、この辺りについて先生方から御意見がいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

ベンチマークドーズそのものの意義については、数年前ですけれどもベンチマークドーズを取り扱うことになった段階でかなり議論をしたとは思いますが、改めてそういう疫学

研究が内包する課題とそのモデル化についての整合性といいますか、その辺りについて何か御意見いただければと思います。いかがでしょうか。

広瀬先生、お願いいたします。

○広瀬専門参考人 どうもありがとうございます。

祖父江先生の懸念点というのは確かに同意というか、そうだなと思うところではありますが、レベルは違うのですが、動物試験からのBMD適用の場合も実は同じことは言えていて、交絡因子は少ないのですが、多様な生物の反応が複雑に絡んで最終的な用量とエンドポイントに対してモデル化をいろいろ考えていて、その中で最適なモデルを選ぶという考え方でベンチマークドーズも同じように適用されてきているということがあります。ただ、やはり特定のモデルに合わせるというのはなかなか難しく、ある意味、これは妥協というか、生物学的に妥当なモデルがどれかを選ぶというのではなくて、データだけを見て統計的にどれが近そうかというのでモデルを特定するという手法でした。さらに、最適なモデルの特定の手法もやはり恣意性とか、そういういろいろなパラメーターの違いがあるので最近では平均化といったところになってきているのだと思います。

レベルの違いはかなり大きいとは思いますが、疫学研究になってもおっしゃるとおり、特定のモデル化をするのは避ける方向であるとは思いますが、ベンチマークドーズは生物学的あるいは疫学的にもこのモデルが確かかどうか、近いかどうかというのを多分数値だけからある程度PODをどこに持っていったらいいかを計算するために選んでいるわけであって、何か真のモデルがこのBMDの中のどれかのモデルにあるわけではなくてどれが近いかということで、最近では平均化などで幾つかのモデル、結局近似的なモデルはどれが代表できるかというのを少し生物学的な観点を外れて統計学的にどれが近いかというのを選ぶというのが基本的なポリシーなので、多分この祖父江先生の意見は動物のときでも同じように考えられていたので、このベンチマークドーズを使うに当たっての一種の割り切りというのですか、そういうところの中でそれを使うとしたときにどうすればいいかという技術的な話を今、ここでしているのだと思います。

なので、BMDを使うかどうかについては、実はデータを見たり生物学的なリレバンスとか疫学的な信頼性とか、そういうのはまた別途考えて、もうどうしようもないからというか、ある意味、こういうことをしないとPODというのを決められないから使うのだなというある意味方針みたいな話だというように思っています。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。なるほどと思います。

西浦先生、御意見ありますか。お願いできますか。

○西浦専門委員 祖父江先生がコメントで書かれていることは私も同意するところなのですが、多分厳密な話をすると、疫学データでドーズレスポンスを主眼にすることが仮にあっても、だから、ドーズディペンデンスみたいなものが疫学の課題になることは幾つかあります。特に環境疫学みたいなものではよくあるのですが、そこでパラメト

リックモデルのようなものを用いることが少ないというのがより厳密な記述なのだろうと思います。だから、何らかの関数が決まっていて、それを説明する理由づけもしっかりしているようなやつがやはり好まれるので、そういうパラメトリックモデルを用いられることというのが少なく、そういうさらにパラメトリックモデルを用いた上で交絡を調整するような機会ということになると希少であるという、そういうことが多分最も正確な記述なのかなと思います。

今、私、例えば全然関係ない話をしますけれども、気候変動のプロジェクトに関わっていて、熱中症を予測したいときにWBGT(暑さ指数)の関数で熱中症の発生を予測するというドーズレスポンスモデルを疫学データで適用しています。WBGTを利用すると熱中症の発生リスクというのがほぼほぼ正確に予測できる。そこにパラメトリックモデルを用いるわけなのですが、そのときの交絡の調整というのをどうしようかというのが確かに今まであまり人がやったことがなくて問題にはなっています。

よりポジティブな方向でというのをどうしたらいいのかなというのをこれで考えていたのですが、いわゆる疫学ではよりサンプル集団のノンランダムネスというのですか、ランダムに取られていないサンプル集団に伴う技術的な問題というのが議論の俎上に出てくることが多いですという事実は何らかの形で押さえておいたほうがいいのだと思いましたということが一つ。

現状、BMD法というのは適用されることが特定の研究を除けば少ないのですね。毒性学でも特に重金属とかアルコールとか一部のところに疫学データの適用例というのが限られていると思うのですが、広瀬先生がおっしゃったとおりです。仕方がなく未来に使うオプションというのがあるかもしれないこと、特に私は化学テロとかも対応する研究をしようと思っているので、出てくる可能性をいつも念頭に置いてこの方法論で考えているのですが、なので、もっと未来に適用事例というのとか、あるいはドーズレスポンスモデルを利用して閾値だけではなくて患者数まで予測をするような機会というのがあることを想定したほうがいいので、あえて少ないということを書く必要があるかどうかは考えてもいいのかなとは思っています。

取りあえず以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

今、御議論があったように、これは唯一絶対の真理を求めるということではなくて、取りあえず世の中にあまり流通しては、食品中に含まれてはいけないようなものを社会的に規制するために、今ある材料の中でどこを基準とすると世の中が丸く収まるかといいますか、社会的にハザードを最小限にし得るかというところを現実的に決めるということなので、モデルを適用するのも、便宜的という言い方は失礼ですが、それが合理的と思われるところで適用する。

これはモデルがあまり当てはまらない、例えば食品安全委員会でやっているPFASの研究なんかはモデル化がかなりしづらいパターンなのだと思いますけれども、そういうところはあえて

無理してモデル化をするわけではないというようなところで、だから、もう項目ごとに専門家の関与の下でという、それだったらこれを書く意味があるのかというように言ってしまうと、その都度、その都度、最善の方法を目指して議論するという事になっておりますので、実際にBMDを適用するかどうかはデータセットがあるかどうか、それにモデルが適用できるかどうかということ十分に吟味した上、方針を決定するという事になるかと思っております。

少ないかどうかというのはやってみないと分からないので、最初に私もこれを書かないほうがいいのかと思っておりますけれども、先生の提示した問題点は常に意識しておいて、広瀬先生の御説明にもあったように動物実験でもバイオアベイラビリティとか反応の個体差とかいろいろあるのは条件が近いところもありますので、最良の社会的合意を得るための一つの方策ということで寛容に見ていただくということかなと思っておりますが、祖父江先生、いかがですか。

○祖父江専門委員 適用する機会が少ないというのは言い過ぎなので、こういう懸念がありますということを一応冒頭に書いておく。注意してくださいというように注意喚起ということを提示するのでどうでしょうか。

○川村座長 では、懸念ということで、こういうことについて考慮した上で適用の適否を考えるとというようなところ。どこに入るのが適切か分かりませんので、後で事務局と相談して十分に合理性というか、的確さの程度を検討するということが分かる文章に一部修正させていただくことを検討します。よろしいですか。

ほかの先生方、特に御意見とかコメント、この件に関してよろしいですか。

ちょっと先へ進みますが、その後、3個ありまして、BMRの問題も祖父江先生から御提示いただいておりますが、BMRはもう具体的にどうするかというのが決まってないというところがあります。ここに参考、疫学研究におけるBMD法の適用に関する調査事業報告書、これはエム・アール・アイリサーチアソシエイツ株式会社に委託してやった調査報告書の中に書かれていますけれども、なかなかすんなり答えが出る問題ではなくて、本当にデータセットによっても変わってくるし、対象の物質、あるいは注目するアウトカムによっても全く異なってくるので、動物実験でデフォルトの10%とかそういうのはなかなか決め切れないところがありますので、これについては次回以降、詳細に検討する中で議論して、どういう点に配慮すべきかということを検討してまいりたいと思っておりますが、取りあえず最初のプレゼンテーションとしては詳細まで書き切れないこともあって次回以降の課題とさせていただきます。

澤田先生の御意見もやはり資料としては調査事業報告書にありますし、どういう研究にどのように適用していくかということも適否も含めまして詳細に議論してまいりたいというように思っています。

それから、松本先生からの御意見で、これはちょっと技術的な問題なのですが、疫学研究の場合は投与量の設定とかということではなくてばく露した量をカテゴリーに区切って、

カテゴリーごとのイベントの発生頻度ということで検討していく場合が多いです。アウトカム指標が数量のものもあるのですが、通常の疫学研究で各種の疾病あるいは死亡というイベントがどのカテゴリーに対してどのくらいの頻度で起きるかという表現の仕方が多いので、これについてはばく露量の計算のときの真ん中の値、平均値なり中央値なりで取るか、あるいは端の値、最低値で取るかというような選択の余地はあるのです。

これも今後の検討事項にはなるのですが、一つ概念としては、最後にいろいろな交絡の問題なんかも含めて最終的には安全サイドに立った判断をする、PODを採択するというときに各カテゴリーの真ん中の値を取る値で出るのは最尤値的な考え方で、それに対してどのくらいの不確かさがあるかというところで、一つの感度分析的に最小レベルのカテゴリーの境目で取った場合とか、そういうのを検証して、どのくらいぶれが生じ得るかということを検証するという操作を加えてもいいのかなというように思っています。それによって、安全域というものをどう取るか。

最終的にPODを報告するときに我々がどういうモディファイをしていくか。動物実験だと種差に応じて安全係数というのを掛けたりしますけれども、人は人でそういった統計処理に基づく段階で途中でいろいろなことが起きる。連続量で全部数値が分かっていたらモデル化のときはそれで使えばいいのですが、カテゴリーデータしか使えない場合はある程度の操作というか判断が必要になると思いますね。それはちょっと感度分析するかどうかも含めまして後で考えるべき問題かと思うのですが、松本先生、何かコメントありますでしょうか。いただけますでしょうか。

○松本専門委員 松本です。

次回以降検討ということで構いませんので、今、お話を伺っていてなるほどと思って聞いておりました。次回以降、よろしく願いいたします。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

では、西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 多分寒水先生も同じ視点でこの話を聞いていたと思いますけれども、統計学ではエクスポージャードーズも区間になってカテゴリカルに報告されているときのことをインターバルセンサードデータと呼んでいます。なので、これくらいからこれくらいのドーズの間みたいな形でやっているときなので、そういうセンサードデータでばく露が切れているときにリスク評価上でどうすればよいのかというのはSociety of Toxicologyが一応ちゃんとコースブックを出していて、もちろんカテゴリカルデータによってはちゃんと連続時間に戻したモデルでインターバルセンサードライクリーフドみたいなのをつくって分析をするということも含めて提示をしていることがありますので、この辺がもし気になるようだったら、そういった辺りを引用しながら対応について具体的に書くというのがいいと思います。

もちろん、ワーストケースアナリシスといって区間の最小のデータを取ったらいいでし

ょうというのは一つの考え方ではあるのですけれども、より適切に連続値としてエクスポージャーをどう考えればいいのかというのには一定のガイドラインがあるので、それを見んなで見るのがい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。

少し技術的な問題もありますので、今まで確立しているというか提示されている方法について機会があるときに確認しておきたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、時間の関係もありますのでちょっと進ませていただきます。

次は項目ごとに審議を進めていきたいと思いますので、項目の（１）（２）について事務局から御説明をお願いします。

○爲廣課長補佐 事務局でございます。

資料２－２の２ページ目を御覧ください。

それでは、（１）と（２）の説明をさせていただきます。

先生方からいただいたコメントと事前にお配りした資料からの修正点について御説明させていただきますと思いますが、（１）のデータ収集についてのコメントはございませんでした。一部修正としまして項目内容が分かりやすいようにそれぞれに見出しをつけております。

「（２）データの選択」につきまして御説明させていただきます。

３ページ目のコメントのところにございますように、１つ目、赤堀専門委員から、バックグラウンドレベルを明らかにする情報収集が必要という御意見をいただいております。２ページ目の29行目、ばく露の範囲というところで細目に明示的に記載をさせていただきました。

それから、２つ目、澤田専門委員から、整理する項目の追加という提案をいただいております。こちらは本日のワーキンググループで御議論いただきたく存じます。

３つ目、寒水専門委員からの御意見としましては、２ページ目の25行目、対象集団に関する細目で研究実施時期と追跡、遡及期間は研究デザインに関するものではないという御指摘をいただいております。その旨、修正させていただきますして、研究デザインの細目に新たに分類というものを付け加えさせていただきますしていただいております。

続きまして、２ページ目、14行目の段落に記載されている仮説検定が何を指しているか分からないという御指摘がございました。こちらは具体的になるように言葉を補っております。また、こちらの段落につきましては４ページ目の上段のコメント枠のところがございますように、広瀬専門参考人から、一般的な表現にしたほうがよいという御指摘がございましたので、２ページ目、14行目の記載のほうは、「なお、資料の検討の際、論文等における用量反応関係の統計的な有意性は考慮しない」という記載に修正させていただきますしていただきました。

最後に、山田専門委員から、結果の文書化に関するコメントをいただいております。こ

ちらは次回以降のワーキンググループの全体を通して御議論いただく際にお願いできればと考えております。

御説明は一旦終了させていただきます。

○川村座長 ありがとうございます。

今、事務局から御説明があったとおりののですが、最初に赤堀先生から御指摘のあったバックグラウンドの件ですけれども、これはこの週末にいろいろこの資料を読み込んでいて資料2-2の2ページ目の下のほう、③のばく露量の範囲のところ括弧してバックグラウンドレベルと低ばく露等とわざわざ注釈が入ってしまっているのですが、これを書いたために出てきた疑問かなと思って、疫学研究の場合は人為的にばく露させているわけではないのでバックグラウンドと何か食品なりその他環境ばく露で増加したばく露を入れた場合の区別がなかなかしづらいかと思うのですが、この括弧の記載は書いてないほうがいいのかなと思ったりもしました。

ただ、判断として低ばく露の領域だとか、これは理由にもよるのですけれども、アクセシブルに高ばく露があったのだなということは踏まえるべきことかと思うのですが、括弧して書いたほうがいいかどうかは疑問に思ったのですが、赤堀先生、いかがですか。何かコメントありますか。かえって誤解を招いたかなと思って憂慮しているのです。

○赤堀専門委員 私のほうのコメントは、あくまでバックグラウンドの情報を収集しなければいけないのではないかということでコメントをさせていただきました。申し訳ありませんが、記載箇所がここが適切かどうかというところに関しては私は判断しかねます。少なくともバックグラウンドの情報も収集しなければいけない場面が多分あると思うので、それをさせていただきたいということでコメントさせていただきました。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

これは対象者の特性の中でどういうようにどういうところで生活している人たちか。例えば職業性のばく露があって常時ばく露している、その中に大小があるというような場合と一般住民で低ばく露の範囲内だけれども、これだけの範囲の差がありますとか、そういったものもあるし、それから、実を言うと摂取量、経口、食品のことを注目していたが、そのほか大気汚染であるとかそういったものも含まれる場合もあって、ばく露を全部把握しているかどうか分かりませんので、そのばく露についてきちんと情報を記載するということは大事なことかなと思っています。その把握、全量把握ができていないとか、それから、ばく露の期間の問題とか、そういったものも含めて動物実験と違って疫学研究ではなかなか全体像を把握することが難しいので、分かる範囲のばく露の状況についてきちんと書く。

これはこの後の澤田先生からの御意見にもつながることなのですが、きちんと表現するということが、単にバックグラウンドという書き方よりはばく露の状態、ばく露の把握の現況ということを書きつつ表現するということが重要なかもしれませんね。測

定した時点におけるばく露量の範囲だけではないかもしれないなというように思っております。これは表現は少し工夫する必要があるのですが、ちょっと考えたいと思いますけれども、ありがとうございました。重要な提起だと思います。

ほかにも御意見ございますでしょうか。

澤田先生、この後、ばく露と対象者のところで御意見を書きいただきましたけれども、改めて御意見いただけますでしょうか。

○澤田専門委員 ありがとうございます。

私は、これを自分がどうやって使うのかなと思いながら読んでいたというところで、集める情報というかデータの選択として①、②、③に書いてあるものはとても重要なことは理解していて、今のPFASとかでもこういうように集めているのは理解しています。

ただ、これを実際当てはめるとすると、その前に次回以降、御議論いただくという具体的に当てはめるときに何をを使うのかというところが結局これでは拾い切れなくて、私が作業するとしたら、もう一度、元の論文に戻る作業が嫌だなと思ってしまったのです。なので、もうこの段階できちんとそれが含まれているかというのを明確にしてもらえたら作業する側はとても楽だなと思ったコメントです。

なので、例えば②とか③とか言われたときには全体で見た対象の集団の属性とか見ると思うのですが、実際使うとなると全体の総数ではなくてカテゴリーごとの用量であるとか対象者を使うというような事例を事務局から紹介していただいたので、この時点でそれがいい場合かどうかというところをちゃんと見極めるためにも集めておいたほうがいいかなというところで、7番の適用するのに必要な結果変数みたいなのを入れたらどうか。私が作業するのならこれは1回で終わらせたいなと思ったところです。

ただ、何か一概に当てはめられないようなこともあるかとは思っているので、ここまで書けない事情があるのかなとも思うのです。なので、前の段に戻ってどうように使うのかというのを明示したほうがいいのかなというのとセットにはなっています。

○川村座長 分かりました。

コホート研究と症例対照研究ではデータ収集の道が違うので同じように書けないですね。症例対照研究で後から遡ってばく露状況を把握するので、ばく露状況自体が最大の結果になるのです。だから、イベント発症者とイベント非発症者が先にあって、発生の頻度は問題視しない。ですので、記述の向きが違うから同じようには書き込めないかもしれない。

ただ、EBM (Evidence Based Medicine) で有名なPECOの要素である対象者の主にデモグラフィカル、人口学的な情報とばく露に関する情報とアウトカムに関する情報についてはきちっと集める、収集する。そのばく露に関する情報の中で全体の範囲であるとか、どういう区切り方をしているのかとか、そのばく露の理由とか、そういうことはきちっと書くべきだし、それから、最終的には計算に持ち込むときにはやはり理想的には生の数量データ、それがかなわないときはカテゴリー別のばく露の範囲であるとか、そこに存在するア

ウトカムイベントの数、あるいは分母になるその対象者の数、もしくは症例対照研究であれば発症しない人というコントロールにおける情報が要るので、具体的な手順としては概念は整理できますけれども、実際にはPODの決定には相当詳細なデータを使わないといけないですね。

だから、どっちみち論文に戻らないとデータが拾えないとは思いますが、こういう趣旨のデータを集めるということで概括的に書いている。これで全部足りるというものではないと思うのですが、エッセンスとなるものはこういう方面のデータですよということで、それも実際には複合的に記述されている場合も多いので、分けて集めるというよりはひとかたまりにして出すものだというように思っていますが、こういう視点で集めるということで、全部書き切れてないということはちょっとお許しをいただきたいかと思いますが、データコレクションの方針というか、こういう視点でというように思っているのですが、これでは納得しにくいですか。

○澤田専門委員 いえ、大変よく分かりましたが、やはりそもそものところの祖父江先生の議論もあり、なかなか疫学研究者がこれを適用するに当たった事例というのがあまり思いつかないなというところはあって、これを読んだときに具体的なイメージができないというのが一番あります。なので、より概念ではなく具体例があったほうがいいかなと実務的には思うのですが、先生のおっしゃることは理解できます。なので、こういう類いのものを集め、何か作業を継続するみたいな、さらに詳細な情報をここから求めるという前提で集めるということで理解しました。

○川村座長 すみません、考え方を押しつけてしまったみたいで申し訳ないのですが、どこまで書くかというのは実際ここに限りませんがなかなか難しく、具体例を入れ出すと非常に膨大な資料になるし、あれもある、これもあると、例外もあるというようなことは正直書き切れないところもあるので、その辺は作業メモみたいなものには要るのかなと思いますが、なかなかこういった公式に発表する文書には詳細は書き切れてないという限界があるのはお許しいただきたいなと思います。

ほかに御意見。山田先生、お願いいたします。

○山田専門委員 山田です。ありがとうございます。

今の議論で具体例があったほうがいいというのはよく分かるような気がします。一方で、川村座長がおっしゃったように、具体例を入れようとすると文章が膨大になるという懸念も理解できます。1件参考情報を共有させていただきます。これはBMDとは関係のないOECDの*in silico*手法のガイダンスをつくった時の話です。一つの目標として、できるだけプラクティカルなものをつくらうということで皆さん合意して、作業が始まったのですが、そのときに具体例があったほうがよいという話になりました。ただ、こんな事例がある、あんな事例があると、皆さんのいろいろな経験などを入れていくとなると文書が長くなりすぎるとということで、基本原則をガイダンスにまとめて、具体的にどういうように作業すればよいかというのは別途チェックリストというのをつくって、そこに記載することにな

りました。必要に応じてそちらへ行くという形でガイダンスとは分けて構成したということになりました。もし記載したい具体的な運用の仕方や事例がある程度揃うようでしたら、そういう形で別途まとめるという方法もあるのではないかと思います。参考情報ということでもよろしくお願ひいたします。

○川村座長 ありがとうございます。

おっしゃるとおりだと思います。いろいろな考え方といいますか、新しい指針をつくるときには結構具体例、具体例のほうが説得力があったりするので、実際にはこんな事例ではどうだったとかということ参照する、これは食品安全に限らない全ての行政上の手続きに関してそうだと思いますけれども、盛り込むこと、事例集ばかりになるとこれはこれでボリュームが増えて分からなくなってしまうので、ただ、作業上の留意点とか実事例とかということで特記すべきことがあったら、それはやはりきちっと資料集の中に入れておくのがいいのかもしれないですね。ここについてはここを参照というのが分かるような構造化した資料集とか、あるいは作業メモみたいなものでここは要注意とか、こうなりやすいのでこういうように解釈することとか、そういった実作業のメモはどっちみち要るだろうなというように思います。

その中で事例集と作業メモを別の資料として随時参照するというので、この指針の中では全部を盛り込めないで、特に事例というよりはこういう観点については注意するというようなことがありましたら、それは何々などを除いてとか、何々についてはこうすることというような書き方にせざるを得ないかなと思っています。

すっきりまとまりませんが、骨子を書いているということで、あとは例外もあると思いますし、実事例も見なければ作業が進まないということもあると思いますし、それから、何よりも疫学研究もなのですけれども、バリエーションがあり過ぎて、私も今までいろいろな疫学研究の評価をやってきたのですが、例えばカテゴリー分けというのが、カテゴリー分けが必ずしも適正でないものがいっぱいあるのですね。放射線の評価したときもそうだし、有機ヒ素もそうだったのですが、恣意的に分類している。有意を出すためにカテゴリーを併合してしまったりとか、このカテゴリーの区分は等間隔でもないし、分位でもないし、何だこれはという、何か有意を出すために作為したように見えるものもあつたりしたのです。

ですので、そのところをきちっとカテゴリー区分であれば区分の方針といいますか等間隔とか対数化して等間隔なのか、あるいは分位なのか、あるいは既存の確立した分類なのか、そういうようなことについて、例えばそのカテゴリー分けについてはfのところを書いておきますけれども、そういった考え方についてきちっと検討することが大事ではないかというように思っております。御理解いただけますでしょうか。何か整然としない説明ですけれどもね。

何か御意見ありますか。ということで、あとは寒水先生から御意見いただいたところでは、これも統計的有意についてですね。実を言うと有意という言葉自体、ちょっと難しい

問題を含んでいて、統計学的には有意水準の設定の問題もありますし、さらにもっと重要なのは臨床的な有意と言うと変ですけども、よくあるミニマム・クリニカル・インポート・ディファレンスという臨床的に意味のある最小の単位という、そういった臨床的な意味における差というのもあるので、この辺、統計的有意だけが問題なのではないと思うのですね。これはBMRの設定のところでものすごく影響するので今後考えていかなければいけないのですが、統計的有意、統計処理上の有意性の話と臨床的な重要性における有意。有意という言葉を使ったり使わなかったりするのですが、その問題があります。

ここで多分問題になっているのは、元資料に統計的有意があるかないかを気にしないということが大事なメッセージであって、つまり、有意でないものも従来のNOAEL法やLOAEL法で有意という結果が必ずしも出なくてもベンチマークドーズでの計算には用いることができますよというのはこのメッセージだと思うので、それを読み取っていただく趣旨なのでですけども、どうでしょう、寒水先生、通じにくいでしょうか。

○寒水専門委員 修正していただいた内容で納得しているので大丈夫です。

○川村座長 ありがとうございます。

それでは、ここのところはそのようにというか、この記述自体は統計的有意でなくてもベンチマークドーズ法の資料として採用することがあるということが読み取れば良いというように思っております。

ほかに御意見とかありますでしょうか。先送りしている今後の詳細な検討で議論する問題が大きいと思いますが、今、書いているところもこれは決定というわけではないので、今後の議論の中で問題点があれば記述を修正するということも含めて詳細な議論はこれからしていきたいというように思っています。

ほかに御意見はございませんでしょうか。それでしたら、次に進めさせていただきます。

事務局、(3)の説明をお願いしますか。

○爲廣課長補佐 事務局でございます。

それでは、4ページ目、(3)のところを御覧ください。

こちら、「原データの入手」について記載してございます。こちらにつきましては、竹内専門委員より、著者らの提供を求める場合、求め方について具体的な方策があるかということについてコメントいただいております。こちら、具体的に記載することは難しいため、入手が可能な場合ということで修正させていただきました。

御説明は一旦終了となります。よろしくお願いたします。

○川村座長 ありがとうございます。

ここは全て元データが手に入るとは限らないので、特に公開されているデータですね。最近では公開するケースが増えていて臨床試験では公開が積極的に進められていますが、観察研究でもオープンリソースといいますか、公共的なところがやったデータは公開して利用申請をして入手できるということになりつつありますので、そういった公開というか入手可能なものについてはするということになるかと思っております。個人的に提供というより

は、オープン化されているかどうかということが大事なと思いますけれども、そのところで記載を修正させていただきました。

御意見とかがございますでしょうか。よろしいですか。

では、西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 記載そのものはそういう感じでいいと思うのですが、これは実は鋭いコメントで、今後考えておかないといけないなと思いついてお伺いしていました。ここまでの疫学データも一部利用してのBMD法で、事務局なんかもやられていたことがあるやつではオリジナルデータが収集できるか否かは問題にしていなかったはずかと思えます。だから、ドーズレスポンスの曲線があって、そのバックグラウンドの各ドーズのエクスポーズされたサンプル数が分からないようなデータでも利用されていることがありました。

なのですけれども、BMD法を考えると、あるいは疫学データで言うと祖父江先生が当初から指摘してくださっているとおりで、ランダムネスが問題になるサンプルのこととかを考えると、本当はオリジナルデータを用いないとこの話は真摯に対応することが難しいことになってしまうという話なので、結構この話は慎重に分けて考えることが必要そうだと思います。

原データとして疫学データでドーズレスポンスをちゃんと交絡を調整しながら、例えばモデル化をする場合はオリジナルデータが必須になる。ドーズレスポンスで、しかも、バックグラウンドエクスポーズサンプルさえ分からない中で集積をしてやる場合というのがよく行政とかではありますけれども、それはここで書かれている話とはまた別であるというのは結構重要な押さえておかないといけないポイントだと思うので、このたたき台に関係しているといえれば関係しているのですが、そういう辺りもきっちり区別してしまうことも重要なのではないかなとさえ感じた次第です。取りあえず共有のために発言しました。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。非常に大事な御指摘だと思います。

特に疫学研究で不可避である交絡を調整しようと思ったら個別データがないと処理しようがないですし、サマリーデータだけでやると細かい調整はできませんので、しかも、厳密な検討に堪えるかどうか、カテゴリーごとの頻度だけのデータとか、あるいはカテゴリーごとの平均値とSDだけのデータで同じような精緻な検討ができるかどうかはちょっと疑問の余地があると思うので、そういう意味では原データが入手できるかどうかによってやれることが変わってくるのだと思うのです。そうすると、得られたPODの確からしさとかそういうのも変わってくるのではないかと思うのですけれども、そういう到達点が変わってくるのでそこは注意が要るかもしれませんが、そういう趣旨で西浦先生、よろしいですか。

○西浦専門委員 はい。座長が多分私よりもよく御存じのとおりで、医学でメタアナリシスでやるときはサンプル数をとにかく増やせばよいというのがフィロソフィーであります。とにかくパワーを大きくすることで物事のスタディークエスションに対応しようというような、そういうフィロソフィーがあるわけなのですけれども、このBMDの場合は恐らくメタ

分析することというのは重金属とかでは一部可能ですが、そういう事例を除くと合わせながらやるということが難しい事例で、恐らく個別の研究を詳しく見ていくということになるかと思っておりますので、今、特にここで議論されているような話を考えると原データが可能な限り必要なのではないかというトーンは大事にしていくべきかなというように感じた次第です。

以上です。

○川村座長 分かりました。少しトーンを変えて、原データは可及的に求める、十分入らなければ要約値でやるしかないのだけれども、そのときはベンチマークドーズを描くときもやれることが限定されるということなので、十分な解析をするために可及的に原データを得るという趣旨で文章を考えてみたいと思いますが、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それから、データの統合についてはこの後ありますので、事務局から御説明をお願いいたします。

○爲廣課長補佐 それでは、続きまして、(4)の「データセットの統合」について御説明させていただきます。

こちらは澤田専門委員より、メタアナリシスをした際にどのような情報が必要になってくるかについて御意見いただいております、具体的な記載案についてワーキンググループで御議論いただきたいと思います。

なお、各研究で濃度が異なるという指摘を受けましたので文頭の「同質性が期待できる」という記載は削除させていただきました。

続きまして、5ページ目の上側のコメント枠に寒水専門委員から、文言の修正について御提案をいただいております、そちらは御指摘のとおり、適切な表現へと修正させていただきます。

御説明は一旦終了となります。よろしく願いいたします。

○川村座長 ありがとうございました。

このデータセットの統合というのは概念的には大事なことなのですが、先ほど西浦先生から御説明があったように合わせればいいわけではない、非常に大きな根源的な問題を含んでいる。通常の疫学研究では最終的にこれは有害なのかどうかとか、例えば副作用の評価みたいに個々の研究のサンプルサイズでは到底有意に出てこないというものをスケールメリットを得るために統合する。定性的に副作用があるとかないとかということを決める。おおよその量的な評価もできるかもしれませんが、食品安全委員会で行っているようなPODというピンポイントの点を求めるというのに今まで使われてきたわけではないというように思います。

そういう意味で、実はデータの統合というのはかなり難しく、特に人を対象とした疫学研究では様々な人の対象者のバックグラウンドとかばく露の仕方とか相当異なると思うのでかなり限定的にならざるを得ないと思うのですね。例えば可能だと思うのは、同じフ

ールドで2000年から2020年までの検討結果にさらに研究期間を延長して2020年から2030年のデータを追加しました、その2つの研究をマージしましたというのはありかもしれないと思うのですね。同じバックグラウンドで期間が違う。

期間が違うとばく露の仕方とか測定の方法が違ったりするかもしれないので、同質性が十分あればの話ですけれども、そういう同じところの最新のデータもまた加味してということなら考えられるが、それであれば統合できるのだったら最初からオリジナルの研究者がやっているだろうから、ただ、デュプリケーションというか、二重投稿になるという批判がなければの話ですが、スケールメリットというか大きいほうの研究データを採用するということもあるかもしれませんが、全く別々のところでやられた研究を単純に足すというのは大ざっぱな有害性の評価だけとは違って用量反応関係がきちっと表現できるかという非常に大きな問題があると思うのですね。

Sの字カーブが違くと立ち上がる点がちょっと違ったりする。その2種類のシグモイドカーブを足してしまうとSにならないとか、立ち上がり点が分からないというようなことも起きるかもしれないので、安易にはできないのですけれども、よほど同質性が十分にあるというような場合にはあり得るかなとは思ったりもします。ですので、データセットの統合というのはなかなか現実には限られるかなというように思っているところです。

これについて何か追加で御意見ありますでしょうか。よろしいでしょうか。では、限定的な可能性があるということで一応書いてはおきますけれども、十分な同質性を保証できるというか、十分説明できればという限定的な利用になるかと思えます。よろしいですか。

では、お願いします。

○澤田専門委員 ありがとうございます。

ちょっと一番最初の多分「(4) データセットの統合」というのがなかったときに私がコメントしているので、恐らくこのメタアナリシスなどの手法というのは原データだと思っていなかったというのがあります。今の川村先生のお話と西浦先生のお話を聞くと、原データで交絡などを取り除くためには原データの入手は可及的に最高の手段として望ましい。このデータセットの統合というのは原データのという意味ですよ。

一方で、刊行論文のメタアナリシスという手法はそのBMRを決めるときに考慮しないというような、(3)と(4)の中には入っていないということでしょうか。

○川村座長 当然、BMRを設定するときにはそのサンプルサイズであるとかばく露やアウトカム状況の精度とかというのはすごく影響すると思いますので、関係ないということは、考慮しないということにはならないと思いますけれどもね。そこまで先のことが書けてないという。まず統合するということがありかというぐらいのところの入り口の部分の記述しかないので、先々の解析の仕方云々は言及してないということです。

○澤田専門委員 なので、今のこの書きぶりとしては(3)に続く(4)という意味ですか。

○川村座長 そうですね。これはメタアナリシスを要約データだけでやるということは大

まかにはできるのだけれども、精緻にはできないのだらうと思うのですね。だから、現実にやるかどうか。誰かどなたかメタアナリシスで御経験がおありの方、いらっしゃいますか。要約値のみでメタアナリシスがどこまで出るか。もちろん交絡の補正はできないですけれども、非常にピュアな形で、例えばアクシデンタルな事件があって、放射線で日本の広島とロシアのチェルノブイリを併合するなんていうことをできるかという話ですけれどもね。

西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 メタアナリシスの専門ではないのですけれども、今、チャットで送りますが、以前、研究班のやつでも報告をしたことがあるのですが、重金属の評価なんかでBMD法を利用しながらメタアナリシスが行われたことというのがあります。そのときは特に重金属でアウトカムがこの場合は尿中のマイクログロブリンとかなので、とても分かりやすくドーズレスポンスがすごいはっきりしていたというやつなんかだとこのメタアナリシスをやっているテーブルなんかではサマリースタットを使ってやっているというような研究自体は実際には存在するかとは思いますが。

○川村座長 なるほど。割とピュアに因果の関係が明確なやつで、スペシフィックであるというのは要約指標だけであってもやれるかもしれないですね。ただ、いろいろなマルチプルな要因があるような場合はなかなか難しいかなとは思っているのですけれども、そういうやれる可能性もあるということで、排除するものではないというぐらいのニュアンスなのですからね。分かりました。

実際にどこまで使えるかというのはなかなか難しいかなとは思いますが、でも、やれる可能性を排除しないので、そういうのが使え、同質性が十分にあって、それから、因果の関係が比較的シンプルに分かるものであれば違うバックグラウンドの研究も統合はできないし、要約値のみでやれないことはないということでしょうね。

ほかに御意見ございますでしょうか。ありがとうございます。情報として皆さん、心得ておいていただければよろしいかと思えます。

それでは、次の（５）のほうに進みますが、事務局、お願いいたします。

○爲廣課長補佐 それでは、５ページ目、（５）を御覧ください。

こちら、「順序カテゴリーデータ」につきましては、寒水専門委員から、二値データや回帰モデルの定義に関するコメントをいただいております。御指摘を踏まえて記載案を観測された影響についてグレード別の発生頻度として記録している順序カテゴリーデータを機械的に二分して二値データとして取り扱う、またはグレードを数量化して取り扱うことは慎むべきである。そのような研究では、専門家の関与の下で臨床医学的に意味のあると判断されたグレード以上の影響の有無を二値データとして取り扱うことを検討すると修正させていただきました。

御説明は以上となります。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。

寒水先生からちょっと誤解を招き得るという御指摘があったと思います。最初にあった文章にグレード別の発生頻度として記録している順序カテゴリーデータとあったので、そのままちょっと残っているのですけれども、これはごちゃごちゃし過ぎているので整理してみました。

健康影響あるいはエンドポイントでもいいのですが、順序尺度で表された研究。順序尺度という臨床的なスコアですね。グレードとかクラスとかステージとかという名称がつくことが多いですが、そういった順序尺度、スコアで表された研究では専門家の関与の下に臨床医学的意味があると判断されたカテゴリー以上の健康影響の有無で二分して二値データとして取り扱うことを検討するというようにいろいろ慎むべきであることを書き出すのではなくて、そこは削除して、取るべきこと、多段階の3段階とか5段階とかというようにアウトカムが分けられた研究では個々のデータについて、一人一人が何段階かの順序尺度でアウトカムが表現された研究では専門家の関与の下で臨床的意義があるレベルか、それ以下かということで二分して二値データにして取り扱うことを検討するという提示だけにとどめてはどうかと思います。

これは避けるべきことをいろいろ最初書いてしまっただけでかえって煩雑にしまったのですが、機械的にどこか真ん中で切るとか、あるいはグレード1、2、3、4、5だから、これを数量として扱うとかということはないということですが、そんなことは書かなくても臨床的な意味で二分するというだけ書いておけばいいかなと思います。もちろん、これ以外のやり方もあるかもしれないので、今後の上手なまい処理の仕方があったらそれを採用することはあると思うのですが、ある程度ベンチマークドーズの曲線、モデルに載せるということを考えるとどこかでシンプルにする必要があるかと思います。

ということで、そこの皆さんにお配りした資料とは少し変えて新たに提案。もう一度、言いますと、健康影響が順序尺度で表された研究では、専門家の関与の下に臨床医学的意味があると判断されたカテゴリー以上の健康影響の有無で二分して二値データとして取り扱うことを検討するというような表現にしてみました。十分御理解いただけるかどうか分かりませんが、書いたものを提示しているわけではないので分かりにくかったかもしれませんけれども、この辺りにつきまして御意見、まず寒水先生からコメントいただけますか。  
○寒水専門委員 ありがとうございます。

今の内容で必要最低限のことは含まれていますので、その方針でよいと思います。一方で、順序カテゴリーカルデータとして観測されたデータを二値化することを検討するという記載については、どちらが望ましいのかがあいまいな気がしていて、積極的に二値化することをこのワーキングとして推奨しているのか、または、そういう選択肢もあることを提示しているのかが区別しにくいという印象があります。

○川村座長 ただ、二値化しないで使うとなるとあまりやらないでしょうけれども、グレードを数量化して重回帰モデルみたいなものに入れてしまったり、あるいは何かロジスティックでも多段階のロジスティックがありますよね。アウトカムが1から2になると2か

ら3になるのと一緒に扱ってしまうという、そういう結果が1グレード上がるものに対する寄与の大きさをデータ値で示すというようなやり方があったかと思うのですが、そういうことをやると何かかえって臨床的意味をつかみにくくなってしまっているのではないかと、そういうことを思って、もう思い切って二値化することを原則とする。検討するというより原則とするとしてもいいかもしれませんが、そこまで踏み込んでしまっているのかどうかという確証が実は持ててないのです。だから、その辺り、御経験のある方とかほかの研究でもこういうデータの取り扱いわれたことをある方、御意見いただければありがたいのです。

西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 今日、最初のときに送ったSociety of Toxicologyのやつの中にアウトカムがカテゴリカルだったらどういう不確実性があるのかに関して結構議論をしている箇所があります。特にそこで事例として挙げられているのでとても面白いのは、がんの細胞とかを病理の先生が評価をするときにカテゴリになるのですけれども、そのときの評価軸というのが幾つかあるときがあって、細胞の核が何か悪そうな形になっているとか、異形成で細胞が増えているような像に見えるとか、何かテーブルにした上でシビアリティーに関してカテゴリのスコアがつかますよね。

それについて取りあえず毒性学のガイドラインで何が言われているかというのと、そのときのバイオロジカルな見地をエンドポイントを決める上では最も大切にしてくださいというような話をされていて、恐らくそれは川村先生がここで対案で臨床医学的な立場から意味合いを考えてくださいと言っているのに対応していると思うのですけれども、それに対応した上で定量化をどうするかという部分に関しては結構オープンになっています。

だから、バイオロジーとしてのエンドポイントに関しての不確実性というのはケース・バイ・ケースで結構変わりますよというような記述がそこにあって、それを踏まえて今、お話を伺いながら感じていたことではあるのですけれども、臨床医学的に意味があるとか、生物学的に意味があるというのはそのままいくといいと思うのですけれども、その上で、二分にした上で分析をするかどうかというのはデータによると思うので宙に浮かせてもいいのかもしれないと思いました。恐らく分析をする都度で考え方が変わる可能性は十分あるなと思いつつ今、このお話を伺っていました。

以上です。

○川村座長 その二分以外の方法でうまくベンチマークドーズのモデルに載せられるかどうかはいかがでしょうか。

○西浦専門委員 今、動物実験の二値のデータだとすごくシンプルなモデルがあるので、それで使えるということになっていると思うのですけれども、例えばロジスティックリグレーションも1か0でなくてカテゴリカルに3つとか4つになったときのやつがありますよね。同様のモデル化というのは特にこのカウントできるぐらいのシビアリティーのカテゴリカルな範囲内だったらもちろんできますので、必ずしも二値でシンプライファイする必要は必須ではないのかもしれないとは思っています。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

様々な研究をやっておられる猪飼先生は何かコメントありますか。いろいろな手法を駆使しておられるので御経験があるかもしれないのです。

○猪飼専門委員 いや、そこはごめんなさい、今はすぐにはコメントできません。

○川村座長 よろしいですか。ありがとうございます。

そのほか御意見ございませんでしょうか。

難しい問題ですが、限定してしまうと差し障りがあるようであれば二分するなどとか、あるいは臨床的な見地から取扱い方法を決定するとか。つまり、要するに形式とか統計学的な諸要素というよりは、あくまでもバイオロジカルあるいはメディカルな観点で取扱いを決めてくださいねということにすればより包括的でしょうかね。いかがでしょう。

必ずしも二値でなくても取扱いもあるということであれば、実際に使えるのかどうかはよく分からないですけれども、例えば病的に正常、過形成、良性腫瘍、悪性腫瘍といった場合に4段階に分かれますが、それを悪性腫瘍かどうかで切ってしまう、2つに分けるという考えもあるし、良性腫瘍はポイント1で、悪性腫瘍はポイント2という重みをつけるというようなやり方もあるかもしれないので、あるいは多段階にできないことはないので、そうやってそれがメディカルに臨床医学的に意味があるのであれば採用し得るということで、統計学的にはモデルに載せることは可能ということでしたので、やれないことはないのだろうけれども、それをプライマリーに考えるかどうかは分かりません。

澤田先生、お願いします。

○澤田専門委員 すみません、(5)は(3)(4)の続きで考えられておりますか。

○川村座長 別です。

○澤田専門委員 別ということは、原データとかにこだわらず。

○川村座長 こだわらずにですね。

○澤田専門委員 これがその順序で出ていく際にという。

○川村座長 順序で表されているものの取扱いですね。

○澤田専門委員 これを今、二値でなくてよいという話になったならば、なぜここで取り上げるのかが私には分からなくなってしまっているのです。

○川村座長 詳細な話ではあるので、枠組みというよりは入手してからのデータの取扱いの話ですので、確かにここで書かなければいけないかと言われると改めて考えると、ここでなくてもいいかもしれないなというようにも思ってしまうかもしれません。

○澤田専門委員 例えばその順序かどうかというのも必要なのであれば、データの選択のところのアウトカムとか、そのところに入れるとかのほうが、今のお話だと(4)が来た後にこれが出てくるとちょっと理解できない気がしました。

○川村座長 分かりました。ありがとうございます。

これはここから削除してもよろしいですかね。すみません、突然。事務局がびっくりし

ているかもしれないですけども、検討するところとしては最初にカテゴリーカルか数量データかということを含めてばく露のところとアウトカムのところを考えるべきことなので、どういう種類のデータで構成されているかということ。概括的にはそこで考えることとして、それ以上の細かい取扱いはもう細目になってしまうので、ここから外してもいいかなと。最初に基本的に全体像を俯瞰して、どういう方針で臨むかという記述からは外してもいいかなというように今、改めて澤田先生の御意見を聞いて思い直したのですが、そういうデータの処理のプロセスについては別扱いするというのもいいのかなと思っていますが、よろしいですか。

事務局、それでどうですか。今、突然言われて困るかもしれない。

○寺谷評価調整官 ありがとうございます。

この辺の実章立ての感じもある意味、動物試験のほうをたたき台にして、たたき台をつくっているわけなので、そういう意味では収まりが悪かったり、例えば各章ごとに書いてあることのウエートが違ってくるのだらうなというようにして話を聞いていたところでは。

ちょっと頭を整理したいところですが、だから、別にそもそも書かなくていいことであれば書かなくていいし、書く場所を変えてでも何かしら書いておいたほうが役に立つのであればどこかに書いておけばというように思っていたのですが、今、川村座長のお話だと、そもそももう書かなくていいのではないかぐらいの指針という粒度で書いていくべき文章の中にはあまり大事でないことかもしれないといった感じでしたか。そういう理解でよろしいですか。

○川村座長 大事でないと言っているわけではないのだけれども、データの取扱い方なので、むしろアウトカムというかエンドポイントとして何が重要かというのはやはりこういった順序データかどうかでなくて、そもそもどういう研究であれ、何を取り扱ったかという、時々問題になるのがそういう肝重量の増加であるとか、出生時体重であるとか、そういったものの持つ意味みたいなものは時々議論されるので、むしろエンドポイントの選択というところから出てくる話かなと。その中の一つとして順序データでどれを重んじるのか、ここ以上のグレードだからここ以上のものはクリニカリーレバントとして別扱いする。ここから仕切るとか、いやいや、ちょっと軽いのも重みづけして入れましょうとかといういろいろな発想が出てくると思うので、そのところだから、大きな項目には入れなくてもいいのではないかというのが私の提案になります。

これについて賛否ありましたらお願いいたします。こう考えてくると、実際にメモとか別添の取扱いの指針みたいなのでいろいろ書くことがいっぱい増えてくるので、案外そういう細かいルールが大事なかなと思います。御意見、もしありましたらお願いいたします。

では、一応その方向でこの記述、(5)については一旦削除させていただいて、最初のほうのところ、2ページから3ページ目のばく露に関する情報と健康影響のところはどういう種類のデータであるのかというようなこと、臨床的重要性を尊重するというような

文言を少し入れてもいいのかもしれないですね。この辺のところ、臨床的意義というのを少し挿入することを考えてみますので、また次回、もう一度お示しできればと思います。

すみません、座長があまり勝手に進めてはいけないのですが、よろしいですか。特に異論があればもう本当に遠慮なくおっしゃってくださいね。

それでは、また引き続き議論をしていただくことにしますけれども、今、(1)から(5)まで説明しましたので、全体を通してもう一度議論しておきたいということはいかがでしょうか。

お願いいたします。

○竹内専門委員 竹内です。

すみません、ずっと聞いていて、私自身がよく迷子になるのですけれども、この指針は誰が見てどのように使うのかなというのがずっと気になっていて、私はよく間違っ研究側にひゅっといってしまうのですが、実は研究する人向けではなくて、もともと政策とかそちらに寄与する結果を出すためのもの。そうなったときに、今の文言がどんどん定まってくと判断できるかなというのがとても不安になってきました。すごく大切なことなので何か当然臨床的とか生物学的という言葉を外したくないのですけれども、逆にそれがあれば余計にこれを扱う人は私が判断していいのだろうかとなってしまわないのだろうかというのがだんだん難しくなってきた。

最初のほうに澤田先生からあった、ほかの先生方も結構出されていた具体例という言葉があったと思うのですけれども、具体例は確かにどんどん積み重なっていくと増えてしまうのですが、一つ何か典型例みたいなのを用意してあげるとかしてあげないと、最後のほうの特にデータの扱いのところ例えば順序カテゴリーデータの扱い方、カテゴリーを分けてしまったりとか、重みづけをすとか、工夫がいっぱい考えられるのですが、そこに妥当でない工夫をしてしまって当てはめてしまったりかまで出てきてしまうのもちょっと怖いなと思って、聞いていて、その辺り、どこまでシンプル、どこまで書いていいのかと川村座長がおっしゃっていたように難しいのは重々承知なのですが、何か読む人がこれを読んで分かる。澤田先生が最初におっしゃった、これを読んで自分がやれるというところをもう一回、ちょっと見たいなというように、すみません、意見だけです。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。根源的な問いかけで、非常に大事だと思いますけれども、まず、この文書は国民に向けて宣言するという意味合いが一つ。それから、作業は専門調査会がやることなので、それで吟味してどのレベルで取り上げる。だから、例えば作業する人一人の責任になるわけではなくて、あくまでも専門調査会でこういう観点についてきちっと議論していただいて、解析を進めるに当たっての基本方針を立てていただく、どこまでデータを出すかということなので、縛るとすれば専門調査会の検討の土台にしていただくということになるかと思うのですね。

その上で実作業を事務局が今までのところはやっていますけれども、事務局でいいかど

うかは今後の体制づくりの話ではあるのだが、仮にどこかが作業を受託するとしたら、そこにはもっと細かい注文がついて、専門調査会で決めたアウトカムとして重要なのはこれ以上にしてくれ、二分にしてくれとか、あるいはこの範囲の研究を取り入れてくれとか、そういうのは作業自体は必ずしも臨床医学の専門家とは限らないので、注文、いわゆる仕様書に細かく書かないといけない話になると思うのですね。だから、基本的には専門調査会レベルが中心かと思いますが、事務局のコメントがあるかと思うので、お願いします。  
○紀平評価第一課長 事務局です。

御意見あるいは川村座長の御説明、ありがとうございます。

先日もこの指針全体についての御指摘、最後のほうにいただいていたかと思うのですけれども、このBMDの指針、それから、ベイズの取扱いも含めて、基本的に食品安全委員会としての取扱いを示すものという先ほどの座長からの御説明のとおりかと思っております。

一方で、では、これを示したから食安委として全てこれを使っていくのかというと、それは各分野によるというように思っています。食安委でやっているいろいろな評価の中では添加物、農薬、動物用医薬品など様々な分野ごとに対応していますけれども、それぞれこれまでの従来どおりの方法もある中で、こういった新しい手法についてどういうように取り込んでいくかというのは各分野によってそれぞれの調査会で検討いただくものというように考えております。まず、これが一つです。

もう一つ、この指針について誰がどう使うかというのはまさに御指摘のとおりなのですが、先ほど座長から御指摘いただいたとおり、各専門調査会でデータを直接的に分析する場合、基本的にこの考え方に沿ってやる、これが基本的な使い方だろうというように思っています。

一方で、現実的に今、使う場面を想定したときに食安委あるいは専門調査会自身で分析するよりも、むしろBMDの結果を出された論文なり海外の評価書をどう見て評価するかという場面のほうが少なくとも現状では多いのだというように思っています。ですので、こういったBMDの解析された結果についてもどういうように解釈するのか、あるいは祖父江先生はじめいろいろな先生方から御指摘いただいていたとおり、どういう場面では実は使うのがよくないとか限界があるのかといった点をこういうところで示していただけると、そういったBMDの結果についての解釈あるいは取扱いについて調査会のほうで考えられるのではないかとこのように思っています。

その辺り、どこまで書き切るかというのもあるのですけれども、途中、個別事例の具体的なものというお話も出ましたが、例えば今の川村先生に入っている汚染物質の調査会でカドミウムの第3版の改訂作業をもうほぼ終わって取りまとめの作業に今、入っていますが、その中では途中の重金属という話も出ていましたが、疫学データのBMDの結果あるいはメタアナリシスした結果というものも海外の評価書ベースが中心ですが、評価書の中に取り込んで書いたりしていますので、そういう解釈をするときどういったところを注意すればいいかというのがこういった指針の中で示されているといいのではないかな

というようには思っております。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

猪飼先生、御意見ありますようですのでお願いします。

○猪飼専門委員 猪飼でございます。

今の事務局の御説明だと、恐らく国内でBMDを使った研究をされることはまだ当分先で、海外の人たちが先に書かれた研究を解釈するための指針だというようなお話だったかと思うのですが、そうすると、海外の人たちが日本で審査されることを前提に適切にBMDを使うためには、この指針は英文である必要があるのではないかという観点が一つです。

もう一つは、今後、国内でこれを使って研究する人たちにとっては、要所要所で疫学専門家と相談という言葉が出てくるのですが、我々が何らかの試行的なメンターというか、このガイドラインに沿って実際に研究を行う人たちに伴走しながら指導するというモデルケースのようなものが1つ、2つ、想定される必要がないかなというように考えました。例えばレセプトNDBの研究利用でも、ルールを確定して公表する前にパイロット研究を通じてルールを確認し、理解を深めるフェーズがありました。本件BMDでも実例を通じて指針を確認する計画というか、構えが必要ではないかなという御提案だけでございます。特に記載に関する意見ではございません。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

お願いします。小坂先生、お願いします。

○小坂専門委員 すみません。今までの話を伺っていて、微生物・ウイルスの専門調査会では、こういう指針プラス手引きはもう数百ページの膨大なものをつくりました。それは食品安全委員会以外の人たちが実際にリスクアセスメントできるようにというような話でした。そのときに論文資料を使ったので、そのときの著作権とかそういうのは非常に大きな問題になっていました。それをつくった後に指針のほうをどこまで載せるかというのを調整しながら進めていったといういきさつがあります。ですから、このワーキンググループで、先ほど皆さんがおっしゃっていたように本当に具体的な例みたいなところを少し何か出せるといいなと思っています。

具体的にここの2ページ目、①研究デザインとあって、aが分類でbが研究実施期間でcが追跡と書いてあるのですが、これもバランス的にはあまりよくないだろうし、やはりケースコントロールスタディーだと全然母集団の罹患率も分からないということとか、最近、データをもらってもPSマッチングした、どこでマッチングした、ほかのデータを得られてないとか、いろいろな細かいことが起きてくるわけですね。

そういったようなことが詳しい議論の中でここでまとまっていくのだけれども、普通の人はそれを見てもこの辺のこととか分からないわけですね。ですから、もう少し補助資料みたいなものがあったり、「これは駄目よ」みたいなところとか、このチェックリスト

だけでなかなか分からないのではないかなというのが正直なところですよ。

○川村座長 ありがとうございます。非常に大事な意見を何名かの先生からいただきました。

まず基本的にこれは研究者に向けて発信しているものではないので、今ある研究をどう利用するかというのが基本的な視点です。もし、これから研究する人に影響を与えるとしたら、それはこの食品安全委員会の存在価値が大きいとか存在が大きいということで、ただ、それは将来的には世界のEFSAやEPAと並んで日本の食品安全委員会はどうやって評価しますよということを宣言する意味でも国際的に認知されることは望ましいと思いますので、そういう頭を持ちながら、具体的には今のところ、食品安全委員会の中の専門調査会が使うということを念頭に置いて、しかも、そのときのポリシーを国民にちゃんと説明するという趣旨でつくっているつもりではいるので、一応基本方針を中心に考えています。

専門調査会が具体的なこの範囲のものを取り扱いましょう、こういう評価の仕方は適切であるとかないとかという評価は専門調査会でやっていただくことになりますが、しかし、初めて読む人がイメージが湧かないようでは困るので、確かに具体例を含めて注釈とかというのは、国民に広く公開するというよりは作業者のためのメッセージとして別添の資料があるといいのかな。必ずしも整った資料でなくてもいいと思うので、経験を蓄積しながら絶えず加除ありということできちっと何か役に立つ資料というものを付録でつけておく。その中にいろいろ入れておいて、これはやはりまずかったから消すとかということもあっていいと思うのですね。そういう意味で、今後、研究者に向けて発信するのではないけれども、そういう用いられ方もあるかもしれないということで、逆にそういうように今後の研究者に使ってもらえるようなメッセージが出せればと思っています。

それと、この資料だけではあっさりし過ぎで実用には不足するかもしれないので、これに書き切れなかったこと、具体例とか、まだ不確かなことだけれども、一応メモは残しておきたいなというようなことは資料集として残しておくというようなことを座長としては考えております。

ということで御理解いただけますでしょうか。もし足りないところがあったら積極的に御発言ください。よろしいですか。

では、事務局。

○紀平評価第一課長 事務局からよろしいでしょうか。

○川村座長 お願いします。

○紀平評価第一課長 すみません、ありがとうございます。

先ほど猪飼先生から御指摘いただいた点、幾つかありました。海外に対して云々という御指摘をいただきました。例えばこれは完成したときに英文も作って海外に発信するのは必要なのかもしれないですけども、そもそもこの指針の性格として、指針に合っていないから評価に使えないといったような取扱いをするものではないというように思っています。ですので、どういった考え方に基づいたデータかというのを各調査会で御審

議いただく、その一つの見方としてこういった指針があるのかなというように思っております。

もう一つは、国内ではまだですかという話も私のお話の仕方がよくなかったのかもしれませんが、例えば動物用医薬品のほうですと既に調査会の審議に向けて食安委のほうでBMDの分析を行って調査会の審議に諮るといような対応を始めているものもあります。そのほか、例えば食安委ではいろいろな研究費も出しておりますので、その中で実際にこういった調査なり分析を行っていただくような場合にBMDを活用する場面というものも当然出てくるのだというように思っております。

また、国内、他の府省、厚労省とか環境省とかでこういったBMDを活用するときに食安委からこういったものが出ていれば参考に使っていただけるのではないかとというように思っております。ですので、学術的な分野で研究者の方々が活用する場面と使い方がどう違うのかということもあるかとは思いますが、基本的には食安委として何か出ていけば国内の政府機関がそれを参考にするとといったような使い方はあるのだろうかというようには思っております。

また、こういったものが出た後に補足するためのいろいろな説明資料とかという作業については、冒頭、調整官のほうからも説明しましたが、普及啓発とか教育研修というものが一つ大事ななというようにも思っているところですので、またどういったような取組を進めていくか、それに向けた資料というように準備していくかということも追って先生方に御相談させていただく場面があるかというようには思います。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

英文での公開というのはやはり研究者とは別に海外の評価機関、EFSAとかEPAが日本の判断はどうなっているということを逆にリファーしてくる可能性もあるので、そういう意味ではちゃんと英文での発信はあったほうがいいなとは思っています。よろしいでしょうか。

では、いろいろと御質問いただきましたし、今日の議論で完結したわけではありませんけれども、時間も参りましたので、今日のところはこれで一旦閉めさせていただきます。御意見を基に少しこの文章を整理して分かりやすいものにしたいと思っておりますし、今後の構成につきましてももう一度考えてみたいと思っております。

ということで、本日の審議は以上でございます。

事務局から連絡ありますか。

○岡谷評価専門職 次回のワーキンググループ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御連絡いたします。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

これで本日の議事は終了いたしました。2時間にわたって休みなくやりましたので御負

担をおかけしたと思いますが、これにて終了させていただきます。どうもありがとうございました。