

# 食品安全委員会第753回会合議事録

1. 日時 令和元年8月20日（火） 14：00～14：26

2. 場所 大会議室

3. 議事

(1) 評価技術企画ワーキンググループにおける審議結果について

- ・「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（案）」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

(2) その他

4. 出席者

(委員)

佐藤委員長、山本委員、川西委員、吉田（緑）委員、香西委員、堀口委員、  
吉田（充）委員

(事務局)

小川事務局長、小平事務局次長、矢田総務課長、中山評価第一課長、  
箴島評価第二課長、渡辺情報・勧告広報課長、池田評価情報分析官、  
秋元リスクコミュニケーション官、入江評価調整官

5. 配付資料

資料1 評価技術企画ワーキンググループにおける審議結果について＜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（案）＞

6. 議事内容

○佐藤委員長 ただ今から第753回「食品安全委員会」会合を開催いたします。

本日は7名の委員が出席です。

それでは、お手元にございます「食品安全委員会（第753回会合）議事次第」に従いまして、本日の議事を進めたいと思います。

まず、資料の確認を事務局からお願いいたします。

○矢田総務課長 それでは、資料の確認をさせていただきます。本日の資料は1点でございます。

資料1 といたしまして「評価技術企画ワーキンググループにおける審議結果について」、

以上でございます。お手元でございますでしょうか。

○佐藤委員長 続きまして、議事に入る前に「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づく事務局における確認の結果を報告してください。

○矢田総務課長 事務局におきまして、平成30年7月2日の委員会資料の確認書を確認しましたところ、本日の議事について、委員会決定に規定する事項に該当する委員はいらっしゃいません。

○佐藤委員長 確認書の記載事項に変更はなく、ただ今の事務局からの報告のとおりでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○佐藤委員長 ありがとうございます。

(1) 評価技術企画ワーキンググループにおける審議結果について
---------------------------------

○佐藤委員長 それでは、議事に入ります。

「評価技術企画ワーキンググループにおける審議結果について」です。

本件については、評価技術企画ワーキンググループから意見・情報の募集のための指針案が提出されております。

まず、担当の川西委員から説明をお願いいたします。

○川西委員 それでは、指針案について、私の方から概要を説明させていただきます。

資料1を御用意ください。数理モデルを用いた化学物質の用量反応評価手法であるベンチマークドーズ法は、用量反応データの質の問題及び統計学的な不確実性をある程度克服できるといった特徴を有しており、適切な条件が整えば、妥当性の高いPOD (Point of Departure) が得られます。

当委員会においても、これまでに汚染物質等の評価でベンチマークドーズ法を活用してきた一方で、この方法には数理モデルの選択など国際的に統一される段階には至っていない手順や考え方もあって、その活用に当たっては技術的な課題が複数存在しております。このため、評価技術企画ワーキンググループでは、同法を活用して適切なPODを求める場合の基本的な考え方、手順等を整理することによって、当委員会が同法を活用するに当たってのさらなる一貫性及び透明性の確保に資することを目的として、昨年夏に取りまとめた報告書をもとに、国内外の活用実績、さらには食品健康影響評価技術研究で得られた科学

的知見を組み込むことにより指針を策定することとしました。

次に、本指針の概要について御説明いたします。1枚めくっていただいて、指針の3ページ目の「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」を御覧ください。化学物質の食品健康影響評価においてBMD法を活用する際は、本指針に基づきベンチマークドーズ及びその信頼区間の算出を行うとした上で、以降、用量反応データの収集と、収集したデータの質の吟味、選択。それから、統計学的観点や生物学的観点に基づくBMRの設定。それから、数理モデルを用いた用量反応モデリングと得られた結果の評価。そして、最終的なPODの決定に至る主要な作業ごとに、具体的な手順や考え方をこの指針では整理しております。

その中で、用量反応モデリングにおいて従来の個別の数理モデルを用いたモデリングに加えて、国際的にも導入が進められているモデル平均化手法を導入している点が、この指針の大きな特徴となっています。

それでは、内容の詳細については、事務局から説明をお願いします。

○入江評価調整官 それでは、詳細につきまして、事務局より御説明申し上げます。

1枚目の審議結果に記載しておりますとおり、本指針案につきましては、本年7月5日の第15回「評価技術企画ワーキンググループ」において審議され、取りまとめられたものでございます。先ほど川西委員からも御説明がありましたが、評価技術企画ワーキンググループにおいては、昨年7月に「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～」という形で、一旦議論の取りまとめをしていただきまして、この取りまとめを踏まえ、昨年8月から5回にわたってワーキンググループで検討していただき、今般、指針案が取りまとめられたという経緯でございます。

1枚おめくりいただきまして、指針のタイトルでございますが、「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）」ということで、用量反応データとしては疫学研究で得られたデータもありますが、今回の指針案においては、動物試験で得られたデータを対象としております。

さらに1枚めくっていただきまして、「第1 目的」でございますが、本指針は、化学物質に係る食品健康影響評価において、ベンチマークドーズ法を活用して適切なPODを求める場合の基本的な考え方、手順等を整理することにより、食品安全委員会が、同法を活用するに当たってのさら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されておりまして、食品安全委員会が評価するハザードというのは、生物学的要因、化学的要因、物理的要因と幅広いものでございますが、本指針においては化学物質に係る食品健康影響評価を対象としております。

また、ベンチマークドーズ法を活用して何をするかといいますと、適切なPODを求めるとされておりまして、PODについては脚注1で説明されておりますけれども、各種の動物試験や疫学研究から得られた用量反応評価の結果から得られる値で、通常、無毒性量（NOEL）

やBMDLを指す。健康影響に基づく指標値を設定する際や、ばく露マージンを算出する際等に用いられるようになっており、これは、食品安全委員会が作成している「食品の安全性に関する用語集」における説明でございます。本指針では、タイトルのところで申し上げましたとおり、動物試験のデータを用いて用量反応評価を行う場合について記載をしております。

用量反応評価というのは、皆様御存じのとおり、ハザードへのばく露と、有害影響との関係を定量的に評価するもので、リスク評価における第2のステップ、ハザードの特徴づけの主要な部分を占めるものです。脚注1にありますとおり、従来、PODとしてはNOAELが用いられてきましたが、1980年代にベンチマークドーズ法が提案され、普及するに伴って、近年はベンチマークドーズ法により算出されるBMDLがPODとして使用されるようになってまいりました。

ベンチマークドーズ法とは何かということが「第2 定義」の3. で説明されております。化学物質のばく露量と、当該物質によりもたらされる影響の発生の頻度または量との関係を用量反応関係と呼びますが、これは、特定の数学的関数（数理モデル）に従うという仮定の下、BMD及びその信頼区間を算出する方法と説明されています。

BMDというのは、定義の2. に書かれていまして、一定のベンチマークレスポンスをもたらす化学物質のばく露量のこと、さらに、ベンチマークレスポンスについては定義1. で、数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線におけるバックグラウンド反応からの反応量の変化と定義されています。それから、定義の4. でBMDLについて説明されておりました、BMD法では、BMD及びその信頼区間が算出されますが、BMDの信頼区間の下限値をBMDLと呼びまして、先ほど脚注1でもありましたように、このBMDLがPODとして用いられるようになってきています。

ここで若干、背景について、なぜNOAELにかわってこのBMDLが用いられるようになってきたかについて、昨年の取りまとめから引用して御説明しますと、BMD法は、個々の試験・研究において得られた全ての用量反応データを用いて、最もフィットする数理モデルを設定することにより、低用量域における反応レベルを推定できる、また、試験動物数・研究対象者数の多寡、測定値のばらつき等、試験・研究のデータの質の問題及び統計学的な不確実性のある程度克服できる等の特徴を有している。このため、適切な条件が整えば、化学物質の毒性評価において、妥当性の高いPODが得られることから、可能な範囲でBMD法を用いることが望まれるとされています。

海外のリスク評価機関においても、BMD法に関する指針が策定されておりました、例えばEFSAでは、2017年にアップデートされた指針において、PODの算出におけるベンチマークドーズ法の活用が強く打ち出されています。

指針案に戻っていただきまして、1 ページ目の下、定義の5. のところでございます。AICという指標が示されていますが、これはモデルの複雑さと測定データの適合度のバランスを比較するための指標で、後ほど、具体的な手順の中で数理モデルの評価の際に用いる

ものでございます。

2 ページ目、定義 6. から 8. にかけては、用量反応関係における反応データの種類について記載してございます。

9. は、モデルを当てはめる際の一つの手法であります Restriction について書かれています。

3 ページ目に行っていただきまして、ここから具体的な「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」について書かれています。

最初に基本的事項が 3 つ挙げられておりまして、化学物質の食品健康影響評価においてベンチマークドーズ法を活用する際は、本指針に基づき BMD 及びその信頼区間の算出を行うこと。また、BMD 等の算出に必要な生物学的及び統計学的な判断は、各分野の専門家の意見に従うこと。この専門家の意見、判断というのは、この指針の随所に書かれています。なお、本指針に拠らない考え方又は手法を採る場合は、BMD 等の算出結果の報告時にその内容及び採った理由を併記することとなっております。

以降、具体的な作業手順に従って「1. BMD 法を適用する用量反応データの収集、選択」、  
「2. BMR の設定」が 4 ページ目の下の方に書かれています。それから、5 ページ目の下の方に「3. 用量反応モデリングと結果の評価及び POD の決定」、最後に 8 ページに「4. 結果の文書化」ということで、ステップごとに基本的な考え方、手順等がまとめられています。3 ページ目から、ステップごとにかいつまんで御説明をまいります。

3 ページ目の上、「BMD 法を適用する用量反応データの収集、選択」の部分ですが、基本的には (1) にありますとおり、用量反応データのうち、利用可能なものを全て収集することとなっております。

それから (2) で、このうち用量反応関係が成立しているものについて、以下の条件に該当するか否かを専門家の関与の下で確認することとなっております。確認する事項としては、①から③まで挙げられておりまして、①試験設計が適切であること、②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、ヒトへの外挿性についても考慮すること、それから、③で必要となる情報について書かれています。例えば、二値データですと、各用量群における試験動物数及び反応を示した動物数ということで、割合があるだけでは不十分でして、具体的な分母になる試験動物数、加えて、分子となる反応を示した動物数、こういった情報が必要となります。

次のページに、連続値データのことにも記載されておりますが、各個体のデータがあることが理想的でして、これが利用可能でない場合でも平均値等のみでは不十分でして、反応量のばらつきに関する指標も必要となります。

それから、(3) はデータセットの統合に関して、(4) については病理所見等の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留意点について、まとめてあります。

4 ページ目の下の方から「BMR の設定」について書かれています。そもそも、BMD 法というのが、一定のベンチマークレスポンスを与えるべく露量を求めるものということで、

このベンチマークレスポンスについては、ワーキングでもいろいろな御議論をいただいたところです。二値データについては、4ページ目の一番下ですが、過剰リスク10%という数値が示されております。この10%の背景を若干御説明いたしますと、まず、統計学的精度ということが書かれております。これは一般的な発がんに関するバイオアッセイで用いられる試験動物数において、統計学的に検出可能な反応量の限界がおよそ10%であることを考慮したものです。また、一貫性を持った反応レベルを決めることにより、異なる化学物質間、エンドポイント間の比較が可能となります。

また、NOAEL法を用いた毒性評価との連続性ということも記載されておりますが、脚注5で挙げられている論文など、これまでの複数の物質を用いた研究によりまして、NOAELにおける過剰リスクの上限の中央値が10%に近いということが推計されております。これは、簡略化して申し上げますと、過剰リスク10%をベンチマークレスポンスとして算出した場合のBMDLがおよそ平均的に、これまでPODとして用いられてきたNOAELと近い値になるということですので、このような10%という数値が示されました。

次のページですが、②のところ、ただ、この10%という値は、あらゆる種類のデータセットに最適な値になるとは限らないといった留意事項も記載されております。

次に連続値データですが、連続値データについては具体的なBMRの数値は示されておられません。大前提として、①で、生物学的に意味のある反応量の変化をBMRとして設定すること、②として、そういった反応量のデータが不明な場合は、用量反応データごとに専門家の関与の下でBMRを設定することとされております。それから、③については、カットオフ値を設定できる場合はハイブリッド法をとり得ること、④については、同じくカットオフ値を設定できる場合ですが、連続値データを二値データに変換する方法をとり得るということも記載されております。

次のステップは「3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定」です。まず、用量反応モデリングですが、①のところ、前のステップで妥当とされた用量反応データセットについては、全てについて用量反応モデリングを行うとされております。また、②で、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用量反応モデリングを行うとされております。BMD法では低用量域での評価が主眼となっておりますが、例えば最高用量群のデータを除外するといったことは行わないとされています。

そして、③以降はモデルの選択のことが記載されております。③で、生物学的見地に基づく発現機序の本質を捉えた数理モデルがある場合は、当該モデルからBMD等を算出することが優先されると記載されています。ただ、現実的にはこのような「発現機序の本質を捉えた」数理モデルが利用できる場合というのは非常にまれですので、④のところ、実際上はソフトウェアに収載されている数理モデルを用いて用量反応モデリングを行うとされています。

それから、⑥で、先ほど川西委員からも御説明いただきましたが、近年、導入が進められているモデル平均化について記載されております。モデル平均化が可能である場合には、

その機能を用いた用量反応モデリングをあわせて行うとされています。これまでは、個別の数理モデルのうちから最も適当である数理モデルを一つ選ぶという方法がとられてきました。しかしながら、実際の実験では、試験動物数が限られる、あるいは試験動物には個体内、個体間の変動がある、そういった現実の実験データにぴったりと当てはまる一つの数理モデルを見つけるというのは非常に困難です。そのため、モデルに伴う不確実性を減らすという観点で、ワーキンググループの審議では、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意味合いもあってというふうに座長から御説明がありました。複数のモデルを平均化する手法を採ることになっております。

ですので、6 ページの下の方、「用量反応モデリング結果の評価」のところに進みますが、まず、モデル平均化を行っている場合、次のページに、モデル平均化を行っていない場合という順序で結果の評価について記載をしております。

7 ページ、②の部分では、基本的にはモデル平均化をするのですが、それができない場合に以下の事項について評価をするということになっていまして、a の方は、まず、妥当でないもの、用量反応データを明らかに説明できないモデルをあらかじめ評価対象から除外するという規定です。b については、a であらかじめ妥当でないものは除外した上で、それでも残った個別の数理モデルについて評価をするための評価項目を (a) から (d) まで挙げております。このような複数の評価項目を用いることで、単一の評価軸で選ぶよりも、よりモデルの不確実性が少ないモデルを選べるのではないかと考えられております。

例えば (a) ですが、これは形状から見て生物学的な矛盾がないことといった観点で評価をしますし、(b) は AIC、先ほど定義でもありましたようなデータへのモデルの当てはまりのよさ等の観点から評価をいたします。(c) は信頼区間の幅ということで、モデリングによる推計の精確さ、精度というものを評価しています。(d) は BMD 及びその信頼区間の下限值が最小用量と比べて著しく低用量側にならないことということで、実際の観察範囲、つまりデータが存在する用量域と比べて非常に低用量の推計になりますと不確実性が増しますので、そのようなことがないかを確認しているということでございます。

最後、8 ページ目に進んでいただきまして、ベンチマークドーズ法の最終ゴールであります POD の決定について書かれております。これまでのステップにより、複数の用量モデリングの結果が得られますが、その中から、専門家の関与の下、ヒトへの外挿性等を踏まえた各エンドポイントの意義、観察用量範囲等の用量反応データの特性、BMD 及びその信頼下限値である BMDL の値等を基に用量反応モデリング結果を選択し、このモデリング結果において算出された BMD の 90% 信頼区間の下限值である BMDL を、POD とするとなっております。

そして、手順の最後のステップ「4. 結果の文書化」ということで、BMD 法を用いた解析の結果は、以下の情報を含む形で文書化し、各専門調査会等における評価対象物質の審議で利用するというので、以下 (1) から (6) にかけて、文書に記載すべき事項が挙げられております。

指針の最後、第 4 というので「指針の見直し」についても触れられております。

指針案についての説明は以上でございまして、よろしければ、明日から9月19日までの30日間、意見・情報の募集を行いたいと考えております。

御説明は以上です。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。

吉田緑委員、お願いします。

○吉田（緑）委員 御説明ありがとうございました。

このたび、動物実験で得られたデータから用量反応評価を行う際にベンチマークドーズ法を適用するための具体的な手順や考え方を整理した指針案がまとまったということで、食品安全委員会が行うリスク評価において、ベンチマークドーズ法がより一層活用されるということを期待しております。

これからは、この指針に基づいて、実際にデータを用いた検証を行うことも含めて、ベンチマークドーズ法の積極的な活用を検討する段階に進むこととしてはどうかというように私としては考えております。

以上でございまして。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。

吉田緑委員、お願いします。

○吉田（緑）委員 御説明ありがとうございました。

このたび、動物実験で得られたデータから用量反応評価を行う際にベンチマークドーズ法を適用するための具体的な手順や考え方を整理した指針案がまとまったということで、食品安全委員会が行うリスク評価において、ベンチマークドーズ法がより一層活用されるということを期待しております。

これからは、この指針に基づいて、実際にデータを用いた検証を行うことも含めて、ベンチマークドーズ法の積極的な活用を検討する段階に進むこととしてはどうかというように私としては考えております。

以上でございまして。

○佐藤委員長 事務局、何かありますか。

○入江評価調整官 いえ、ただありがとうございますというだけでございます。

○佐藤委員長 ワーキンググループにおいて慎重に議論していただいた結果だろうと思いますので、パブコメも済んだ段階では、できるだけ早く実際に使えるような、あるいは使った上での検証というのをやっていただければなと思いますので、よろしく願いいたします。

ほかにどなたか御意見あるいは御質問等はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、本件については、意見・情報の募集手続に入ることとし、得られた意見・情報の整理、回答案の作成及び指針案への反映を評価技術企画ワーキンググループに依頼することとしたいと思います。

## (2) その他

○佐藤委員長 ほかに議事はありますか。

○矢田総務課長 ございません。

○佐藤委員長 これで本日の委員会の議事は全て終了いたしました。

次回の委員会会合でございますが、来週8月27日火曜日14時から開催を予定しております。

また、22日木曜日10時から「動物用医薬品専門調査会」が公開で、14時から「農薬専門調査会評価第二部会」が非公開で、いつもと時間が違いますが、23日金曜日14時50分から「添加物専門調査会」が公開で、来週になります。26日月曜日14時から「農薬専門調査会評価第四部会」が非公開で、それぞれ開催される予定となっております。

以上をもちまして、第753回「食品安全委員会」会合を閉会いたします。

どうもありがとうございました。