

# 食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

## (第22回) 議事録

1. 日時 令和3年10月11日(月) 14:30~16:53

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) 専門委員等紹介

(2) ワーキンググループの運営等について

(3) 座長の選出・座長代理の指名

(4) 令和3年度食品安全委員会運営計画について

(5) 評価技術企画ワーキンググループにおける検討状況について

(6) 動物試験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

(7) 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、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)

祖父江専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員、川西委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、石岡評価第二課長、  
井上評価情報分析官、高山評価技術企画推進室長、爲廣課長補佐、  
今木評価専門官、石神技術参与、北澤技術参与

### 5. 配布資料

資料1-1 食品安全委員会専門調査会等運営規程(平成15年7月9日食品安全委員会決定)

資料1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月2日)

	食品安全委員会決定)
資料 1 - 3	食品安全委員会の公開について (平成15年 7 月 1 日食品安全委員会決定)
資料 1 - 4	「食品安全委員会における調査審議方法等について (平成15年10月 2 日食品安全委員会決定)」に係る確認書について
資料 1 - 5	評価技術企画ワーキンググループの設置について (平成28年 3 月29日 食品安全委員会決定)
資料 2	令和 3 年度食品安全委員会運営計画
資料 3	評価技術企画ワーキンググループにおける検討状況について
資料 4 - 1	用量反応モデリングにおけるモデル平均化の手順について
資料 4 - 2	BMD法に関する手引き作成の方針とその論点について (案)
参考資料 1	第 1 回評価技術企画ワーキンググループ資料 (評価技術企画ワーキンググループの設置について)
参考資料 2	食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針 [動物試験で得られた用量反応データへの適用] (2019年10月食品安全委員会決定)
参考資料 3	新たな時代に対応した評価技術の検討～BMD法の更なる活用に向けて～ (2018年 7 月食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ)
参考資料 4	ベンチマークドーズ計算ソフトウェア (BMDMA) マニュアル
参考資料 5	各種ベンチマークドーズ計算ソフトによる計算結果
参考資料 6	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 7	Minutes of the 6 <sup>th</sup> meeting of the cross-cutting working group on benchmark dose

## 6. 議事内容

○高山評価技術企画推進室長 定刻となりましたので、ただいまから第22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、御出席いただきまして、ありがとうございます。

私は事務局の高山と申します。どうぞよろしく願いいたします。

本ワーキンググループは原則として公開となっておりますが、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延の防止のため、ウェブ会議システムを利用して行っております。

なお、このような事情から、本日は傍聴者を入れずに開催することとして、本会合の様

子を食品安全委員会のYouTubeチャンネルにおいて動画配信を行っております。

通信環境などから、議事進行に支障が生じることもあり得ますが、何とぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

そして、今日1日付をもちまして、本ワーキンググループを含みます各専門調査会の専門委員の改選が行われました。本日は改選後の最初の会合に当たりますので、改めて座長を選出する必要があります。座長が選出されるまでの間、私、高山が議事を進行させていただきますので、よろしくお願いいたします。

そして、本日の出席委員の状況でございますが、本日は10名の専門委員全員、また、専門参考人1名に御出席いただいております。

続きまして、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、それも併せて報告をさせていただきます。

山本委員を除く6名の委員につきましては、6月末で3年間の任期が満了いたしまして、7月1日付で新たに浅野委員、脇委員、松永委員が任命されまして、川西委員、香西委員、吉田充委員が再任となっております。また、委員長には山本委員、委員長代理には浅野委員、川西委員、脇委員が選出されております。

本日、食品安全委員会からは4名の委員が出席しております。

初めに、食品安全委員会委員長の山本より御挨拶を申し上げます。

○山本委員長 皆さん、こんにちは。食品安全委員会の山本でございます。

このたびは、専門委員への御就任を御快諾いただき、ありがとうございました。食品安全委員会の委員長としてお礼を申し上げたいと思います。

既に、菅内閣総理大臣命の令和3年10月1日付食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いていると思います。専門委員の先生方が所属される専門調査会あるいはワーキンググループについては、委員長が指名することになっておりまして、先生方を評価技術企画ワーキンググループに所属する専門委員として指名させていただきました。

評価技術企画ワーキンググループは、食品安全に関するリスク評価を取り巻く状況の変化を踏まえ、今後、積極的な活用が見込まれるリスク評価方法について、現状及び課題を整理し、活用の方向性を御提言いただく目的で、平成28年4月に設置されたものであります。

これまでに本ワーキンググループでは、コンピューター上での化学物質の毒性評価方法である(Q)SAR及びRead across、並びにベンチマークドーズ法に関して、活用に向けた今後の取組を報告にまとめていただきました。また、本年2月には、食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引きを取りまとめたところであります。

食品安全委員会においては、ワーキンググループで取りまとめられた提言等の内容を踏まえ、より科学的に妥当性の高い食品健康影響評価の実現に向けて取り組んでおります。食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的知見に

基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。専門委員の先生方におかれましては、この大原則を御理解の上、それぞれ御専門の分野の科学的知見や経験を踏まえ、積極的にワーキンググループでの審議に御参画いただきますようお願い申し上げます。

また、通常、私どもが考える科学は、精密かつ多数のデータを基に、正確な回答、真理を求めていくものです。一方、御承知のように、リスク評価は多数の領域の学問が力を合わせて判断していく科学、いわゆるレギュラトリーサイエンスの一つであると考えられております。リスク評価においては、時に限られたデータから何らかの回答を出すことを求められることもあるという点も御理解いただきたいと思います。

なお、本ワーキンググループをはじめ、食品安全委員会の審議については、原則公開ということになってございます。公開することによるメリットとしては、先生方の御経験を生かした御発言や、最終的な判断、決定に至るまでの議論を広く公開することによって、審議対象となった評価方法の概要や活用の意義といったものを国民の皆様に広く御理解いただけて、情報の共有に資するものと考えております。

最後になりますが、食品安全委員会の活動には、国の内外を問わず高い関心が寄せられております。専門委員としての任務は、食品の安全を支える重要かつ意義深いものであります。専門委員の先生方におかれましては、科学的に妥当性の高い食品健康影響評価が遂行できますように御尽力いただきますよう、重ねてお願い申し上げます、私からの挨拶とさせていただきます。どうぞよろしくお願いたします。

○高山評価技術企画推進室長 続きまして、新任の浅野委員でございます。

○浅野委員 皆様、こんにちは。浅野哲と申します。

専門は毒性病理と薬学をベースとしまして、化学物質の毒性プロファイルを長年追究してまいりました。前職の大学の教員時代には、こちらの食品安全委員会の農薬の専門調査会に12年ほど参加させていただきまして、いろいろと食の安全について考えてまいりました。この7月に食品安全委員会の常勤委員に着任いたしましたので、農薬等に加えまして、今後このワーキンググループにも参画させていただきます。先生方の御指導を賜りながら食の安全を追究してまいりたいと思っておりますので、今後ともよろしくお願いたします。

○高山評価技術企画推進室長 続きまして、再任の川西委員でございます。

○川西委員 川西でございます。

3年間評価技術企画ワーキンググループにも参画させていただきました。引き続きよろしくお願いたします。

○高山評価技術企画推進室長 続きまして、新任の脇委員でございます。

○脇委員 先生方、初めまして。脇昌子と申します。

7月1日に食品安全委員会の委員に就任いたしました。

私自身は内科医でございまして、内分泌代謝、栄養学等を専門にしておりました。

この食品安全委員会では、新開発食品専門調査会に長く関わらせていただいております。

たが、このたび委員にさせていただきます、こちらのワーキンググループでも参加させていただいて勉強しながら、一緒に議論を深め、国民の皆さまのために有意義な仕事になるように努めてまいりたいと思いますので、ぜひどうぞよろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 続きます、事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局の小川が異動いたしまして、7月1日付で後任として鋤柄が着任しております。

○鋤柄事務局長 事務局長の鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 鋤柄の後任の事務局次長といたしまして、中が着任しております。

○中事務局次長 次長の中でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 また、入江の後任といたしまして私、高山が、安彦の後任といたしまして爲廣が着任しております。

人事異動に関する御報告は以上となります。

それでは、議事に入ります前に、事務局から連絡事項を申し上げます。

○今木評価専門官 それでは、事務局からの連絡事項としまして、本会合はウェブ会議形式で行いますので、御発言等に当たってお願いしたい事項が3点ございます。

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

2つ目、御発言いただく際は、こちらの挙手カードの赤い面、「挙手」となっているカードがございますので、こちらのカードを御提示いただくか、ウェブ会議画面上の挙手ボタンを押していただくようお願いいたします。発言の際には、冒頭にお名前を発言いただいた上でお願いいたします。発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフにしてください。

また、議事中、議決事項に関する意思確認をいただくことがございます。その際にも挙手カードを使用させていただきようよろしくお願いいたします。

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

以上がウェブ会議における注意事項となります。御協力のほど、よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 次に、本日配付しております資料の確認をさせていただきます。

○今木評価専門官 本日お配りいたしました資料でございますが、議事次第、座席表、専門委員等名簿のほか、資料1-1「食品安全委員会専門調査会等運営規程」。

資料1-2「食品安全委員会における調査審議方法等について」。

資料1-3「食品安全委員会の公開について」。

資料1-4「『食品安全委員会における調査審議方法等について』に係る確認書について」。

資料1-5「評価技術企画ワーキンググループの設置について」。

資料2「令和3年度食品安全委員会運営計画」。

資料3「評価技術企画ワーキンググループにおける検討状況について」。

資料4-1「用量反応モデリングにおけるモデル平均化の手順について」。

資料4-2「BMD法に関する手引き作成の方針とその論点について(案)」の資料9点と、参考資料1～7までの7点、加えまして、机上配布資料2点をお配りしております。

不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

○高山評価技術企画推進室長 不足などはございませんでしょうか。

では、議事に進んでいきたいと思えます。

議事の1つ目、専門委員等の紹介でございます。

今、資料の確認でも触れさせていただきましたが、本ワーキンググループの専門委員などの名簿もつけてございますので、御参考にしていただければと思えます。

今回の10月1日付の改選で、3人の先生方に新たに入っていただきました。猪飼先生、寒水先生、松本先生に新たに専門委員として任命をさせていただきました。

そのほかに今回改選がございましたのは川村先生でございます、引き続き専門委員として御参画いただくこととなりました。どうぞよろしくお願いいたします。

改めまして、今回改選がございませんでした先生方も併せまして、本日御出席の先生方を五十音順で御紹介させていただきますので、私がお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにさせていただきます、御所属などを含めまして簡単に御挨拶をいただければと思えます。御挨拶が終わりましたら、マイクをオフにいただければと思えます。

では、御紹介をさせていただきます。

まず、赤堀有美専門委員でございます。

○赤堀専門委員 化学物質評価研究機構の赤堀と申します。

専門は(Q)SARやRead acrossになります。皆さんのお役に立てるように頑張りたいと思えますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○高山評価技術企画推進室長 続きまして、猪飼宏専門委員でございます。

○猪飼専門委員 京都府立医科大学の猪飼でございます。

疫学の立場から参加させていただきます。微力ですが力を尽くします。よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 続きまして、小坂健専門委員でございます。

○小坂専門委員 東北大学の小坂でございます。公衆衛生の立場からということで参加させていただきます。よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 続きまして、川村孝専門委員でございます。

○川村専門委員 川村でございます。

委員会の創立時からメンバーをしておりまして、何でも屋でございます。よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 続きまして、澤田典絵専門委員でございます。

○澤田専門委員 国立がん研究センターの澤田です。

ふだんはコホート研究などを行っておりますので、疫学の立場から皆様のお役に立てればと思います。よろしくお願いいたします。

以上です。

○高山評価技術企画推進室長 続いて、寒水孝司専門委員でございます。

○寒水専門委員 東京理科大学の寒水と申します。

専門は医療統計学です。よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 続いて、竹内昌平専門委員でございます。

○竹内専門委員 長崎県立大学の竹内です。

BMD法への数理モデルの適用や評価で少しでも貢献できればと思っております。どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○高山評価技術企画推進室長 続いて、西浦博専門委員でございます。

○西浦専門委員 京都大学の西浦です。

この食品安全委員会の評価技術企画ワーキンググループでは、特に数理モデルだったり統計モデルがどのようにリスク評価に使われるかというところで貢献できればと思っています。よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 続いて、松本真理子専門委員でございます。

○松本専門委員 国立衛研安全性予測評価部の松本と申します。

私は、例えば(Q)SARであったり、Read acrossであったり、ベンチマークドーズといった手法を用いてリスク評価を実際に行っているような立場でやっております。よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 そして、最後に、山田隆志専門委員でございます。

○山田専門委員 国立衛研安全性予測評価部の山田隆志と申します。

私は、主に化学物質の毒性データベースでありますとか、有害性評価における *in silico* 手法の導入といったところを専門にしております。こういった観点からワーキンググループに貢献したいと考えております。よろしくお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 続いて、本日御出席いただいております専門参考人を御紹介いたします。

祖父江友孝専門参考人です。

○祖父江専門参考人 大阪大学環境医学の祖父江です。

がんの疫学を専門としています。食品安全委員会のこのワーキンググループのほかの委

員会としては、添加物や栄養成分、農薬の委員会などにも参画しています。よろしくお願  
いします。

○高山評価技術企画推進室長 先生方、どうもありがとうございました。

続いて、議事の２つ目、ワーキンググループの運営等についてでございます。

まず、お配りしております資料１－１、１－２、１－３、１－５を御準備いただければ  
と思います。

本ワーキンググループの運営につきまして、関係する規程等の御説明をさせていただきます。

まず、資料１－１「食品安全委員会専門調査会等運営規程」を御覧ください。

こちらは専門調査会とワーキンググループの規程について記載されたものでございま  
すが、この資料の２ページ目、第６条と書いてある箇所を御覧ください。こちらにはワーキ  
ンググループに関する規程を記載しておりまして、「委員長は、特定の分野について集中  
的に審議を行う必要があると認めるときは、委員会に諮って委員会にワーキンググルー  
プを置くことができる」とされております。本規定によりまして、本ワーキンググループが  
設置されているものでございます。

運営については、第６条の第３項、「第６条の３」と書いてあるところでございますが、  
専門調査会に関する規定をワーキンググループにも準用することとなっております。そし  
て、本規程の第２条の第２項から第５条までを準用することとなっております。

そして、本規程におきまして、「専門調査会は」と専門調査会が主語となって書かれて  
いる箇所がありますが、そこは基本的には「ワーキンググループは」と読み替えて適用さ  
れると御理解いただいて構いません。

続きまして、各規定を簡単に御説明いたしますと、第２条の第３項に「専門調査会に座  
長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する」がございませ  
う。さらに、第２条の第５項には「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員の  
うちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」こととなっております。

次の第３条は議事録の作成について定めております。

第４条は会議の規定となっております。座長は専門調査会の会議を招集し、その議長  
となることとされております。その第４条の第３項で「座長は、必要により、当該専門調  
査会に属さない専門委員あるいは外部の者に対し、専門調査会に出席を求めることが  
できる」こととなっております。

第５条におきましては、専門委員の任期は２年ということが規定されております。

以上が資料１－１の規程の内容でございます。

続いて、資料１－２を御覧ください。

食品安全委員会における調査審議方法等についてでございます。こちらは、利益相反の  
観点から、学識経験者が参加して行う委員会やワーキングなどにおける調査審議の  
方法について定めたものでございます。

1 ページ目の「2 委員会等における調査審議等への参加について」を御覧ください。その「(1) 委員会等は、その所属する委員または専門委員が次に掲げる場合に該当するときには、当該委員などを調査審議等に参加させないものとする」とあります。その事項ですけれども、主なものとしては、「①調査審議等の対象となる企業申請品目の申請企業もしくはその関連企業または同業他社から、過去3年間の各年において新たに取得した金品等の企業ごとの金額が別表に掲げるいずれかに該当する場合」とあります。また、「⑤リスク管理機関の審議会の長である場合」と定められております。このようなことに該当するときは調査審議に参加ができない規定となっております。

続いて、2 ページ目の(2)を御覧ください。こちらでは、任命された日から起算して過去3年間に於いて該当すると思われる事実の有無を記載した確認書を提出いただくということが規定されております。

その下、(3)でございますが、任命された日以降に、先ほど申し上げました(1)に掲げる場合に該当することとなった場合には、その都度この確認書を提出することとなっております。

さらに、(4)でございますが、提出のあった日以降に開催する委員会等の都度、当該確認書に記載された事実の確認を行わせていただくこととなっておりますので、よろしくお願いいたします。

こちらが資料1-2の規程の内容でございます。

続いて、資料1-3「食品安全委員会の公開について」を御覧ください。

こちらは、本ワーキンググループも同様に適用されますが、冒頭に申し上げましたとおり、会議は原則として公開で行うこととなっております。また、議事録についても、原則として公開することとなっております。

これが資料1-3の主な内容でございます。

続いて、資料1-5「評価技術企画ワーキンググループの設置について」を御覧ください。

これは、平成28年に本ワーキンググループが設置されたときの食品安全委員会決定でございます。本ワーキンググループは1の「設置の趣旨」にありますとおり、リスク評価に資する最先端の技術をどのようにリスク評価の実践に導入するかを分野横断的に企画・検討するために設置されております。

さらに、2の「所掌事務」では、本ワーキンググループの所掌事務は食品健康影響評価の実施に用いる新たな技術の企画等に関する事項を調査審議するとされております。

3の「構成及び運営」につきましては、先ほどの専門調査会の運営規程に準じて規定されていると御理解いただければ幸いです。

資料1-5に関する主な点は以上でございます。

以上が本ワーキンググループに関する主な規程でございます。

何か御不明な点はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今御説明しました内容について、御理解、そして、御留意いただきまして、専門委員を今後お務めいただきますよう、よろしくお願いたします。

続きまして、議事の3番目、座長の選出、座長代理の指名でございます。

先ほど御説明させていただきましたように、食品安全委員会専門調査会等運営規程の第2条第3項で、ワーキンググループに座長を置き、当該ワーキンググループに属する専門委員の互選により座長を選任することとなっております。

どなたか本ワーキンググループの座長の御推薦はございますでしょうか。

山田先生、お願いたします。

○山田専門委員 山田です。ありがとうございます。

当ワーキンググループにおきまして、これまで活発な議論を促して取りまとめをされてこられた川村先生が座長として適任ではないかと思ひます。

以上です。

○高山評価技術企画推進室長 ありがとうございます。

ほかに御推薦はございますでしょうか。

赤堀先生、お願いたします。

○赤堀専門委員 赤堀です。

やはり川村先生の御知見の広さや考え方の柔軟性、さらにはこれまで先生のワーキンググループでの御実績を考えまして、ぜひ川村先生に座長の再任をお願いしたいと考えております。

以上です。

○高山評価技術企画推進室長 ありがとうございます。

お二人の専門委員から川村専門委員を座長にという御推薦をいただきましたが、ほかの委員の先生方、いかがでしょうか。御賛同いただける場合には同意カードの提示をお願いいたします。

(専門委員首肯および同意カードの提示)

○高山評価技術企画推進室長 ありがとうございます。

御賛同いただきましたので、座長に川村専門委員が互選されました。

それでは、川村専門委員のところに座長の札を置かせていただきます。

また、川村座長から一言御挨拶をいただきたいと思ひます。

○川村座長 皆様、座長に御推薦いただきましてありがとうございます。

今までも当ワーキンググループの座長を担当させていただきましたけれども、引き続きその任に当たりたいと思ひます。

このワーキンググループは、全ての専門調査会の基盤となる方法論を検討いたします。そして、評価方法の提案であるとか、あるいは既存の評価技術の吟味というようなことをいたしますので、全ての専門調査会あるいは食品安全委員会としての意見の公表に関与いたします。このワーキングには親委員会の先生方は全て参加していただいております。

非常に関心を持っていただくと同時に、しっかり見られているという面もございます。

このワーキングでは、先ほど山本委員長から御紹介がありましたように、様々な技術について取り組んでまいりました。非常に多岐にわたりますが、委員の構成も様々なバックグラウンドを持った人の集まりであります。あえて分割しないでこのように混在した状態でやるというのは、評価技術に一つの統一性を持たせる。最初のほうで御案内もありましたように、国際機関の一つとして責任を持って発言しなければなりませんので、やはり様々な角度から検討をする必要があります。このような構成になっております。ですので、それぞれの専門性に基づきますけれども、必ずしも専門性ということではなしに、サイエンティストとしての広い立場からも御発言いただければと思っております。

さらに、エビデンスに基づいて評価技術をつくっていくのですけれども、必ずしも全てエビデンスがそろっているわけではないので、そういう点につきましては、皆様の持つエキスパティーズ、専門性というか経験といったところから、より合理的で、さらに国の機関として国民の納得が得られるということも意識して御検討いただければと思います。

非常に重大な使命を負ったワーキングでございますので、皆さん、活発な議論をしていただいて、後で後悔することがないようにしっかり議論して見解をまとめてまいりたいと思います。よろしく願いいたします。

以上です。

○高山評価技術企画推進室長 ありがとうございます。

次に、運営規程第2条第5項におきまして、座長に事故があるときは当該ワーキンググループに属する専門委員のうちから、座長があらかじめ指名する者がその職務を代理する旨が規定されておりますので、座長代理の指名を座長にお願いしたいと思っております。

それでは、これ以降の議事進行につきましては、川村座長にお願いしたいと思っております。

○川村座長 座長に御指名いただきましたので、これ以降の進行は担当させていただきます。

まず、座長代理の選任でございますが、私といたしましては、このワーキンググループで長い経験を持たれる小坂専門委員にお願いしたいと考えておりますが、いかがでしょうか。

(専門委員首肯)

○川村座長 皆様、意思表示をしていただきまして、ありがとうございます。

それでは、小坂先生にお願いしたいと思っておりますが、小坂先生、一言御挨拶をいただけますでしょうか。

○小坂専門委員 川村先生の代わりは全く務まらないと思っておりますので、川村先生が毎回出席いただいて、私の活躍の場がないということを祈っております。どうぞよろしくお願いいたします。

○川村座長 いえいえ、しっかり頼りにしておりますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づい

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御報告をお願いいたします。

○今木評価専門官 事務局より御報告いたします。

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でございますが、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認いたしましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○川村座長 先生方、御提出いただいた確認書に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4に移らせていただきます。

事務局から資料の説明をお願いいたします。

○高山評価技術企画推進室長 それでは、資料2を御覧ください。

令和3年度食品安全委員会運営計画でございます。こちらの概要を今から御説明申し上げます。

令和3年度の食品安全委員会の運営計画につきましては、昨年度末、令和3年3月に策定させていただいております。今年度1年間の計画をまとめたものでございます。

表紙の次のページを御覧ください。

目次になりますが、こちらに第1から第9まで項目が記載されております。第1には令和3年度における委員会の運営の重点事項がございます。第2に委員会の運営の全般の内容、第3以降に各委員会が運営していく内容の各項目が記載されている構成となっております。

この運営計画の本体の資料2ページ目を御覧ください。

「第1 令和3年度における委員会の運営の重点事項」と記載されているところでございます。その(1)として、事業の運営方針に基本方針を記載しておりますけれども、食品安全委員会におきましては、国民の健康の保護を最優先にして、委員会の所掌事務を円滑かつ着実に実施する。それとともに、委員会の業務改善を進めていくことを基本の方針としております。

(2)以降に重点事項が記載されております。主に①から④の4点を記載させていただいております。

1つ目が、①食品健康影響評価の着実な実施ということですが、具体的には、その内容がさらに3つに分かれております。アルファベットのa、b、cの3点ほど記載しております。1つ目としてaのところ、食品健康影響評価の調査審議の透明性及び一貫性確保に資する評価ガイドラインの見直しを行うこと。2つ目としてbのところ、農薬再評価に係る食品健康影響評価の実施すること。3点目としてcのところ、養殖魚等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価に着手すること。これが1つ目の

食品健康影響評価の着実な実施の内容でございます。

重点事項の2点目ですが、3ページ目の一番上、②リスクコミュニケーションの戦略的な実施でございます。様々な媒体を活用したリスクコミュニケーションを実施すること、そして、科学的知見に基づく食品健康影響評価等の食品の安全性に関する情報について、国民の一層の理解を促進していきたいと考えております。

重点事項の3点目、③研究・調査事業の活用でございます。従来から食品安全委員会では食品の安全性の確保のための研究・調査事業を行ってきておりまして、今年度もそれを計画的に実施いたしまして、その成果を食品健康影響評価に活用していくこと。それとともに、評価方法の企画・立案などにも迅速かつ効果的に活用していきたいと考えております。

そして、重点事項の4つ目、④海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化でございます。食品安全委員会の活動が海外でも認められまして、かつ、委員会の機能強化に資するように、今までの成果などを英訳しまして、順次委員会の英語版のホームページなどに掲載していきたいと考えております。そして、海外の食品安全機関などと食品健康影響評価に関する情報交換を実施いたしまして、海外との連携強化を引き続き図っていきたいと考えております。

これが今年度重点的に取り組んでいきたいと考えている事項でございます。

そして、「第2 委員会の運営全般」でございますが、特にワーキンググループに関係するところを御紹介すると、(3)の①原則として委員会の下に専門調査会と同等の位置づけとするワーキンググループを設置するでございます。このように、ワーキンググループについても明記させていただいております。

第3以降の内容につきましては、先ほど申し上げました重点事項の内容と重複するところがございまして、時間の関係上、説明を省略させていただきたいと思っております。

今年度の運営計画の概要については以上でございます。

何か御不明な点はございますでしょうか。

よろしければ、今年度の運営計画について御承知いただければ幸いです。

○川村座長 ただいまの事務局からの説明につきまして、何か御質問とか御意見はございますでしょうか。

今、事務局からの説明の中にありましたように、当委員会は調査研究事業というのでも並行して行っているわけですが、つまり、そこでの委員会の先生方の御検討のみならず、研究班だとか調査の専門機関に委託して、足りないエビデンスを集めていただいたり、あるいは既存の知識を整理したりというようなこともやりまして、成果がきちんとまとめられますので、そういうところも活用して、より質の高い、あるいはチャレンジングなところもあります。より良い評価技術を確立していきたいと考えているところです。

特に御意見はございませんでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、次の議事に移らせていただきます。

事務局から説明をお願いいたします。

○今木評価専門官 事務局から御説明いたします。

資料3を御覧ください。

新しい先生も入られたところがございますので、評価技術企画ワーキングのこれまでの検討状況と今後の検討課題案について御説明をさしあげます。

1 ページ目、下側のスライド番号2にございますように、評価技術企画ワーキンググループは、リスク評価に資する最先端の技術をどのようにリスク評価の実践に導入するかについて分野横断的に検討することを目的といたしまして、平成28年4月に設置されたワーキンググループでございます。

ワーキンググループの設置当初に検討課題として想定されていたものは、(Q)SAR、ベンチマークドーズ法、以下BMDと略しますが、そのほか、食中毒菌の定量評価に資する評価技術（予測微生物学）などがございます。

参考資料1といたしまして、第1回評価技術企画ワーキンググループの資料をお配りしております。

資料3のページをめくっていただきまして、評価技術企画ワーキンググループ設置以降の動きにつきまして、関連する調査事業や研究事業を含めまして、年表の形でまとめております。上から(Q)SAR、Read across、BMD、予測微生物学となっております。緑色のものが既に実施済みあるいは開始済みの内容で、青色のものが今後実施を予定しているものとなります。

(Q)SARから御説明いたしますと、本ワーキンググループでは、(Q)SAR及びRead acrossに関する国内外の現状、これらの評価方法の活用に向けた課題を整理した「新たな時代に対応した評価技術の検討～化学物質の毒性評価のための(Q)SAR及びRead acrossの利用～」という報告書を平成29年7月に取りまとめていただいております。その後、調査事業等の成果等も踏まえまして、標準的な実施手順を定めた「食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き」を本年2月に策定いただいております。

BMD法につきましては、国内外におけるBMD法の活用状況を把握するとともに、食品安全委員会が引き続き一貫性及び透明性をもって同法を活用するための課題を整理し、「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—」という報告書を平成30年7月に、その後、基本的な考え方や手順を整理いたしまして、「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〕」を令和元年10月に策定いただいております。また、関連する研究事業につきましても、現在、西浦専門委員を中心に進めていただいているところでございます。

最後に、予測微生物学でございますが、こちらは現在研究事業で自然環境下での動態解明、シミュレーション手法の開発等を進めていただいております。

ページが飛びまして、3 ページ目の下側でございますが、策定した指針等の活用状況に

ついて御説明いたします。まず、BMD法の関係でございますが、本年9月に添加物に関する食品健康影響評価の全部改正が行われまして、その中でBMD指針が引用されております。実際の活用につきましては、各専門調査会において試験等で得られたデータを踏まえまして、BMD法を適用するかどうか議論されるものと考えております。

ページをめくっていただきまして、(Q)SARについてでございます。こちらにつきましては、ポジティブリスト制度導入時に暫定基準が設定されました動物用医薬品及び飼料添加物についての食品健康影響評価の考え方の検討の際に、この考え方をを用いる評価において(Q)SARも活用することが了承されておまして、今後、どの成分で(Q)SARを活用するかについて議論される予定となっております。

最後のスライドでございますが、今後の本ワーキンググループにおける検討事項案ということで3つ挙げさせていただいております。

まず1点目が、この後審議をお願いいたしますBMD指針を補完する手引きについてでございます。

2点目が、現在西浦専門委員会を中心に研究事業を実施いただいておりますベイズ推定を活用したBMD法についてでございます。研究事業の成果を基に、指針等の改正などを含めて検討できればと考えているところでございます。

3点目が、疫学試験データに対するBMD法の活用についてでございます。現在のBMD指針は、動物試験データに対する内容となっておりますので、疫学試験データにBMD法を使用する際の考え方等について整理できればと考えているところでございます。

これらの検討課題につきましては、より具体的なワーキングプラン、いつまでに何をどこまで進めるのか、あるいはアウトプットをどうするかという内容につきまして、資料を作成いたしまして、次回のワーキンググループまでにお示しさせていただければと考えているところでございます。

御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。

ただいまの事務局からの御報告は、今、当ワーキンググループでどういうことをやってきたかということなのですが、何か御質問はございますでしょうか。

新しく入られた先生もいらっしゃいますので、振り返りますと、評価の技術という観点から、(Q)SARと聞いていますけれども、構造活性相関、AIといいますかITといった技術を用いて、情報が足りない物質の毒性などについて評価するということをしてまいりました。それから、2番目がベンチマークドーズ法といった、基準値というか規制のための数値の導き方ということになります。

今、ある程度成果物が出ているのはこの2つなのですが、たった2つしかないように見えますけれども、やり出すと結構難しい問題がありまして、これをきちんと潰していけないといけないということで、いろいろな角度から検討して、あるいは実際にやってみて、それでやり方、使い方を決めていく。あるいは、そのときに補助的に使う方法を開発する

というようなことをやってきたわけです。

ですので、こうやって1つずつ科学的に吟味するとそれなりに手間がかかることがあります。まして、今後も微生物領域でも新たに評価技術を開発していくつもりでありますけれども、やはり1つずつ多面的に検討するということが、広い知識と意見を戦わせる、あるいはシミュレーションしてみるといったことでエビデンスとして確立していく。確立したエビデンスを基に方法を考えていくということになります。

こうすることで、課題はたくさんありますけれども、皆様の中で今までのこのワーキンググループの活動につきまして何か御質問あるいは御不明な点がありましたら、御指摘いただければ幸いです。いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。やりながらいろいろ疑問に思うことが当然出てくると思うので、その中でいつでも御指摘いただければと思います。

方法論の開発というのはループ状といいますか、らせん状に元に戻るといいますか、本来に戻るのはないのですけれども、スパイラルを描きながらクオリティーの向上を図るものだと思いますので、皆様の英知で実践に応用するとか、あるいは御自身の研究に使ってみるなどされて、何か気づいたことがありましたらフィードバックいただければ幸いです。

では、川西委員、お願いします。

○川西委員 委員の川西でございます。

これで漏れているというわけではないのですけれども、せっかくですから追加で申し上げますと、資料3の3ページ目で、添加物に関する食品健康影響評価指針の改正でベンチマークドーズ法の活用に関する指針が引用されたと書いてあるのですけれども、この度の添加物に関する食品健康影響評価指針の改正で、加工助剤の評価部分で(Q)SARの本格的な利用が新たにはいりました。その前に器具・容器包装の指針で同様な考え方が導入されているのですが、添加物の中で加工助剤という最終製品にほとんど入らないというような物なのですけれども、その場合は(Q)SARを活用しましょうということになっています。ですから、BMD法だけではなくて、(Q)SARに関してもごく最近そういう動きがございます。追加で説明させていただきました。

○川村座長 ありがとうございます。

そのようにここの実績に関連したことを既にお使いいただいでいて、記載が足りませんで申し訳ありません。

それでは、事務局の方々にお願いですけれども、やはりいろいろな活用例があるということで、しかもこの中なので、きちんと紐付けするということと変ですが、ここに関連してこういう使用例がありますとか、こういうことで活用しましたということをごきちんとして残しておきたいと思っております。御指摘ありがとうございます。

ほかに何かお気づきの点はございますか。

ありがとうございます。

それでは、次の議題に移りたいと思います。

また事務局から御説明をお願いいたします。

○今木評価専門官 事務局から御説明いたします。

資料4-1を御覧ください。

「1. 経緯」に記載しておりますが、2019年4月及び6月に開催されました本ワーキンググループにおきまして、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）、以下BMD指針と省略させていただきますが、こちらの策定に向けて審議を行っていただいております。その際に、資料中の枠囲みの中で網かけにした部分、これは現在のBMD指針には記載がないものとなりますが、この部分については研究事業の結果が引用可能となった段階で反映、すなわち追加することによって御議論いただいていたところでございます。

「2. 現況」に移りまして、2020年8月に平成30年～令和元年度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」の成果といたしまして、本日机上配布資料1としてもお配りしておりますが、論文が公表され、その中で、二値データに対してモデル平均化を行う場合は、モデリング結果が収束した数理モデルのうち、AIC値等の指標が最良のものから3番目によいものまでの3つの数理モデルを用いて行うことが推奨されております。

また、今般、この3つの数理モデルを用いるモデル平均化手順に基づきまして、具体的に計算を行うためのソフトウェアが令和元年度～令和2年度食品健康影響評価技術研究「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」により行いまして開発されたところでございます。

このことから、先ほど御説明いたしましたBMD指針への記載の追加を行うという条件を満たしたということになりますが、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をより円滑に進めるため、BMD指針を補完するより具体的な記載を行った手引きを作成することとしたいと考えておりまして、この手引きの中で今御説明いたしましたようなモデル平均化の手順、その際に使用する計算のソフトウェアにつきましても言及することとしたいと考えているところでございます。

御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。

資料4-1にありますように、先ほど来申しておりますBMDを使う際の足りないところをちょうど埋めるような御研究を広瀬先生、西浦先生の御尽力によってまとめていただき、こういった提案に間に合う形で出していただいで、論文化もしていただいたのですけれども、極めて実用的な方法を開発して検証もしていただいで、それを実際に使っていこうという段階になります。

このように、評価技術について整理し、根拠とともに提案すると同時に、やはり根拠になることを研究事業としてやっていただいたという一つの例になったと思います。

何か御質問とか御意見はございますでしょうか。

一つできるとまた次の要求が出てまいりますので、次の段階に進んでいただかないといけないので、御苦勞をかけっぱなしになっておりますけれども、何かコメントはありますでしょうか。

今日は西浦先生がいらっしゃるのので、一言御意見をいただければありがたいと思います。

○西浦専門委員 西浦です。

論文をしっかりと出して、ガイダンスの改訂が行われるまでに時間を要してしまって申し訳ありませんでした。

今、川村先生がおっしゃったとおりで、一つ終わって平均化をすると、信頼性や妥当性などで評価したら、必ずしも一番ではないけれども、悪過ぎるわけではないというようなことからガイダンスが変わっていったわけなのですけれども、そうやっている間に、世界ではまた新しい手法でガイドラインが変わろうとしているので、日本がそれに大きく遅れないように、こういう会議を通じてもうまくキャッチアップできればと思います。

○川村座長 ありがとうございます。引き続きよろしく願いいたします。

また、ほかの先生方もどんどんチャレンジ精神で、こういった研究開発を通してプラクティスに貢献していただけると大変うれしく思います。

それでは、今の段階で何かお考えのことや御提案などはございますでしょうか。いつでもこうやって今までの足跡をたどりながら、皆さんを刺激しているわけですが、何かいいアイデアが浮かびましたら、まだ構想の段階でも積極的に御提案いただければ、よりよい形で研究を支援したり、委員会全体として御支援したり、あるいはよいところ、よい方法、海外の情勢とかそういうのと連携したりというふうに展開してまいりたいと思いますので、よろしく願いいたします。

それでは、次に、ベンチマークドーズ法の指針を補完する手引きの作成ということに進みたいと思いますけれども、その作成方針と論点の整理に進んでまいります。

事務局から御説明をいただけますでしょうか。

○今木評価専門官 続きまして、資料4-2を御覧ください。

先ほど御説明いたしましたBMD指針を補完する手引きの作成方針及びその論点の整理(案)ということで御説明いたします。

参考資料2として配付しておりますBMD指針、それから、机上配布資料2を併せて御覧いただければと思います。

それでは、御説明いたします。

BMD指針でございますが、「第1 目的」「第2 定義」「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」「第4 指針の見直し」の4項目で構成されておりますが、このうち、メインの内容となります「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」につきましては、「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」「3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定」

「4. 結果の文書化」の4項目で構成されているところでございます。

先ほど御説明いたしましたとおり、ベンチマークドーズ法の活用を円滑に進めるために、モデル平均化の手順等より具体的な手順を記載した手引きの作成という点を踏まえまして、モデル平均化の記載がございます「3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定」の内容を補完する手引きとしてはいかがかと考えているところでございます。

手引きへの記載を検討する項目につきましては、2番に記載させていただきましたが、関連する食品健康影響評価技術研究の成果などを踏まえまして、4項目挙げさせていただいております。(1)がBMD等の算出を行うソフトウェア、(2)がモデル平均化、(3)用量反応モデリング結果の安定性の評価、(4)データセットによる不確実性の4点でございます。

まず、(1)のBMD等の算出を行うソフトウェアについてでございますが、BMDの指針におきましては、専門家の関与の下でBMD等の算出結果が妥当であると判断したソフトウェアを用いるとの記載がございます。しかしながら、どういったソフトウェアが実際に使用可能であるかについては記載がございません。このため、次のページにお進みいただきまして、使用するソフトウェアの選択に当たっての参考となる情報を表形式で整理して記載してはどうかと考えております。収載するソフトウェア、比較整理する項目、そして、各ソフトウェアのアップデート等によって情報が頻繁に更新される可能性がありますので、それに合わせて手引きを改訂するかどうかということが議論になり得るものと考えております。

次が(2)のモデル平均化についてでございます。先ほど御説明いたしましたとおり、研究事業の成果といたしまして、二値データに対してモデル平均化を行う場合に、AIC値等の指標が最良のものから3番目によいものまでの3つの数理モデルを用いて行うこと、以下「MA-3」といいますが、これを推奨する論文が公表されております。こちらの論文については、机上配布資料1としてお配りしているところでございます。

また、MA-3につきまして、具体的に計算を行うためのソフトウェア、こちらはBMDMAと呼びますが、こちらが同じく研究事業において開発されたことを受けまして、手引きの中でモデル平均化の手順としてMA-3に言及してはどうかと考えているところでございます。

論点でございますが、2020年にEHC 240 Chapter5が改訂されております。こちらにつきましては、参考資料6としてお配りしております。

こちらの5-30となっているページを御覧ください。

2つ目の段落の下から6行目あたりの記載となっておりますが、「In most cases, both frequentist and Bayesian methods are fit for purpose. Although Bayesian methods are generally preferred in this guidance, frequentist methods can be used if deemed appropriate.」ということで、どちらかということとベイズ統計学を用いた用量反応モデリングが推奨されているところでございます。

また、EFSAのcross-cutting working group benchmark doseにおいても、このEHC 240

の改訂を踏まえまして、整合を図る検討が行われておりまして、その一つといたしまして、ベイズ統計学を用いた用量反応モデリングの導入に向けた検討が進められているところでございます。

EFSAでの検討につきましては、参考資料7といたしまして、当該ワーキンググループの議事録、minutesをお配りしておりますので、こちらを御覧ください。

これらの状況を踏まえますと、ベイズ統計学を用いた用量反応モデリングが恐らく国際的に主流となりそうな状況の中で、頻度論に基づく用量反応モデリングの一つでありますMA-3について、こういった記載とするのかというところが一つ大きな論点となると考えているところでございます。

なお、食品安全委員会におきましても、現在「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」という研究事業を行っているところでございまして、こちらは西浦専門委員が中心となって実施いただいているものでございます。

続きまして、(3) 用量反応モデリング結果の安定性の評価についてでございます。こちらにつきましては、参考資料4及び5も併せて御覧ください。

まず参考資料5でございますが、こちらは同じデータを用いて各ソフトウェア、先ほど御説明いたしましたBMDMAのほか、米国EPAのBMDS、それから、RIVM（オランダ国立公衆衛生環境研究所）のPROASTweb、それから、インディアナ大学のbayesian BMD、資料の中ではBBMDと記載しております。こちらで複数回計算を行った結果を取りまとめた資料となっております。同じデータを用いても、使用するソフトウェアによって結果が大きく異なるということがお分かりいただけるかと思えます。また、同じソフトウェアにおきましても、計算の際にランダムにリサンプリングを行うということをしておりますので、複数回計算を行った場合に異なる計算結果が得られる場合がございます。この場合の取扱いをどうするかということを手引きの中で記載してはいかかかと考えております。

参考資料4としてお配りいたしましたBMDMAの操作マニュアルの18ページに記載がございしますが、この中では、A) 同じデータで必ず3～4回の実行を行い、高い精度でBMDLが一致することを確認する。5) もしも実行ごとに結果が一致しない場合は、ブートストラップの回数を10倍して同じ比較を繰り返すことを推奨するとされているところでございます。

論点といたしましては、3回計算したBMDLの値の変動が3回の計算結果の平均値のプラスマイナス5%以内であれば許容できると判断してよいのか、平均値との比較でよいのか、プラスマイナス5%でよいのかということもあるかとは存じます。また、上記を満たさない場合、ブートストラップ回数を10倍に増やして繰り返すということでもよいかということ、それから、算出された結果のどの値を最終的に採用するのかということが論点となると考えられます。

最後に(4) データセットによる不確実性についてでございます。先ほどの参考資料5でも御説明させていただければと存じますが、一番上のアクリルアミドのデータでありま

したり、あるいは中段の1-アミノアントラキノンのデータを用いて複数回計算を行いました結果、値の振れが大きくなっていたり、あるいは極端に低いBMDLが算出されるという事例が確認されております。BMD指針におきましては、既に専門家の関与の下で評価することとされているところではございますが、注意が必要な用量反応曲線の形状を例示してはどうかと考えているところでございます。

論点といたしましては、一般化して記載ができるのかというところかと思っております。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。

今、BMD法の手引きの作成に当たって、論点となるであろうところを整理していただいたのですけれども、御理解いただいていますでしょうか。

4つ整理していただいたと思いますが、まず最初の問題がソフトウェアの問題で、(Q)SARもそうなのですけれども、ソフトウェアというのは絶えず進化していて、しかも、自動車などと違ってモデルチェンジしましたよと言ってくれないので、そんな中で、知らない間にやり方が変わっている。ロジックが必ずしも公表されているわけではない部分もあって、いつの間にかやり方が変わっていたということがあったりするので、ソフトウェアの取扱いというのはこれに限らないのですけれども、きちんとした方針とかを説明できる状況にしておかないといけないと思います。それを具体的に書き込むということになるかと思えます。それが一番最初の論点です。

それから、モデルの平均化については、先ほど西浦先生からも御説明がありましたけれども、食品安全委員会として、ベストというよりは、失敗しない方策を取るというような考え方のMA-3という上位3つで決めるというやり方なのですけれども、これについての論点は、そういうやり方もある一方、片方で、今度は、先ほど西浦先生も自らおっしゃっていましたが、それがまだほかほかの状態なのですけれども、ベイズ統計学を用いたモデリングの導入が進められているというところで、ベイズ統計学は医学、生物学などに限らず、経済や工業領域などいろいろなところで使われてきているかと思えます。これについてどう向き合うかということがあります。

したがって、今回のワーキンググループは、統計領域を少し補強するという意味で、専門の先生にメンバーに入らせていただいているのですけれども、そのお二方、寒水先生と竹内先生に少し御意見を伺えればと思っておりますが、突然の振りで申し訳ないのですけれども、まず寒水先生から、議論が既に頭の中に十分入っているかどうか分からないのですが、もし思うところがありましたら述べていただけますでしょうか。

○寒水専門委員 川村先生、ありがとうございます。

まず、これまで先生方が研究されてきたところを正確に理解した上で発言しようと思っております。ベイズの使われ方が注目されてきているのは川村先生のおっしゃるとおりですが、ベイズのよさは、問題を我々の直感のあった形に定式化しやすいということが利点の一つになると思います。さきほどの英文で一般的にベイズが好まれるというところがど

ういう文脈で使われているかということが少し気になるので、個人的には確認しておきたいです。

それから、追加される文章のところ、西浦先生の論文もそうですけれども、3つ選ぶというのは、恐らく数値実験の結果からそういったことになると思ったのですが、そのときに候補モデルが確定されているということは前提として少し気になりまして、候補モデルが変わってくると、当然結果は変わってくるので、候補モデルが何であるかというところは注意すべきかと思います。ソフトウェアの一覧のところではぱっと見た限り、ほとんど同じようなモデルになっていたのですが、結論は変わらないと思うのですが、どの範囲からの3つなのかということが重要で、その辺りがもしソフトウェア間で違いがあるならば、使うソフトによって結果も変わってくるので、そこはきちんと明記する必要があると思います。作業モデルというか候補モデルというところは明確にしたほうがいいのではないかと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

西浦先生、今、御質問の部分があったので、コメントをいただけますか。

○西浦専門委員 候補モデルが何で9個とかで固定されているかという話だったと思うのですが、大体どのソフトを見ても9~11個なのです。どうしてかということ、僕が理解している限りでは、毒性学の動物実験のデータが著しく限られているかということだと理解しています。

どういうことかということ、その9~11個を見ていただくと分かるのですが、大体不明なパラメーターが2個のものばかりのスタンダードディストリビューションが多くて、あっても3つかというものなのですけれども、2個不明なものにさらにその分布が開始するところのベースラインを決めるベースライン反応量のパラメーターが必要なので、3個必要になるのですけれども、動物実験の大方の入力をするデータが、いい感じのS字のデータで3か所とかというのがミニマムのデータで、1点ごとにサンプル数も3匹とか5匹、10匹など、OECDで実験のガイドラインというのがあるのですが、それに基づくデータがその推定ぐらいを支えるのがぎりぎりというものが結構ある。なので、実験の環境設定というのが動物を利用している分だけそれなりの拘束があるので、それに対応できるのがこういう9~11個のモデルとなっているようです。それを固定したという条件下だと、おっしゃる理解のとおりです。3つ良いものをもって平均化すると、そんなに悪くなかったという結果が出てきたということになります。

○川村座長 ありがとうございます。

とにかく基になる動物実験のデータというか研究の特性がありまして、生データを御覧になっていただくと分かるのですが、取扱いが難しいといえますか、どうしようかしらと思うようなところが結構あるかと思うのです。数が少ないとか、あるいは必ずしも傾向がそろっているわけではないなど、いろいろな難しさがあって、でも、現実的にどうしておくかというようところがあって、先ほど言いましたように、ベスト狙いというよ

りは、外れるかもしれないリスク、ハイリスク・ハイリターンではなくて、割と手堅い選択の仕方だったように思いますので、その辺、導出した狙いといいますか、行政機関としての狙いというものを含みおいて開発していただいたものと勝手に理解しているのですけれども、御理解いただけますでしょうか。

○寒水専門委員 寒水です。ありがとうございます。

西浦先生が説明されたとおり、9個から11個のモデルが個々に適当でないとかということは全く思っていないくて、9とか11というのが変わってしまうと、選択される上位3つというも9の場合と11の場合で変わり得るということがあるので、上位3つは固定するけれども、分母のほうは固定しなくていいのかなというところに少し疑問を感じたという趣旨です。ありがとうございます。

○川村座長 ありがとうございます。

推計のやり方はこれからどのくらい変わるかよく分からないのですけれども、一応国際的な標準ルールもあるので、それほど違わないとは思いますが、もし条件が変われば再検討する部分が出てくる可能性はないとは言えないかとは思っています。

それでは、竹内先生、御意見をいただけますでしょうか。

○竹内専門委員 長崎県立大学の竹内です。

たった今、寒水先生がおっしゃられたように、そもそも選択できるモデルのところはやはり少し注意したほうがいいのかと感じております。

あと、先ほどから説明にあったように、ベイズの平均化ということは、結局、ベストを選ぶというよりは外さないというところに近づけているのだということを、先ほどの足す文書の中に、どのような文言が適切かというのは思い浮かばなかったのですけれども、少し匂わせておいたほうがいいのかと感じております。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

西浦先生、これに対しても御意見をお願いいたします。

○西浦専門委員 ベイズ推定をしたときに、何に気をつけないといけないということでしたか。

○川村座長 いえ、その点は寒水先生が先ほど指摘されたのと一緒で、分母となる統計モデルの選択自体も注意しておきましょう、変わってしまえば変わりますよという話と、もう一点は、ベイズの平均化というところで、ベストのモデルを求めているというよりは、外さないというところに主眼が置かれているのだということを追加する文章の中に匂わせればいいのかと感じておりますということでした。

○西浦専門委員 すみませんでした。おっしゃるとおりだと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

やはり手引きのところには用語として、どういう形で表現するか分かりませんが、現実的な対応のためにこういうフィロソフィーで行ったということが、匂わせるというの

ですか、少しサジェストする形で記載していければと思います。あるいは脚注のような形で結構かと思います。ありがとうございました。

委員の先生から御意見や御質問などございますでしょうか。

それでは、このモデルの平均化だけでなく、その次の安定性の評価であるとか、不確実性といった問題についてもいかがでしょうか。

安定性のところですが、リサンプリングして値の安定性を見ると。これは元になるデータの構造というか分布とかにもよりますし、どのくらい収束するというのですか、落ち着くものはデータセットに依存するとは思いますが、仮に不安定であった場合、回数を増やすとかということなのですが、これについてもどうでしょうか。振れ幅を十分納得して答えを表示する。ここら辺、純粹に数学的とかではなくて、どちらかというところをプラクティスを狙っての話なので、どの辺り、どういうふうにするのが合理的かということなのですが、統計が御専門の方に限らず、皆さんから御意見をいただけますでしょうか。なかなか発言しにくいかもしれないのですが、もし御意見がありましたら本当に遠慮なくいただければと思います。

突然の振りですが、猪飼先生、こういうことについても見識をお持ちだと思えるので、御意見がありましたらお願いいたします。

○猪飼専門委員 猪飼でございます。

まず、最初の1つ目の論点のところ、サンプリングをどこから取ってくるかという話については、さっき9つのモデル、11個のモデルとありました。全部BMDMAの中で11個のモデルが今走って、そこで得られたもののベスト3を取ってくるかということなのか、海外のものも含めてほかのソフトウェアも3つ4つ並べていますが、そういうものも一通り走らせた上でベストの3つを選んでくるのか、まずそこがどちらかということをお話していたと思います。

1つずつでいいですか。

○川村座長 一問一答で、すみません。

西浦先生、回答をお願いしてよろしいですか。

○西浦専門委員 どのソフトウェアでもそうなので、一つ一つのモデルをまず適合します。1つのデータセットに1モデルが適合されて、AICで適合度の順番がついて、それとまた別途に一つ一つを適合した結果を使ってモデル平均化というものをしています。そのモデル平均化のときに、いわゆる頻度論でやる場合はAICをモデル間の距離として使います。だから、その逆数に相当するものを重みに使って平均化というものをやる。そうすると、最終的には1つずつのモデルとそこから出るBMDLがそれぞれのモデルに関して出るといって、平均化をした結果というのが、3つだけ平均化した場合とか、全部平均化した場合とか、それに相当する結果がソフトウェアで得られるようにというのをRでコードを組んでいるということになります。

それが1つのソフトウェアでやるもので、異なるソフトウェアというのは独立に走りま

すから、言語も違いますし、どのように信頼区間を計算しているかも、実を言うとソフトウェア間はかなり差があるのです。なので、ソフトウェア間の不確実性というのは、論点の1番にあるとおり全く別の話になります。今の(3)の話というのは、1回のシングルランで得られるBMDLが、例えばMA-3だけを取っても1回ランというボタンを押して得られた結果と、もう一回押して得られた結果がちょっと違う、変動するという問題となります。

取りあえずソフトウェアに関する御質問というのはそのとおりで、ソフトウェア間の不確実性に対応した計算というのはどこでもなされてはいないということです。

○猪飼専門委員 分かりました。

そうすると、同じモデル、例えばWeibullとかGammaというのがマニュアルにもありますけれども、同じマニュアルを使って複数のソフトウェアで計算したとしても異なる結果になる。だから、そういうものを横断的に見ながらベスト3のものを平均するのだと理解しました。

2つ目のお尋ねは、まさにこのボタンを3回押したときの安定性の評価なのですが、3回の計算結果の平均値のプラスマイナス5%以内という数字は、恐らくとにかく決めないといけなからえいやと出した数字で、あまり科学的な根拠はないものだろうと思いつつ、これはブートストラップの回数を10倍、100倍、1,000倍と増やしていくと、必ず5%に収まるというのではなく、これはデータが本当に悪いので、どこかでモデルにフィットしようがないという状況があり得るという理解でよろしいですか。

○西浦専門委員 西浦です。

この論点の3回計算したものがプラスマイナス5%以内ということに関しては、実を言うと僕は知らなかったです。こういう論点でやるという話を聞いて初めてこれを知ったのですけれども、実はここに科学的根拠はないと思います。

一方で、ブートストラップを10倍に増やしましょうというところは、自分たちでコードを書いたBMDMAというソフトウェアではマニュアルの中で書きました。どういうふうに使ってほしいかということを描べるためです。ブートストラップで得られた信頼区間の結果の解が安定しないのだったら、ブートストラップの回数というのをログで1桁増やしてもらおうということをするれば、カーブはなめらかになりますから、単にブートストラップで得られる信頼区間というものがiterationの回数に基づくものであるならばそれで解決するだろうということなので、デフォルトのブートストラップというのは1,000回ぐらいで設定しているのですけれども、場合によってはそれを1万回とか10万回にしてくださいということで、解が安定するかどうかを試してくださいというのでマニュアルの中に入れていくことになります。

○猪飼専門委員 ありがとうございます。

そうすると、今回の動物実験のように、データが非常に測定点が少ない場合というのは、しかし、これは無限にブートストラップをしても結果が収束しないという状況があり得るので、そういう場合は、これはモデルを使うのが適当でないという結論も出し得るという

理解でよろしいですか。

○西浦専門委員 それは、どれだけベイズ推定をしたときの事後分布がどれだけフラットかということをおっしゃっているのだと思うのです。データ、サンプル数が少なくても、収束をしたという場合はちゃんとモデルが収束しているというこちらが課した条件で収束するのだったら、信頼区間の下限值というのは計算できるということになると思うので、安定性の問題があるという場合は、ほかの問題がどこかに潜んでいるという可能性があるのだと思う。だから、モデルがひどくデータに対応していないとか、何らかの別の理由があるということになるのだと思います。

○猪飼専門委員 ありがとうございます。

○川村座長 ありがとうございます。

この書かれている5%以内の変動であれば許容するというのは、しっかり議論して決めたことではありません。ですので、5%は多分統計学的によく用いられるのと、そのとき例示されたものがその辺りだったからかとは思うのですけれども、この辺りもどうやって現実に収めていくかというようなところはもう少し議論しないといけないのかなとも思っています。

何かここで一般的にどういうことが提案できるか、御意見がおありの先生はいらっしゃいますでしょうか。

寒水先生、お願いいたします。

○寒水専門委員 寒水です。

このベンチマークドーズ法の一つの特徴ですけれども、信頼区間を基準にして用量が決定されるので、信頼区間を計算するのにブートストラップを使うということになっているのですけれども、必ずしもブートストラップ法を使わなくても西浦先生がおっしゃってくれたようにモデルによっていろいろな信頼区間の計算法があるはずで、ブートストラップ法を使わなければ信頼区間は一意に定まります。ブートストラップ法だから一回一回結果が変わってくるので、モデルの形状とか複雑さにもよるのですが、ブートストラップのよさは被覆確率がある程度保たれるというところにあると思うのですけれども、理論的に信頼区間が計算できる方法があるのであれば、そもそもこの一回一回の結果がぶれるという問題を避けることができますと思います。

○川村座長 ありがとうございます。

確かにブートストラップというのはあくまでも検証用というか、安定性の確認のためにやるものなのだと理解していますので、基本的にはブートストラップをやらないと信頼区間が出ないわけではないと私も理解しておりますけれども、それでよろしいですか。

西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 ガイドラインで今までほかの国がどういうふうに関係区間の下限值というのを決定しているかというのは、ほかのソフトも見ながらこの何年間かやってきているのですけれども、一意に決まる信頼区間がとても細かなリファレンスドーズというのを決

めるプラクティスではエクストリーム過ぎるので数値計算をすることが必要になっているようですというのが僕の理解しているところです。例えばアメリカでよく使われているBMDSというGUIのソフトウェアがありますけれども、そのソフトウェアで計算する信頼区間の計算法はプロファイル尤度を使っている。しかも、プロファイル尤度でも解析的な近似をそれぞれの分布に関してかなり詳しく導出した上で、何回計算しても同じ結果が得られるようにしているのですけれども、するとあまりにもコンサバティブな結果が得られるということが知られていて、そうすると、やはりサンプル数の少ない動物実験でこれを基に評価するのはどうなのだろうかという議論がヨーロッパで生じています。

一方で、ヨーロッパのリスク評価機関EFSAが出しているRベースのソフトウェアがあるのですけれども、それで計算をしたときは、ヨーロッパのガイドラインは、今度は安全サイドにより過ぎていてみたいで、いろいろなモデルで出た信頼区間の中で、それもブートストラップで計算するのですが、データのほうのリサンプリングをするブートストラップで計算して、最も低く下限値が出ているモデルを採用するというガイドラインが今までは採用されてきた。そうすると、そこからリファレンスドーズを決めていると、これまで実験に基づいてやっていたリスク評価で認められてきた化学物質の濃度とかが相当ひっかかってしまうというようなことが一気に起こるといようなことも問題になって、なので、この下限値をどうやって決めるかというのは、様々な方法が今まで検討されてきたというのがこの背景にあります。

○川村座長 ありがとうございます。

私もこの点について当初から言っていることなのですけれども、初めにBMDLありきではなくて、あくまでもlower limitというのは出てきた結果の確かさを示すものなので、まず見るのはBMDの最尤値の部分であると考えているのです。だけれども、最尤値をそのまま採用してしまうと、そのデータセットなり計算がもたらす不安定さ、偶然の振れがあるので、それを担保するためにLを採用するのだけれども、どの実験を採用するかということになると、やはり初めにBMDLが一番低い値ということではなくて、BMDの最尤値として最も低いものを採用して、その念のために下限を取るという考え方を私は取っています。

座長がこんな主張をしていいかどうかとも不確かなのですけれども、やはり私自身もデータを使った研究をやっている立場としては、BMDLというのは、要するに信頼性の低い研究だともものすごく低い、upper limitがものすごく高くなるということなので、研究の質の問題の裏返しでもあるわけです。だから、Lだけ見るというのはやはり問題があって、BMDの最尤値を見ながら、その確かさをコンフィデンスインターバルで示すというものなので、ここのところはきちんと考え方を提示していかないと、現実を離れた基準値ができてしまったりするでしょうから、ここのところを再確認、フィロソフィーですね。今、議論がちょうど盛り上がってきているので、ここをどう対応するかということを決めていかないといけないような気がします。

御意見をお願いいたします。

竹内先生、いかがですか。

○竹内専門委員 竹内です。

僕も昨年から入ったばかりで、その辺りのところはそんなにたくさん伺っていたわけではないのですけれども、今、川村先生のおっしゃられたことというのはとても大事なところではないかなと感じております。BMDLの低いのを選ぶということは、逆に言うとupper boundは高いところのものの結果を選んでいくというのは確かで、本当にそれでいいのかというのは今聞いてちょっと感じました。

一方で、どうしますかと言われると、急にぱっと浮かばない。特に国際的に既にBMDLという言葉を使いつつ動いている中で、私たちがこれだというためには何か根拠があったほうがいいのではないかとも思いますので、その辺り、ひょっとしたら、もし変えていくという話であれば、議論が必要なのではないかと感じました。

○川村座長 ありがとうございます。

ほかの方で御意見はございませんでしょうか。

今日中に結論を出すというのはちょっと難しいところかもしれないのですけれども、この何%、ブートストラップでやって安定性を評価するとき、どのくらいだったらそれを安定していると判断して、そこで終わりにするか。あるいは、ブートストラップの回数をどこまで増やすのかとか、増やすことが本質的に改善につながるかどうかという問題。それから、そもそもBMDの提示の仕方を、EFSAなども一番低いBMDLで出していることが多かったとは思いますが、それが果たして合理的かというようなところ。国際的に協調は必要なだけけれども、全て欧米のやり方に従わなければならないわけではないし、より合理的であれば、多少違うことを提案してもよいと私は考えているのです。

そのところを議論するのはこのワーキンググループが一番適切であろうから、そこで、皆さん意見を出していただいて、提案するBMDの値の決め方と、試行を何回行って終わりにするかというようなところは意見交換をしていかなければいけないかな。特に今回初めて御参加になった先生方もいらっしゃって、今までをもう一回振り返らないと、資料を調べてみないと分からないというところもあるかなと思いますので、長くは取らないのですけれども、ちょっと時間を置いて、皆さんから意見を出していただいて、それをまとめることが必要かなと。ここはプラクティスの上では極めて重要な点で、作業手順なものですから、適当に決めるわけにもいけませんし、数値を公表するときは手順を説明しないとイケないので、これをきちんと詰めておきたいなと思っております。

今の時点でこれはちゃんとみんな認識してねというようなことがありましたら。

松本先生、お願いいたします。

○松本専門委員 私もBMDMAで実際に解析を試みたことがあるのですけれども、その際に、1,000回というのがデフォルトだったと思うのですが、デフォルトを10倍、100倍としていくとかなりの時間を要するということがあって、しかも、PCの性能がかなりよくないと1日中かけているというような状態になってしまって、果たして数をどんどん増やしていく

ことが収束していい値を得るということにつながるかと考えると、どこかまでいいのではないかなという考えがあって、もし私がここからどの値を採用するかと聞かれたら、やはりBMDLで最低の値を保守的には取らざるを得ないかなと考えるのです。

そうしたときに、例えばアクリルアミドとかのデータでBMDLの最低値というのを見ると、すごく振れ幅はあるのですけれども、最低の値を見ていくとそこまで変わりがないかなと見えてしまって、そうすると、どんどん評価値を導出していくときに四捨五入したりというような操作が入ってくると、この差は実はそんなに大きくないかなとっていて、ですので、平均値のプラスマイナス5%が果たして妥当かというのはまた別な議論になるかとは思いますが、ある程度のところで値を決めてしまうという方法を考えていくというのが実際の作業をしていく上では重要なかなと思っています。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

5%のところは基準値なので大事ですけれども、これを合理化する理論というのは十分あるわけではない。一般則としてはあるでしょうけれども、一般的には感覚性はあるでしょうけれども、取り決めの問題のところも多分にあるので、数を増やせばより合理的になるかどうか。見てみるという意味では回数が必要であるのは間違いないのですが、どのくらい振れるということを見るには回数はある程度こなさないといけないでしょうけれども、それでよりよい数値が得られるかどうかというのとはまた別の問題だと思うので、そのところ、ルールとしてどうするかということ。これも皆さんからの意見を聞いて、別に多数決で決めるわけではありませんけれども、みんなが納得できるところで収めたいかなと思っています。

では、西浦先生、お願いいたします。

○西浦専門委員 2点あります。

どこが安定だと判断するのかというのは、実を言うと、現場の方々とこの話はしないといけないと思っています。どういうことかということ、安定性の問題は、僕らの中でもソフトウェアをつくっている中で、ソフトウェアの評価をしている途中でフィーチャーされたのは事務局からレスポンスをいただいてからです。僕たちのつくったソフトウェアを使うと、少数点の下3桁目のところがいつも違う値になっている。

一方で、EFSAで使っている、僕もポストクの頃バイトして、プロトタイプの際にはそのコードを見ていたのですけれども、PROASTというソフトがあるので、PROASTを使うときっちりいつも小数点3桁ぐらまでBMDLで取っている値は同じものが出ます。これがコンフリクトがあると困るということで、もらったときに僕からもすぐ聞き返したのは、何で3桁目のところを大事にしますかと聞いたならば、そこからやはり100で除した上でリファレンスドーズにしたときに現場での評価に跳ね返るからですということを知っているわけなのですけれども、どこで十分と判断するかは、リスク評価でのユーザーのレスポンスを決めないといけなくて、恐らくこの専門委員の話だけではなかなか明かな

い可能性がありますということが一つです。

もう一個なのですけれども、その上で、僕はPROASTを分解してコードを見たのですが、どうしてそんなに安定しているのかなど。同じRを使って、ほぼ同じような推定をしています。単なるオプティムベースなのですけれども、こんなに違うのはなぜかなと思ったら、数値計算の収束条件に修飾をしているからです。だから、二値反応ぐらいのデータのS字曲線なのだったら、ローカルミニマムの問題みたいな、いわゆる本当は解ではないのだけれども解っぽいところで収束するようなものは大きな問題にならないだろうという想定の下で、初期値がそれなりにいいものなのだったら、ちょっと対数尤度が落ちたところで数値計算がずっと終わるようなつくり方をしていて、そこにはプロとしての数値計算の匠の技みたいなものが入り込む余地があります。数値計算で収束条件とかを動かし始めると、客観性が失われていくことになりかねないということがあるので、僕たちがつくっているソフトはそこを一切いじらないでデフォルト設定のままでやるということにしました。だから、ちょっと動く。

だから、どちらかというところ、こういう問題が今生じているのは、正直に計算をしているからということで、PROASTのような細工をすると安定するのですけれども、どちらかというところには恣意性が生じますので、それが必ずしもいいとは考えていないですということだけまずお伝えします。

○川村座長 ありがとうございます。

そういう事情があったのですね。機械のほうが人間がもめないように見せなくして出しているという気の利いたソフトというか、それまでやってくれなくてもということかもしれないのですけれども、日本ではまずは正直に出していただいて、変動する部分は変動するというのをちゃんと見せて、そこから先、ちゃんとエキスパートジャッジの余地があるので、そうすると、運用上のルールというのを決めて、小数点以下3桁目なので、本質がすぐぐらつくというほどのレベルではないだろうと思いますから、そこは許容される範囲で一定の取扱いルールを決めるということでもよいかなどは思っています。

本質の議論の部分と、それから、取扱いの約束事の部分という両面があるので、そのところを指針に上手に落とし込むということですが、本質の部分はやはり議論しないといけませんので、BMDのLの最低値を取るのか、あるいはBMDで最低値を取ってそのLを採用するのかといったところの、道を右から行くか左から行くかは多少本質論に近いと思いますので、もし御意見がありましたら伺って。実際の数値は極端に違わないとは思いますが、そこに入るフィロソフィーが少し違うので、その部分は御意見のある方は出していただいて、指針に落とし込もうと思います。

竹内先生、お願いいたします。

○竹内専門委員 今、ちょうどBMDのことを、参考資料5を見ながら思ったのですが、BMDMAだと取りあえずBMDが動くことはないのですよね。なので、そういう意味では、今の議論に関して言うと、出ているBMD自体は変わっていないというところでお話は終わってしまうか

もしれません。この辺り、多分動かないのは普通に最尤推定値とかその辺と同じ値が反映されているのかなとかと勝手に邪推したのですけれども、いかがでしょうか。

○川村座長 確かに実験を決めてモデルだけ変えるときは、BMDはほとんど動かないと思います。むしろそれ以外の基準値を決めるに当たって、どの実験を採用するかというもっと上流のところ、要するに、モデルではなくて実験がそもそも異なるものを選ぶというときは、 $n$ が多くて信頼区間の幅が狭いものと、数が少ない、あるいは実験データのばらつきが大きくてBMDUとBMDLがすごく最尤値から離れるものも出てくると思うので、全体がこの食安委の、むしろ、今、開発していただいたモデルの選択ではむしろ顕在化しない問題かなとも思っていて、違うところの議論であったかもしれません。ずれたとしたら申し訳ありませんでした。

ほかの方で御意見はございますでしょうか。思ったことをどんどん言っていただいてもよろしいのですが。

祖父江先生、お願いします。

○祖父江専門参考人 議論にあまりついていけないバックグラウンドなのですが、これはベンチマークドーズで決める基に実験があって、それでNOAELが決まっていて、恐らくこの実験で決めたリファレンスドーズというのがあるのだと思うのですが、それは見ないのですか。ここには示さないのですか。恐らく従来のやり方で決めたリファレンスドーズとあまり食い違わないものをよいやり方と考えるということなのですか。そうでもないのですか。

○川村座長 ではないと思うのですが、西浦先生、ここを御説明ください。

○西浦専門委員 BMD法が今広く使われている背景に、既存の動物実験に基づく化学物質のリスク評価のデータベースを利用した計算があります。『Environmental Health Perspectives』に一度出たことがあるのですが、アメリカでtoxicologyの動物実験成果のデータベースでNOAELが1だった研究で、アウトカムを二値反応にするものというのが800少々ぐらいあります。それらについて全てBMD法を適用してみて、AICベースでベストなモデルと思われるものを単一選択することによって、BMDL10というものとNOAELを比較しました。そのときに、大体NOAELの代表値、NOAELの分布が800実験分得られるわけなのですが、その値とBMDLの間というのは当たり前ですが強い相関が得られて、BMDLというのがどうして10というBMR10%のリスクの超過が10%のところかというのと、大体今までの動物実験で得られていた動物のサンプル数とそこから得られる不確実性でNOAELというのを気にした、分位でいうとちょうどBMDLの8.5%より上だったと思うのですが、それぐらいとNOAELが一緒ぐらいになる。なので、BMDL10というのを取っておけばNOAEL相当の結果が得られるでしょうというようなシステマティックな推定研究が背景にあって、なので、例えばNOAELが分からないようなデータでLOAELしかないときでもこういう計算ができますよとか、そういうことにも使えるのでこの方法をどんどんと浸透させていきたいと思いますという動きが少しずつ広まったというのが背景にあります。

○祖父江専門参考人 ですから、NOAELで決めた値を再現できるのがよいBMDL10であるということですよ。

○西浦専門委員 いえ、そこは相当フィロソフィーが違います。NOAELというのは、ローレスポンスレートのデータばかりを見ているデータではないですかというのが、統計学者からの批判としてこれまでの実験に依存し過ぎていた毒性評価というものの認識を変えましょうということでBMD法が使われているのです。だから、NOAELというのは、つまり、反応がないようなマキシマムのエクスポージャーを表していますので、low doseの部分ばかりを見ているし、low doseの取り方の間隔というのも実験のコンベンションからするととても荒い。

一方で、BMD法というのは、ハイレスポンスレートの領域のデータも含めてS字曲線というものを全ての検討された動物サンプルのデータに適合することでその不確実性にも対応しているということがありますということなので、BMD<sub>10</sub>というものの自体をスタンダードにするのだという意識でBMD法というのは提案されている。なので、フィロソフィカルにはNOAELというものとBMDL<sub>10</sub>というものは近い値が得られるというベースの研究があるけれども、考え方が相いれないようなものになっているというのが実際のところかと思います。

○祖父江専門参考人 ということは、未知のというか真の閾値があって、そこに何とか近づけようというのが両者なのだけれども、たまたまNOAELとBMDL<sub>10</sub>が近いのだけれども、これとはほかに真の値があると思っているのですね。

○西浦専門委員 いえ、そこもまたそれはそれでリスク評価の議論になるのですけれども、もし真の閾値というものを与えたいのであれば、10%の超過も許さないわけですよ。なので、これまでのコンベンションとしてNOAELが使われてきたと。これまでのコンベンションでNOAELが使われて、そこに100で除したものがリファレンスドーズとして食品添加物の規制などに使われているという背景があります。それに近い値を統計学的に最も妥当な方法と思われるもので置き換えたものがBMDLということになるのだと理解しています。

○川村座長 ありがとうございます。

もともとフィロソフィーが違う、従来の統計学的有意で基準をつくるということ自体が論理的に適正でないのも、もっと古い時代にされたBMDが今改めて脚光を浴びて、それをどう使うかという議論に入っていると思います。たまたまBMRというかレスポンスのレートをどこに取るかというのがもともとの問題で、たまたま10に取ると大体NOAELに近いので、従来から切り替えても大きな混乱は起こらないでしょう。それはどちらかというところだとプラクティスの問題で、ベンチマークレスポンス自体も10が合理的かどうかはよく分かっていないわけで、ただ、動物実験だと数が限られるので、10%を取るのがせいぜいで、1%、2%のレベルで取ったところで信頼できる数字にならない。

ただ、これがこの後議論する疫学研究だと分母が何万、何十万とか出てくるので、そうすると、例えば発がんがどれだけ増えたところまで許容するのかとかという話になると、

また全然違う議論、統計学と違う、いわゆる社会としての影響をどこまで許容するか、寛容するかという話になってくるので、またそれはそれで別の大きな問題があるかと思いません。

多分BMD<sub>10</sub>と対応を見たのは現実的に大きなギャップが生じないかどうかを確認するためのもので、それが一緒だったからいいということには全然ならないのですが、むしろこれから祖父江先生には疫学研究に入ったときにどこら辺を許すレベルにするかというのは御意見を伺うことになろうかと思いますが、よろしくお願いします。

○祖父江専門参考人 分かりました。

動物実験のほうがある程度定型化されたリファレンスドーズの決め方というのはできていますよね。ところが、疫学研究というのは、実験でドーズを決めるというわけにはいかないで、ドーズが揺れるのです。揺れるというか、その時々で全然違う。閾値と全然違うところで設定されているようなこともあるので、定型化されていないというのが恐らく疫学から決める場合だと思うのですけれども、だから、動物実験でBMD法で決めていくやり方とはかなり、ドーズの任意性みたいなところがあって、その代わりアウトカムが割としっかりしているという疫学の特徴があるのだと思います。だから、どうやってアプローチするかよく分かりませんが、そういう違いは認識しておくべきかなと思いました。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

これは研究の性質によって大きく変わるところなので、今後もこれについては議論してまいりたいと思います。

それで、いろいろな意見を出していただいて、議論ができたわけですが、取りあえずデフォルトで3回計算してみて、あまり変動が大きければ確認のためにブートストラップの回数を増やして、より落ち着くのかどうかを確認するというので、一応例示としてプラスマイナス5%の変動範囲を一応の仮の基準、要するに、これは答に直接影響するわけではなくて、内部処理のための基準値なので、5%を7%にしたから得られているものが変わってくるという性質のものではないと思うのですけれども、事務局が操作する、あるいは研究者が操作するに当たって、一応標準的な手順を決めておこうということによって用意されているものなので、これが得られる結果の本質的な部分ではない。念のための確認のプロセスの指標として認識しておりますけれども、それで、この辺り、どこら辺で収めると合理的か。

西浦先生も今日初めて御覧になったということで、申し訳なかったのですが、見解があればお示しいただけると助かります。

○西浦専門委員 西浦です。

平均値のプラスマイナス5%以内というのは、どういう変動をしているかということにも向かい合っていないということになるので、あまりお勧めはしません。

一方で、ここは先ほどもお話ししましたが、実際のリスク評価者の視点としてこ

の計算をしている間に、だから、少数点2桁目、3桁目で違うと困るという話が出てくるのでは、実際にリファレンスドーズに大きく影響するという事に関連しているということになると思うのですけれども、そういうふうな定性的な書き方をするとということが僕が考えられるものだと思っています。だから、実践的議論をしている上で看過ならない変動が見られるというような場合は、ブートストラップをもうちょっとやってみようというようなことをもうちょっとフォーマルな文章にして言うということではないかなと思っています。

○川村座長 ありがとうございます。

やはりやっている途中に感ずるところがある。これはもうちょっと念のために確認をしておかないとというような感覚が生まれたときということですかね。文字で表現するのは極めて難しいのですけれども、Procedureを行った人が分かる、これはやばいぞという言い方は変ですけれども、不安定になりそうだな、なっているのだろうなと思われるときは念のために確認をするというニュアンスの書き方でよろしいのでしょうか。

○西浦専門委員 西浦が意図しているものはそのとおりです。

○川村座長 ありがとうございます。

表現は工夫させてください。あまりがちっとしたものではなくて、もともと数字の5%云々というよりは、その基にあるデータなりモデルの特性とかで、感ずるといって変ですけれども、回している間に気づくことが生まれる感覚というのがあるかもしれないので、その辺、表現を検討してみまして、また御相談させていただきます。

ほかの先生方も、そんな曖昧ではいかぬとか、何か御意見がありましたらお願いいたします。

寒水先生、お願いします。

○寒水専門委員 5%の議論は、西浦先生がおっしゃるように慎重に検討していかないと、いろいろ攻撃されやすい基準になるのではないかと思います、さきほどの話で、統計をやっている人が気になるのは、 $BMD_{10}$ とBMDLは本質的に違うところがあって、BMDというのは、川村先生がおっしゃるように、真のモデルが正しいときに、10%の毒性発現が起こる用量として定義されて、我々がデータから推定したい対象が定まっています。一方、BMDLというのは信頼区間から算出される用量なので、それに対する推定対象が真のモデルの中にないので、何を推定しているのかという説明ができないのです。

川村先生がおっしゃるように、究極的にBMDの真実の $BMD_{10}$ というのはあって、サンプルサイズを増やせば推定値はそこに近づいていきます、BMDLというのは信頼区間から算出されているので、データが増えると信頼区間はどんどん狭くなって、BMDLはBMDに収束していくのです。

そのため統計をやっていると、数学的に真のモデルがあって、我々はこれを知りたいんだ、だからこのデータからそれを推定していると考えます。得られたものはこのような値に対する推定値ですという解釈ができるのですけれども、BMDLには推定対象がないので、

すごく違和感があります。どういう指標がよいかどうかというときに、統計をやっている人は多分そこを気にするだろうと思っています。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。

私も統計の専門家ではないけれども、論理的にやはりすごく気持ち悪いところですよ。だから、あくまでも行政目的なので、BMDを見るのだけれども、実際の社会に当てはめるときに不安定さを考慮して、BMD<sub>10</sub>というの、10はいいのだけれども、lower limitの範囲、今、両側で90%だったかな。その数値自体も、別に1%でも、幾つでなければいけないということはないので、lower limitも通常疫学研究でも95%信頼区間を使っているけれども、もちろん95%が絶対ではありませんし、そういうところはすごく恣意的で、社会のための数値でしかない。

だから、物の本質を見ているわけではないという点では寒水先生の意見と全く同じ感覚を私も持ちますけれども、そういった真実で迫って行って、最後は社会で使うためにすごく配慮して、この後出てくる動物実験の結果をまた不確実係数というのでインフレートさせるわけですが、これまた根拠がないと言い過ぎですけれども、すごくざっくりとした出し方なので、要するに、科学で言えるところと、社会に当てはめるときに使う数字というのはちゃんと分けて考えないといけないというのが私の考え方でもあるのです。

だから、そういう視点で、初めからごちゃごちゃにするのではなくて、あくまでもBMDというので数理モデルもサイエンスだし、動物実験もサイエンスだし、それで導かれたところまでいけるところまで行って、最後の社会に還元するときの数字の出し方はこれを適用してこうしますという、最後のところで社会的配慮を出すというのは話としては納得しやすいのではないかなと思っていますところですよ。

御意見がありましたらどんどん言ってください。

山田先生、お願いします。

○山田専門委員 今の議論は大変勉強になりました。ありがとうございました。

1つ、ちょっと話は逸れてしまうのですが、私がかく場でもあるので皆さんにお伺いしたいと思っているのですが、私が最近よくやっている *in silico* 手法を使ったときに、どんな不確実性があり、それがどの程度なのかということの評価して、今使う目的に対して十分受入れできるのかを判断し、不確実性が受入れできないレベルならまた追加でデータを集めましょうとか、そのような検討するのですが、ベンチマークドーズの分野において、例えば使う場面とか対象によって受入れ可能な不確実性は変わって、必要に応じて何をやるかというのは変えるという考え方は当てはめられるのでしょうか。

○川村座長 不確実性係数自体は、3倍とか10倍とかそれを積み重ねていってつくことは御存じだと思うので、それは動物実験の性質であるとか、アウトカム、エンドポイントの指標の確実さとか、ばく露期間とかいろいろな要素で積上げの仕方が違うのでしょうか。けれども、これは毒性学の領域ではごく普通に、当たり前で使っていらっしゃるのかなとは

思うのですけれども、そのところは、合理性とか、あるいは積算の仕方とかというのは当然変わってくると思うのです。例えばアウトカムががんであるのか、それとも、可逆性のものであるとかということによっても変わると思うのですけれども、これはベンチマークドーズそのものではないですけれども、ベンチマークレスポンスを決めるときなどはすごく大事な指標になってくる。

動物実験の場合は、初めに数があって、どっちみちアウトカム指標によって変えるとかというゆとりが全然ないので、最初から10%決め打ちみたいになっていますけれども、これが疫学研究になると、何をアウトカムにして見るかによって社会が許す水準というのは変わってくると思うのです。発がんと過形成は許す範囲が全然違うと思うし、それから、ファンクションになるようなものと死に直結するものでもまた違うと思うのです。

ですので、これは例えば疫学研究でハイブリッド法とかという質的なアウトカムと量的なアウトカムを行ったり来たりする動作が入りますけれども、そこでも御指摘の点は議論しなければいけない問題で、どのくらい社会が受け入れるかとか、それから、その食品がどういう使われ方をするかとかですね。要するに、たまに食されるだけのものと、日々必ず摂るというものでは当然違うと思いますし、その辺はリスクマネジメントの話なので、ここで議論する課題ではないかもしれませんが、そういったリスク評価に伴う社会のいろいろな状況を考えないといけないですね。その議論は当然この委員会でもやっていかないとはいけません。どういう使われ方をするかということと、社会がどう許容するかということは非常に大事なことであり、と思っております。

でも、御指摘ありがとうございます。非常に大事なポイントだと思います。

ほかに御意見はよろしいでしょうか。

ということで、かなり時間が来ましたので、問題点について、改めてメンバーも補強されまして、多面的な角度から議論できたと思います。これ一本ですんなり決まりというわけではないのですけれども、幾つか課題、表現の問題もあるし、それから、データの処理のプロセスの問題もありますので、ここは事務局と座長でまとめながらまた皆さんに提示させていただこうかなと思っております。

ということですが、おおよそ根幹の部分、一つの流れについては、皆さんの大体今まで御議論いただいたところを基につくっているの、そんなに修正点はないかとは思いますが、最後のところは出てきた数字の取扱いについては少し書き方を工夫しないといけないなと思っております。

それから、取りあえずMA-3というとてもプラクティカルなものが出てきたのですけれども、確かに御指摘があったように、モデルの数が、9とか11とかで比較的止まっているのでいいですけれども、これが大きく変動するようだともちろん変わってくるでしょうし、そもそも、今回、西浦先生には実在のデータを基にいろいろな種類の異なる化学物質について実在データを基に算出していただいたのですけれども、私は以前から、完全にモデルベースというか、例えばあるモデルで理論的にこういう数値が観察されるはずというところ

ろに、偶然の変動要素を加えてもいいのですが、そういったモデルデータをつくって、ほかのモデルで検証するというようなことを繰り返すという研究もあっていいかなと思っております。ですので、それは純粋に理論研究なのですけれども、そういうことで検証の幅を広げるというようなやり方もあるかもしれないと考えているところです。

そういうことで、少し工夫してといいますか、少し吟味して指針の取りまとめを行ってまいりたいと思いますが、特に皆さんの中で注文というか、くぎを刺しておきたいところがありましたら御意見を承っておきたいと思います。いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。急に言われても困るかもしれませんが、何かお気づきのことがありましたら事務局のほうまで御意見をお寄せいただいて、そして、事務局と私、場合によっては代理の小坂先生も交えて、指針の原案のところを作成してまいりたいと思います。

事務局、それでよろしいですか。

それでは、今日の議論についてはここで一段落とさせていただきたいと思います。

そのほかに何かお気づきの点はございますか。BMDに限らずでよろしいですけれども、(Q) SARのほうで新たな情報が入ったとか、あるいは微生物の領域でこんなヒントになる論文が出てきたとかございましたら、御意見をいただければありがたいのですが、何か情報はありますでしょうか。

分かりました。そういうことも受け付けていますので、御提案とか御意見がございましたらお寄せください。

それでは、今日の審議は以上とさせていただきます。

事務局から連絡事項はありますでしょうか。

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

以上でございます。

○川村座長 ありがとうございます。

それでは、今回の議事は全て終了いたしました。

ウェブ会議で表情が読み取りにくいとかあったかもしれませんが、音声はかなりクリアでしたし、議論も円滑にできたかなと思います。今日の御議論、本当にありがとうございました。

以上をもちまして、第22回の「評価技術企画ワーキンググループ」の会合を終わりました。どうもありがとうございました。