

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第23回) 議事録

1. 日時 令和3年12月16日(木) 14:00~15:33

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) 評価技術企画ワーキンググループの今期の進め方について
- (2) 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
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

川村座長、赤堀専門委員、猪飼専門委員、小坂専門委員、澤田専門委員、
西浦専門委員、松本専門委員

(専門参考人)

祖父江専門参考人、広瀬専門参考人

(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、
高山評価調整官、井上評価情報分析官、爲廣課長補佐、今木評価専門官、
石神技術参与

5. 配布資料

資料1 評価技術企画ワーキンググループの今期の進め方について

資料2-1 ベンチマークドーズ法における用量反応モデリング及び結果の評価における具体的な手順等について(素案)

資料2-2 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) 新旧対照表(案)

参考資料1 食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針[動

物試験で得られた用量反応データへの適用] (2019年10月食品安全委員会決定)

参考資料 2 新たな時代に対応した評価技術の検討～BMD法の更なる活用に向けて～(2018年7月食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ)

参考資料 3 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 4 BMDMA操作マニュアル

参考資料 5 BMDS ver.3.2 User guide

参考資料 6 PROAST Manual Menu version

参考資料 7 User Manual and Technical Guidance for the BBMD

参考資料 8 Minutes of the 7th meeting of the cross-cutting working group on benchmark dose

6. 議事内容

○爲廣課長補佐 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第23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、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、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。また、対面での参加が可能な専門委員及び専門参考人には、対面にて御出席を頂いております。

なお、新型コロナウイルス感染症の蔓延防止のため、本会議は傍聴者を入れず開催することとし、本会議の様子につきましては、ウェブ会議システムの映像をYouTubeによりライブ配信しております。議事録につきましては、後日ホームページに掲載いたします。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。

それでは、以後の進行は川村座長にお願いいたしたいと思っております。

○川村座長 それでは、お手元の議事次第を御覧ください。

本日は7名の専門委員の方々が御出席でございます。また、専門参考人として、祖父江専門参考人、広瀬専門参考人に御出席いただいております。また、食品安全委員会からは4名の委員が御出席でございますので、よろしくお願い申し上げます。

それでは、議事に入る前に、事務局から連絡事項があるそうですので、よろしくお願い申し上げます。

○爲廣課長補佐 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うお願いいたします。

2つ目、御発言いただく際は赤い挙手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、マイクをオフとしてください。また、議事中、議事事項に関する意思確認を頂くことがございます。その場合、同意する場合は手で大きな丸を作ってください、青い同意カードをカメラに向けて頂ければと思います。

3つ目、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、事務局までお電話いただきますようお願いいたします。

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。

○川村座長 ありがとうございます。それでは、引き続いて、事務局より資料確認をお願いいたします。

○爲廣課長補佐 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「評価技術企画ワーキンググループの今期の進め方について」。

資料2-1「ベンチマークドーズ法における用量反応モデリング及び結果の評価における具体的な手順等について（素案）」。

資料2-2「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）新旧対照表（案）」の3点と、参考資料1～8までの8点、机上配付資料1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。

○川村座長 よろしいでしょうか。では、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を行ってください。

○爲廣課長補佐 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御報告いたします。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいております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の先生方はいらっしゃいませんでした。

○川村座長 先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、議事に移ります。まず1つ目の議題ですけれども、「評価技術企画ワーキンググループの今期の進め方」についてということで、事務局から御説明ください。

○今木評価専門官 御説明いたします。資料1をお手元に御用意ください。先生方には昨日、先生方から事前に頂きましたコメント等を加筆したものをメールでお送りしておりますので、そちらを御用意いただければと存じます。

それでは、御説明いたします。スライドの2ページ目でございますが、「当WGの今期（令和5年9月まで）の審議事項（案）」として、大きく2つ挙げさせていただいております。

1点目といたしまして、BMD法について、最新の科学的知見、国際動向等を踏まえて、令和4年3月までにBMD指針を補完する手引の作成を、令和5年3月までにベイズ推定を活用したBMD法についてのBMD指針の改訂を行うこととしております。

2点目といたしまして、疫学研究データに対するBMD法の活用について、令和5年9月までに各検討事項について指針の骨子案となる考え方を取りまとめる。その後、令和5年度中を目途に指針として取りまとめることとしております。

具体的な内容につきましては、次のページ以降で御説明いたしますが、その前に背景について御説明いたします。BMD指針につきましては、本ワーキンググループで御議論いただきまして、令和元年10年に取りまとめたものでございますが、BMD法につきましては、現在進展の著しい分野でございまして、昨年には、EHC240 Chapter5、こちらは本日の参考資料3としてお配りしておりますが、改訂されております。

この中で大きく2つ、モデル平均化の推奨とベイズ推定を用いた用量反応モデリングについて、より好ましい手法であるという記載がされているところでございます。このことを受けまして、EFSAのCross-cutting WG Benchmark Doseにおきましても、EHC240との整合を図るという検討の一つといたしまして、ベイズ推定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。

こちらの詳細につきましては、参考資料8といたしまして、当該ワーキンググループのminutesをお配りしておりますので、こちらを御確認いただければと存じます。食品安全委員会におきましても、令和2年度から令和3年度、食品健康影響評価技術研究、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を検討と国際動向の研究ということで、西浦専門委員が中心となって行っているところでございます。

また、広瀬専門参考人、西浦専門委員を中心に実施いただきました、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、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番目に良いものまでの3つの数理モデルを用いて行うことを、以下、MA-3と言いますが、推奨する論文が公表されております。

こちらの論文につきましては、机上配付資料として、お配りしております。MA-3につきましては、具体的な計算を行うためのソフトウェア、以下、BMDMAと言いますが、こちらが令和元年度～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」により開発されたところでございます。こういった国際動向や最新の知見を踏まえまして、手引の策定やBMD指針の改訂を進める必要があるというふうに考えているところでございます。

前置きが長くなりましたが、3枚目のスライドを御覧ください。まず前回から御審議を頂いております「BMD指針の補完する手引きについて」でございます。先ほど御説明したことの繰り返しとなりますが、手引を令和3年度中に取りまとめることとしております。また、関連するBMD指針の記載の変更を検討し、改訂案を取りまとめることとしております。スライド下部にスケジュールを記載しております。前回10月のワーキンググループで論点整理を頂きましたので、本日のワーキンググループで素案の審議を頂き、本年度中に手引の作成及びBMD指針の改訂案を取りまとめることとしたいと考えております。

4枚目のスライドでございますが、手引の策定に当たっての主な検討事項をまとめております。前回のワーキンググループで御議論いただいた内容となっておりますが、モデル平均化の推奨、AIC値等の指標が最良のものから3番目に良いものまでの3つの数理モデルを用いてモデル平均化を行うことについて、用量反応モデリング結果の安定性の評価、最後に、注意が必要な用量反応曲線の形状でございます。

1枚めくっていただきまして、5枚目のスライドが「ベイズ推定を活用したBMD法について」でございます。現在のBMD指針の策定時には、BMD法にベイズ推定を使用するという考え方がまだ進んでおりませんでしたので、頻度論に基づくBMD法を想定して作成されております。このため、現在実施中の研究事業の成果を踏まえて、BMD指針を改訂し、ベイズ推定を活用したBMD法について追記するか整理するとしております。また、その後、BMD指針の改訂について審議し、令和4年度中にBMD指針の改訂を行うとしております。

スケジュール（案）につきまして、ワーキングの日程につきましては仮置きでございますが、来年度の第一四半期に研究成果の御発表を頂き、その後、6枚目のスライドに主な検討事項（案）として、3つ挙げさせていただきましたが、順次議論することを予定しております。

次が7枚目のスライドでございますが、「疫学研究データに対するBMD法の活用について」でございます。こちらにつきましては、疫学研究データに対してBMD法を適用する際の考え方や手順を整理し、令和5年9月までに各検討事項について、こちらについては次のスライドに案として挙げておりますが、骨子案となる考え方を取りまとめる。その後、令和5年度中に指針として取りまとめるとしております。

主な検討事項（案）として、次のページに大きく3つを挙げております。①が評価に使用することが妥当な疫学研究データの考え方に関連する内容で、疫学研究データの収集・選択の考え方、ばく露、エンドポイント等を挙げております。②といたしまして、そのうちBMD法に適しているものの選定の考え方に関連する内容といたしまして、ばく露範囲、用量反応関係の有無等。③がBMD法を適用に当たって動物試験データと異なる点としまして、BMRの設定等を挙げているところでございます。

このうち、①の評価に用いることが妥当な疫学研究データにつきましては、前のページの下側に記載がございますが、令和3年度～令和4年度食品健康影響評価技術研究「食品中の汚染物質のリスク評価手法に関する研究」の研究成果も活用したいと考えておりまして、このためスケジュール（案）としましては、順番を入れ替えまして、③、②、①の順でそれぞれ複数回の議論を予定しております。

最後9枚目のスライドでございますが、事前に先生方から頂きましたコメントをまとめております。赤堀専門委員からは、ベイズ推定の活用について、盛り込むか否かは今後の議論かと思っておりますが、もし盛り込むとなった場合、評価手法の複雑さが増します。メリットがある一方、分かりにくくなる側面もあるので、できるだけ分かりやすい表現にすることが重要と思えます。また、メリットを明確にすることも必要と思えますというコメントを頂いております。

また、西浦専門委員からは、ベイズと疫学それぞれの検討事項は主なところは拾えていると思えます。また、ベイズの推奨については、Philosophical な部分もあって、それを科学的に推奨するのかどうかは、ちょっと慎重になるべきではないかと思えますというコメントを頂いているところでございます。

御説明は以上でございます。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。ただいま事務局から説明がありました今後の方針ですけれども、3つの観点ですね。1つは、現在ある指針を補完するための手引を入れる。主に西浦先生が研究班で開発されてこられた MA-3、モデルの平均化を書き込むということを中心にした手引の作成ということになります。

2番目が、ベイズ推定を活用した BMD 法についてということなのですが、このベイズについてはひょっとすると、言葉は皆さんも知っているのだけれども、その中身については理解の程度とか使える場面とか、いろいろ思いがそろっていない可能性もあるので、まず基本的には EFSA で取り込んだ経緯とか、あるいはどう使われているかという現状、そもそものベイズのものの考え方、それから応用例など、多面的に検討して、西浦先生の御発言で Philosophical と書いてあるけれども、確かにそうだと思うのです。ですので、完全に取って代わるとは思っていないのですけれども、そういった考え方をどの場面で、どういうふうに使っていくのかということも含めて、在りようを考える。避けて通らない、きちんと真正面から向き合うということで臨みたいと考えております。

最後が、疫学研究に対する BMD の活用ということなのですが、これは BMD だからという以前に、疫学研究データという難しいものを処理しなければいけないので、ある意味、二重の苦しきがあるのですが、ここも我々としては、きちんと向き合う必要があります。私は個人的にも今、別の調査会で疫学研究データを使っているときに、これは BMD に使おうとしたらどういう留意点が要るかなというふうに思いながら文献を精査しているところなのですが、疫学研究データに BMD 法を使うとなると、乗り越えなければいけないハードル

がいっぱいあって、それに対して、どのような解決法を提示していくのかということ整理してまとめていくようなことになろうかと思います。

こういった3段階のことを当面このワーキンググループを進めていくことになりましたが、今の事務局の御説明あるいは配られている資料について、何か御質問とか御意見はございますでしょうか。よろしいですかね。議論のメニューみたいなもので、まだ実態に入っていないので質問のしようがないのかもしれませんが、いつでも質問であるとか意見であるとか、あるいはその審議の進め方自体についても御意見を伺いますので、遠慮なく御発言いただければと思います。

では、祖父江先生、お願いいたします。

○祖父江専門参考人 8ページの疫学研究データに関するというところでもいいですか。これで網羅されているような気もしますが、視点として、この間の議論であったのは、疫学研究でこういうドーズのことを考えていく前段階として、やはり因果関係判断というのをどう位置づけるかというのがあって、それを前提に何かPODのようなことを考えるのか、それは置いておいても基準になる値を算出するというようなことをするのか。その位置づけを考えるというようなことは、一つの項目になるような気がするのですけれども、どうでしょうか。

○川村座長 祖父江先生がおっしゃることは、すごくごもつともで、私ももう既に考えておまして、一つの提案は持っておりますけれども、今ここで発言してしまつて方向づけをするのではなくて、これから議論に入るときに、今、祖父江先生が提示された問題は、本当に根本に関わる問題ですので、そのところを皆さんがちゃんと議論をして、一つの筋道を立てていきたいと思つています。動物実験と疫学研究の役割というか、立ち位置というか、そういうことも含めて疫学研究に混入する、背景にある様々な因果論、因果の推定の難しさのところをどう取り扱うかというところは、間違つたレギュレーションをしてはいけないので、きちんと突き詰めて議論をすべきであると考えております。ということでよろしいでしょうか。

○祖父江専門参考人 ありがとうございます。

○川村座長 この件も含めまして、委員の先生方、参考人の先生方、何か御意見はありますか。小坂先生、お願いします。

○小坂専門委員 小坂でございます。非常に大事な視点だと思うのですが、私のほうからは、ここの今回の案にどこまで入れるかというときに、どの程度の頻度の改訂を考えているのかということも結構大きくあれかなと思つていて、最近COVIDなどのガイドラインだと、リビングガイドラインみたいな形で、適宜リアルタイムで変えていくみたいなガイドラインというのも出たりしているのですよね。ですから、これを一旦作つたら、しばらくはもう大変だから変えないよというのであれば、ある程度盛り込んでおいたほうがいいし、それがしょっちゅう行われるのであれば、今回はここまでにしておこうみたいな判断があるのかなと思つて聞いていました。以上です。

○川村座長 ありがとうございます。これはここだけの話ではないとは思うのですけれども、このワーキングだけの話ではないのですけれども、食品安全委員会の親委員会の先生は、いつもスタンディングのメンバーになっているのでダイナミックに動けるかもしれませんが、実際に詳細を審議する専門調査会等は、やはり常時詰めているわけではないので、どこまで臨時に対応できるかという難しさがあると思うのですね。私の経験した中では、例えば3.11の東北の震災があったときに、放射線に関して超特急で議論をして、事務局の人もダウンした人が出たり、私もふらふらになってやりましたけれども、あのときで3～4か月で答えを出したと思います。

なかなか一つのことを突き詰めるというのは大変で、既にある資料を基にするのだけでも、それでも大変ですので、やはり現実的にできることというのは、リアルタイムに右に行ったり左に行ったりはなかなか難しいし、そもそも国としてのレギュレーションの話なので、あまり右往左往感が出ると安定性を欠く気がしますから、やはり慎重に審議をして、当面はこれで行けるという目算は当然のことながら必要であろうと思います。

ただし、内容が古くなって時代遅れとなったまま放置するというのは良くないので、例えば消費者目線であるとかメーカー目線でも見て、それで、これはおかしいのではないとか、最近新しいデータが次々に出ているのに何もしないのかということがないようには、監視はしていかないといけない。これも委員の責務の一つではあると思いますし、皆さんがお気づきの点はちゃんと意見を言って、後れを取ることがないようにすべきであるというのが私の見解ですけれども、これは親委員会の先生に聞くべきですので、山本先生からコメントを頂いたほうがいいかもしれません。

○山本委員長 7月から委員長をやっている山本でございますけれども、なかなか難しい問題です。通常はよく見直しのところに書いてあるのは、必要がある場合にに応じてという感覚なのですけれども、それがどのくらいのスパンになるかというのは、なかなか分野によって決めにくい部分もありますよね。ですから、ある程度は柔軟に動けるようには考えていますけれども、きっちり議論すべきところは議論していただいて、この時点でまとめられることを全部取り込んでいただけるような議論が必要かなとは思っていますので、川村先生の采配にお願いしたいと思っておりますけれども、いいものを作り上げたいと思っておりますので、我々もどんどん参加して考えていきたいと思っております。答えになっていませんけれども、ある程度は時期に応じてということは、考えてやっていかなければいけないとは思っております。

○川村座長 ありがとうございます。我々は方法論の開発なので、各専門調査会が困ってしまわないようにすることが非常に大事で、我々にとっては消費者ということになりますので、そこでの審議が、方法論が確立されていないので止まってしまうということがないようにしないといけないので、そういう意味では、ステークホルダーとして各調査会が存在することにもなりますし、ないと思うけれども、国会とか、そういうところで問題になって慌てることがないようにしないといけないので、やはり厳しい目で見つつ、

現実にやれる範囲になるのは仕方がないので、気づいたところは早めに意見を集約しておく。常時考えてはおくということは必要なので、事務局の方にも負担はかけますが、アンテナだけはきちんと広げておいていただきたいと思います。

小坂先生、そんな感じでいかがでしょうか。

○小坂専門委員 どうもありがとうございます。了解しました。

○川村座長 ありがとうございます。それでは、そのほか、この段取りにつきまして、何か御質問とか御意見がございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、本ワーキンググループでは、この計画に沿って今期の審議を進めてまいりたいと思いますので、御協力のほどよろしくお願いいたします。ありがとうございます。

それでは、次の議題に移ります。前回 10 月 11 日の第 22 回ワーキンググループで論点を整理しました BMD 指針を補完する手引について、先生方の御意見も踏まえて事務局に素案を作成してもらいました。本日は、この素案について審議を行いますので、事務局からまず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 2-1 を御覧ください。こちらも先生方には昨日メールで修正した資料をお送りしておりますので、こちらを御用意ください。これまで便宜上、手引ということで説明をしておりましたが、題名につきましては、「ベンチマークドーズ法における用量反応モデリング及び結果の評価における具体的な手順等について」としております。

その下、目次がございまして、1 枚めくっていただきまして、「1. はじめに」としまして、本文書は、食品健康影響評価において、ベンチマークドーズ法の活用を円滑に進めるため、BMD 指針に定める手順等のうち、用量反応モデリングと結果の評価について、具体的な手順等を定めたものであり、なお、本文書は現時点における科学的知見に基づくものであり、BMD 法に関する国際的な動向や国内外の科学的知見、食品健康影響評価における活用実績等を勘案し、必要に応じて見直すこととする。また、特に記載がない限り、用語の定義は BMD 指針によるものとするとしております。

次に「2. 用量反応モデリング及び結果の評価」について、(1)～(4)まで記載をしております。

まず「(1) BMD 等の算出を行うソフトウェア」について、各ソフトウェア及びオンラインツールの選択に当たっての参考として、現時点での各ソフトウェアの特徴等を別紙のとおり整理した。なお、ソフトウェアのバージョン等によって内容が変わる可能性があるため、各ソフトウェアを使用する際には、各ソフトウェアのヘルプまたはホームページで最新の情報を確認することとしております。

この部分につきましては、竹内専門委員から事前に御意見を頂きまして、19 行目～20 行目のところを修正しております。

各ソフトウェアの情報につきましては、3 ページから比較表を載せております。左から順に西浦専門委員に御開発いただきました BMDMA、米国 EPA の BMDS、オランダ RIVM の

PROAST の menu version と web version、EFSA の EFSA platform、米国インディアナ大学の Bayesian BMD となっておりまして、それぞれにつきまして解析可能なデータセット、ベイズ推定を用いた用量反応モデリングが可能かどうか、収載されている数理モデルの一覧、ハイブリッド法の選択が可能かどうか、それからモデル平均化について情報をまとめております。

ページを戻っていただきまして、広瀬専門参考人から事前のコメントをお寄せいただいております。NIEHS が開発中の新しいソフトウェア、ToxicR について、今月の SRA のワークショップで御紹介があったので情報を共有しますということでコメントを頂いております。こちらにつきましては後ほど、広瀬専門参考人に補足で御説明いただければと思います。

次に「(2) モデル平均化」でございますが、前回の議論も踏まえまして、一定の数理モデルを当てはめることによる不確実性を避けるため、専門家判断において、「発現機序の本質を捉えた」数理モデルがある場合を除き、モデル平均化の結果を優先する。なお、モデル平均化は、原則としてパラメータの値を制限する Restriction を行っていないモデルのみを用いて行うとしております。

また、先ほど御説明いたしました MA-3 についてですが、次の 29 行目から、また、二値データについては、用量反応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 番目に良いものまでの 3 つの数理モデルを用いるモデル平均化が、全ての数理モデルを用いたモデル平均化よりも妥当性と信頼性が安定しているという報告があるという記載をさせていただいております。

こちらにつきましても、竹内専門委員から事前に御意見を頂いております。前のページ、24 行目～25 行目にかけて「専門家判断において」を加筆しております。

次が、その下の「(3) 用量反応モデリング結果の安定性の評価」でございます。こちらにつきましても前回の御議論を踏まえまして、データセットごとに複数回計算を行い、専門家の関与の下で、BMD 等の算出結果の安定性を確認する。なお、ブートストラップ法の反復回数を増やすことで、より安定した結果が得られることがあるというふうにしております。

この点につきましては、松本専門委員から事前に、ソフトウェアによって安定性の確認が不要な場合と必要な場合があるのではないかと。「解析結果の値に振れが生じるソフトウェアを用いる場合は」等の条件を示すような文言を入れてはどうかということと、BMDMA を使うときの安定性評価については、まず全エンドポイントに対して 1 回計算を行い、キーとなり得る複数のエンドポイントに対しては安定性を確認すること、というような書きぶりが望ましいということで御意見を頂いております。

次のページで事務局からは、BMD 指針においては、データの種類や数によってはエンドポイントを絞ってから解析することも可能としております、ということで記載をさせていただいております。

また、「(4) 注意を要する用量反応曲線の形状」ということで、「①最小用量以上の全ての用量において最大の反応を示す場合」と「②線形の反応量が変化する場合等」を例示的に挙げております。まず①につきましては、このような場合には用量反応曲線の形状に関する情報が限られるため、BMD の信頼区間の幅が大きく算出される、または BMD 及び BMDL が最小用量と比べて著しく低用量側に算出されることがある。

②につきましては、BMD 等の算出に使用される数理モデルは、一般的に S 字状の単調増加を表すものが多い。このため、このような場合には、BMD 法を適用する是非について専門家の下での判断が必要であるとしております。

こちらにつきましては、赤堀専門委員から、例えば 3 用量の試験で 0、0、50 のように高用量のみ応答するケースは、研究事業で検討され、問題なかったとの認識で良かったでしょうということと、松本専門委員から、上に凸（最高用量で下がる曲線）のときも著しく低い値が得られたことがありますということでコメントを頂いております。

最後に「3. 結果の文書化」としまして、BMD 指針に掲げる情報に加えて、以下の①、②の情報を含む形で文書化し、審議で利用するとしております。

御説明は以上となります。よろしくお願いたします。

○川村座長 ありがとうございます。ただいまの事務局から説明がありました内容について審議を行いたいと思います。事前に先生方から頂いた御意見も中に書き込まれておりますけれども、コメントを頂いた先生から補足等がありますでしょうか。あるいは補足なくて、それに対する賛成、反対も含めまして、ほかの委員から御意見も承りたいと思いますが、いかがでしょうか。

では、広瀬先生、お願いたします。

○広瀬専門参考人 広瀬です。先ほど少し事務局から紹介がありましたが、この分野は進むのが早いという話が冒頭にもありましたけれども、Society for Risk Analysis というアメリカのリスクアナリシス学会なのですが、毎年この学会では BMDS というベンチマークドーズに関するワーキンググループを開いていまして、その中で今回新しい ToxicR というソフトウェアというか、R ベースのソフトウェアパッケージを今、開発しているという話で、実際にまだそのパッケージは、公開はされていないのですけれども、受講者には事前に配られて、プログラムをちょっと使えるというようなことを行いました。その中でベンチマークドーズでは、EPA の BMDS、米国では BMDS が有名ですけれども、そこで使われる計算も含めて、今、BMDS ではできない連続値の平均化モデルとか、ベイズを使ったモデル、そういったものまでできるプログラムがほぼ開発し終わっているのかな、という状況であるという情報というか、そういうのが開発されているということなので、近いうちには、アメリカのほうでも使うようになってくるのかなという。現在のところは、細かいところまでは分からないですけれども、最新の状況ということで補足説明をしたいと思えます。

○川村座長 ありがとうございます。今、御指摘のあった新しいソフトウェアが出て、アメリカで一部の人は使用経験があるけれども、一般に公開されていないので評価ができないというところがあります。民間のリソースを使うということもあって、なかなか難しいところがあって、できるだけクイックに対応すべきなのだけれども、何か直接には手に入らないというところもありますので、公開されてから、できるだけ早く確認するというところがいかにできないのですけれども、広瀬先生、こういった市場に出回るものを利用するときの対応の仕方、何か御注意とか御意見はございますでしょうか。

○広瀬専門参考人 新しいものが出たときにどうするかというのは、やはり実際に使ってみて実績とか、あるいはいろいろな評価機関で使われてからというのがまず必要なので、やみくもに新しいからすぐに使うというのは、確かに避けたほうがいいと思います。ただ、今ここで紹介した新しいソフトというのは、アメリカの NTP/NIEHS の機関というかプログラムでファンディングしているので、政府がファンディングして今、開発させていますので、商用ではないです。公開は、そこでのワークショップの話では、来年の早いうちに R の CRAN というプラットフォームですかね。そこで公開する予定だそうなので、もうしばらくすると一般に使えるようになると思います。

○川村座長 ありがとうございます。政府が関与しているのであれば、何か国としての動きがあるかもしれないですけれども、しかし、遠からず利用できるようなになれば、別に無理せずに取り入れて使い心地などを確認するというところもあるかもしれません。我々としては、これは国としての措置といいますか、政策を決めることになるので、やはり慎重さというのは大事でしょうし、実際に検証して十分な妥当性があれば取り組むということで、必要な手続はきちんと取らないといけないと思いますので、その手続はきちんと踏む。ただ、新しいものに関しては、諸外国の国際機関などが先行する場合もよくあるので、そういうところの情報は必ずキャッチするというところは必要だろうと思います。

何かこの辺りで事務局として腹案というか、心づもりはおありでしょうか。

○今木評価専門官 事務局でございます。公開されましたら、速やかに確認をさせていただこうというふうに考えているところでございます。

○川村座長 西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 この ToxicR というのは、広瀬先生からもお話を頂いて、僕も見ましたので、班研究が今ベイズ推定に関しては進んでいるので、その中で、みんなで検討して、また報告できればと思っています。大事なことは、いい機会なので、ここでお話しできればと思うのですけれども、BMDS というアメリカが作っている政府のソフトウェアに付加する形で、これはリリースされるので、多分スタンダードになる可能性が高いと思っていますし、その BMD 法の最も経験がある研究者たちがコーディングしているので、相当信頼をしていますが、使ってみたので、ソースコードをちょっと見たのですけれども、先にちょっとだけハードルを上げておかないといけないのですけれども、これは今、平均化を議論している話のときもそうですし、ベイズ推定もそうなのですけれども、これらがこういうリ

スク評価の技術の俎上に上がっているということから想像できると思うのですが、計算環境が良くなっているから、こういうことが使えるようになっています。

だから、今までコンピュータですぐに計算できなかったものが、コードだけを書くと、さくさくと計算できる。単に一つの数式とか一つのエクセル計算で終わらないようなものが要求されているので、こういうのが出てきているのですけれども、この ToxicR などが恐らく事務局も使わないといけない日が来るのですけれども、ちょっと勇気が必要なものです。

今まで、GUI と言って、ソフトウェアを走らすと数字だけ入れてマウスをクリックすれば良かったものが、ちょっとコードを見る、プログラミングの言語を知る必要が出てきます。それは書いたり読んだり、少なくとも走らせたときにマルコフ連鎖モンテカルロという、そのベイズ推定で計算統計をやったときのチェーンを自分で確認する必要が出てきそうですので、今こうやって平均化の話をするとか、ベイズ推定をするというのは、技術論的にスタンダードに追い付くために必要なことなのですけれども、一定の覚悟を要するものであるというのを一度認識した上で前に進まないといけません。

去年ソフトウェアを作って、事務局とソフトウェアのインストールで何回かトラブルがあって、ソフトウェアのパスの通し方が大変だったとか、幾つか困ったときがあるのですけれども、今後も恐らくそれが生じ得ることになるのですけれども、だから、それも頑張る。そこは抜けていかないといけないということと、あとは赤堀委員が言っていたこと、そのものです。説明を頑張ると。分かりやすくしないと、みんながロストになってしまうので、計算環境が良くなった分、何が良くなって優れているのかということも含めて、まとめていく必要があるので、一定の覚悟を要する段階を今、結構短い時間で通っていったということは認識しておかないといけません。以上です。

○川村座長 ありがとうございます。最新の情報ですね。どんどん評価が進んでいって、もう使い心地も分かりかけているということで大いに期待をしている反面、複雑化しているので、使う側にはそれなりの覚悟が要ということになります。そうすると今のような事務局が自分たちでやるスタイルでいいのかどうか。いわゆるオペレータとして、オペレーションをどうするかというようなことも考えないといけないかもしれませんね。

だから、委員会としては、むしろフィロソフィーと根本的な使い方の道筋を付けることが一番大事ですけれども、実際にその機械を走らせるというようなところは、SAS とかはスクリプトを書かないといけないし、エクセルでもマクロは書かないといけないので、そのぐらいの感覚なのか、そんな簡単ではないのでしっかりと作り込みをしないといけないのかはちょっと分からないですけれども、いずれにしても、そういう操作が必要になってくる可能性があるとする、今のように何でも事務局が、というわけには行かないかもしれませんね。その辺の体制についても委員会として御検討いただくことが必要かもしれません。

○川西委員 どうもありがとうございます。こういうことの開発のタイミングとか、そのときのトレンドとか、そういうことを考えて、今、西浦先生がおっしゃったような、ちょっとタフなことがあるというのは、私は専門的な内容が分からないので、見通しとしては、それを超えてみると、意外と自動化みたいな形が、やっていくということなのか。それとも、もうしばらくは力技が必要なのか。やはりそういう人をきちんと準備して数理科学なり、プログラミングなどに強い人をきちんと準備、これからはそういう時代だということなのか。見通しとしては、どんな感じなのでしょうかね。

○西浦専門委員 私たちが、例えば疫学者として入門した当初は、マルコフ連鎖モンテカルロというのが自分で実装できる人というのは、多分5%もいなかったと思うのです。入門してくるときも、そういうのを勉強する機会はなかったですけれども、恐らく澤田先生とかもそうでしょうけれども、知らない間にルーチンに入り込んできています。だから、できないと仕方がないから、みんなが勉強するという形で技術者はやっていかないといけなくて、何とか追いついてきたというのが、このベイズ推定の今の私たちの現状で、これを例えばリスク評価で実際に使って実装するということには、恐らくデータサイエンティストで、それを専門にしている人が1人必要になると思います。今の時点では、何らかの化学物質の毒性評価をするときに、まだBMD法自体が頻用されている状態ではありませんよね。これが仮にルーチンで使いますということであったり、そのときにベイズ推定が必ず出てくるというときには、1回データサイエンスをちゃんと通ってきた人でないと、ちょっと太刀打ちするのが難しい。そのような感覚です。

○川西委員 ありがとうございます。

○川村座長 ありがとうございます。新しいものをキャッチアップといいますか、フォローしていこうと思うと、それなりの理解者、操作者が要るので、食品安全委員会としても、そういった技術の開発に遅れないというか、迅速に対応できるような体制というの、お考えいただく必要があるのかもしれませんが。必要のような気がします。日進月歩の領域に踏み込むとそういうことが起きて、これは(Q) SARでも同じですし、こういった最新技術、本当に日進月歩の技術を取り込むということは、それを理解するということと使いこなせるということと表裏一体になりますので、それについても御検討いただくことは必要だと思います。

ということで、そのバージョンアップというか、改訂の頻度も、そういうことになると、時々新しいソフトウェアの評価を入れたものを付け加えたり、古いものを削除したりということも起きるかもしれません。いずれにしても、それは避けて通れないことなので、やれる体制を築きながら、しかし、この委員会及び専門調査会というかワーキングとしては、その方法論自体の評価をきちんとして、でんとしたものを示して、ユーザーの方々が困らないような道筋を付けるというミッションは変わらないと思います。

そのほかに御意見はございますでしょうか。今、ソフトウェアについてが中心でしたがけれども、次いで関連して、モデル平均化のところですね。これについては、かなり重要なポイントなのですが、いかがでしょうか。お願いします。

○西浦専門委員 この(2)の1ページと2ページ目のちょうど間に相当するところのセンテンスなのですが、*「『発現機序の本質を捉えた』数理モデルがある場合を除き、モデル平均化の結果を優先する」*なのですが、間のプロセスが一つ抜けているのですが、補完する話の書類なので、以前のマニュアルに多分書いてあるかもしれないのですが、発現機序の本質を捉えた数理モデルがある場合を除いて、まずやらないといけないことなのですが、考え得る少数パラメータのモデル候補を全て適合し、その上でモデル平均化の結果を優先する。どこかのモデルに限定せずに、全て候補になり得るモデルをまず適合してくださいという話を書いておかないといけないかと思います。だから、考え得る少数パラメータのモデル候補を複数適合し、その上で、そういうのが間に入っているといいのかなと思います。

○川村座長 ありがとうございます。複数というより全てですかね。いきなりぼんと平均化に飛ぶのではなくて、やはり考え得る少数のパラメータをきちんと吟味した上で、その上で平均化に結果的に進むという、そういうようなニュアンスでよろしいですかね。この書きぶりは事務局のほうで文章自体は整理していただきますが、ここはプロセスを、段階を踏んでいくということをつかえるように書いていただきたいと思います。どうぞ。

○川西委員 私が分からないということで質問をさせていただくのは、「専門家判断において」というのが入ったわけなのですが、その「専門家判断において」というのは、発現機序の本質を捉えた数理モデルがあると専門家が判断できる場合を除き、なのか、それとも、その後の今、西浦先生がおっしゃった文章がさらに間に入って、その後のところは「専門家判断において」なのでしょいかね。これは全体が専門家判断なのですか。

○川村座長 そうだと私は思いますけれども、西浦先生はいかがですか。

○西浦専門委員 モデルのセレクションのプロセスが専門家判断になる場合というのが、極めてまれですが、あるということだと思うのです。多段階発がんがとてはまる場合はマルチヒットモデルを使うとか、バクテリアの潜伏期間に相当するようなものでドーズレスポンスがきれいなものの毒性評価になるのだったら、ログノーマルを必ず使おうとか、いくつかの事例があるのですが、そういう場合を除きというニュアンスなので、全部をフィットした後というわけでは、その場合はないですね。最初からもうリストしてフィットするということになるかと思いますが、この順番でいいのかなと思います。

○川村座長 随所に専門家判断というのが盛り込まれますが、結局自動的に流れてしまって、理屈がよく分からないということがないようにしないといけないですし、ソフトウェアは責任を取りませんので、やはり使っているユーザーがきちんと納得して、これを使うということに関して責任は取らないといけないので、一つ一つ専門家判断が結構入ると思います。随所にこの専門家判断に基づきという文言が出てきておまして、これだけ方法

論の議論をしているのだけれども、必ずしもざっと流れていくわけではなくて、随所に立ち止まって考えないといけないところがあります。

そこが国の施策であり、責任問題と裏表だし、科学が全て説明を埋めているわけでは決していないということはよく御存じのとおりなので、結局補完したり、敷衍といいますか、外挿したりというようなことも必要になりますので、随所に専門家判断が実際に入ると思っています。ですので、ここも発現機序の本質かどうかということも専門家判断になるし、最終的にどのモデルが合理性があつて、これはもう論外かという判断も、やはり専門家がすることになるのではないかと思います。

ただ、一人に任せるのではなくて、こういう組織で、みんなで議論をして、その議論の過程を公開する。公開できないこともあるかもしれないけれども、できるだけ公のものとして、その議論をすることを通して、この組織が責任を負うということができるよう、という理解でおりますので、文言としては専門家判断だけれども、誰か特定の人の意見ということではなくて、専門家集団であるこのワーキングなりが判断する、あるいは専門調査会が判断するというこの意味になるだろうと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございました。そのほかに御意見とかはございますでしょうか。

それでは、次が「用量反応モデリング結果の安定性の評価」というところですが、これについてもいかがでしょうか。御意見はございませんでしょうか。特に松本専門委員からの御指摘の全エンドポイントに対して1回計算を行い、キーとなり得る複数のエンドポイントに対しては安定性を確認するというようなことを書くほうが良いということですが、これについて御意見はございますでしょうか。松本先生、何か補足の説明はございますか。

○松本専門委員 松本です。特に補足というほどのことはないのですが、この文言を読んだときに普通に考えると、やはり全てに対して安定性を確認したいと思うように感じたので、それを実際にやろうと思うと、BMDSとか安定性の確認が必要のないソフトと比較をしたときに、ちょっと負担が大きいなという感覚があったので、こういったコメントをさせていただきました。以上です。

○川村座長 ありがとうございます。事務局思いの御発言かもしれないですが、確かに実際の手続として、片っ端からやるということではなくて、やはり必要なものをきちんとやるということが大事なので、こういったニュアンスを盛り込むということは、悪いことではないというふうには思います。御意見はいかがでしょうか。では、事務局、お願いします。

○今木評価専門官 事務局でございます。事務局からのコメントといたしましては、次のページ、3ページに続きで記載をしておりますが、既に現在ございます指針の中で、データの種類や数にエンドポイントを絞ってから解析することも可能というふうに記載をさせていただいておりますので、それと重複した記載はあまり必要ないのではないかなと考えているところでございます。

松本専門委員からもう一つコメントを事前に頂いておまして、今の安定性の評価の一つ上のところでございますけれども、安定性の確認が不要な場合と必要な場合があるのではないかというコメントを頂いておりますので、こちらについても、この場で御議論を頂ければと考えております。よろしくお願いいたします。

○川村座長 松本先生、これは具体的に何を指しているかと理解したらよろしいでしょうか。

○松本専門委員 松本です。これを読んだときに、最初に（１）のところで BMD 等の算出を行うソフトウェアということで、複数から選択して自分の好きなソフトを使っていいというように読めたのですが、（３）のところに来たときに、データセットごとに安定性を必ず確認しなければいけないようなソフトだけについて言及しているように感じたので、選択したソフトによっては、特に安定性を確認する必要がないと思ったので、こういう場合分けのような文言を入れてはどうかと思ってのコメントとなっております。以上です。

○川村座長 ありがとうございます。やはりここもそうなると、もともと安定性が良くないものを使う場合には確認作業が必要で、これはいいでしょう、必要ないでしょうというものについてはしなくていいという、その辺もエキスパートジャッジになるかもしれない。だから、必要な場合にはどうか、そんなニュアンスで書いていただければと思います。実際に使ってみないと、ソフトだけで決まるのか、その元データにも依存するのかにもよりますので、その機械を動かすときの手応えにもよるのかなと。その辺りはどうでしょう。西浦先生、サポートを頂けないでしょうか。

○西浦専門委員 以前、研究班としてコードさせていただいた BMDMA というのは、線形に近いような用量反応曲線のときなどが特にそうなのですが、BMDL の値が実を言うと、あまり安定しない事例があったということなのです。それは前の会議のときでもお話をしましたけれども、ソフトウェアによって収束条件のコードを数値計算の段階で設定している場合があるということなので、ここから先というのは数値計算の詳細に入り込む話になるので、なかなか困難な話です。データによって安定性が優れているものとそうでもないもの、いわゆる信頼性と言われるものが異なるというのが実際に、データの形状によって得意なソフトウェアとそうでないものがあるということも、僕たちが探索的に見ていてやっと分かってきました。なので、とりあえず今の時点での解決手段としては、川村先生のおっしゃるとおりで、これはユニバーサルにどれをどうするというのは、なかなか言うのが難しそうに見えますので、必要な折には、というのを上手に差し込むということになると思っております。

○川村座長 ありがとうございます。やはりデータを扱った人は皆さんが経験していると思いますけれども、結構ちょっとした操作、変数の出し入れでもものすごく動くものが結構あるので、そのソフトウェアの問題でもあるし、ソフトウェアがデータをどう取り扱うという問題もあるし、データそのものによってもかなり動くので、その辺りは一律に書き切れないような気もするのです。先ほど西浦先生が言われたように、かなり技術的な問題に踏み込んでいくので、したがって、ここでは必要な場合にはなのだけれども、データの振

れが予測されるような場合とか、そういう片鱗が出ているような場合には、きちんと評価を何回もやるとか、そういうような書き方をうまいこと表現していただければと思います。御意見はよろしいでしょうか。でも、御趣旨はよく分かりましたので、そこは取り込むようにさせていただきたいと思っております。よろしいでしょうか。

それでは、「注意を要する用量反応曲線の形状」という4番目のところですけれども、これはデータ依存性だとは思っただけけれども、データというかもとの研究、リソースの研究の問題だとは思いますが、こういった用量反応関係はあると言えばあるのだけれども、もうすぐにサチュレートしてしまうような場合ですとか、線形でSにならないというような場合とか、そういう場合ですが、その取扱いについては、これを機械に任せるということもできないので、結局みんなで議論をして取扱方法を決めるというようなことがあるかと思えます。これについて、皆さんの御意見はいかがでしょうか。

西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 赤堀委員から頂いている、0、0、50というのはどうでしょうということなのですが、これはどのドーズでなっているかによっても解が求まるかどうか異なるので、一般論は言いにくいのですが、振り返ること3年くらい前なのですが、参考資料2に昔このワーキンググループでBMD法の活用に向けた評価技術の検討ということで、ワーキンググループからのペーパーがまとまっていると思うのですが、その11ページ目以降に「BMD法を適用する試験・研究の選択」というセクションがあります。

かなり深く議論をした記憶があるのですが、そもそもBMD法で適用できるようなデータというのは、どういうものであるのかという話で、基本はS字曲線のようなドーズレスポンスリレーションシップが認められるものなのだけれども、ほかの手法によって毒性評価ができないとか、閾値の検討がなかなか難しいとか、様々な条件の下でBMD法を使うべきであろうというデータのときに使いますというのが、平たく言うと、そういう説明なのですが、それがそれぞれのほかの国の例えばEPAだとかEFSAの指針でもこう書いていますというのが、ここに書かれていると思うのです。なので、そういった条件に大体該当したときに、日本でもBMD法を適用することを考えればいいのかというのが、当時その整理した話かと思えますので、全部ユニバーサルに行けるわけではないということなのですが、データによって、そこで必要性とかも議論をした上で、リスク評価のプロセスで決めていくということかと思えます。

○川村座長 ありがとうございます。動物実験ですと、割とS字になるように投与量を設定することが多いかもしれませんが、これは疫学研究だと一番多いカテゴリーだけ上がっているという研究も山ほどありますし、基本的にそのモデルが前提としているS字型の曲線を十分描いていないものも少なくないので、そもそもそのBMDを適用していいか。用量反応関係の一部しか表れていないところに無理やり当てはめると、変になってしまうこともありますので、やはり十分適用性があるかどうかということを見て、適用があれば、その出した結果を尊重するし、もともと無理に入れば数字は出るのだけれども、何でも

そうですが、P値の計算もそうですけれども、適正な使い方をしないと吐き出してくる数字自体が信頼できなくなるので、用いるかどうかの段階できちんと考える必要もあろうかと思いますが、赤堀先生はいかがですか。

○赤堀専門委員 赤堀です。西浦先生がおっしゃっているとおりかと思います。おそらく実際にBMD適用する前に判断する要素になってくるのかなとは思いますが、ただ、この指針の補足のところで、この部分だけ何かスペシフィックな情報になっていると、他はどうなるのかと感じてしまうと思います。こちらの資料は補足の資料なので、そもそもの本文のほうをしっかりと読んでから、こちらの資料に来ないと、私みたいな誤解をするのではないかなと思いました。ありがとうございます。以上です。

○川村座長 決して誤解ではありませんので、こういう使用の手引というか、取扱説明書に近いものなので、ここだけ読むことは幾らでもあると思うのです。そのときに本文との関係をよく示しておかないといけないということと、実際の手順書なので、やはり読んだときに迷いが生じないように、条件付きのものであればちゃんと条件を付記しておかないといけないかもしれないですね。ありがとうございます。でも、かなり大事なことで、何でも適用するわけではなくて、前提条件が当然あるということ。適切な場合には使うということ、決してベンチマークドーズ法がオールマイティーではありませんし、使えない場合も少なからずあると。データにかなり依存するということは間違いないので、そういう意味では、慎重に適用して十分な価値、使用をする意義があるということを確認して使うということは、当然のことになってまいります。

ほかに御意見はいかがでしょう。では、お願いします。

○西浦専門委員 もう一つ、すみません。松本専門委員から寄せられているコメントなんですけれども、これはおっしゃるとおりなのです。高い暴露量のところで反応率が下がるようなときというのは、このドーズレスポンスの分析では、皆さんが頭を抱えられているもので、これ専門の論文も何点も出ていると思います。高い暴露量のところで反応率が下がるときは、幾つか定石のようなストラテジーがあって、バイオロジーとして、それが正しいのかどうかをまず見極めて、バイオロジーとして正しい場合は高い用量のところで反応率が下がるような曲線が、これがあるとか、そういうふうな議論が一個あるのと、バイオロジーとして正しくないときは、このデータをどう捉えるのかというのが議論になるというのがあって、それは論文も検討しながら、例えば①、②とここであるわけなんですけれども、このセクションに一つの項目にする価値のある内容だと思います。

○川村座長 今、御指摘があったところはものすごく大事なことで、医学領域でも同じことがあって、少量で効くけれども、多量で効かなくなる薬とかは結構あるのです。ですので、体内動態というのは、単一の細胞ではなくて、ダイナミクスがあり、分布とか薬物同士の相互作用があったり、生体側に防御機構があったりするので、結構複雑で最高量というか多い量で減ることというのは、結構観察される現象です。

ですので、モデルは、しかし、大体はS字を想定しているもので、S字でない右下がりというのはあまりないけれども、右にどんどん上がっていくモデルなどもあるかもしれませんが、いずれにしても、この変に上のほうで下がってしまうというデータは、出会うことは出会うと思います。ですので、そのときに今、御指摘があったように、バイオロジカルに説明し得るものなのか。

とすれば、それに当てはまるモデルがあるとか、そもそもベンチマークドーズの要するにシンプルなもの一つで説明できるものではなくて、2段階なり3段階なり増やさないといけない話なのかとか、かなり深く、なぜこういうことが起きたかというようなことを考えないといけないし、分からないこともありますよね。分からないことが多いのかもしれませんが、そういうときは、そもそもこのベンチマークドーズ法を適用していいかどうかということに立ち返らないといけないことになりまして、そのデータを使っていいかどうか。

複合的な要素で、最高レベルで下がるということになると、一つの暴露要因の議論として適切かどうかということになりますので、この研究データがそもそも適用、今回の評価に使っていいかどうかということと、そのベンチマークドーズ法を当てはめていいかどうかということの議論になります。この辺もやはりケース・バイ・ケースになると思いますので、あまり一つには書き切れないから、原則として、こうやってやるのだけれども、データの性質あるいは毒性のある物質の性質によっては、あるいは生体側の要因によっては必ずしも適用できない場合があるので、そこら辺はきちんと吟味をするということで、こうなると、ここに限らないけれども、さっきから議論をしていることは、かなり門前のところですよ。そここのところの吟味をしっかりとやらないと、入れたことはいいし、数字は吐き出してくるのだけれども、出てきた数字に戸惑うとか使えないとかいうことになるので、やはり入口をきちんと吟味する。ここはやはりエキスパートの判断が極めて重要だなと思います。

事務局、理解していただきましたでしょうか。

○今木評価専門官 議論の内容は理解しておりますが、そういたしますと、③に上の凸の場合というのをもう一つ設けて、その中で、まずバイオロジカルな反応が正しく見られているかどうかというところを確認した上で、BMD法の適用の是非について専門家の下で判断をするというような記載をさせていただくということによろしいでしょうか。

○川村座長 ここは事実上、取説なので、Q&Aみたいなところがあってもいいと思います。そういう書き方は国が作る文書としてスマートかどうかは分かりませんが、しかし、実際に使えないと困るので、こういう場合があったらどうするかというようなQ&A的なものが入っても別に構わないと私は思うのですけれども、国の機関として、みっともないとか、そういうことがなければ、具体的な例を書くことは悪くないと思いました。

むしろ、こういう実際の取扱いを説明する文書なので、これがどんどん一般に使われるということは普通はないので、事実上、内部文書だと思うのですけれども、ほかにも実際

に使われる方は、研究班だとか、あるいは専門調査会によってはあるわけで、そのところでは共有される。だから、できるだけ具体的に書いたほうがいいですし、そのほかにも実際に使われた方が、こういうところで困ったということがあれば、やはり書いておいたほうがいいと思います。実際にこのときはどういう処理をしたとか、どうすべきであるということもね。

ですので、委員会として差し支えなければ、具体的なことを例示として書いておくということでも、実用上はその方が親切かとも思います。こういった考え方でよろしいでしょうか。事務局のほうで全体のバランスということがあると思いますので、取扱いについては…。

○今木評価専門官 承知いたしました。①と②についても例示という形で記載をさせていただいているところですので、③ということで、上に凸の場合ということで、書きぶりについては西浦先生等と御相談をさせていただければと思います。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。では、お願いします。

○近藤評価第一課長 すみません、事務局でございます。1点だけ補足といいますか、今のような取扱いで差し支えないと思っております。ただ、この文書の取扱いとしましては、内部文書というよりは、この指針にくっつくような形の文書ということで、公開はさせていただきますので、よろしく願いいたします。

○川村座長 もちろんです。一般に広く使われるものではないので、実際に使っている人という意味でしたが、ちょっと表現がまずくて失礼いたしました。

お願いいたします。

○浅野委員 食安委の浅野です。どうも御議論をありがとうございます。今の議論の件なのですが、「(4)注意を要する用量反応曲線の形状」ということで、委員の先生方から、こういう場合はどうするのだというような疑問を投げかけていただいて、こういったことは非常に大事なことで、我々が使用するときにおいても、いろいろな調査会で、いろいろなシチュエーションがあるわけですね。農薬の場合もありますし、微生物の場合もありますし、あとは毒性試験の内容なのか、疫学の内容なのか。様々なことを扱ってまいりますので、またこういった、ちょっと当てはまらないような状況が出た場合というのは、柔軟に対応できるような、追加できるような、そういう対応をできればいいかなと思いますので、また御指導をよろしくお願いします。

○川村座長 ありがとうございます。やはり柔軟性も必要で、予想もしないことが起きる。例えば研究の論文が出てきたとか、あるいはソフトウェア自体も開発されるものなので、予想と違う反応を示すというようなことは、ないとは言えないですね。それは現実的に対応されるべきだと思います。

それでは、ここまでのところはよろしいでしょうか。ここから一回、事務局にお返しをしてもいいですか。お願いします。

○今木評価専門官 ありがとうございます。では、今までのところをまとめますと、モデル平均化の部分で「『発現機序の本質を捉えた』数理モデルがある場合を除き」の後に、少数パラメータの全てのモデルを当てはめて、というような趣旨のものを追加するということと、(3)の安定性の評価のところ、必要に応じてといいますか、データ等を検討して、必要な際には、というような趣旨のものを記載するということ。それから、(4)に③といたしまして、上に凸の場合ということで、まずバイオロジカルな反応を正確にといいますか、正しく反映した反応曲線になっているかということを確認した上で、どういう対応をするかというのを専門家の下で判断するという追記するという形よろしいでしょうか。

○川村座長 ということで、委員の先生方の中で、さらに御意見はございますでしょうか。

○澤田専門委員 国立がん研究センターの澤田です。議論を聞いておりました、ちょっと思ったところとして、これは多分手順なので、この順にやっていく確認をするということなのかなと思うのですが、こうすると、まずこれを当てはめるか、当てはめないかというところは、実は(4)のところが一番重要なかなと思ったのです。用量反応曲線の形状というのが、そもそもこれを使うか使わないかというのは、専門家が決めるというところが出発点なのかなということを感じました。

付け加えて言いますと、上に凸の場合のことは、よく疫学研究でも見られて、これは1と3は多分相対的な危険度について評価しているので、最小用量がどこに持ってくるかによっても異なってくるのですけれども、最小量と最高量の人たちの、人物の特性が違うというのも、人を対象とした研究にはよくあります。なので、バイオロジーとして検討して良かったとしても、実際にそれが群間で特性が異なるために出てこないのか、バイオロジーとして違うのかというのが、人間では判断しづらいということは、基本的な情報としてあったほうがいいのかなど。書くか書かないかは別として、そういうことはよくあります。とすると、(4)から出発なのかなというような気がしました。はじめにこれを読んだときは何とも思わなかったのですけれども、今の議論を聞いて、ちょっと思いました。

○川村座長 でも、指針のほうに、ちゃんとその適否を考えてというのが先に入っていると記憶しているのですけれども、もちろん適用性があるものについて使うという文言を入れていなかったでしたか。もしなければ、今回の手引の一番最初のところに、適否を考えた上で十分使えるものである場合に適用するという前提として書いて、具体的にこういう例外があった場合にどうするかは、ここの位置でも構わないとは思っているのですけれども、基本的な考え方をちゃんと最初に書いて、さんざん議論をしたので、書いてあるのではないかな。

広瀬先生、すみません、お願いします。

○広瀬専門参考人 今の御意見ですけれども、確かに最初に検討すべきことではあるのですが、最初からもう全部計算結果は分かっているわけではないので、やはりソフトを適

用してから初めて、やはりということもあるので、ここに来て、また検証するというステップがあっていいので、これで良いのではないかとはい思います。

○川村座長 ありがとうございます。そうしますと、この文書の最初のほうで適否をちゃんと考えるということをお初めにどこかに置いて、その上で例外みたいなのがあった場合にどうするかという具体的な例で書き込んでいただければ、そんなに矛盾なく、前提は書いたよということになるので、どこの欄に書き込む余地があるのかを見て、確認していただけないでしょうか。私も一緒に探します。

○今木評価専門官 事務局でございます。承知いたしました。指針のほうの書きぶりとも併せまして、確認した上で御相談させていただければと存じます。

○川村座長 事前に分かる場合と、やっていたら、あれ、おかしいということがあるわけで、実際に両方あると思うので、どちらにも対応できるようにするという事です。

○澤田専門委員 ありがとうございます。その2パターンがあるということが、とても多分重要なことなのだと思いますので、その方向で異論はありません。ありがとうございます。

○川村座長 ありがとうございます。それでは、ここまでの用量反応モデリング及び結果の評価のところは、その3点を中心に修正をお願いいたします。結果の文書化については、説明していただけますか。

○今木評価専門官 事務局でございます。先ほど御説明いたしました、結果の文書化につきましては、ここに記載のとおり、①のソフトウェア上で設定した計算条件、②の2、(3)の用量反応モデリング結果の安定性の評価結果を、BMD 指針にも結果の文書化という項がございますので、そちらに記載されている項目に加えて文書化して、調査会等の審議で利用するというようにしております。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。特にここのところはよろしいですかね。問題点はないでしょうか。

では、ここはこのまま書いていただくこととして、今までのところでもう一度、吟味し直すことはありませんでしょうか。

では、仕上げのほうは、私と事務局でさせていただきます。必要に応じて、特に深く関わっていらっしゃる先生に部分的にお尋ねすることはあろうかと思いますが、仕上げを急ぎたいと思います。

それでは、次が2-2かな。次の資料について、事務局の説明をお願いいたします。

○今木評価専門官 では、続きまして、資料2-2を御覧ください。こちらは先ほど御審議を頂きました手引に記載いたしました、MA-3に関連しまして、BMD 指針の記載を変更する案となっております。右側に現在の記載を掲載しておりますが、下線部分を御覧いただければと思います。

現在、「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」という記載となっております。今般、手引にMA-3を記載しましたため、「全ての数理モデルを用い

て」というところとそごが生じますので、この一文を削除する案としております。また、「収束」というところにフットノートが付いておりますが、この箇所以外では指針本文中に出てきませんので、フットノートについても併せて削除することとしたいと考えているところでございます。御説明は以上となります。よろしく願いいたします。

○川村座長 今、事務局から説明があったのは、今、議論をしていることの親に当たる指針のほうですね。それについて、最初に出した段階では、モデル平均化のことを詳しく述べることができない状態だったので、ほのめかす程度であったのですが、今回はその文字が入るので、それに関連して状況が変わったということで、この下線の一文は削除するというので、指針の一部を改正するということとなりますが、よろしいでしょうか。

西浦先生、これで矛盾は生じないですか。

○西浦専門委員 必ずしも MA-3 というわけではないとかいう辺りも、含みも残せているので、完璧な修正だと思います。

○川村座長 ありがとうございます。それでは、ここの部分はこれでよろしいでしょうか。特に異論がなければ、そのようにさせていただきたいと思います。

では、今まで全体に対して質問しそびれたり、追加で議論をしなければいけない事項はございませんでしょうか。それでは、仕上げのほうは、座長預かりとさせていただいてよろしいですか。事務局としっかりと詰めてまいりたいと思います。よろしければ、そのようにさせていただきます。事務局のほうも、それで対応はよろしいですか。

○今木評価専門官 承知いたしました。

○川村座長 主な論点というのは、ここなのですが、せっかくお集まりいただいて、だんだんこの赤坂に集まる人も増えてきたような気がしますので、そのほかに議論しておくべきことがありましたら、どうぞ御提案、御意見をお願いいたします。よろしいですか。

それでは、手引につきましては、また最終確認といえますか、修正案について、皆さんに見ていただく機会を持ちたいと思いますけれども、事務局のほうでも準備は進めていただけるということで、よろしく願いいたします。

事務局から、そのほかに連絡事項とかがございましたら、お願いいたします。

○今木評価専門官 本日御審議いただきました手引（案）及び BMD 指針の改訂（案）については、必要な修正を行った上で先生方に御確認いただきまして、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。修正に当たっては、特に西浦先生、御専門の先生方に御相談させていただくこともあろうと存じますので、よろしく願い申し上げます。

また次回開催日程については、座長とも御相談の上、決まり次第、事務局のほうから先生方にお知らせいたします。

○川村座長 ありがとうございます。それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

これにて第 23 回の「評価技術企画ワーキンググループ」の会合を閉会といたします。熱心に御議論を頂きまして、本当にありがとうございました。またウェブを通じて、ちょっと発言しづらいところもあったかもしれませんが、御意見も頂きまして、本当にありがとうございました。

それでは、これで終了させていただきます。失礼いたします。