

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第21回) 議事録

1. 日時 令和2年12月17日(木) 15:21~16:55

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に関連する研究事業の成果報告等
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

川村座長、赤堀専門委員、小坂専門委員、小関専門委員、澤田専門委員、
祖父江専門委員、西浦専門委員、広瀬専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

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、吉田委員

(事務局)

鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、石岡評価第二課長、
蛭田評価情報分析官、入江評価技術企画推進室長、安彦課長補佐、
青木評価専門官、石神技術参与、北澤技術参与、磯村係長

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価技術研究「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」研究成果発表資料

資料2 ベンチマークドーズ(BMD)法に関連する研究、調査課題について(令和2年度)

参考資料1 「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 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）
- 参考資料 3 食品安全確保総合調査「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関する調査」仕様書

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻となりました。先生方、恐縮です。カメラのほうをオンにさせていただきますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第21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、立て続けの会合への御出席、誠にありがとうございます。

開催通知等で連絡いたしましたとおり、本日の会議につきましては、ウェブ会議システムを利用して参加いただく形で行います。通信環境等から議事進行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・御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

また、本会議は非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

それでは、以後の進行は、〇〇〇にお願いしたいと思います。

〇〇〇 皆さん、改めてこんにちは。〇〇〇です。

先ほどの第20回の会議で、とんとん拍子に行ったので、はい、これで終わりますと言ってしまったのですが、最後にちょっと説明がありました。事務局、お願いいたします。

〇〇〇 本日御審議いただきました手引き（案）につきましては、必要な修正等を行った上で、食品安全委員会への報告を経た後、公表を予定しております。

修正に当たりまし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、その際はどうぞよろしく願い申し上げます。

〇〇〇 そういうことで、第20回のまとめだけさせていただきます。

では、続けて第21回の会議に入ります。お手元の議事次第を御覧ください。

本会合は、引き続きまして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、〇〇〇に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、引き続き4名の委員が御出席です。

議事に入る前に、事務局から連絡事項がありますので、よろしく願いします。

〇〇〇 本会合は、ウェブ会議形式で行いますので、先ほどまでの第20回会合で申し上げましたが、注意事項は3点。

1、発言されないときはWebexのマイクをオフ（ミュート）にしてください。

2、御発言いただく際は「挙手カード」をカメラに向かって御提示いただくこと。

3としまして、御発言の冒頭にお名前をおっしゃっていただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただいた上でマイクをオフ（ミュート）にしてくださいの御協力をお願いいたします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、事務局から資料確認をお願いいたします。

〇〇〇 本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿のほか、資料1としまして「食品健康影響評価技術研究『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』研究成果発表資料」。

資料2としまして「ベンチマークドーズ（BMD）法に関連する研究、調査課題について（令和2年度）」。

参考資料1としまして「『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2としまして「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〔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）」。

参考資料3としまして「食品安全確保総合調査『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関する調査』仕様書」。

併せて、資料右肩に机上配付資料1、机上配付資料2とある資料をお配りしております。

ホームページで公開しない資料がございますので、取扱いには御留意ください。

不足等がございましたら、事務局までお知らせいただければと存じます。

また、会場にて御参加の皆様には、参照資料等についてはタブレットで御覧いただけますので、御利用ください。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

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、

御報告をお願いします。

〇〇〇 それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、報告します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

〇〇〇 先生方、御提出いただいた確認書には、相違はございませんですね。それでは、議事に移らせていただきます。

本日の議題は「ベンチマークドーズ法に関連する研究事業の成果報告等」です。

本ワーキンググループでは、ベンチマークドーズ法、いわゆるBMD法につきまして、一昨年の平成30年7月に参考資料1の報告書を取りまとめるとともに、昨年には参考資料2の動物試験で得られた用量反応データにBMD法を適用する際の指針を取りまとめたところです。

本年度には、疫学研究で得られた用量反応データへのBMD法の適用に伴う論点について先生方の御意見を伺った結果を基に、一般に低ばく露領域しか観察していない疫学研究データにBMD法を適用する際の留意点、疫学研究データにBMD法を適用した事例におけるBMRの設定やPODの決定等に関する考え方、手順等などの審議に有用な知見、情報について、現在、事務局で調査、研究事業等を通じた収集、整理を行っていただいているところです。

他方、参考資料2の動物試験で得られた用量反応データにBMD法を適用する際の指針の作成におきましては、〇〇〇を主任研究員とする研究班で集積していただいたBMD法の適用条件に関する科学的知見、特にモデル平均化の信頼性や妥当性を検証したシミュレーション結果を大いに参照させていただきました。

同研究班の研究期間は昨年度までということですので、本日は2年間の研究成果について、特に指針作成後の研究成果を中心に御発表いただき、意見交換をしたいと思います。

その後、事務局のほうから、現在実施中の研究や調査の概要を御紹介していただく予定です。

先ほどの会議が少し早く終わりましたので、時間は十分に取れますので、それでは、研究班から資料2について御発表をいただいた後、意見交換を行いたいと思います。

それでは、〇〇〇、よろしくお願ひいたします。

〇〇〇 では、私のほうから2年間の研究成果の概要について説明したいと思います。

これをちょっと私のほうで共有してみますが、もしうまくいかなかったら、ちょっと通信環境があまり良くないかとも思っていて、大丈夫でしょうか。

では、始めてよろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 2年間、途中、ガイダンス、ベンチマークドーズ法に関する指針に活用したシミュレーションを中心とした結果につきましては、昨年度、途中経過報告といったところで説明しているわけですが、それ以降といたしますか、それにプラスして幾つか論点整理あるいは課題を解決したようなところについても含めて説明させていただきたいと思います。

ちょっと形式的ではありますが、報告は一応、全体にわたって報告していきたいと思います。

まず、研究班は私が主任研究者でして、取りまとめをさせていただきまして、〇〇〇、これはまだ北海道大学になっていますね。間違えました。〇〇〇という体制で行いました。

もともとベンチマークドーズの仕様というものはNOAELが求められない場合、あるいは複数のモデルに用いることによってNOAEL領域の不可視性というものに対処できるといった利点があるのですけれども、その適用については統計学的ないろいろな検討は必要であるといえますか、どう使ったらいいか、必ずしも明確になっていない。それぞれの評価機関でガイダンスをつくっているわけですが、食品安全委員会としてもどういうふうに考えていけばいいかという基礎をつくるのがこの研究班の目的として始めました。

その中で、BMR、どこを基準にしてベンチマークドーズを決定するかということ。あとは、モデルの中での制限、Restrictionを使うか使わないかとか、最も重要なところはどんなモデルを選択すればいいかという基準で、最近の傾向でありますけれども、まだ指針の改定も、後で多分議題になるかもしれませんが「モデル平均化」という手法は中心的に使われようとしていまして、そのことについて、この研究班で解決といたしますか、方向性を決めていけばいいということから始めています。

研究体制としては、先ほど言いましたように、私と〇〇〇、〇〇〇と行うわけですが、ベンチマークドーズの適用については、まだ、今、話した論点の、メインの研究課題は動物実験を対象とした二値データということになります。さらに、その動物実験でも、例えば病理データについてはどんなことが留意点として必要になるか、あるいはベンチマークドーズを疫学データに、これもまたさらに検討していかなければいけないことになるのですけれども、この疫学に対してはどんなアプローチを取っていけばいいかということの予備的な検討といたしますか、そういうことができればいいかなということで、こういう研究

体制で大きく3つの研究項目で研究を行ってきたところです。

まず「動物実験データを基にしたシミュレーション技術の活用によるBMD法適用の事例検討」といったところで、どんな条件でモデルを選択すればいいかということについては、さらに4つの課題について検討を行っていきました。1つはよく使うBMD、動物実験の場合ですが、10パーセンタイル、 $BMDL_{10}$ というものを使うわけですが、それと従来の指標であるNOAELとの関連性。2つ目はモデルの選択基準。3つ目はその選択基準とは少し関係するわけですが、除外基準に対してのRestriction。それから、ソフトウェアのパラメーターの設定の部分で、少し細かい有用性について4つの細かなサブ検討課題を対応してきました。これについて、まず一つ一つ説明していきたいと思います。

まず、最初のBMD法における妥当なカットオフ、 $BMDL_{10}$ とNOAELとの関連性について検討いたしました。

これにつきましては、詳細は後で、もし必要であれば〇〇〇に説明していただくことになるかも知れないと思うのですが、この課題自体は、実は統計学的な考察をしていくと、ある程度、解決できるのではないかとあったところがありまして、実際、このWilsonスコアの信頼区間というものを基にして、幾つかの実験をやったときに、反応はゼロになる、要するに、動物実験を何匹か使ったときに、反応がゼロになるような点といったところをサンプリングして計算するという統計学的な分散の信頼区間推定ということの式をつくっていくと、 $BMDL$ における反応率 q 、10%にするか、5%にするかということの q はそこに示してある式で得られる。この式が与えられるということは、実際はその関数の逆関数で $BMDL_{10}$ を実は q から計算できるということになります。

それをグラフに示していったのが図1になります。一群当たりの動物が少ないと、この赤いマルで、これは3例の例です。それで、5例ですと+、10例ですと◇になりますが、そこで例えば10パーセンタイル、0.1で、反応率が10%ということでスレッシュホールドを引くと、動物を3例使った場合においては、ほぼ95%以上はNOAELとして $BMDL$ 以下の値ではほぼNOAELが得られる。要するに0.1、10%の反応の値として用量を与えたときには、NOAELは90%以上の確率で $BMDL$ 以下として求められる。そういった計算で、例数が多くなっていくとその確率は少しずつ減っていくわけですが、要は動物実験の場合は5匹、10匹といった例はかなり多いわけで、そういった例を考えますと、経験的にこれまでNOAELが $BMDL_{10}$ に近いと言われた理由の最も大きな理由は、動物数が少ないことによって自然と統計学的な帰結としてNOAELが $BMDL_{10}$ に近くなるといったことが明らかになりました。

この辺のところから、 $BMDL_{10}$ が少なくとも動物実験で使う分にはNOAELに近いものになるのであろうといったことが証明と申しますか、明らかにできたと思

っています。この辺が前回よりは少し明らかに説明できた研究ではないかと思
います。

次は、シミュレーションの概要になります。

これにつきましては、実は前回の中間報告のところで説明しているので、細
かい話にもなりますし、あまり説明いたしません、3つぐらいの用量相関の
パターンを選びまして、Lowドーズに偏ったデータ、均等に反応率が得られたデ
ータ、あるいはhighドーズにどちらかといいますとデータが偏っている。そう
いった3つのモデルについて、それぞれランダムにデータを発生させまして、
そこで千回の実験に相当する実験をランダムで発生した後、それぞれの回数に
ベンチマークドーズを、しかも10個ぐらいのモデルで計算して、どんなBMDLが
設定できるか。

実際には、真のBMDLというものは、NOAELというものは分かりませんので、2.
に書いてありますけれども、便宜上、Lowest AICを与えるモデルで得られたBMDL
を真のモデルというふうに仮定しまして、それに対してシミュレーションで得
られた値が、どのぐらいのパーセンテージで真のBMDLより小さいBMDLが計算で
きたか、あるいはどのくらい近かったか。そういったことを指標として、それぞ
れどんなモデルの選択をすれば一番、うまく真のBMDLを捉えることができるか
といった観点で実験を行いました。

これは繰り返しになりますが、3つのそういった代表的なデータを基にして、
ここからサンプリングを行いました。まず、1-aminoanthraquinoneの実験デー
タの場合、ハイドーズのデータはリッチになっているデータ、2-ethylhexylvinyl
etherの場合は低用量にデータが集まっている。Acrylamideの場合は均等になっ
ているという場合で行いました。

それで、どんなモデルの選択組合せが一番いいかの検討は、ここに示す条件
を使いました。

モデルの除外の仕方としては、まず、除外基準については何もしないで、一番
上の説明になりますが、一番低いBMDLとする場合、計算したモデルの中から最
も低いBMDLが得られた場合、最も低いAICをBMDLと選択した場合。そういった観
点で、ここに示す20ぐらいの組合せの中でどんなモデルの選択法が良いかとい
うことで検討いたしました。

まず、1-aminoanthraquinoneの高用量領域に収束したデータの場合、そこに示
すように、信頼性ということで行くと、もちろん、一番低いLowest BMDとか
Lowest BMDLを利用したものが最も信頼性が高いということですが、一番
低いAICが必ずしもいいわけではない。

ただ、MA-3というものは、この研究班の中で開発してきたモデル平均化の手
法の一つとなるわけですが、説明が少し前後して済みませんが、一つは

ベストなAICを示した3つのモデルで平均化を取るというものと、全部のモデルで平均化を取るという手法、あるいはAICが3以下のものだけで平均化するという、そういったモデル平均化でも実は3種類ぐらいの方法を検討してきました。ちょっと説明が前後して申し訳ありませんでしたが、そういったものも計算しています。

そういった中で、平均化の中では、やはり全部のモデルを平均化するよりもベストのAICを示した3つの平均化のほうが良いという結果で、妥当性についても、もともとLowest BMDLというものがベストでありますけれども、MA-3もそこそこいいデータが出たということがあります。

収束率に関しては、どれだけうまく計算できたかということに関してはMA-3という、要するに平均化の中でもやはりベストのAICを持ったモデル等を、あるいはAICが3以下に制限する、一番低いモデルとの差が3以下のモデルに制限するわけですが、それで平均化したもののほうが大きいことが分かりました。

低用量のほうにデータが収束している場合になると、信頼性は今度は全部のモデルを平均したMAが良くて、中でもAICがベストな3つのモデルで平均したMA-3がいいであろうということで、収束についても先ほどと同じで、MAのほうがいい。妥当性については、どちらかといいますと、Lowest BMDLを選んだほうがいいであろうということにはなっています。

3つ目のシミュレーション解析はAcrylamideで、各用量段階に応じて、大体平均的にデータを高用量、低用量で得られているようなモデルでやっていると、信頼性という観点ではMA-3が最も良いといった結果が出てきています。必ずしも常に平均化手法がいいわけではありませんけれども、このシミュレーションを全部眺めてきた結果として、Lowest BMDLというものは、特に安全側といえますか、保守的に取る場合は良い場合もあるのですが、必ずしも妥当性とか、そういったところで収束性がいいわけではないので、総合的に見ると、MA-3といった手法はおおむねいい。しかも、全部のモデルを平均化する手法でも良い傾向があるのではないかとということが実験結果から得ることができました。

最終的にはどういうモデルを使うかというのは、またケース・バイ・ケースで、データには依存するわけですが、一元的に一貫した選択方針としてこういった手法がいいかといったところになると、この研究班の大きな結果といえますか、結論的な方向性としてはMA-3という手法を推奨することが得られたということになっております。

〇〇〇。

あと、シミュレーションを使った結果のところではパラメーター制約の有用性についても検討しました。

こちらのほうは特にデータでシミュレーション解析をしたわけではないので

すが、文献精査をしていくと、ここに書いてあるように、ワイブル分布のパラメーター制約というものは、低用量反応に関するモデル化と捕捉すべきBMDLとの間の議論であって、それは必ずしも化学物質等に広く一般化可能なものではないということで、マルチヒットモデルについては観察データの質的パターンの齟齬、複雑さに伴うもので、観察データを基に検討すべきものであって、一般化できる話ではない。パラメーター制約とは特定のモデルが特定用量で反応する形を詳細にモデルで捉えることが目的なので、平均化の理論とは必ずしも一致していない。これは平均化のときに必ずしもパラメーター制約は必要ではないということも示しています。

こういうことを検討する統計学的・文献的な情報からすると、幾つかのモデルに収束されたモデルを利用したときの平均化をするときには、必ずしもパラメーター制約を実施しないモデルだけをやっておくことでも十分な平均化の目的は達せられるのではないかということが解析の結果、明らかになったということになります。

そういうことで、ここまでがシミュレーションデータで行った解析の結果です。

もう一つのテーマである、病理学的データにBMD法を適用する際の留意点についても検討してきました。

1年目の話で、こちらについては既に紹介済みですがけれども、グレーディングのある所見については、BMD法による解析を意識したグレーディング基準は必要であろうといった論点。その上で、複数の毒性試験を集めて合算する場合には、生物学的な同等性が明らかになった場合だけは容認できるだろう。その他、続発する所見、病態・所見の重篤性が上がっていくと所見の名前自体が変わっていくといった場合は、連続した所見として解析するような手法があるだろうといったことが1年目の結果でした。

さらに2年目では、グレーディングが付された病理所見に対して、ベンチマークドーズ法を適用することについて、例えば病理所見をデジタル化したデータと、HE染色によるグレード付けによる解析結果を比べてみることでひよっとしたら対応できるかという検討も行ってみました。

ただ、結果としては、グレード付けされた所見を単純に数値化で反映することはやはりかなり無理があるだろうということで、ただ、数値で得られたデータは、ある意味、病理所見とは切り離して、一つのマーカーとして、例えば免疫染色であったり、いろいろな染色のパターン、あるいは病変の画像の面積だけというものを、診断名の所見とはちょっと独立した観点で、それ自体は数値化してみると、それはそれで用量相関性が成り立つ場合があります。そういった場合は、あくまで指標なので、毒性学的意義づけとどこまで関係づけるかとい

うのは別問題でありますけれども、ベンチマークドーズ法を適用するといった観点においては、ひょっとしたら使えるかもしれない。それがPODの手法として有用かどうかというのはまた別の次元の話であります。病理データをベンチマークドーズに対してアプローチする手法としては一つの指標になり得るかということが明らかになりました。ですから、グレードづけの所見データを直接というのはやはりちょっと難しいですが、変換する。でも、変換したものはもとの所見と必ずしも一体化するわけではないけれども、独立した指標としても見直す限りにおいてはまた使えるかもしれないといった感じで、そういった論点があるいは見えそうな場面がありそうだとということが少し分かったということです。

最後の検討課題では、疫学データに対するBMD法の適用の検討について行いました。

これは前回も紹介しましたが、動物実験データと疫学データではどんな違いがあるか。動物実験の場合はヒトへの外挿という問題、あるいは二値反応が多い。理想的環境で逆にばく露量が調整できる、あるいはサンプル数も少ないものでできるという欠点と利点とがあるわけですが、一方、疫学データは多分、その反対で、ヒトの毒性を直接見ているということがありますが、BMRをどう設定するかという点はなかなか難しいということ。正常値から異常値はどこまでにするかということ。あとは観察研究ということなので、ばく露量を調整するといったこと。あるいは「交絡因子」を排除するのはなかなか難しい。サンプル数の用量に合わせた計画も難しくなる。そういった特徴があるといったところで、これにベンチマークドーズ法を適用するという論点を少し検討してみました。

まず、疫学データについては、ヒトの観察に基づく用量反応評価を可能にするといったことで有用ですが、観察研究であるといったために、交絡因子は無限に存在する。サンプル数が多くても、高用量は実はサンプル数が少なくなっていくので、用量相関性のリスク評価が難しくなる。それで、プールしたデータでそういったことをどう扱っていくかというのは、現在も実は発展途上なところで、いろいろな試みが行われていますが、今後の研究の期待も高いところです。

そこを解決していくための方向性について、ちょっと整理もしてみました。

交絡因子が無限に存在するといったことに対しては、まず、観察された交絡因子と未観察の可能性のある交絡因子を羅列して、前者の場合は調整を行った上でのデータ分析が必要であろうということで、DAG法、Directed acyclic graph。ちょっと私は詳しく説明できなくて、後で○○○から説明があればと思いますけれども、そういった手法を駆使して、調整を行って、サンプルの偏り、あるい

は記述統計の情報を整理していく。それで、傾向スコアマッチングなどで交絡因子を調整していくことが必要であろうということがあります。そういったことで対応していく。

高用量ばく露領域が観察されにくいといった傾向に対しては、臨界濃度付近のばく露の確認といったこと、あるいは観察データが用量反応関係の検討に使用可能かどうかという検討とか、高用量ばく露に対する反応率情報が存在しない場合は現時点では除外するしかない。事故の疫学データ等で、低用量ばく露集団データとの結合がもし可能であれば検討してもいいかということがあります。

もう一つの疫学データの特徴である連続量データの分布については、分布をそのままというよりは分位に変換して検討できることをまず検討する、あるいはBMRの考え方をを用いて分位変換時のあり方を整理する必要があるだろうということは最初に行うべきですが、その後動物実験による評価結果との一致性とか、もし正規性を仮定することができるならばハイブリッドモデルで、分位点そのものを利用した回帰をすることが求められる場合は分位点回帰ということも手法としてありますし、疫学データにおけるBMRが1%や5%ということでも他のデータとの比較ができる可能性についても統計学的なパフォーマンスの分析が必要であろうということになってくると思います。

それぞれのそういったアプローチがあるわけですが、特徴としては関数外挿法であることは、計算自体は容易ですが、ばらつきや分位について加味するのが難しいですし、ハイブリッド法は分位が決まれば簡単ではありますが、正規性の仮定が必ずしも適切にできるかが難しい。分位点回帰というものは理論的には頑健なモデルなのですが、現時点ではまだかなり高度なので、専門家の介入を要するといった特徴が入ってきて、それぞれ一長一短はありますけれども、連続量データに対しては幾つかのそういうアプローチがあることが分かってきています。

ちょっと長くなったかもしれませんが、今回の研究班の結論としては、ここにあるような、BMD法の動物実験の二値反応への適用に対してのシミュレーションでは、モデル平均化を適用する。しかも、AICの低い3つのモデルを用いることで高いパフォーマンスが得られたことは得られたわけです。

病理学的データにつきましては、そういった定量性を新たな指標としてやっていくということで、ベンチマークドーズ法への適用はできそうであったら、それは毒性学的なPODとしての意味についてはまた別途検討する必要があるだろうということ。

疫学データについては、交絡因子とか、高用量ばく露領域が観察されにくい問題、あるいは連続量データの問題については、幾つかのアプローチが考えら

れますけれども、その辺については、この後の研究班でいろいろな事例等を集めてきて、検討する課題を整理できたのではないかと。

以上が、この研究班の成果ではないかと思えます。どうもありがとうございました。

〇〇〇 どうもありがとうございました。

〇〇〇の御研究の成果物は、このワーキンググループの方針・手順を決める上で非常に大きな支えになったものですので、大変な御苦勞もあったかと思えますけれども、本当にお三方に対して深く感謝しております。非常に心強いと思っております。

かなり広範囲にわたるのですが、今日御出席の〇〇〇、何か補足とか、あるいは一部解説などはありますでしょうか。

〇〇〇 いえ、特に現時点ですぐにはありません。

〇〇〇 手順書をつくるときに、想定された上位3つを選ぶことに関して、あのとき、研究が終わりかけの頃だったと思うのですけれども、そのやり方については、現在、特に修正を要するものではないと考えてよろしいでしょうか。

〇〇〇 はい。ベストのものを、3つのモデルを平均化するものが最もパフォーマンスとしては、パフォーマンスが良いわけではないのですけれども、先ほど〇〇〇もプレゼンしていただいたとおりで、パフォーマンスが最悪にはならない。いつも真ん中に来ているという結果はやはり、ほかの物質で数値計算しても変わっていませんし、研究班でやった出版物も、ちゃんと原著論文として今までに掲載されるには至りました。

〇〇〇 ありがとうございます。

これで出版されたということで根拠として引用できますし、それから、その後の多方面からの検討でも、ベストではないがと謙遜しておっしゃいますけれども、中庸を外さない。行政機関、レギュラトリーサイエンスとしては、妥当性といいますか、一番使いやすいということで、BMDの指針については大きな変更をする必要はなく、使えていけそうな印象を受けました。

ほかのワーキンググループのメンバーの方、御質問とか御意見とかはございますでしょうか。

では、特性が異なる3つの物質を例に取られて、どういう指標が使いやすいかということを検討されていますが、これは実験の質といいますか、例えば動物数であるとか、何点観察したかとか、そういうことによってかなり影響を受ける可能性もあり得るかどうか。ここはいかがでしょうか。

〇〇〇 多分、かなり極端な場合は受けるのだと思うのですけれども、170個やったときに、実は動物数が少ないと言いましたが、たくさんやったデータもありまして、上だけに偏ったとか下だけに偏ったものもあるのです。それが例え

ばNOAELに対してすごく特定の方向性を持ってズれるかというものを見た限りにおいては、必ずしも一定な方向性が出てこなかったのも、多分、極端に高用量、低用量で偏っている場合は別ですけれども、全体としては何かの方向性を持って偏ったデータになるというのはどうもなさそうでした。平均化の場合は特にです。

〇〇〇 ありがとうございます。

実際の実験のデータは結構ばらつきが大きいといいますか、多分、例にされたのはそれなりに良質なデータで比較的きれいな用量反応関係を示したと思いますけれども、実際、生の実験データを見ると、曲線を描くのがなかなか大変なものも結構あるように思いましたので、そういうものをつくって全体を見ないといけないので、普遍性といいますか、特定方向へのゆがみであるとか、それから、再現性の低さとか、そういうものがあるとなかなか使いづらいところがあるのですが、使う上で特別、留意点、これはこういう性質のものは駄目ですとか、こういう特性を持つものは何か特に、ここの点を留意しなければいけないという使用上の注意みたいなものは特別、今のところは出てきていないように思うのです。

〇〇〇 今のところはそうです。実際に使った172のデータもかなり変なものも含んでいて、0、0、10、10みたいなものもあったりするのですけれども、では、それが特定の偏向した結果を起こして高めに出るとか低めに出るとかという傾向は、見る限りにおいては、どうもなかったのです。ですから、もっとデータの形を分類して、それでやってみるとまた違うかもしれないのですが、特に目立って見つけることは今のところはできていません。といいますか、逆に実データの反映性という意味はあるのかなと思っています。

〇〇〇 これはもともと、実際に行われた研究をベースにしているので、実在するデータですから、リアリティーは十分にあると思いますけれども、検証ということになると、また理論からスタートして、モデルに基づいた仮定の測定値にランダムなものを加えてというシミュレーションはしなければならなくなると思うのですが、実在する値でやって、それほど理不尽なことが出てきているわけではなく、特定の方向に（歪みが）観察されていないということであれば、今のところ、利用できる最善の方法かなと判断しているところです。

それでは、委員の先生方、専門委員の先生方、何か御質問とか御意見はございますでしょうか。

では、〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 〇〇〇です。

ちょっと言葉の問題で質問したいのですが、スライドの23ページで「高用量暴露領域が観察されにくい傾向」と書いてある、その下に【Must do】で「臨

界濃度付近の暴露の確認」というものが出てくるのですが、ここで言っている臨界濃度というものはどういう意味でお使いになっているのでしょうか。

〇〇〇 この「臨界濃度」とここで使っているのは、反応が見られるような濃度ぐらいの意味しかないわけなのですけれども、疫学データのときの問題点としては、このヒトの形態で反応が起こっているようなばく露量を伴うような対象のヒトはほとんどいないわけですね。その中で何らかの毒性反応が見られるようなドーズ以上のところを見るという意味なので、S字曲線で言うと下のところを見て臨界濃度と言っているのか、あるいはもっと高いところを見ているのかという区別をせずに言っています。つまり、ちゃんと有限の反応をするヒト、あるいは動物でもいいのですが、その数が見られるようなところという意図でこの用語を使っています。

〇〇〇 大体分かったのですけれども、有害性を問題にして使っているわけなのですか。それとも何か、生物としてのレスポンスがあればいいみたいな、そういう話なのか。そこのところは今のお話だとよく分からなかったのです。

〇〇〇 ですから、有害性の話は、例えばドーズレスポンスの曲線を描いているときに縦軸のアウトカムが何で定義されているかという問題なのだと理解しています。ですから、特定の例えば重金属に対して特定の疾患が起こりますというコンビネーションがあったときの反応率が縦軸で見たいものですね。その発現頻度がここで想定しているものです。

以上です。

〇〇〇 分かりました。何かのレスポンスであれば、特に有害性にはこだわらなくてもいいということですね。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 もう一点、いいですか。

その同じスライドの上のところ、先ほど〇〇〇はちょっとスキップされたのだと思うのですけれども、DAG (Directed acyclic graph) というものはどんなものなのか。もし例があれば見せていただけるとありがたいのです。

〇〇〇 ちょっと分かりやすい話をしてみたいですと思いますが、例えば今、有機水銀で高用量ばく露の人たちは今の御時世ではデータとしてはそんなにいないわけですね。ただし、水俣であったり、あるいはブラジルのアマゾンであったり、一部の地域に行くと一定量のばく露したサンプルが取れます。そういった人たちと低用量のばく露をしている日本の人たちのデータを、例えば強引に言いますと、S字曲線を描くために結合して分析したような思いがあったとしますね。そのときに、水俣の人は漁師町にいるけれども、日本のほかの人たちはほとんどサラリーマンとか、背景にある属性の情報が全く異なることになります。

そういったときに、有機水銀で起こる何らかの神経障害でも筋疾患でも何で

もいいと思いますが、それに影響を与えるほかの交絡因子があるので、それに関して、ブラジルの人、水俣の人とサラリーマンとの間を一定のマッチングをするなりなんなりして調整をしましょうという手続をするときに、今、問題にしているアウトカム、例えば神経障害に関連する交絡因子というものを図に描いて整理していく仕組みがそこで言っているところのDAGです。

ですから、単純に有機水銀から神経障害ができるということの話だけではなくて、有機水銀以外に、ほかにばく露量と神経障害のそれぞれに影響を与えるような因子が何なのかというのを羅列していきます。年齢とか社会的な背景とか、そういったものを図示して、そのメカニズムをしっかりと理解した上でデータを照合して、用量反応関係も含む分析をやっていくという疫学的な、ここで言う僕らは用量反応関係だけに興味があるのですけれども、ばく露とアウトカムの間の関係を立証するためのプロセスでよく使う交絡因子の調整であったり、あるいは原因と結果のメカニズムをより良く理解するための方法論というもので、これはよく疫学の教科書とかでここ10年間ぐらいで使われるようになってきています。

以上です。

〇〇〇 直接はつながらないものであっても、第3の因子、第4の因子を介して、調整してつなげる手法はいろいろなところで使われていて、例えばネットワークメタアナリシスなどというものもそうです。直接比較したわけではないのですけれども、別の研究を介して、AとBの比較、BとCの比較があれば、AとCも比較できるということもできるので、それと一緒にではないと思うのですが、ある条件を整えて、違うものの条件を、バックグラウンドをそろえて、もし同じだったらとするという、年齢調整みたいな、いろいろな意味でほかの要件をそろえることが今、やりやすくなってきているのだと思うのです。その辺は、詳細のやり方を承知しているわけではないのですけれども、いろいろな場面でそういった間接的につなぐことが行われるようになってきたと認識しております。

間違っていますか。大丈夫ですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 よく分からないけれども、勉強させていただきます。

それで、すみません。〇〇〇、余分なことかもしれないですけども、今のお話はメチル水銀の話であって、有機水銀とおっしゃらないほうがいいと思います。ずっとそういうものを言い続けていて、それをやめさせるのにちょっと時間がかかったのですが、今は多分、メチル水銀と言っていると思います。

〇〇〇 ちょっと微妙な問題も含むかもしれません。

ほかの委員から御質問はございませんでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

〇〇〇 〇〇〇です。

ちょっとレベルが低い質問になるかもしれませんが、この際だから聞いておきたいのですけれども、ハイブリッドモデルと出てきますね。これは何と何とのハイブリットなのか、説明していただけたらありがたいです。

〇〇〇 何がハイブリッドかと言われると、連続データと二値データとのハイブリットという、連続データをあるスレッショールドで切って、それ以上は有害性ありなしという二値データに変換してベンチマークドーズをかけるのです。

〇〇〇 それがハイブリッドなのですね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 それで、ハイブリッドでないというのは、反応量掛ける5%とか、そういうもので判断していきますというのがハイブリッドでない方法なのですか。

〇〇〇 連続データでやる場合は、その連続データの点から予想される用量反応曲線からベンチマークドーズを計算する手法ではなくて、ある領域上は有害性あり、ある値以下は有害性なしという二値データに変換して、動物実験と同じように二値データとしてベンチマークドーズを計算する手法です。

〇〇〇 何となく分かりました。

その点について、また戻って、21ページ目の疫学データの特徴のところ、連続反応が多いということですが、これは領域によって大分違って、血圧とか、循環器領域は割と連続反応が多いのですが、がんの部分はほとんど二値データだと思います。だから、領域によって、これは疫学データでも二値反応のデータを多く使うような領域もあると思うのです。

以上です。

〇〇〇 もちろん、そうです。

〇〇〇 さっきのハイブリット法は多分、全体の分布の型を考えて、その分布の裾野がどこまで入ったときに二値に分解するかということだと思うのです。単に正常域、異常域を決めて、それを超えた、超えないという単純なイエスノーではなくて、分布の型、正規分布というものが仮定できれば、あるいは分布の型が分布の中で何%がある線を超えている領域に入ったかで分けていく方法というふうに認識しておりました。たしか、〇〇〇御本人もそういうふう書いていたと思います。

それと、食品安全委員会で使うアウトカム、エンドポイントはいろいろあって、がんのようなイチ・ゼロで表されるものもありますし、病理所見のように、先ほど御検討いただいたように、順位尺度みたいな指標で、順番はあるのですけれども、そこに量的な1と2、2と3の間隔が一定であるという仮定は起き

づらいものと、それから、〇〇〇がおっしゃったように、連続量で測るものがあるって、食品安全委員会で取り扱ったもので私が記憶にあるのは神経伝導速度というものをアウトカムにした評価がかつてありましたが、そういった機能性の指標。それは実は臨床医学的にも非常に難しく、どこを病的と取るかというのは非常に難しいので、絶えず間接的になるけれども、例えばβ2ミクログロブリンが幾つ上がると腎不全がどれだけ増えるのかといったクリニカル、あるいは社会全体としてパブリックヘルスの観点でどのくらいの損失が生じるかというものと必ず連動させないと、ただ数字が動いただけではまずい。

例えば食品安全委員会で議論したのは、肝重量の増加とかというものが出てきたことがあったのですが、それは反応として当たり前の、つまりノーマルなものなのか、それとも、アブノーマルなのか。例えば血液中に病原体が入ってきたときに白血球が増えるというのは、ある意味、防御として普通の反応なので、それはいけないことでは必ずしもない。いや、それがなかったら困るでしょうという、いわゆるバイオロジカルなレスポンスの問題とパソロジカルな問題がどういうふうに関連づけられるのかが分かっていないと議論ができないのですよ。だから、その辺を生体といいますか、人間を使った、ヒトを使った疫学研究ですとそういうものがかなり出るので、しかも二値アウトカムが出るまで待たない。死亡するか発病するまで待とうと思ったらものすごい分母とものすごい年数がかかることが、特にそういう重金属とか少量の毒性物質とかでは多いので、そうするとファンクショナルな指標で測らざるを得ないことがこれからたくさんあると思います。

ですので、アウトカム、エンドポイントの取扱いをどういうルールでやるかということと、もう一つは、表には入ってはいませんが、口頭で少し説明がありましたように、ばく露量というものがなかなか動物実験と違って、〇〇〇も苦労していらっしゃるように、いつきのばく露量は、例えば髪の毛であるとか、血液検体とか、尿中の何とかで分かったとしても、それが生涯ばく露なり、あるいは閾値を超えるようなばく露の仕方、急性ばく露がいけないのか、慢性の蓄積がいけないのかというのもよく分からないけれども、放射線量も何となく累積よりは瞬間的なもののほうが、影響が大きいのかなとかと言われてはいますが、よく分からない。

そういうふうには、ばく露のほうもなかなか難しいし、アウトカム指標も数値でそれがどういう意味を持つのか分からないといった疫学データの持つ複雑さといいますか、交絡因子と併せて、あるいは個人差と併せて、非常に大きな課題になるので、これからこの後、議論といいますか、紹介もありますが、実際にどういうことが検討され得て、どういうことが難しいのかということこれから議論していかないと、ベンチマークドーズだけの話ではないのですが、出てき

た結果、数字が独り歩きする。数字は出るけれども、問題はそれにどういう意味を持たせられるのかというのはなかなか難しくなるというところで、そういう意味でこのワーキンググループでしっかり議論して、問題点も含めて、算定方法ができましたというだけではなくて、どういう問題が残っていて、どのように解釈すべきなのかというところまで持っていきたいなと思っているところなのです。

ですので、今のような議論はどんどん出していただいで検討していかないと実用にたえるものになかなかならないので、そういう点でもいろいろな角度からの御検討をお願いしたいと思っております。

事務局のほうでちょっと紹介します。

〇〇〇 事務局の〇〇〇です。

今、御議論いただいた24ページの「疫学データ検討の成果要点」の中で、ハイブリット法に加えて、最後に分位点回帰というものを挙げていただいています。これについては、後ほど資料2で、これは現在進行形で〇〇〇にやっていたいベイズ推定を活用した「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」。この中でもう少し深く掘り下げていただく予定です。

この関係で、机上配付資料2というものをお送りしております。令和元年の研究調査企画会議事前中間評価部会での御発表資料ということで、図としていろいろ盛り込んだ形で御発表いただいたものでして、8ページに例えば分位点回帰というものはこのようなものだというのが図示されていますので、今、〇〇〇に御研究いただいている疫学データでベイズ手法が使えるのではないかと御発表の内容です。

補足です。以上です。

〇〇〇 そういうことで、これからがすごく楽しみなのですが、ちょっとプレッシャーかもしれませんが、非常に大事なところだと思います。

〇〇〇、何か御意見があったように。

〇〇〇 また議論が拡散するコメントですが、毒性学においてはドーズレスポンスの形としては、ホッケースティックといますか、あるところまでのレスポンスでそこから上がっていくことが前提になっていると思うのですが、多くの疫学研究は必ずしもそうでもないのですよ。UシェイプとかJシェイプとか、低いドーズのほうがむしろレスポンスが高いみたいなことも生じるのです。そういうものに対してどう対応していくのかというのはどうでしょう。

〇〇〇 多分、そういったデータについては、今のベンチマークドーズのモデルを当てはめるのはできない。そもそも、数が違いますので、そうだとすることをどこで判定するかという問題はもちろんありますけれども、それはまた違っ

たアプローチは考えないといけないのではないかと考えています。特にUシェイプは、左側だけ見るということはできるのかもしれないですが、あとはいきなり低用量から上がる場合についても、多分、ここで使っているモデルはそういうことはほとんど想定しているものはないと思うので、この手法を単純に当てはめるのはできないと考えています。

すみません。ちょっと解決方法は今のところないです。

〇〇〇 では、〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇に追加なのですけれども、ロードーズエクスポージャーで、もしかしたらロードーズのところの反応が増えるということは想定しなくていいのかという話は、実を言いますと、私が把握している限りでは福島のとときに盛んに議論されたことです。

生物統計学の専門の先生方からすると、気にならない放射線ばく露といひますか、ふだんの日常のばく露と低用量ばく露と高用量ばく露があったときに、低用量の辺りでどんな関数になっているのかが気になるのですが、これは低用量ばく露もない人たちの反応率と、低用量より少し高いレベルの反応率をつないだときに、そこが非線形になるときは非線形になる蓋然性がないといけないという議論をやはり生物統計の先生方はたくさんやられていますね。

そういうことと、ロードーズのところはそういう話なので、生物学的な何らかの別の形になるときはそういう理由があった上でやられるのだと思うのですが、高用量のところはいろいろな議論が起こっています。例えばドーズレスポンスの曲線のときでも、用量が高くなり過ぎると反応率が落ちるという現象が時々、実験で見られることがあって、それに対応したモデルは確かにあるのですよ。マルチステージのモデルで2次関数とか3次関数になるとそういうようにきれいに適合するのですが、それは生物学的な理由は何だろうかということと、そのデータをどうやって使うべきかというのは一定の議論があって、それは今でもそれは尾を引いています。

ですから、そういう妥当性の問題があるのと、高反応率の用量のところのデータをばかにできないという議論は実際のところ、今でもBMD業界では本当に議論になっているお話みたいで、単純なS字を受け入れてはいけないのだなというのは今、とてもホットなところであるとは理解はしていますけれども、S字状を盲目的に使っていない慣習には一回、疑問は呈さないといけないのだろうとは思っています。

〇〇〇 よろしいでしょうか。

生物の中では結構、直線的とか、あるいは一方向性でないものがたくさんあって、コレステロールもそうでしたし、ヘモグロビンの値も最適値があります

し、極端に言うとなトリウムなどはゼロではまずいし、多過ぎてもいけないしという、いろいろあって、ただ、その原因といいますか、バイオリジカルな作用が複合していると思うので、単純に議論はできないのですけれども、食品安全委員会で、どちらかという、有害物質と言えるようなものを取り扱うことが多いので、基本的にはあまりばく露させないことが原則で、でも、それで言えるかといいますと、福島で話題になったときに食品安全委員会も突貫工事で放射線の評価をしましたが、そのときにやはりばく露ゼロというものは生殖能力を失うとか、動物実験の話ですが、そういうものがあつたりするので、放射線でもこのLNTが使えるかどうかよく分からないし、だけれども、ある程度の仮定を置かないと議論が進まない。

それから、特に食品安全委員会で議論するのはゼロになってしまうことの話ではなくて、一般には過剰のほうの話なので、そこのフォーカスを置いて議論することが多いかと思うのですが、非常に低用量のところは非常に難しいし、いろいろなものに相互作用があるので、そこを議論し出すと生物全体を解明することになるかなと思います。

我々としては、Measurableでハザードが存在する一定の領域においてという設定になるだろうと思っています。ただ、ヒトのデータを扱うときは、それが特に非常に問題になるので、低用量のほうだけで議論せざるを得ないことも多いかと思うので、そこら辺はちょっと気をつけて扱わないといけないかもしれませんね。

ほかに御意見はございませんでしょうか。

では、今日は前年度の研究の報告。これは出版された部分もありますし、一応、これからに対して投げかけもありましたけれども、研究自体は今後も続くということで、それについて事務局のほうから今後の調査・研究事業について御紹介いただけますでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇でございます。資料2をお手元に御用意いただければと思います。資料2に、BMD法に関連して、本年度実施中の研究及び調査の概要を整理しています。こちらについて簡単に御紹介したいと思います。

まず、先ほど座長のほうからもお話がありました研究事業でございます。1つ目は「二値反応の用量反応データを対象としたベンチマークドーズ計算ソフトウェアの開発研究」でございます。

主任研究者は〇〇〇でございます。研究期間は昨年度から本年度の2か年となっております。

本研究ですけれども、既存のBMDの算出ソフト、大きくEPAがつくったものとRIVMがつくったものが今、国際的に汎用されておりますが、開発者の意向に依存して仕様が大きく異なっている。かつ、その仕様が、ユーザーが動かさない部

分が多いのですけれども、それらをユーザーサイドで柔軟に設定可能にするというところ。あと、先ほど〇〇〇から御発表いただきました〇〇〇の研究成果であるモデル平均化を少数の適合度の良いモデルで行う。そういった機能を実装することを目的としておりまして、さらにはユーザーフレンドリーなGUI、マウスでかちかちと動かせるような日本独自のソフトウェアについて日本語版と英語版を作成することを目的としております。開発したソフトウェアについては、既存海外ソフトウェアとの性能比較を行っていただいて、そのパフォーマンスを担保、評価することになっております。

2つ目が「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」でございます。

主任研究員は同じく〇〇〇にお願いしてございまして、研究期間は現状、本年度から2か年の予定となっております。

本研究は、先ほど若干、〇〇〇のほうからも説明がありましたが、ソフトウェアの研究に比べますと、より将来的な部分も見据えた研究内容となっております。現在、米国を中心にベイズ統計学をモデリングの際の推定手法としてBMD法に導入する動きが進められてございまして、そういった手法を用いる場合の手順ですとか判断基準を検討・整理して、実際にそのベイズ推定が導入されたソフトが出始めておりますので、そういったものを実際に使う場合の手順を整理・提案していただくところが目的の一つ。併せて、国外の主要なリスク評価機関において、今後、どういうふうにもデモデリング手法に、ベイズ推定の導入を図っていくのかを把握するところも目的とされております。また、先ほど少し説明がございましたけれども、疫学データへの適用を通じてベイズ推定を用いたBMD法の実践、また、実際に活用するに当たっての問題点についても検討予定とされております。

本日は時間の都合から、〇〇〇からの細かい内容の御紹介はできないのですが、研究1の内容につきましては、机上配付資料1としまして、食品安全委員会での中間段階での評価の際のヒアリング資料をお配りしております。そちらを御覧いただくと、こういったソフトウェアの実際の画面が10ページ目のスライドとかに出ておりますけれども、現状、またここからさらに内容は変わっておりますが、実際のソフトウェアは今、開発中というところでございます。

研究2につきましては、机上配付資料2としまして、研究採択に当たっての審査の際のヒアリング資料を机上配付資料2としてお配りしております。こちらはまだ検討段階の資料ということで、また実際の研究成果を取りまとめた際には本ワーキンググループでの御発表をお願いしたいと考えております。

最後に、本年度実施しています調査で「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」でございます。

〇〇〇からも御紹介がありましたとおり、疫学研究で得られたデータにBMD法を適用する際の手順などを標準化していくことに当たっての基礎情報にしたいということを中心に、海外のリスク評価機関等において、疫学研究で得られた用量反応データへのBMD法の適用の考え方ですとか手順等を整理した資料、さらには実際の適用事例に関する資料を網羅的に収集、整理して、今後の審議に当たっての基礎資料としたいと考えています。

御参考までに、調査の仕様書でございますけれども、参考資料3としてお配りしております。

本調査に関しては、成果物の科学的妥当性を確保いただく観点から、調査受託者が設置した有識者から成る検討会を設置していますが、そちらのほうに〇〇〇に御参加いただいているところです。この場を借りて御礼申し上げます。引き続きよろしくお願いいたします。

事務局としましては、以上紹介しました研究、調査を通じて得ました知見、情報も踏まえまして、今後、本ワーキンググループにおいて疫学研究データにBMD法を適用する際の考え方、手順の整理に向けて審議をお願いしたいと考えております。先生方におかれては、引き続きよろしくお願い申し上げます。

簡単ではございますが、事務局からの説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

このように、このワーキンググループと関連して、今、2つの研究がオンゴーイングであること。それから、1つの調査事業も進んでいるということで、いずれも非常にわくわくするような内容なのですけれども、こういった研究や調査の成果物を踏まえて、我々として適正な指針をつくってまいりたいと考えております。

何か、今の御説明などに関しまして、御質問とか御意見とかはございますでしょうか。よろしいですか。

その調査なり研究なりを受け取るほうもかなり頭を柔軟にしておかなくてはならないので、鍛錬を欠かすことができないのですが、非常に成果を楽しみにしているところであります。

それでは、よろしいですか。御質問はないですね。

そうしましたら、今日、事務局から説明があった調査とか研究については、改めて本ワーキンググループで御報告とか御紹介とかをしてまいります。そういったものをベースとして、本ワーキンググループにおいてベンチマークドーズを有効に活用するための考え方や手順といったものを整理してまいりたいと思います。先生方には引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから何か、そのほかに連絡などはございますでしょ

うか。

〇〇〇 次回お集まりいただく日時につきましては、〇〇〇とも御相談の上、決まり次第、事務局から先生方にお伝えいたします。

以上です。

〇〇〇 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。長い時間にわたりまして、またウェブで通信は何とか維持できたかなとは思いますが、事務局の方々もかなりのエネルギーをこの通信環境の維持に割いておられるので、ウェブ会議もいいのですが、まだまだ課題もあるかなというところでもあります。

いずれにしても、第21回の「評価技術ワーキンググループ」は終了いたしました。これにて閉会いたします。どうもありがとうございました。