

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ
(第15回) 議事録

1. 日時 令和元年7月5日(金) 14:00～15:40
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ベンチマークドーズ法の更なる活用について
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
川村座長、赤堀専門委員、西浦専門委員、広瀬専門委員、山田専門委員
 - (専門参考人)
井上専門参考人、岡田専門参考人
 - (食品安全委員会)
佐藤委員長、川西委員、山本委員、吉田(緑)委員
 - (事務局)
川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、箆島評価第二課長、
池田評価情報分析官、入江評価技術企画推進室長、窪崎課長補佐、
青木評価専門官、石神技術参与
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[動物試験で得られた用量反応データへの適用](案)
 - 参考資料 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～
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15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。

机上に配付しました資料の一番上の議事次第をごらんください。

本日は、5名の先生方が御出席です。

御出席予定でした小坂先生が体調を崩されたということで、急遽、御欠席です。専門参考人として、井上専門参考人、岡田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名の先生方に御出席いただいております。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は「(1) 食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の更なる活用について」として、ベンチマークドーズ法の指針作成に向けた議論をお願いいたします。

開催通知でも御連絡しておりますように、本日の会議は公開で行います。

それでは、事務局から資料確認をお願いいたします。

○窪崎課長補佐 お手元に議事次第、座席表、専門委員名簿のほか、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〕(案)」をお配りしています。

このほか、参考資料として、昨年7月に取りまとめいただいた、BMD法の報告書をお配りしています。

また、過去のワーキンググループでお配りした資料、海外機関のガイダンス等について、ドッチファイルにとじて御用意しているほか、参照した文献、本日の配付資料などを、お手元のiPadに保存しています。

審議内容に応じて、適宜、参照ください。

資料の不足等がございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

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、報告してください。

○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、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相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事「(1) 食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の更なる活用について」に入ります。

本日は、事務局において、指針の案を資料として用意いただきました。関連する研究の成果も踏まえ、また、これまでのワーキンググループにおける議論をもとに、

本案が整理されていると理解しております。

本日は、本案全体を通して、先生方に御議論をお願いいたします。

審議の進め方ですけれども、指針案について、ある程度まとまった内容ごとに区切って、それぞれ事務局からの説明を伺った上で、審議を行いたいと思います。

具体的に申しますと、第1及び第2、第3の項の1及び2、第3の3、そして、第3の4及び第4の指針の見直しという形で、適宜区切りながら、審議してまいりたいと思います。

先生方には、指針案について、事前にごらんいただいていると思いますので、事務局からの説明は、簡潔にさせていただきます。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○青木評価専門官 それでは、資料1をお手元に御用意ください。

「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〕（案）」につきまして、御説明させていただきます。

ページをおめくりいただきまして「第1 目的」でございます。化学物質の食品健康影響評価で、ベンチマークドーズ法（BMD）法を活用し、適切なPODを求める場合の基本的な考え方や手順等を整理することにより、食品安全委員会が同法を活用する際の更なる一貫性及び透明性の確保に資することを目的とするとしております。

6行目以降が「第2 定義」でございます。本指針で使用するBMD法に関連する用語につきまして、それぞれの定義を記載しております。

「1. ベンチマークドーズ法」として、化学物質のばく露量と当該物質によりもたらされる有害影響の発生の頻度、または、量との関係（用量反応関係）は、ある数学的関数（数理モデル）に従うという仮定のもと、用量反応関係全体に数理モデルを当てはめて得られた関数（用量反応曲線）において、有害影響の発現率等の反応量に関して、バックグラウンドからの一定の変化（Benchmark Response：BMR）をもたらす用量（Benchmark Dose：BMD）及びその信頼区間の下限值（Benchmark Dose Lower Confidence Limit：BMDL）を算出する方法という形で、ベンチマークドーズ法を定義しておりますほか、Benchmark Dose、Benchmark Response、Benchmark Dose Lower Confidence Limit、Akaike Information Criterion、次のページにいただいただきまして、6. 二値データ、順序カテゴリーデータ、連続値データ、Restrictionの合わせて9用語をそれぞれ定義しております。

簡単ではございますが、指針の第1及び第2の内容につきましては、以上でございます。御審議をよろしくお願い申し上げます。

○川村座長 ありがとうございます。

ただいまの指針案の第1と第2の部分です。前提となるような部分ですけれども、ここについては、いかがでしょうか。お願いします。

○西浦専門委員 定義は、皆さんと一緒に改定しながら、どんどんよくなっていると感じているのですけれども、きょう、公開の場でベンチマークドーズ法の定義も、用量反応関係全体に数理モデルを当てはめる、全用量反応関係データを使うという、当初のCrumpなどのベンチマークドーズ法自体を考えた研究者の発案に基づくような記述なので、とても醸成されてきてよくなっていると思います。

1点だけ、2. Benchmark Doseと3. Benchmark Responseの説明の部分なのですが、今の案だと、数理モデルを当てはめて得られた関数におけるバックグラウンド反応に比べて、意味のある一定の反応量の変化をもたらすべく露量と記述で入っているのですけれども、私の理解している限りでは、BMRの定義は、BMDを与えるレスポンス量のこと、BMDは、BMRを与えるドーズであるというだけの話で、そのようにEPAやEFSAなどでも定義されていると理解しています。

ここでいうところの意味のある一定の反応量のところなのではあるけれども、いわゆる統計学的な有意性のような印象を受ける部分に相当するのではないかと、私は理解したのですが、それは今のBMRとか、BMDの海外での定義には入っていないから、少しだけその点は違和感があるかもしれないと感じたので、とりあえずコメントをさせていただきます。

○川村座長 ありがとうございます。

たかが定義なのではあるけれども、結構定義も議論いたしまして、特に最近の記述の変化としては、全体の用量反応関係が数学的なモデル、数理モデルに従うという仮定のもとにという、あえて前提を置きまして、用量反応全体を数理モデルに当てはめて得られた関数、いわゆる用量反応曲線の全体を考えるのですという考え方を、より明確に打ち出しております。要するに特定の濃度のものだけを議論することではなくて、全体をモデル化します。一旦、モデル化したら、関数が支配するという考え方であるという前提を置いています。

その中で、先ほど西浦専門委員が言われたように、Benchmark DoseとBenchmark Responseをどう定義として表現するかということになります。ここでは、今のところ「意味のある」という言葉をあえて入れているわけではあるけれども、もともとEFSAなどは「意味のある」ということを余り持たせないで、お互いに数値を出すための方便といったら変ですけども、ただ、お互いに相手を定義しているので、永久に決まらないというか、再帰法というのでしょうか、自分のところに戻ってきてしまうような、辞書でもあってはならない書き方になっているかもしれません。ですので、日本で使う場合に、ユーザーが使うためのものとしては、Benchmark DoseがBenchmark Responseを与えるためのもの、Benchmark ResponseがBenchmark Doseを与えるものという再帰法的な記載は、使う人がとまどうと思います。ただ「意味のある」という表現が適切かどうかは、吟味する必要があるかもしれません。

事務局、これについて、議論はありましたか。

○青木評価専門官 西浦先生はおっしゃるとおり、我々も関連する国際的なガイダンス等は確認させていただきましたが、意味のあるといったところまでは踏み込んで定義していないと理解しています。

○川村座長 委員の先生方、いかがでしょうか。どうぞ。

○広瀬専門委員 ここについては、最近、ベンチマークドーズの専門家の会議等に出席させていただいて、BMRの定義ではないのですが、BMRのレスポンスは何パーセントにするかは、ものすごく議論がありまして、特に毒性学的な意味を持たせるか、統計学的な意味を持たせるかで、専門家によって合わないというところも感じています。

ただ、統計学的な定義と言えば、西浦先生が言われたそれだけのことなのですが、このガイダンスの目的がPODをつくるためのBMRということになると、BMRに意味が入ってくるのです。そういうことを考えると、今は、意味が完璧に定義できないので難しいです。毒性学的な有意性、あるいは統計学的な有意性、どちらにもつけられないので、ただ、かといって、PODをつくるために入れてしまうと、今後は行政に引っ張られてしまうので、どこにも落ちつけられないので、曖昧とした「意味のある」ということでいいのではないかというのが、私の意見です。

○川村座長 ありがとうございます。

確かにこの先、まだ疫学研究のデータを使う場合などで、そもそもBMRの設定の背景になる考え方が異なってきます。今、おっしゃっていただいたように、統計学的なものとか、あるいは毒性学的、あるいは生物学的な意味で得られるものですが、それはその都度変わってきますので、しかも、統計学の方向と毒性学の統計は、根底になる考え方も異なりますし、それを同時に満たす言葉という意味で「意味のある」は、広過ぎると言えば、広過ぎるのですが、必要とする一定の反応という意味で、言葉をもう少し探してみます。

この言葉がいいなどの御提案はありますか。どうぞ。

○山田専門委員 もしこの「意味のある」というものがなかったとしたら、どういう弊害というか、誤解を生むのか、ちょっと教えていただけたらと思うのです。

○西浦専門委員 「意味のある」があると、私も統計学をよく使う仕事をしているので、Benchmark Responseは、例えば10%をよく検討することが多いのですが、統計学的な仮説検定で使うp値に近いような意味合いで受け取られてしまいかねないことを、少しだけ危惧します。p値に相当するようなpが5%ということコンベンショナルに使うのに相当するような、第一種の過誤と統計でいうのですが、そういう検定をしているかのような誤解が「意味のある」が入るといけないという感覚を私が持ったので、こういうコメントをしました。

○川村座長 ありがとうございます。

強いて言うならば、手続上必要なということなのです。ここに例えばそういう統

計学的有意という意味を持たせるよりは、いわゆる便宜的なというか、インストルメンタルを意味するような言葉なのです。手段として用いますという、これを設定しないと、次へ進めないからつくるのだけれども、これ自身にバイオロジカル、あるいはトキシコロジカルな意味をストレートに持たせるわけではないし、スタティスティカルにも言い切れない。スタティスティカルの背景は、少しあるのですけれども、それにしても、明確に言い切るだけのものではないというところで、便宜上と書くと、いかにも無責任に聞こえてしまうので、それに近い一定のプロセス上に必要な機能を発揮するための所定のというニュアンスで、言葉は少し整理させていただきますが、誤解は招かないようにしたいと思います。

もう一度、きょうの議論の最後に、それまでの2時間の間に、もしいい案が浮かびましたら、御提示いただきたいと思います。ここはペンディングにして、背景については、バイオロジカルとか、トキシコロジカルという意味のものではなくて、手続に必要なというニュアンスを多分に含む用語だと御理解いただきたいと思います。

そのほかの定義、あるいは目的はよろしいでしょうか。佐藤委員長、どうぞ。

○佐藤委員長 本質とは余り関係がないのだけれども、Point of Departureは、今、我々が検討している初回の用語集からとったものです。それは書いておいたほうがいいのではないですか。脚注にあるものです。

○青木評価専門官 出典という形ですか。

○佐藤委員長 はい。

○青木評価専門官 書かせていただきます。

○川村座長 今、PODも我々は普通に使っていますけれども、必ずしも一般的にサイエンスの世界で浸透度があるわけではないので、それも次のステップに進むための必要な設定すべき値という認識だと思います。同じように読んだ人が混乱しないように、整理しておきたいと思います。

そのほか、よろしいでしょうか。

それでは「意味のある」というところの用語をもう一回考えますけれども、それ以外の点につきましては、定義の部分も少しずつですが、進歩しましたし、実質的な意味は十分に持っているのではないかと。考え方を含めて、定義の中に書き込まれていると思いますので、一部修正する可能性を含めて、これを基本として、語句の書きかえも含めて、これを指針の文言とさせていただきます。

それでは、次の部分に移ります。事務局から御説明ください。

○青木評価専門官 4ページをお開きいただければと思います。「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」になります。1と2をあわせて御説明させていただきます。

第3では、BMD法を活用する際の主な作業ごとに基本的な考え方、手順等を整理し

ております。

最初に、2行目から7行目にかけて、BMD法を活用する際の基本事項を整理しております。具体的には、化学物質の食品健康影響評価で、BMD法を活用する際は、本指針に基づくこと、BMDの算出に必要な生物学的、統計学的な判断は、各分野の専門家の意見に従うこと、本指針によらない考え方などをとる場合は、算出結果の報告時に、その内容、理由を併記するとしております。

8行目「1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択」でございます。9行目から15行目にかけて、評価対象とする化学物質について、利用可能な全ての用量反応データを収集するとしただうえで、専門家の判断に基づきまして、試験、エンドポイントを選択するという手順をとり得るとしております。

16行目に行っていただきまして、(2)として、用量反応関係が成立しているデータについて、BMD法を適用する際に、専門家の関与のもと、確認すべき内容を1)～3)として、3点挙げております。

具体的には、1)として、試験設計が適切であること、2)としましては、エンドポイントが毒性学的に意義のある影響であること、なお、ヒトへの外挿性についても考慮すること、22行目、3)としまして、データタイプ別にBMD法を適用する上で、必要な情報を含んでいることといった確認すべき内容を挙げております。

5ページの3行目の(3)では、データセットの統合に関して、事前に生物学的、統計学的な観点から慎重な検討が必要であること、また、その検討のために把握すべき情報を記載しております。あわせて、可能であれば、個体データまでさかのぼって活用することが望ましいという旨を記載しております。

13行目の(4)でございます。観察された影響(病理所見)の発生頻度に加えて、グレードが記載されている順序カテゴリーデータを二値データとして取り扱う場合の考え方を整理しています。そのような二値データ化は、慎重に検討すべきであるとしまして、具体的には、対照群での発生頻度を考慮しつつ、病理所見の種類やグレードのつけ方及びその発生頻度に基づき、専門家の関与のもとで、毒性学的意義ありと判断されたグレード以上の所見が発生する頻度の合計値を、二値データとして取り扱うことを検討するとしております。

第3のうちの「1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択」につきましては、以上です。

引き続きまして「2. BMRの設定」を御説明します。

こちらでは、BMD法を適用する用量反応データが二値データの場合、連続値データの場合、それぞれについて、BMRを設定する際の考え方などを整理しております。

「(1) 二値データ」の場合のBMRの設定でございます。

22行目、1)としまして、通常の動物試験における試験動物数から得られる統計学的精度の観点に加え、化学物質間、または、エンドポイント間における比較の観

点や、NOAEL法を用いた毒性評価との連続性の観点も考慮して、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しております。

26行目、2) としまして、先ほど申し上げました、過剰リスク10%は、BMRの値として、全てのデータに最適な値になるとは限らないとした上で、6ページにかけて、各BMRは、生物学的な意義づけのほか、用量反応データの特性などを考慮しつつ、専門家の関与のもとで設定するとしております。そして、過剰リスク10%とは異なるBMRが妥当な場合がある例を2つ挙げております。

6ページの7行目から「(2) 連続値データ」の場合におけるBMRの設定でございます。

8行目の1) におきまして、生物学的に意味のある反応量の変化を科学的根拠に基づいて設定できる場合は、その変化量をBMRとして設定するという基本的な考え方を記載しています。

その上で、2) におきまして、連続値の用量反応データは、多様な分布を示すことが想定されるためとしまして、1で言及した生物学的に意味のある反応量の変化が不明な場合は、用量反応データごとに、専門家の関与のもとでBMRを設定するとしております。

13行目の3) でございます。反応量に関しまして、科学的に合理的と思われるカットオフ値を設定できる場合としまして、カットオフ値を超える反応量を示す個体割合の一定の増加分をBMRとして、BMD等を算出するハイブリッド法などをとり得るとしております。

さらに18行目の4) で、カットオフ値が設定でき、かつ個体データが利用可能な場合の取り扱いとしまして、情報量の減少に留意する必要があるものの、連続値データの二値データ化が有用な場合があるとしております。

第3のうちの1及び2は、以上でございます。御審議をよろしく申し上げます。
○川村座長 ありがとうございます。

今の御説明にありましたように、第3の1と2、すなわち、どういう試験を使うのか、何を吟味するのかということと、BMRの設定という2つの課題についてです。この内容につきまして、御意見はございますでしょうか。

ポイントとしましては、利用可能なものは全て収集するという事柄なのですが、利用可能であっても、品質はピンからキリまでありますので、それぞれの試験について、動物の数とか、化学物質の投与方法、投与量など、実験として設計が適切であるかどうか。それから、エンドポイントとして、毒性学的に意味があるかどうか。さらにはヒトに当てはめることができるかどうか、最終的には、ヒトへの影響を見ますので、ヒトへの外挿性についても吟味します。こういった点を中心に、ここの試験を十分に吟味して、利用可能性を検討します。利用可能であった場合は、それは全て用いることになります。

さらに（3）にありますように、使えるデータセットが複数ある場合、これは世界的な課題でもあるのですけれども、メタ分析ということで、データセットを結果レベルで統合したり、あるいはデータに戻って、プールドアナリシスという形で統合的に分析することも、今、世界の課題になっているとは思いますが、一つ一つでは、用量反応関係がしっかりしていても、複数の実験をまぜると、その用量反応関係がかえって不明確になることもありますので、同質性、異質性につきましては、十分に吟味する必要があるかと思えます。

仮に同じ動物種であったとしても、月齢のようなものが違えば、当然用量との関係は異なってくると思えますので、同物質であったから、直ちに統合できるというものでもなく、用量反応関係を吟味する上で、統合するだけの試験自体の同質性があるかどうかということは、十分に吟味しなければならないと思えます。

したがって、最初から否定も肯定もできないわけですが、もし統合が可能で、それによって統計的なパワーが増すということで、データセットの統合自体に合理性があるということであれば、それも検討いたしますが、それほど多くないかもしれないとは思っております。しかし、頭の片隅にはきちっと置いて、ここでも明記して、必要があるときは、そういうことも行い得るという状況にしております。

順序カテゴリーデータについては、難しいところもありまして、評価するものによって、性質が違いますので、単純に二値に分けられるかどうかは、一つ一つ吟味していかなければならないだろうと思えます。このあたりは、専門家の御意見を聞きながら行うことになりまして、一律の判断基準は書き込み切れなないと思っております。

ここまでの背景にある考え方、主にBMD法を検討する際に、分析に持ち込むまでのところにつきまして、御意見はございませんでしょうか。

このあたりも多くの方々が納得できずくでまとめてきたものと思えますので、それほど違和感はないと思えますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、BMRについてですけれども、これが先ほど定義のところでもありましたように、かなり難しい問題を秘めているところでもあります。基本的に動物実験というのは、実験対象とする動物の頭数、匹数が限られます。これは動物愛護の観点からも、できるだけ少ないものであること、あるいはできれば避けることまでも求められているくらいですけれども、生体でやってみないとわからないところが多分にあるので、生体での研究は避けられませんが、そうであっても、できるだけ少ない数を求められている現在、エンドポイントの種類によって、持ち込む動物の数もある程度決まっています。

その中で、例えば発がんなどに用いられる一群50頭、50匹を例にとって、サンプルサイズとして計算しますと、統計学的にも10%の精度しか出せない。厳密にちょうどという意味ではないのですけれども、10%あたりでないと、検討の俎上に上ら

せることができないものがあります。

そういった事情もありますし、従来から使っていたNOAEL法との連続性にも、大体大きな矛盾は生じないだろうということもありまして、連続性を保つためには、強い必然性では必ずしもないのですけれども、行政上は混乱を招かないというメリットもあるので、それも考慮するということでもあります。世界の標準として10%が現によく用いられることもあって、基本的には算出しておくこととなります。

しかしながら、これで全てがカバーできるわけではありませんが、過剰リスク10%が必ずしも適正ではない場合もあり得るかと思っておりますので、そのような場合は、その都度、合理的な値を算定することになります。

連続値につきましては、ほとんど検査値だと思っておりますけれども、検査の特性によって意味合いが変わってきます。同じ数字であらわされたとしても、持つ意味は、ものによって全く違います。例えば腎機能をあらわすクレアチニンと β_2 -ミクログロブリンなどでは、全く趣の違うものでありまして、片方は、機能をストレートにあらわすものですし、片方は、反応性をあらわしていると言えるかもしれません。

そういうことなので、あるいは肝機能でいっても、いわゆるALT、ASTのようなものと、 γ -GTPとは、本質的に質の異なるデータでありますし、数字であらわすと、似たように見えてしまうのですけれども、そもそも持つ本質が違うので、当然のことながら、一律の算定は大変難しく、専門家の関与のもとに適正に意味づけを持つ数量の精度、そういったものを考えながら、取り扱う必要があります。

科学的根拠が設定されているものであれば、それをもとにするのですけれども、そう簡単にはいかないもので、全体の分布の変動といいますか、薬物による反応による全体のシフトのようなものを考えて、決めることになろうかと思っております。ハイブリッド法のように、全体の分布がどれだけ動くかという決め方と、毒性学的、あるいは生物学的に合理的なカットオフが決められる場合は、二値に変換するということになろうかと思っております。

そういった可能性について、一応記述しておりますが、この記述だけで一通りに決まるわけではないので、これだけのことを考えましょうということの提起の段階であります。

そういうことで、現在のBMRを設定する問題につきましても、問題点、考え方を整理しました。だから、これだけで使用法が自動的に決まるものではありませんけれども、使用する際にベースになるものの考え方について、整理しております。これについて、御意見はございませんでしょうか。

今まで審議を尽くしましたので、それほど議論はないというか、収れんしてきた結果ではありますので、そんなに根底から崩れることはなかろうとは思っておりますけれども、表現も含めまして、もしございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

表現や記載順序なども含めまして、最後に、もう一回、振り返ることにいたします。

第3の2までは、この現案を採用するという事にいたしまして、次の記載部分に移りたいと思います。事務局、お願いいたします。

○青木評価専門官 それでは、6ページの22行目をごらんいただければと思います。第3の「3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定」でございます。用量反応モデリングを行いまして、その結果を評価し、最終的に評価対象物質のPODを決定するまでの考え方、手順を整理しております。

23行目の「(1) 用量反応モデリング」では、用量反応モデリングを行う際の考え方、手順を整理した部分でございます。

1) では、前の1の(2)に記載しました、試験設計が適切か否かですとか、エンドポイントが毒性学的に意義のある影響であるかといった3つの条件を満たすデータセットは、全て用量反応モデリングを行うとしております。

その上で、2) としまして、生物学的な根拠がある場合を除き、データセットに含まれる全用量反応データを用いて、モデリングを行う。特定の群だけを除外するようなことはしないとしております。

3) としまして、7ページの3行目にかけてまして、発現機序、普遍的なトキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスを説明するような、生物学的見地に基づく単一の数理モデル、発現機序の本質を捉えた数理モデルとしておりますけれども、そういったモデルがあれば、当該モデルを用いてモデリングを行い、BMD等を算出することが優先されるとした上で、4) でございますが、そのような発現機序の本質を捉えた数理モデルが利用できない場合は、BMD等の算出を行うソフトウェアですとか、オンラインツールを使用し、それらに収載されている数理モデルを用いて、モデリングを行うとしております。

5) から7) では、用いるソフトウェアの仕様、機能について、整理をしております。

5) の用いるソフトウェアに関しましては、使用実績や論理的背景も踏まえつつ、その算出結果が妥当であるということ、専門家の関与のもとで判断したものを用いるとしております。

11行目、6) としまして、モデル平均化が可能なソフトウェアを使う場合は、同機能を用いた用量反応モデリングをあわせて行うとし、その際、モデル平均化は、収束した全てのモデルを用いて行うとしてございます。

最後に、7) としまして、モデルのパラメータの値を制限するRestrictionが可能な場合は、Restrictionのオンとオフの両方のモデルを用いたモデリングを行うとしております。

「(2) 用量反応モデリング結果の評価」として、データセットごとにモデリン

グ結果を評価する手順を整理しております。

23行目の1) モデル平均化を行っている場合の結果の評価でございます。専門家の関与のもと、モデル平均化に供した個別数理モデルの用量反応モデリング結果について、用量反応データへの適合度などを評価した結果も勘案し、モデル平均化の結果が妥当であることを確認したときは、その結果を採用するとしています。

8 ページ上段にかけまして、さらにとしまして、個別数理モデルのモデリング結果のうち、用量反応データを明らかに説明できていないものを除外した上でモデル平均化を行い、その結果を評価する手順をとり得るということも記載しております。

8 ページの3行目の2) としまして、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がたいと判断された場合、または、モデル平均化を行っていない場合のモデリング結果の評価手順になります。個別の数理モデルを用いたモデリング結果を評価する手順に移るとしております。7行目以降、①から③がその具体的な手順でございます。

①としまして、あらかじめ評価対象から特定のモデリング結果を除外する手順を記載しています。専門家の関与のもと、用量反応データへの適合度を視覚的に、または、適合度検定等によって評価した結果、用量反応データを明らかに説明できていないと判断されたものは除外するとしまして、適合度検定の有意水準としては、基本的に0.1、特定モデルを使用する理由がある場合は、状況に応じて異なる有意水準を用いるとしております。

14行目、②としまして、適合度の評価結果から、受容可能とされた各モデリング結果を相対的に評価する手順でございます。専門家の関与のもと、4つの評価項目全てを満たすことを確認したモデリング結果を選択する流れを記載しております。

1つ目の評価項目としまして、a、用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと。

2つ目、bとしまして、AICの値が最小のモデリング結果と比べて、プラス3以下の範囲にAICの値があること。

3つ目、cですけれども、BMDの信頼区間の幅が他の用量反応モデリング結果に比べて、明らかに大きくないこと。

4つ目、dは、BMD及びその信頼区間の下限値が最小用量に比べて、著しく低用量側でないことという4つの評価項目を記載しております。

23行目の③としまして、評価の結果、全評価項目を満たすモデリング結果を選択するとしております。

なおとしまして、該当するようなモデリング結果が存在しない場合は、BMD法を適用する是非を専門家の関与のもと、判断するとしております。

「(3) PODの決定」でございます。これまで御説明しましたモデリング結果の評価手順によりまして、データセットごとに単一、または、複数の独立した用量反応

モデリング結果が得られますので、それらについて、専門家の関与のもと、それぞれのエンドポイントの意義、用量反応データの特性、BMDやその信頼下限値であるBMDLの値などをもとに、特定の用量反応モデリング結果を選択する。そして、当該結果において算出されたBMDの信頼下限値BMDLをPODとするとしております。

第3の3は以上でございます。よろしく願いいたします。

○川村座長 ありがとうございます。

モデリングのところは、本邦の食品安全委員会の1つの肝といいますか、大きく前進したところではないかと考えております。

このモデリングを進めることに当たって、研究班の存在が大変大きくて、研究班の研究成果が我々の悩みを吹き飛ばしたという、ちょっと言い過ぎですけども、大きな示唆を与えてくださいます、実質的にPODを決めるためのプロセスを大きく進歩させたと評価しているところです。

そのモデルの決定するところについて、先ほど事務局から少し詳しく目に御説明いただいたとおりでありますけれども、大事なポイントとしては、データセットに含まれる全ての用量反応データを用いて、モデリングを行うということです。

最初に定義のところでも申しましたように、用量反応関係を1つの関数に決するところがポイント、そして、その関数を1回設定したら、個々の用量における反応の程度は、1回遠ざける。そのモデルができ上がった後は、個別の用量における反応の程度は、一旦置いておくということで、確認のために使うことはありますけれども、基本的にそこから離れて、モデルをつくったら、モデルに従うという前提で進めることとなります。

したがって、NOAEL法みたいに、個々の用量における反応の程度は、遡及しないこととなります。ここが1つの根底にある考え方ですし、そのことを踏まえて、利用方法も決めていかないといけないところであります。

用量反応関係全体からモデルを設定するのですけれども、それに当たって、生物学的に本質を捉えたモデルがあれば、それはいいわけですが、そうとは問屋が卸さないといえますか、そもそも自然科学は、自然の状況を観察して、それをモデル化して、そのモデルをもう一回現実にフィードバックして、当てはまりを見て、設定したモデルが正しいかどうかを見ます。生物学に限らず、物理学でも、化学でも一緒だろうと思います。ですので、観察に始まって、それを抽象化したモデルにし、それを現実の世界に戻して、当てはまりがどうかということを見て、それが立てたモデルなり、何なりが真実かどうかを吟味する。これは自然科学のプロセスだと思います。

したがって、モデルが天から降ってくるわけではなくて、観察を積み重ねた結果、収れんして得られるものであらうと思います。ですので、今、提起されているBMDのためのモデルにおいて、Probit modelとか、Weibull modelとか、いろいろありま

すけれども、それ自体が過去の多大な自然の観察の結果、考案されたものであるというところだと思えます。

しかしながら、モデル自体は、その背景にある考え方もあって、納得できるものもあるのですけれども、実際の生態でどういうことが起きているかという、単一の作用だけではなくて、食品で言えば、摂取して吸収されて、それが代謝されたり、貯蔵されたりして、排せつされたりしていく。あるいは無形のエネルギーに変わったり、ほかの目的にも用いられたり、さらには他の物質の相互作用があったりということで、単一のメカニズムで試験管の中で再現できるような単純なものではないので、1つのモデルが合理的と思われても、実際にそのとおりになるかどうか、保証の限りではないわけです。

そういう意味で、発生機序の本質を捉えたモデルを希求するのですけれども、たやすく手に入るものではないし、ただ、そのための努力は、当然研究者は続けられると思えますし、我々はかつての研究者が考案したものを最大限活用するという意味で、ここでモデルの使い方を考えることとなります。

今回、出てきた、我々が採用することになった1つのポイントは、モデルの平均化ということです。いろいろなモデルが提案されておりますけれども、これと1つに指し示すことは難しいと思えます。なぜかという、モデル自体は、自然科学の論理と思われるものを使っていて、モデル自体をグラフ化すると、それはきれいな曲線になるのですけれども、適用する実験は、どうしても動物数が少ないとか、偶然のエラーがあって、曲線の上にきれいに乗ってしまうことは、通常にはないわけです。結構ばらつきがあって、どのモデルがすぐれているかを評価することは、実は大変難しいこととなります。

モデル間の違いよりも、実験ごとのデータの暴れぐあいが大きいという、わかりやすいかもしれないのですが、実験では、実験の個体ごとに、あるいは同じ個体でも、タイミングとか、用量ごとに反応の程度が異なりますので、データが暴れるといってしまうでしょうか、すごく変動します。

そうすると、モデルの精緻な違い、微妙な違いを論ずるには、そのデータが右往左往するという現実があって、単純にぱっとこのモデルと実験結果からいえることは、ほとんどないと思えます。

そういう状況において、どのモデルを適用するかは、大変悩ましいのですけれども、研究班の御努力で、平均化の方法を中心に吟味していただいて、それについては、一定の合理的な方法であることを種々の裏づけとともにお示しになりましたし、その手順についても、御提案がございました。

それは食品健康影響評価の研究で行われたものでありまして、食品安全委員会の目的にかなった成果を還元していただいているところでもありますけれども、その成果を活用させていただいて、モデルの平均化を中心に持ってきております。

モデルの平均化といっても、モデルはたくさんあって、ここですと、ソフトウェアに実装されているものとしては、9つぐらいあったと思いますけれども、当てはまりぐあいはまちまちですし、それを全部というのも、必ずしも適切とは言えませんので、その手順については、研究班で吟味していただいて、モデルの選択の方法を用いることを考えております。

指針の8ページには、この指針の中では、割と具体的に書けている部分だと思えます。①から③のところに掲げておりますけれども、一応全部につまましてモデリングをした上で、実験全体、モデル全体を使いまして、その中からよしあしを判断していくということになります。

その際に、判断の基準になる種々の指標をここに書いております。それによって、適否を判断していったら、モデリングを使う上に、特に平均化に持ち込む上に、適切かどうかを吟味して、それで生き残ったものが使われることとなります。しかしながら、最終的にどれも使えないということであれば、また改めて、そもそもBMD法を使うことも適切かということも含めて、吟味することとなります。

1から3のところは、単体のモデルです。説明が不適切でした。まず平均化を行っている場合は、モデルに持ち込むことが不適切ではないという場合は、平均化のプロセスを使いますけれども、そのモデル平均化では、妥当性、信頼性が十分に確保されないであろうという場合は、個別の数理モデルを使う。その際には①②を使って吟味するということですが、最終的に適用するモデルがない場合は、もう一回、BMD法の適用自体を吟味することとなります。

したがって、全体を通して見ますと、モデルがもし平均化というプロセスが使えるのであれば、それが一定の合理的な数字をはじき出してくることを研究班でお示しいただいたし、それを使う側としては、どれを使おうかということ余り悩まずというところですが、複数のものを投入することによって、単一のモデルを使うリスクをヘッジするという意味合いもありまして、ベストかどうかはわからないけれども、よりましな答えをはじき出してくるであろう、よりリスクの小さい答えをはじき出してくるであろうとユーザーとしては考えるわけです。

そういうことで、平均化の中核において、この指針では、モデルの当てはめ方について、そういう考えをとったということですが、西浦先生、補足することはございませんでしょうか。

○西浦専門委員 3の(1)のところなのですが、今、ジェネラルに書かれているように見えるのですが、現在、海外でBMD法を適用するためのモデルが大体はまるように、全体が1)から7)まで書かれています。少しだけ補足をさせていただきたいのですが、一方で、これはすごく自由度も高いように書かれていると、私も読みながら再度実感しているのですが、委員長は特に御存じだと思うのですが、日本では、伝統的なモデルで、ホッケースティックディストリビューション (Hockey

stick distribution) があります。折れ線を使って用量反応関係を捉え、許容できる最大用量を折れるところでののだというモデルが、日本の統計学者の発案で、世界で使われてきたものがあります。しかし、この分布は今の国際的なBMD法では、余り使われていないのです。

なぜかという、折れ線なので、いつか用量が上がっていくと、どこかで反応がプラトーにならないといけないのですけれども、ホッケースティックはS字状の形をしていないからです。いつしかそれが使われなくなったのですが、例えば日本の放射線の用量反応関係のように、低用量ばく露ばかりのデータがあれば、例えば折れ線で十分な閾値のあるがんだったりなどに適用することには十分なのですけれども、そのような分布に関しても、使えるようにガイダンスが書かれています。

例えば2) のところで、生物学的な根拠がある場合を除いて、データセットに含まれる全ての用量反応関係のデータを使ってくださいと書いていて、最高用量などのデータを勝手に抜いてはいけないと書いていますのですけれども、生物学的にホッケースティックが妥当な場合は、この文章でいうと、使えることになります。

発現機序の本質を捉えたという4) のところも見ただけであれば、観察データは、必ずしもBMD法が意図しているようなS字曲線で、ほとんどの9つのモデルは、ソフトウェアで収録されているのですけれども、そういう形ではなくて、発現機序の本質がホッケースティックで十分ということであれば、それを使ってよいと読めるようにちゃんと書かれているので、その点は、何というか、とてもフレキシブルに本質的な実践がうまくいくようにまとめられていると思っています。そういうことがすごくよく書かれているのは、多少手前みそ的な部分も感じました。

1点だけ、修正コメントをさせていただきますが、7ページの脚注の9番だけ、少しだけ違和感を持ったので、コメントをさせていただきたいのですけれども、12行目に、モデル平均化のところの途中から「その際、モデル平均化は、収束した全ての数理モデルを用いて行う」と書かれていますが、そのときの収束の説明は、下に「ソフトウェアによるパラメータ推定が完了し、用量反応曲線が得られるとともに、BMD関連指標が算出されること」ということなのですけれども、これに関連して、2つの修正が必要で、最後の「BMD関連指標が算出されること」というのは、恐らく不要です。BMD関連指標には、BMDLなどの信頼区間を含んでいるのですけれども、収束するか否かということと信頼区間の計算は、統計学的には別の話なので、最後の「BMD関連指標が算出されること」は恐らく不要です。

もう一点としては、その収束をするのは、パラメータ推定が完了するというよりも、パラメータ推定をするために、数値計算をしているのです。最尤推定法という統計学的な推定手法を使って、数値計算をするのですけれども、パラメータ推定のための数値計算は、解が見つかったというのが収束するということです。なので、私ならこう書きかえるという感じで言わせていただくと、脚注9は、「ソフトウェ

アによるパラメータ推定のための数値計算が完了すること」で、それに付記して、完了して、「用量反応曲線が得られること」と書いたほうが、恐らく誤解がないのだと思います。

マイナーなところなのですけれども、少なくともBMDの関連指標が算出されるのは、必須ではないということで、コメントさせていただきます。

私からは以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

そうしますと、脚注の部分は、ソフトウェアによるパラメータ推定で、解が得られるということですか。

○西浦専門委員 パラメータ推定のための解が得られることです。

○川村座長 パラメータ推定のための解が得られる、それだけでいいのですね。

○西浦専門委員 そうです。

○川村座長 それがシンプルですね。収束というのは、答えが出たということで、最尤推定というプロセスにおいて、解が得られたということで、一応終結したということが収束である。答えが出ずに、永遠に回り続けているということは、解が出ない。あるいは機械がとまってしまったとか、そういうことは解がないということですね。

○西浦専門委員 はい。

○川村座長 そこは表現を変えることにいたします。

同じく広瀬先生、研究班を引っ張ってこられましたし、何かコメントはございますでしょうか。

○広瀬専門委員 特にありません。ありがとうございますという感じですので、実際は、西浦先生が大変御苦労されたところで、研究班の成果が取り入れられたということで、研究班を遂行したかいがあったというところです。

ここで、また細かい点は恐縮ではありますが「全ての用量反応データを用いて」と6ページの26行目にあるので、これでいいのですが、前の話に戻って恐縮で、5ページの26行目にも「全ての用量反応」と書いてあるので、こちらの全ては、データの全てではなくて、あらゆるエンドポイントの用量反応という意味だと思うので、ここを修正していただければと思います。全ての意味が違います。

○川村座長 エンドポイントだけの話ではないかもしれないですね。

○広瀬専門委員 あらゆる種類のとか、何ですかね。こちらはそういう意味です。データの種類そのものにいろんなものがあるって、それにいつも10%は最適ではないという話で、1つの実験の中のデータを全て使うという意味での全てではないので、言葉尻で恐縮です。

○川村座長 大丈夫です。同じ言葉が違う意味で使われていることは、極力避けたいと思いますので、そのエンドポイントとか、化学物質もそうだし、ここでは特定

の化学物質を考えているので、エンドポイントとか、実験などの話かもしれないし、データそのものを意味するわけではないということの表現に変えておきます。ありがとうございました。

ほかはよろしいでしょうか。佐藤委員長、どうぞ。

○佐藤委員長 今のところにも関係するかもしれないのですけれども、広瀬先生、今のところは、データセットではだめなのですか。

○広瀬専門委員 それでもいいかもしれません。

○佐藤委員長 内容はこれで十分だと思いますし、先ほど西浦先生がホッケースティックの話をして、これはかなり疫学のことを意識されているのだろうと思ったのですけれども、言葉尻の話なのですが、7ページの20行目に「データセット（データセットを統合した場合は、統合後のデータセット）」とあるのですけれども、これがここへ突然出てくるのは、余り美しくなくて、5ページ目の（3）の5行目ぐらいに、その前から、それらのデータセットを統合し、新たなデータセットとすることは可能であるぐらいのことを書いておくと、7ページ目の20行目の括弧書きのデータセットの説明がなくなって、より美しくなるのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。中身は変わりません。

○川村座長 ここでは統合する、しないにかかわらず、企業のデータセットということですね。前とのつながりが持てるように、表現だけ工夫します。ありがとうございます。

ほかにはよろしいでしょうか。

それでは、ここを中心的に議論してきたところの1つではありますが、一部の表現を修正して、不正確にならないようにするということですので、記載の本質部分については、大体このとおりということだと思います。今、研究班を担っていただいたお二人の方からコメントを頂戴いたしましたし、真意がゆがんで伝わらないことが大事なので、字句の修正をさせていただくことにいたします。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、次のところにまいります。

今度は、モデルを選んで、基準値を導くようにするBMDの関連指標を出すということまで来ましたので「（3）PODの決定」なのですが、ヒトへの外挿性も踏まえて、エンドポイントの選択、用量反応関係の特質、BMD指標、信頼区間を持つので、その下限値を計算上出してきて、BMDの信頼区間の下限値であるBMDLをもって、PODとします。このPODをもとに、具体的な措置を決めることとなります。この手順はよろしいでしょうか。あるいは表現はよろしいでしょうか。

BMDLは、BMDに付随する値というニュアンスは込めていただいております。ここはよろしいですか。ありがとうございます。

そうしましたら、次の結果の報告のところに進みますので、事務局、よろしくお

願います。

○青木評価専門官 それでは、9ページをごらんいただければと思います。第3の「4. 結果の報告」としまして、BMD法による解析を行った結果の報告に関する記載でございます。

4行目としまして、BMD法を適用した結果につきましては、以下の情報を含む形で文書化し、評価対象物質の各専門調査会等における食品健康影響評価の審議に当たり、適宜報告するとしております。

文書化に当たって、含める情報としましては、具体的に6行目以降10ページにかかまして、①から⑥にその具体を記載させていただいております。

①としまして、使用したソフトウェアの名称とそのバージョン。

②としまして、BMD法を適用した各データセットに関しまして、出典ですとか、試験設計やデータの概要といった情報。

③としまして、BMDなどの算出に用いたBMRの値及びその値を用いた根拠。

④としまして、BMD法を適用した各データセットにおけるモデリングの結果の情報。

⑤としまして、モデリング結果の評価を具体的にどのように行うかという手順などの情報。

⑥として、最終的に決定したPODの値並びに当該PODを導いたエンドポイント及びデータセットを採用した理由という形です。

以上申し上げましたような情報を含める形で文書化し、報告するとしております。

第3の3は、以上でございます。

最後「第4 指針の見直し」としまして、本指針の見直し規定を設けております。BMD法に関する国際的な動向や食品健康影響評価における活用実績などを踏まえ、必要に応じて、本指針を改訂するとしております。

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。

いよいよ最終段階、結果の報告というところですが、いかがでしょうか。

気がついてしまったのですけれども、信頼区間下限値を90%という文字を入れな
いといけなかったもので、BMDLにしてしまうと、最初の定義にあるように、90%信頼
下限値という定義があるので、それではよろしいのですが、ただ、自由な状態で信頼
区間の下限値と書くときは、90%を書くべきであろうと思います。9ページの2行
目とか、25行目などになります。

さかのぼって申しわけないのですけれども、2ページの25行目の定義のところ
ですが、ここにはちゃんと24行目に「BMDの90%信頼区間」と書いてあるのですけれど
も、片側が使えるのは、片方にしか展開しないときにしかないもので、片側信頼区間
が適用される場合は、片側の下側の95%という意味です。

基本的に食品安全で使うのは、多分上下はフリーなので、両側に展開するはずで、

両側を使わないといけないはずなのです。ですので、通常は、両側に対して90%信頼区間、片側という、分布がよほど特殊な場合しかないので、大抵出てこないと思うのですが、もし片側が適用される場合は、その片側に対して、90%というのが正しい表現だろうと思います。

それは余りないと思うので、どちらにしても、信頼区間下限値と書いてあるところは、90%という文字を入れることです。それをもってBMDLということで、BMDLになったところは、何パーセントとは要らないのですけれども、信頼区間という表現のところ、あるいは信頼下限値と書いてあるのですが、90%信頼区間の下限値でしょう。これはマイナーなことで、本質には余り関係はありません。

それ以外で御指摘とか、御提案はございませんでしょうか。どうぞ。

○西浦専門委員 今の4の本質とは離れるのですけれども、座長の片側、両側の話なのですが、自分もおかしいとずっと思っていて、以前、国際学会のときに、EPAのモデリングのソフトをつくっている部署の人たちとお話ししたことがあったのです。なぜ両側は90%と言わずに、片側95%と言っているのですかという話を聞いたときなのですけれども、BMDというものが、分位でいうところのBMR10%のところをとるので、観察データとすると、S字曲線の立ち上がる手前ぐらいの部分をとっているのです。

そういう場所だと、基本的には信頼区間の下限値を計算することは、そんなに難しいことではないのですけれども、往々にして上限値、いわゆる私たちがBMDUと呼んでいるものを計算することができないことが多いのです。つまりどのドーズで立ち上がるのかという信頼区間を描いているときに、下限値は、下のところがゼロドーズのところまで張りついている部分もあるので、ゼロか、あるいはゼロよりちょっと上のあたりで、BMDLは計算できるのですけれども、BMDUは、私たちもいろんな物質とか、シミュレーション上で計算をたくさんしてきたのですけれども、無限大まで飛んでしまうという言い方をしますが、BMDU自体は、計算が不可能なときがあって、コンセプト上で片側95と書くことにしたのだということを説明されました。なので、両側検定をしているわけではないのです。

BMDU、BMDLの比をとって、うまく収束したのかどうかを見てくださとか、そういう議論もよくあるのですけれども、両側90%信頼区間のBMDUは、結構難しい話なのだということを、実践上で思い知らされたことが、そのときに自分が勉強していたことでした。

○川村座長 質問ですけれども、これは関数でログをとったりはしますけれども、左右対称にはならないのですか。

○西浦専門委員 ならないです。文意でいうと、左端の用量反応曲線がこれから立ち上がっていきこうかというところで、曲線自体の信頼区間を描いて見ていくものなので、そこはとてもスキュードとあって、歪度が高いもののような、信頼区間の分

布になります。

○川村座長 片側で処理することに合理性があれば、当然のことながら、片側で示すと思いますが、実際にはどうなのですか。両側で処理できないことが多いのですか。

○西浦専門委員 計算をたくさんやっていると、BMDUが計算不可能というものは、往々にして結構あります。例えばアクリルアミドの自分たちが計算したことのある軸索変性などのデータを見ていても、3割か4割ぐらい、シミュレーションを1,000回やっているうちの300~400回は、BMDUが計算不能な例でした。ただ、記載として、両側90%信頼区間と書くのは、全く問題はないことだとは思っています。

○川村座長 90%信頼区間なのだけれども、片側しか計算できない場合とか、片側をしっかりと計算できない場合とか、片側で検討する場合は95%とか、定義のところの表現をそのようにしたほうがいいです。常時片側というわけではないので、片側とすれば95%ということですか。メインストリームは90%で議論するというので、両側の議論が適していないときに、片側で表現するということですので、そういうニュアンスの表現に少し変えればと思います。ありがとうございました。

そのほかはいかがでしょうか。

それでは、結果の報告としましては、ここに書かれているように、ソフトウェアの紹介、データセットの情報、極めて重要なBMRを書いて、モデリングの情報、BMDになる値とそれに付帯する情報を記述していくということですが、抜けていることとか、記載順序など、これでよろしいでしょうか。どうぞ。

○西浦専門委員 結果の件で、9ページの6行目の①のところに、ソフトウェアで必ずバージョンを書くということだったり、あるいは27行目のところで、信頼区間に関しては、推定手法を書きなさいということが書かれているのですけれども、恐らく世界の中でも結構厳格な結果の報告に関するガイドラインだと思います。

青木専門官は、この仕事をやられてBMD法とソフトウェアの実装についてより良く理解した人はほかにいないぐらい勉強されたのだと思うのですけれども、バージョン名が入るのは良いですね。BMDSのソフトウェアに関して、広瀬先生などから私たちは常に国際的にソフトウェアがアップデートされたことを転送いただくのですけれども、EPAがつくられているBMDSというソフトウェアは、今、バージョンが少しアップデートされただけで、個々の分布の結果が変わったり、あるいは特定のバージョンのときの分布で、こんなにたくさんエラーがあったことを知らされたりということがあったり、ソフトウェア周りは、かなり日進月歩で改定が進んでいるので、結果が異なる可能性があります。

そういうこともありますし、信頼区間の推定手法について、プロファイル尤度法か、ブートストラップ法かを書けと書いてあるのですけれども、BMDSというソフトウェアでは、バージョン2までは、プロファイル尤度法に基づくBMDLを自動で計算

しています。オランダのRIVMがつくっているPROASTというソフトでは、ブートストラップ法に基づいて、信頼区間が計算されていることがありますが、それぞれの信頼区間の計算の仕方によって、出てくるBMDLの値が同じデータでも異なってきますので、それに対応してここを書いておくというのは、結構重要な数値計算上の盲点なのですけれども、そこさえカバーできているということで、うまく書かれている結果の報告の情報ピースだと思っています。

○川村座長 ありがとうございます。青木さんに入れ込んでいただいた成果のあかしだと思います。

確かに我々も統計ソフトを使うときに、SPSSのバージョンは幾つとかは必ず書きますし、それを書かないと、再現性が得られないという批判があるので、絶えずバージョンアップするものなどをウェブ上の情報みたいに、いつ塗りかえられるかわからないようなものについては、必ず日付を入れるとか、そういったことが大事です。

ブートストラップ法も確率の分布なので、やり直しても、同じ答えにならないことがあるのだけれども、いつのバージョンでというのは、論理が異なってきます。偶然の不一致ではなくて、論理構造の違いが出る場合がままあるので、青木さんがされたように、詳しいバージョンであるとか、用いた統計手法で、この方法で信頼区間を算出したことをきちんと書くことは、非常に大事な情報であると思います。ありがとうございます。

ほかにはよろしいでしょうか。どうぞ。

○佐藤委員長 9ページの9行目の②のbのところなのですけれども、データのもとになったところが出典で、多分これはジャーナルに公表された論文のことをかなり考えて書かれているのですけれども、必ずしもそうではないのだと思うのです。場合によると、メーカーから出されたようなデータを使うこともあるのではないかなと思うので、もうちょっと幅広く読めるように書いておいたほうが良いと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

出版物の引用のルールに従う、食品安全委員会で農薬など、非公表のデータでやられる場合の表現、ルールはありますでしょうか。

○吉田委員 農薬等は非公表ですので、基本的にデータはコンフィデンシャルです。オープンにはなりません。でも、こういうふうに具体的に書いていただくと、むしろここではなくて、農薬メーカーが自分のところでやってくるということも十分に考えられますので、でも、その場合には、今、西浦先生が言ったように、同じ土台でそれがないと、信頼性とか、透明性などは重要ですので、この辺は、一応出典となっておりましてけれども、ここは実際に具体的にもし使用することがあった場合は、また変えていくということでもよいと思っています。一応コンフィデンシャルということだけは、お知らせしたいと思っています。

○川村座長 コンフィデンシャルなので出せない場合は、アンパブリッシュデータとか、パーソナルコミュニケーションなどを、我々は論文でたまに書きますので、余りよくあっても困るのですけれども、出典自体を公表することがはばかれる場合はそういうことで、ただ、それは非公表のデータですとわかる形です。だけれども、形式がとれないので、状態に応じた書き方をするというところで、等と書いてあるから、いいかもしれないのですが、表現のルールがあるのだったら、それを使っただけということですね。

○吉田委員 もしあれでしたら、例えばGLPとか、何とかなのテストガイドラインと、いろいろ書きようはあると思いますので、データの信頼性は、一応個体別までとれるというのが毒性試験の強みでもございますので、それは使うようになりましたときには、書き方について、いろいろ考えてみたいと思います。ありがとうございます。

○川村座長 今、吉田先生がおっしゃったように、ひょっとしたら公表はできない、どこで誰がやったかとか、どこのメーカーとも言えないのだけれども、特性は記述することができる場合があります。個別でこの程度のデータということで、余り書いたらまずいですかね。あるのかもしれないけれども、そういうものだと、ケース・バイ・ケースということになるので、ここは見本として書くということになると思います。よろしいでしょうか。

そうしますと、今は、結果の報告のところまで来ました。見直しについてですけれども、わずか2行あるだけですが、必要に応じて改訂するというところで、これは当たり前と言え、当たり前です。今後、古典的な統計手法以外の新しいやり方も考えられますし、コンピューターのソフトウェアも進歩するでしょうし、当然のことながら、この領域は大きく変化していくものだと思いますので、必要に応じて改訂することを記載しております。ここは御異存ありませんね。

そうしますと、また最初に戻りまして、全体を通して、疑問とか、もう一度、検討すべき点などはございませんでしょうか。

それから、定義のところにありました「意味のある」という言葉をどうするか。「所定」とやるのも、いいかもしれないと思いました。何らかの設定をするので、何でもいいというわけではないですし、ただ、手続上用いるものなので、そんなにぐらぐらとするものではなくて、あらかじめ設定したという意味で「所定」とか、そういう言葉があると思います。

広瀬先生、どうぞ。

○広瀬専門委員 受け入れられないかもしれないのですけれども「PODとしてふさわしい」というのは、変ですか。

○川村座長 BMRもあります。

○広瀬専門委員 話がおかしくなってしまうですね。

○川村座長 どうぞ。

○赤堀専門委員 評価に適切ということだと思いました。PODというのは、これからやりたい評価に向けてということなので、その前の前になるのですけれども、オプションにかなったものを設定します。スペシフィックにやってしまうと、定義できないのであれば、ふわっとした表現は如何でしょうか。ただ「意味のある」とすると、意味のいろいろな定義が難しいので、あくまでも評価の目的に沿ったものを設定するみたいなものがないと思います。案です。

○川村座長 目的からさかのぼるような記述の仕方です。

どうぞ。

○佐藤委員長 「意味のある」はとってもいいように思います。なぜかという「意味のある」を書いてしまうと、先ほど来、西浦先生から御指摘があったように、統計学的に意味があるとか、あるいは生物学的に意味があるということをおぼやかしなところがあると思います。ここで「一定の」と書いてあるので、それはある意味何でもいいということではないということ、かなり曖昧なのだけれども、今、赤堀先生がおっしゃったような、ふわっと感があるような言葉だと思うので、「意味のある」をとって「一定の」でいいように思います。

○川村座長 わかりました。

それでは、含蓄も含めて「一定の」ということで、自由裁量ではないけれども、何らかの定められた値ということ、意味のある」ととりまして「一定の反応量」ということで、とりあえず収束させたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

そのほか、どうでしょうか。

きょうは、公開ですし、後になって出るよりは、今のうちに出していただいたほうがよろしいかと思っておりますけれども、よろしいですか。

文章表現の一部につきましては、事務局と私で相談して、微妙なところは修正させていただきますが、エッセンシャルな部分につきましては、かなり出たと思えます。

先ほどの「意味のある」というところも、「意味のある」に意味があるものから、そこを修正しましたし、信頼区間につきましても、追加の御発言で、もたらされた経緯も御説明いただきましたし、疑問があった点は解消した部分もあるかと思えます。

そういうことで、一部字句の修正をする部分があるかもしれませんが、本筋につきましては、きょう、議論していただいたところ、およそ事務局でまとめていただいた、今までの議論や研究班の成果を含めて、準備していただいた文章に収められていると考えます。

これで内容がおよそ固まりましたので、微妙なところは、座長預かりとさせてい

ただきまして、仕上げるということで、この先は、座長と事務局にお任せいただくということで、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局はもう一息ですので、きょうの審議結果をもとに、指針案を修正、仕上げということで、進めていただきますように、お願いします。

事務局で修正していただきました後、私が確認しまして、食品安全委員会に報告するという手続に入ってまいりたいと思います。

また、本筋のところは、きょう決めたこととなりますけれども、字句など、お気づきの点がありましたら、遠慮なく事務局に御連絡いただきたいと思います。

そういうことで、一応指針の骨格ができ上がりました。この後の段取りにつきまして、事務局からお願いします。

○窪崎課長補佐 本日、御審議いただいた指針案については、食品安全委員会への報告、了承を経た後、1カ月間、国民から意見や情報を募集するパブリックコメントに付させていただきます。

提出された意見等をもとに、必要な修正等を行った最終案について、食品安全委員会での審議を経て、決定・公表することを予定しております。

パブリックコメントで提出される意見等の内容によっては、先生方に御相談することもあろうかと存じますので、その際はよろしくお願いたします。

また、今後、本ワーキンググループで御審議いただく事項も含めまして、次回お集まりいただく日時につきましては、決まり次第、事務局から先生方にお知らせします。

○川村座長 ありがとうございます。

これできょうの議事は終了しました。すごく穏便にいったような気がしますが、ここに至るまで、かなり闊達な意見交換がございました。激しい言葉のやりとりはないのですが、本質的なところで、いろいろな経験の御披露もありましたし、さまざまな立場から意見が出されて、相当ホットな議論をして、だんだん収れんして行って、今日の形にまとまったと考えています。十分に議論を尽くしてきたので、きょうのところは大きな修正は必ずしも必要なく、表現ですとか、考え方の整理というところで、落ちついた次第でございます。

そういうことで、相当深い議論を重ねてきました。方法論というのは、全ての専門調査会に影響することですし、ここの考えがしっかりとしていなければならない。また、それが説明できないと、各調査会が困ると思いますので、きちっと議論を尽くして、どこから聞かれて答えられるようにしてきたつもりでございます。

しかしながら、まだ道半ばでありますし、今後、AIの進歩ですとか、あるいは数理モデルの進歩ですとか、いろいろあるかと思っておりますので、それに対しては、柔軟に対応していきたいと思っております。

これもちまして、本日の議事は全て終了させていただきます。以上を持ちまして、第15回「食品安全委員会評価技術企画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。

○窪崎課長補佐 専門委員、専門参考人の先生方におかれましては、この後、事務連絡がございますので、16時にこちらに御集合ください。よろしく願いいたします。