

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

(第24回) 議事録

1. 日時 令和4年5月16日(月) 10:00~11:51

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) 令和4年度食品安全委員会運営計画について
- (2) 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、澤田専門委員、寒水専門委員、
祖父江専門委員、西浦専門委員、松本専門委員、山田専門委員

(専門参考人)

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 「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

資料2 令和4年度食品安全委員会運営計画

資料3 評価技術企画WGにおける今期の進め方について

資料4-1 BMR設定に当たって考慮すべき点

資料4-2 疫学研究データにBMD法を適用する際のBMRの設定についての既存情報

資料4-3 疫学研究におけるBMR設定の観点

- 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 Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment (2017) EFSA Journal
- 参考資料 4 Benchmark Dose Technical Guidance (2012) U.S. Environmental Protection Agency
- 参考資料 5 Environmental Health Criteria 239 (EHC 239) PRINCIPLES FOR MODELLING DOSE-RESPONSE FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS
- 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 令和2年度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」報告書

6. 議事内容

○今木評価専門官 それでは、定刻となりましたので、第24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。

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、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、ウェブ会議形式で行います。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、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、何とぞ御理解のほどよろしくお願い申し上げます。

また、内閣府においてクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

それでは、以降の進行は川村座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○川村座長 座長の川村です。それでは、お手元の議事次第を御覧ください。

本日は9名の専門委員の先生方が御出席でございます。また、専門参考人として広瀬専門参考人に御出席いただいております。食品安全委員会からは4名の委員が御出席でございます。

まず、議事に入ります前に、事務局から幾つか連絡事項があるとのことですので、よろしくお願いたします。

○今木評価専門官 事務局でございます。

本会合につきましては、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たします。発言の際には、冒頭にお名前を御発言いただいた上でお願いいたします。また、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、座長より全員の先生に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意をする場合には手で大きな丸をつくっていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。先生方のリアクションを見ることができるよう、カメラを常にオンにいただければと存じます。

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、事務局までお電話いただきますようよろしくお願いたします。

以上、御協力のほど、よろしくお願いたします。

続きまして、4月1日付で専門委員の選任がございましたので、御報告いたします。

今回、改選がございましたのは、赤堀専門委員、本日御欠席ですが小坂専門委員、澤田専門委員、祖父江専門委員、本日御欠席の竹内専門委員、西浦専門委員、山田専門委員でございます。引き続きよろしくお願いたします。

事務局からは以上でございます。

○川村座長 改選の委員の先生方、よろしくお願いたします。

それから、小坂専門委員は、これまで座長代理をお務めいただいております。座長代理は座長に万一事故があるとき職務を代行していただく専門委員でありまして、食品安全委員会専門調査会等運営規程第2条第5項に、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とございます。私は、小坂専門委員に引き続き座長代理を務めていただきたいと考えております。本日は御欠席ですけれども、小坂専門委員にはあらかじめ御承諾をいただいておりますので、御了解いただきたいと思います。よろしくお願いたします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、「令和4年度食品安全委員会運営計画について」、それから「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ついて」です。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○今木評価専門官 それでは、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。

本日の資料は、議事次第、専門委員名簿のほか、資料1「『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2「令和4年度食品安全委員会運営計画」。

資料3「評価技術企画WGにおける今期の進め方について」。

資料4-1「BMR設定に当たって考慮すべき点」。

資料4-2「疫学研究データにBMD法を適用する際のBMRの設定についての既存情報」。

資料4-3「疫学研究におけるBMR設定の観点」の資料6点と、参考資料1から7までの7点、机上配付資料1点をお配りしております。

なお、資料1は、先ほど御報告いたしました改選のごございました専門委員から提出いただいたものを本日の資料としたものでございます。

不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

以上でございます。

○川村座長 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報告を行ってください。

○今木評価専門官 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。本日の議事につきまして、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。

○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、議事に移ります。議事1「令和4年度食品安全委員会運営計画について」です。事務局から説明をお願いいたします。

○高山評価調整官 それでは、資料2を御覧ください。資料2は今年度の食品安全委員会の運営計画でございます。こちらは昨年度末に企画等専門調査会で議論をいただきまして、その後、食品安全委員会で承認をいただいたものでございます。

資料の2ページを御覧ください。令和4年度における委員会の運営の重点事項がございます。この運営計画は毎年度更新をしております。令和4年度に関しましても、令和3年度から更新をさせていただいた箇所がございます。その点を中心に御説明をしたいと思います。

重点事項(2)を御覧ください。3ページにかけて①から④までございます。①が食品健康影響評価の着実な実施、②がリスクコミュニケーションの戦略的な実施、③が研究・調査事業の活用、④が海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化、この4点を重点事項としております。これは昨年度の重点事項4点と同様でございます。

このうち、①の「食品健康影響評価の着実な実施」に、a、b、cがございますが、aに「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」がございます。このaの項目自体は昨年と同様ではあるのですが、その内容、「遺伝子組換え食品等について」が今年度新しくなっております。これまでの食品健康影響評価で得られました科学的知見及び国際的な動向等を踏まえまして、「遺伝子組換え食品の安全性評価基準」の改正を今年度検討する計画としております。bとcの食品健康影響評価の内容は、昨年度と同様でございます。

3ページ目を御覧いただいて、第2の「委員会の運営全般」について、これは昨年度と内容は同様でございます。

4ページを御覧ください。第3の「食品健康影響評価の実施」、このうちの2の「評価ガイドライン等の策定」を御覧ください。今年度、評価ガイドライン等の策定の計画の内容を記載しておりますが、2段落目に、先ほど申し上げた「遺伝子組換え食品の安全性評価基準」の改正の検討について、新しく記載をしております。これは重点計画で御説明した内容と同様のものがございます。

その次の段落、4ページが一番下の行になります。ベンチマークドーズ法についてです。こちらの記載を御覧いただくと、バイズ統計学に基づく手法の導入についての国際的な動向を踏まえまして、「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」の改正を検討するという。そして、疫学研究で得られました用量反応データにベンチマークドーズ法を適用する場合の手順や考え方の整理に向けて、引き続き検討を進めるとのこと。これらは本ワーキンググループで検討いただく予定の内容を運営計画に記載したものでございます。

5ページ目の第4「食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」、6ページに移っていただいて、第5「食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」、これらは昨年度と同様の内容の計画としております。

7ページ目、第6「リスクコミュニケーション・情報発信の促進」でございますが、8ページに移っていただきまして、(2) SNS等の⑤で「Twitter」と記載しております。(2) SNS等では、食品安全委員会として各媒体を用いまして情報発信をしていることを記載しておりますが、⑤のTwitterに関しては、今年度から新たにTwitterを用いた情報発信を行う予定とするものでございます。

10ページ目を御覧ください。同じくリスクコミュニケーションに関する運営計画ですが、10ページ目の3の(4)「報道関係者との意見交換」がございます。食品安全委員会としましても、報道関係者との意見交換を密に行う予定としておりますが、これは昨年度にはなく、今年度から新たに計画をするものでございます。

11ページ目の第7「緊急の事態への対処」、そして第8「食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」、12ページ目の第9「国際協調の推進」、これらは昨年度の計画と同様の内容となっております。

以上が今年度の食品安全委員会運営計画の内容でございます。

○川村座長 ありがとうございます。ただいまの事務局の御説明につきまして、何か御質問、御意見等ございますでしょうか。本ワーキンググループのミッションもしっかりと記載されておりますし、私どもの今日行う審議を含めまして、当ワーキンググループの審議内容は全ての専門調査会に影響を及ぼしますので、しっかりと使命を果たしていかななくてはならないと思っておりますが、何か御意見、御質問はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、どうもありがとうございました。

それでは、議事2に移らせていただきます。まず、疫学研究データに関するBMD法の活用について、今期の進め方を事務局から御説明ください。お願いいたします。

○爲廣課長補佐 資料3「評価技術企画WGにおける今期の進め方について」を御用意ください。こちらは昨年12月の第23回「評価技術企画ワーキンググループ」でお配りした資料と同じものになります。こちらの資料を用いて、まずはいま一度、疫学研究データに対するBMD法の活用についての進め方を御説明させていただきます。

2ページ目をおめくりください。ワーキンググループの今後の審議事項として大きく2つ挙げさせていただいております。本日のワーキンググループでは、2点目の疫学研究データに対するBMD法の活用について御議論いただく予定としております。

まず簡単に背景を説明させていただきますと、参考資料1のBMD指針は、本ワーキンググループで御議論いただいて、令和元年10月に食品安全委員会決定としたものでございます。こちらは動物試験で得られた用量反応データへの適用を対象としております。疫学研究は動物試験とは異なる特有の課題や性質を有しております。本ワーキンググループにおいて参考資料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～」の中に疫学研究について、BMD法の適用を検討するに当たっての留意点等についても取りまとめていただいております。

それでは、7ページ目を御覧ください。こちらは、疫学研究データに対するBMD法の活用についてのロードマップを示してございます。本スケジュールに従い、まず、疫学研究データに対しての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、こちらは次のスライドに案として挙げております。こちらについて骨子案となる考え方を取りまとめる。そして、その後、令和5年度中に指針として取りまとめることとしております。

ページをおめくりいただいて、主な検討事項としまして大きく3つ挙げさせていただいております。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、エンドポイント等について挙げております。②がそのうちのBMD法に適しているものの選定の考え方に関する内容といたしまして、ばく露範囲、用量反応性の有無等。③がBMD法の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いては、現在実施中の令和3年から4年の食品健康影響評価技術研究、食品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、順番を入替え、③、②、①の順で複数回議論を進めていただく予定としてございます。

資料3に関する御説明は以上となります。

○川村座長 ありがとうございます。

本内容につきましては、既に第23回ワーキンググループで御同意いただいておりますので、このまま引き続き、BMRの設定について考慮すべき点について、指針の作成方針と論点の整理を進めていきたいと思っております。事務局から資料の説明をお願いいたします。

○爲廣課長補佐 まず、本論に入る前に、動物試験データのBMD法の適用におけるBMRの設定について簡単に御説明させていただきたいと思っております。広瀬専門参考人を中心に実施いただきました平成23年から24年度の食品健康影響評価技術研究「用量反応性評価におけるベンチマークドーズ法の適用に関する研究」、並びに同じく広瀬専門参考人と西浦専門委員を中心に実施いただきました平成30年度から令和元年度の食品健康影響評価技術研究「ベンチマークドーズ法の健康影響評価における適用条件の検討」の成果内容が、2021年、昨年に動物実験のデータへのBMD法の適用に関する論文で公表されておりまして、机上配付資料1としてお配りしてございます。こちらの論文で動物試験データのBMD法の適用について非常に分かりやすくまとめられてございますので、順に説明させていただきます。

まず、4ページ目の4章にベンチマークレスポンスの設定について記載がございました。参考資料6のWHOのIPCSガイダンスでは、最初のステップとして、十分な用量群があるか、エンドポイントに生物学的または統計学的に有意な傾向があるか、明確な用量反応関係があるか、最初にゼロ以外の反応を示す用量での反応がBMRの範囲内にあるかといった4点を検討し、6ページ目のとおり、データがモデリングに適しているということになれば、BMRを設定するというようにしております。

その次の文章にございますように、動物試験に対する過去のデータ解析から一般毒性で10%、発生毒性では5%のBMRのBMDLがNOAELとほぼ同等であることが確認されており、参考資料3のEFSAのガイダンスでは二値データは10%、連続値は5%がデフォルト値と設定されております。

平成23年度の食品健康影響評価技術研究においても、二値データに関しましては、BMRを10%にしたときのほうが5%よりもNOAELに近いことが示されており、それを根拠に参考資料1の指針の中でも、BMRとして過剰リスク10%を用いたBMD関連指標は基本的に算出することとしております。また、設定する際の具体的な値については、生物学的意義づけのほか、用いる用量反応のデータの特性を考慮しつつ、検討することとしております。一方で、連続値データの場合は、生物学的に意味のある反応量変化を科学的根拠に基づいて設定できる場合は、その変化量をBMRとして設定することとし、生物学的に意味のある反応量

変化が不明な場合は、用量反応データごとに専門家の関与の下でBMRを設定することとしております。

以上が動物試験データにBMD法を適用する場合のBMRの設定に関する説明となります。疫学研究は動物試験研究とは異なる特有の性質や課題を有しておりますので、今回御議論いただくこととしております。

それでは、お手元に資料4-1「BMRの検討に当たって考慮すべき点」と資料4-2「疫学研究データにBMD法を適用する際のBMRの設定についての既存情報」を御用意ください。

疫学研究データで得られたデータにBMD法を活用する場合のBMRの検討についての資料を御説明いたします。専門委員や専門参考人の皆様から事前にお送りいただいた御意見については、資料4-1の該当箇所に記載してございます。

では、まず資料4-2から御説明させていただきます。こちらの資料は、疫学研究データにBMD法を適用する際の考え方や手順のうちBMRの設定について検討するに当たり、日本及び欧米におけるガイダンス等の記載状況について整理したものになります。

ガイダンス等の記載内容につきましては、25ページ目以降の別紙にて原文を抜粋しており、また、参考資料2から6としてもお配りしてございますので、併せて御確認いただければと存じます。

また、3ページ目以降には疫学研究データにBMD法を適用した評価事例等のBMRを表にまとめてございます。

1ページ目に戻っていただきまして、まず日本における状況としましては、先ほども申し上げましたが、本ワーキンググループで取りまとめた参考資料2において、疫学研究データのBMD法を活用するに当たっての留意事項が整理されており、その一つにBMRの設定も挙げられております。一般的には動物試験に比べて標本数が多いことに留意して、BMRを設定する必要があることとし、健康影響の重大性やサロゲートマーカーに関する考え方、公衆衛生上の意義等について挙げられております。

他方、海外では(2)から(5)のような状況になってございます。(2)にございますように、EFSAはuse of the benchmark dose approach in risk assessmentの改訂を2017年に行っておりますが、疫学研究に関してはそれに特化したガイダンスが必要であるとしており、現在のところまだそのようなガイダンスは公表されておられません。

(3)のU.S. EPAが2012年に公表したBenchmark Dose Technical Guidanceでは、疫学研究は動物試験ほど標準化されていないため、BMD法の適用は個々に判断されるとしております。

また、二値データについては、1%の追加リスクがBMRとしてしばしば用いられるとし、連続データは特化した表記にはなってございませんが、エンドポイントについて生物学的に有意な最小変化量を定義できない場合は、対照群の1標準偏差に等しい平均値からの変化レベルを用いることができるとしております。

WHOは（４）（５）のEnvironmental Health Criteria (EHC) を公表しており、（４）のEHC239、PRINCIPLES FOR MODELLING DOSE-RESPONSE FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALSでは、疫学研究に特化した記載ではございませんが、用量反応モデリングの原則としてBMRの設定には技術的な側面と政策的な側面があるということが述べられてございます。

また（５）のEHC240、PRINCIPLES AND METHODS FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS IN FOOD chapter5 (Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values) では、ヒトでの観察研究の対照群のばらつきが多いことは、動物試験で適用されるBMRが必ずしも適用可能でないことを意味すること、そして、ヒトの研究で使用されるBMRは、臨床上または公衆衛生上の観点に基づくべきものであると記載されております。

各ハザードに対する具体的なBMRの設定内容につきましては、３ページ目以降の表でリストとしてまとめてございます。こちらは令和２年度調査事業報告書から抜粋した情報になりまして、（１）の表では二値データを対象とした場合のBMRの設定について、それから11ページの（２）及び18ページの（３）では、それぞれ個人及びサマリー連続値データを対象とした場合のBMRの設定についての事例一覧が御覧いただけます。

では、資料４－１を御覧ください。こちらは資料４－２に挙げた参考資料を基に、疫学研究データにBMD法を適用する際のBMRの設定時に考慮が必要と考えられた要素を事務局で挙げさせていただき、その内容について事前に専門委員や専門参考人からいただいた意見をまとめた資料になっております。

まず、冒頭でございますように、資料３で説明させていただきました検討事項のうち、①疫学研究データの収集や選択、②ばく露範囲や用量反応性等に関する整理は、次回以降のワーキンググループにおいて議論が予定されておりますため、今回のワーキンググループではBMD法を適用できると仮定しまして、BMRの設定に当たって考慮すべき点、つまり、その下の括弧書きにございます「疫学研究で得られたデータにBMD法を適用する場合のBMRについては、〇〇〇に基づき専門家が設定する」、この〇〇〇について御議論いただき、次回のワーキンググループまでに文案を作成したいと考えております。

まずは疫学研究データを用いる場合のBMRの設定に関する総論的なコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。

西浦専門委員からは、使用する疫学データによってもBMRは変わり得るので、設定の際の考え方をしっかり記載することが重要との御意見がございました。

松本専門委員と山田専門委員からは、ケース・バイ・ケースの判断になってしまうだろうという御意見をいただいております。疫学研究データを用いる場合のBMRの設定について、デフォルト値が設定できるかどうかというところは、指針のBMRの設定に関して根幹をなす争点でございますので、事務局としてはまずこちらを御議論いただきたいと考えております。

一旦こちらで御説明を終了いたします。

○川村座長 どうもありがとうございました。

ただいまの事務局から説明していただいた内容につきまして、補足の説明とか御質問、御意見はございますでしょうか。

まず総論的なところでありまして、西浦専門委員がお書きいただいたように、BMRを設定する際の考え方をしっかりと記載すること。どういう考え方に基づいてこういう数値にしたかということもしっかり記載することが重要というのは全くそのとおりであろうと思います。

松本専門委員、山田専門委員から、ケース・バイ・ケースにならざるを得ない。結果的にはそうなるかもしれませんが、ケース・バイ・ケースになったとしても、その際の考え方はきちんと説明できるようにしておかないといけないので、仮にケース・バイ・ケースになったとしても、それに至るプロセスというものはある程度、路線といいますか、考え方の方針といったものが必要になってくるかなと考えております。

最初に事務局から動物実験の話を説明していただいたのですけれども、動物実験の特性というのは、ばく露が実験における投与のみでありますし、ばく露量も人為的にコントロールができていうことで、研究のやり方自体もある程度標準化されておまして、ある程度ですけれども、動物数なども、例えば発がんの実験であれば1群50匹というようなことも規定されておりますので、ある程度共通の要素が大きいわけであります。また、逆に言うと、まれな病態の生起に関していえば、統計学的にそもそも検出力はnに依存しているところがあるので、そもそも検出できるレベルはサイズである程度決まっているところがあるということ。最終的に種の壁といいますか、種の違いによることも考慮されますので、動物実験で規定した値がそのまま社会的な規制に使われるわけではありませんので、この辺り、動物実験とヒトを対象とした疫学研究は前提となるものが少し違うということがあります。

疫学研究になりますと、ひょっとすると得られたデータがほぼそのまま適用される可能性もありますので、何をみているかとか、どういう測り方をしているかなどを含めて、今回の議論の範囲を超える部分になりますけれども、利用自体にかなり吟味する点があるということ。もう一つは、最終的には何のためにこれを議論しているか、何のための社会的な規制かというような根本的なことを絶えず振り返りながら進めなければいけないかなというようなことを、お三方の御意見を拝見しながら考えておりました。

そういうこともありますので、皆様の忌憚のない御意見をぜひお聞かせいただければと思います。いかがでしょうか。

祖父江専門委員、お願いいたします。

○祖父江専門委員 祖父江です。この3人の先生に比べるとかなり理解のレベルが低いものなのですが、確認の意味で質問させていただきます。動物実験ではNOAELに関してのデータがかなり蓄積されていて、一般毒性とか発生毒性でこのNOAELでという値と、このBMRを設定してBMDLの値が一致するのが10%とか5%というBMRでいくというのが基準として過去の動物実験の結果から大体分かるということなのですけれども、疫学の場合はNOAELに当た

るデータはほとんど蓄積されていない中で、絶対的な参照データがあまりないような気がするのです。そういう中で、ケース・バイ・ケースというのは何を基準にケース・バイ・ケースなのか、それでもやはり幾つかは既に疫学データを使ってされているのですね。その場合に一体BMRはどうやって決められたのか。少数ながらもそういう例があるのであれば、ちょっとそれを教えていただきたいと思います。知識がないもので、すみません。

○川村座長 今の祖父江専門委員の御質問に御回答していただける先生方はいらっしゃいますか。

参考までに、私は地震があったときに放射線の基準を決める生涯ばく露100ミリシーベルト、年当たり1という数字を出したときのワーキンググループにおりましたけれども、そのときにどういう議論をしたかという、これ以下の少ないばく露になると日常のぶれの中に埋没してしまう。だから、ある程度これが原因で意味のある変化が得られている水準はこのぐらいだというような議論が結構ありまして、放射線は天然放射線とか医療放射線とかたくさんあって、世界中でも多放射線量地域というのもあったりして、自然の変化が随分大きいものですから、食品健康影響とまた違う時点のばく露がベースラインに流れていると。それがそういった変化に埋没してしまっただけで検出ができないというような議論がかなりありました。

それは一つの例ですけれども、そのほかにあるとすれば、アウトカムのこれを許せるのか、許せないのかとか、そういったこともあるかもしれないですね。ですので、アウトカム・ディペンデントかもしれないと思ったりします。ちょっと参考までに、座長があまりしゃべるべきではないのですけれども、知り得る範囲で少し説明しましたが、皆さん、御意見いかがでしょうか。

西浦先生、お願いいたします。

○西浦専門委員 話を前に進めるために、僕の分かる範囲でお話ししますが、統計学的な話で言うと、BMRというのはいわゆる統計学のP-Valueを決めるのにととても似ていると考えています。P-Valueが例えば5%というのは、何をもちいて群の中でおかしいとするのかというような基準点を決めるために一定の恣意性、Arbitrarinessを受け入れた上で決定されているという特徴があって、BMRというの基本的にはばく露がないベースラインのリスクと比べて何%上がるというものをBMRとするという、excess riskの定義とほぼ変わらないようなものでBMRが定義されると理解をしています。それが1点目です。

実を言うと、BMRを疫学データに適用する上では技術的な問題が2点あると理解しています。1個目は何かというと、動物実験と比べてサンプルサイズが大きいわけなのですが、疫学研究のよくあるサンプルサイズで自然に起こっているエクスポージャーがある中で特定の疾病に関してのリスクの増加を見ていると、コンベンションで動物実験をやっていたり、あるいは発生毒性の評価などでやっているような5%や10%というのをexcess riskの基準にすると、すごくエクスポージャーが日常生活で取っているような中では高い値になる傾向がある。だから、そのまま適用する同様の基準ではいけないから、

しようがなくコンベンションで1%とかそういうのが使われてきたということだと思いますということ、矛盾があるのですけれども、疫学で得られたデータでは、ばく露量の推定なんかをした上で、そのまま多分Point of Departureとかの話に得られたBMRが表に出ていくことになると思うのですけれども、動物実験の場合でもBMRはNOAEL相当というので評価されてきたので、NOAEL相当で得られたBMDLの値を基に、さらにUncertainty Factorの100とかで割った上で規制値が決まっているので、動物種の違いとかが入る余地がなかなかない中で、同じような評価指標もしないといけないということで一定の矛盾をそこに抱えていることなどもあるので、今のような問題が生じているのだとは理解しています。取りあえずベースラインのバックグラウンドの話は共有しないといけないと思ったので発言します。

○川村座長 ありがとうございます。

同じような御意見を寒水先生からも、医薬品なんかで同等性のときに恣意性が入るといような御意見をいただいていたかと思いますが、寒水先生、いかがですか。

○寒水専門委員 ありがとうございます。BMRの設定そのものは固有科学的に決めるのが望ましく、医薬品開発における、期待される治療効果や臨床的に意味をもつ最小の効果とか、がんのフェーズ I 試験における毒性の閾値の設定と共通するところがあると考えています。

○川村座長 ありがとうございます。医薬品のようにもともと危険な状態にさらされていて、それでもあえて敢行しなければいけないという状況と、食品のように日常的に健常者が普段からばく露して摂取しているという状況と、置かれた状況は少し違うので、具体的な数値は変わってくる可能性もあると思うのですけれども、しかし、考え方の根本では共通するところが十分にあるかと思います。

そういったメディカルな観点もありますし、統計学的に有意な水準とか、過剰、excess riskの考え方。excess riskは社会的なものも大きいかと思いますが、そういったものとの対比の上で決まっていくというような観点もあるということかと思いますが。ありがとうございます。

ほかに御意見ございませんでしょうか。

それでは、いろいろ複合的で、今は総論的なことなので、これだけ単独で答えは得られないかと思いますが。次のところへ進んでいきたいと思いますが、事務局から説明を進めていただけののでしたっけ。

○爲廣課長補佐 事務局でございます。

それでは、続きまして、BMRの設定に当たって検討が必要と考えられるポイントについてでございますが、本日は2時間という限られた時間でございますので、まずは事務局で挙げさせていただいた候補のうち、賛同いただけていない要素と、事前に共有できていなく新しく追加された候補について、その取扱いを御議論いただきたく思います。そして、考

慮すべき点が整理できましたら、残りの時間で項目についていただいた御意見を基に御議論いただきたいと思います。

それでは、まず、議論の優先対象となります①サンプルサイズ、⑤社会的に許容できるBMRかどうか、⑪の新たに追加された候補について、順に御説明させていただきます。

まず、①のサンプルサイズについてですけれども、1ページ目を御覧ください。猪飼専門委員、寒水専門委員、竹内専門委員の3名の専門委員から、平均化されたモデルの信頼区間として表現される等の理由により、BMRの設定に当たって考慮するようなものではないという御意見をいただいております。

続きまして、2ページ目、⑤の社会的に許容できるBMRかどうかについては、次のページの広瀬専門参考人から、社会的な観点まで考慮できるかというコメントがあり、事務局としましては、提案いただいたように、社会的に許容という表現から公衆衛生的というような表現に変更するのではいかがかと考えております。また、赤堀専門委員からは、社会的受容性の考え方を明らかにする必要があるとコメントいただいております。寒水専門委員からは、毒性学的かつ臨床的な観点からの検討が必要と御意見をいただいております。

4ページ目、⑪ですけれども、猪飼専門委員から2点の追加要素を挙げていただいております。1つ目が動物実験よりも共変量が多様になる可能性があり、取扱いについて御意見をいただいております。こちらはBMRの設定のみに関連してくるポイントではないため、用量反応モデリングの設定や結果の評価の項でフォーカスしたほうがよいのではないかと想定しておりますが、加えて2つ目の御意見としまして、動物実験と比べて疫学研究では低いレスポンスのみが観察されるため、モデルの精度が確保できない可能性があるという重要なコメントをいただいております。

同じ枠内の西浦先生のコメントでも、動物実験での結果とも比較しつつ妥当性を検討するという同様の御意見をいただいておりますので、BMRの設定において考慮すべき点として加えてはいかがかと考えております。

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した。

少し具体的なところでサンプルサイズのお話、社会的に許容できるかどうかといった問題、新たにそのほか追加すべき点がありましたけれども、この点につきまして、皆さん、御意見いかがでしょうか。サンプルサイズについては、裏返せば検出力の問題ですので、検出力とBMRの関係をどう捉えるかということだと思います。社会的に規制する値が研究の検出力によって左右されること。実は動物実験ではもともとサイズの問題である程度、サイズだけではないけれども、デフォルト、0.1ないしは0.05という値が出てきておりますけれども、ヒト疫学研究において検出力が存在するのはそのとおりなのですが、それによってBMRが動いてよいかどうかというところですね。検出の信頼性の問題。つまり、信頼区間の幅の問題ではなくて、BMRという一つのディシジョンメイキングのポイントがサン

ルサイズで動いていかどうかという根本的な問題に関してお二方から疑義というか、正当性がないのではないかという御意見が出ておりますけれども。

西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 基本的な考え方についてなのですけれども、サンプルサイズとBMRの関係が、そもそもはないはずという3人の先生方から出ている意見は、基本的考え方として正しいと思うのですけれども、一方で、ちょっと皆さんを混乱させるかもしれないのですが、そもそも論的にこの毒性評価でサンプルサイズが動物実験のことを考えると影響すべきなので、この問題が生じていると理解しています。どういうことかということ、先ほどもあったのですが、動物実験の二値データを考えると分かりやすいのですけれども、BMRというのは10%を設定しています。コンベンションで10%になっています。そもそもの考えでいただきたいのですけれども、動物実験であるような10%の超過リスクが得られるところを食品の健康影響評価の閾値に用いるというのは、本来的にはあまりにも高過ぎる閾値なのです。何らかの化学物質をずっと10%、何らかの健康影響が出るようなドーズで摂取することというのはあまり好ましいことではない。なのに、なぜこの10%の超過リスクで使われているかということ、コンベンショナルな動物実験、OECDとかの動物実験ガイドラインに基づくデザインで行われたものでは、1つのドーズで3匹以上といいますけれども、5匹から10匹とかのすごく少ない数の動物が同じドーズを与えられて反応をする。2値反応（プラス・マイナスの反応）に関しての頻度のデータがあって、それぐらいのサンプルサイズでBMR10というので切ったときに得られるBMDLという信頼区間の下限值がNOAEL相当であるというのがこれまでに得られてきているものだから、面倒なことが起こっているのだと思います。

なので、本当は10%超過リスクというのは受け入れられるような値ではないのだろうけれども、そこぐらいで設定したときに動物実験相当のサンプルサイズで得られる信頼区間、下限値がNOAELに近いので使われているということがあるので、物事がすごく難しくなっているという、その背景を押さえた上で、さらなるサンプルサイズが得られている疫学データではどうするかを考えないといけないということなので、単純なサンプルサイズと規制値の恣意性の関係だけではなくて、動物実験とかの毒性評価も踏まえた問題としてこのことを考えないといけないということがまず認識すべき重要なことかなと思っていますので、まずそれを共有させていただきます。

○川村座長 ありがとうございます。歴史的な経緯でBMD法は随分昔から提唱されているのだけれども、実際に使われるようになったのは比較的最近で、NOAEL法を追いかける形です。そのNOAEL法ももともと動物実験においては、サンプルサイズが少なければ有意が出にくいので、（基準値が）高いほうに上がっていってしまうということがあって、どちらにしても数匹とか、たかだか50匹程度のサイズの研究において動物実験の枠組みの中で統計学的有意とベンチマークドーズの10%というのが結果的に大きな差がなく、そこそこ見合う数字だったということで、それは安心の材料だけれども、BMD 10%を直接正当化するも

のではないと思います。根本的に疫学研究はサイズがもっと大きいというか、もともとサンプルサイズはそれなりに計算していて、何を検出するレベルでどのくらいの人数が要するというのは、プロスペクティブな研究についてはおよそ算定すると思いますが、それにしてもこういったマイナーと言うと語弊があるのだけれども、有害物質の健康影響をストレートに狙った研究であれば直接の主目的になるのだけれども、副次的にやっている研究もたくさんあって、そうなると、もちろんサンプルサイズとターゲットとしている物質あるいは健康影響との関係はあまりストレートではないから、検出力として十分ではない場合も幾らでもあつたりしますね。

そういうことを考えると、やはり次の問題である、サンプルサイズと関係するけれども、社会的な容認度というか許容度の関係が大きな問題だというのは、結果を出したときに説明しないといけないので、超過リスク分を国民も納得するように説明できるかどうかというところがあって、そこで決めるのが難しい。動物実験はすごく間接的だし、最終的に不確実係数でかなり、ある意味乱暴な処理の仕方をして、ずっと値を下げてしまうので、何となく分からなくなっているのだけれども、疫学研究というのはヒトでやって、ヒトの具体的なアウトカムで事例をイメージすることもできるわけで、そのときに最後の処理もあまり薄めたりしないで、安全係数をそんなにかけない場合もある。かけなければいけない場合も（最後に言おうと思いますが）出てくるので一律にないとは言いませんけれども、ひょっとするとストレートに出てくる可能性もある。少なくとも放射線のように安全係数は議論していませんでしたし、だから、そのときに容認できるかどうかというのはやはり大事で、社会的にというか、公衆衛生学的にというか、そこは社会全体として国民が受け入れられるかどうか大事かと思っております。この辺りにつきましても御意見がありましたらお聞かせいただきたいと思います。

祖父江委員、お願いいたします。

○祖父江専門委員 疫学研究のサンプルサイズはおおむね大きいということなのですが、それはそれなりに理由があって、やはりアウトカムを十分に観察するためにはサンプルサイズが必要なわけですね。低頻度のアウトカムを社会的に意味があると思うのはやはり重篤さによるわけですね。アウトカムの重篤さによって問題とするべき頻度も変わってきますし、そのことと関連してサンプルサイズは語るべきですね。ですから、許容できるというところで、やはりアウトカムの重篤さというのが考えるファクターになるかと思えます。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。アウトカムの重要性というのは最初にきちんと議論しておかなければいけなくて、特にクリティカルといいますか、フェイタルといいますか、命に影響するレベル、あるいは社会機能に重大な影響を及ぼすレベルであるか。一番軽いほうで言えば、一過性で可逆性の機能変化みたいなものでやり過ぎることができるみたいなレベルまでいろいろ生物学的な影響もたくさんありますので、そのアウトカムによって当然変わってくるだろうという議論はあると思いますが、そのときにも、例えばクリテ

イカル、命取りであるとするればどのレベルが社会的要因の限界かというようなことになるかと思えます。

ちなみに、社会心理学の領域では、大体100万分の1のオーダー、 10^{-6} といったレベルが事実上無視し得るレベルと一応なっている。本当にそうかどうかというよく分からないのですけれども、それに基づいて、発がん物質のものを評価するときにVirtual safe doseとして 10^{-5} ないしは 10^{-6} を採用しているということもありますので、一つの参考値として、100万分の1、場合によっては10万分の1というレベルを一つの例として示すことができるかもしれません。

ほかに御意見はいかがでしょうか。

逆に、ここのワーキングだけで決められないような気もするので、これは本当に親委員会、今日も皆さん出ていただいておりますけれども、しっかりした議論をして、食品安全の考え方の根本のところなので、動物実験では実はあったのだけれども何となく表に出ずに済んだ問題が疫学研究を扱うことで表に出ますので、やはりそのところの基準、BMR、例えば1%にするとか、厳しくて 10^{-6} というところに埋めるとしても、そういうところをきちんと説明することが大事なかなと思うので、率直に御意見を聞きたいところなのですが、いかがでしょうか。

寒水先生、お願いします。

○寒水専門委員 ありがとうございます。先生方に周辺の状況を説明していただいて、サンプルサイズを考慮することの趣旨は理解しました。BMRの設定という枠組みでは、サンプルサイズがBMDの推定精度に影響するので、BMDの推定の結果として、その推定精度についてはサンプルサイズを考慮することになります。先にBMRが設定されて、それを検出するにはどのくらいのサンプルサイズが必要かという流れを想定しています。プロスペクティブなデータの取り方では、そうなると思います。一方で、疫学研究でデータが既に得られている場合では、サンプルサイズが決まっているので、これくらいのBMRでないと検出できないという考え方のもとでBMRを設定することは腑に落ちません。例えば、サンプルサイズが小さいからBMRを高めに設定しようとか、サンプルサイズが大きいから、小さいBMRも検出できるから、BMRを低めに設定しようというのは、適切ではないということです。BMDの評価にはサンプルサイズは考慮すべきですが、今回の議論はBMRの値をどう決めるかということですので、サンプルサイズが先にあると、それに対応してBMRを設定するというのは違うというのが私のコメントの趣旨です。

○川村座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりで、サンプルサイズが小さいから基準を上げるというふうに論理が流れてしまうと、まずこれは納得も得られないことだし、もともとBMRそのものではなくて、BMRで得られたBMDの信頼区間にはサンプルサイズが十分反映されるはずなので、BMR自体をいじる必要はない。根本的にはサンプルサイズ・ディペンデントの指標ではなく、その後の得られた結果のできたBMDの最尤値の評価として、具体的にはLとU、上下の信頼限界が変わってくるということで数値として表れてくるもの

なので、それは後からといいますか、直接BMRのピンポイントで決めるべきものの議論に入ってくるのは論理的ではないというお考えだろうと。

○寒水専門委員 ありがとうございます。そういう趣旨です。

○川村座長 広瀬先生、お願いいたします。

○広瀬専門参考人 もちろんBMRがサンプルサイズという考え方はおかしいという話はあるのですが、汚染物質とかをやっているデータを収集してサンプルサイズを見るといふときに、私もちょっとコメントで書きましたけれども、データの選択とBMRの選択はある程度相互依存があると思います。その意味は、既にデータがある場合に、これからプロスペクティブに実験しようとしてサンプルサイズを決めているわけではなくて、過去にあった論文の中からどれがBMRに適当なのかを選ぶという段階のときに、このデータはちょっとベンチマークドーズに使えるねという話が手順として入ってくるのです。そのときに、このデータは要するにBMRをどうしようかという前に、BMRがある程度先にイメージされていて、それでサンプルサイズがこんなに少ないデータは使えないという話で、そうするとそのデータを使わないという話が同時に考えないといけないということを、私が最後のほうにコメントさせていただいたのはそういう意味です。

なので、医薬品とか食品添加物の申請データの場合はそうなのですが、汚染物質の場合は既に起きている話で、しかも、論文がもう出てしまっている話。その中で新たに疫学データをとるわけではなくて、出ているデータをどう使うかという話になったときの問題点ということで、こういった逆説的な基準が発生するのだなということだろうと思います。

私は聞いていて思ったのですが、サンプルサイズもある程度社会的な観点で決まるというか、多分、疫学研究されるときに、どのくらいで有意差が出そうかどうか、あるいは社会的にどのくらいの影響があるかどうかというところから始まってサンプルサイズを決めて研究されると思うのですが、その意味で社会的という意味があったのです。

次の観点に入って恐縮なのですが、ここで私が社会的という表現がどうかなというふうに異議を唱えたのは、多少terminologyの意味がありまして、水道なんかはそうなのですが、先ほど言いましたように既に汚染実態がある状態で評価してくると、現状も既に危ないねというときには、それをそのまま基準にできないわけですね。ただ、健康影響としては何らかの影響がある。要するに、PODを決めてその後に基準を決めるという2段階のステップがあって、だから、健康影響としてはこの辺なのだけれども、社会状況は既に超えていますねといったら、そうすると目標値を設定しなければいけないとか、要するに健康影響評価値と基準値というのは別物なのです。その段階で別の討議を始めなければいけないので、その部分になって社会的というものが入ってくると思うので、ちょっと広過ぎるかなという意味で公衆衛生と。公衆衛生的と社会的はどう違うかと言われると難しいのですが、そういう意味で少し限定したらいいのではないかとというのが私のコメントです。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。広瀬先生の御趣旨としては、サンプルサイズでBMRが動くということではなしに、評価値を決めるに当たって、当然サンプルサイズが研究の質として関わってくるので、私も全くそれは同感の部分なのですけれども、BMRに影響するというよりは、そもそも評価に使うかどうか、適不適の判断のところでは登場するというところで、直接BMRを操作することではなしに、BMRの評価にはサンプルサイズを含めた研究の質の評価が不可欠ですということだと理解いたしました。

それと、用語として、これはterminologyなのでその人の癖があって、ここで全部決めてしまうわけにはいかないのだけれども、一般的に私のように医学的な立場だと、臨床的というのはインデュービジュアルが強く意識されていて、公衆衛生はパブリックヘルスなのでソーシャルな色彩がかなり強い。確かに社会的というところ、例えば道徳的なことまで入ってしまうので、收拾をつけにくい。食品安全委員会の所轄の範囲内ではけりをつけにくい話なので、そういう意味では公衆衛生的という用語だと理解を得やすいかなというふうに私は先生の御意見を聞いて思っております。

ただ、臨床的というところ、いろいろな使い方があるのだけれども、基本的にはインデュービジュアル、クリニカルというのは個々を治すことを意識する用語なので、パブリックヘルスという概念が一番ふさわしいかなと理解した次第です。よろしくお願いします。

この点につきまして、ほかによろしいでしょうか。

猪飼先生、お願いいたします。

○猪飼専門委員 猪飼でございます。エンドポイントが動物実験で見つかって、それを人間でもどう検出できるかと考えた場合には適正なサンプルサイズとかレスポンスのレベルを決める議論は結構ストレートで、それをサンプルサイズからやるのか、BMRからやるのかという議論は理解できるのですが、人間の場合には何か偶発的に見つかった副作用というか、有害事象も出てくるので、こういったものの取扱いは恐らく最初にデザインされたエンドポイントとは別の閾値で考える場面が出てくるのではないかと考えているのです。

そう考えたときに、最初にサンプルサイズありきでそこから出るBMRがどう設定できるかという議論はそういう偶発的に見つかったイベントには適用できないのではないかと考えていて、であるからこそ、実際のデータに定められたもので見つかった発生割合の信頼区間でそのものを問題と考えるかどうかという議論が必要になってくるのだけれども、その場合には、後の論点で出てくる有害事象の重大性というものが、ただのしゃっくりなのか、ずっと残る神経障害なのかというのは、やはり重みづけをして決めていくことになっていく。

そうすると、それは医療経済評価なんかではQALY、Quality-adjusted life yearみたいな、それがどれぐらいの結局影響なのかということのを定量的に判断しながら許容される発現率を議論する場面が出てくるのではないかとこの話の順番なのですが、それが今の枠組みの中でどうはまるのか。疫学データで複数のアウトカムが出てきた場合の扱いがちょっ

とまだ議論から漏れているような気がしたので、どなたかうまく整理していただければと思います。

以上です。

○川村座長 今の猪飼委員の発言について何か追加で補っていただける方はいらっしゃいますか。

まず1つ重要な点としては、私のコメントで申し訳ないのだけれども、偶発的に見つかることは幾らでもあると。疫学研究も仮説一つではなくて本当に探査的にやっている研究はたくさんあるので、その中で見つかったものは全て意味があるかどうか分からないし、何かの原因として、エクスポージャー・ファクターとアウトカムの関連は出るのだけれども、それがcausal relationかどうかは不確定なわけですね。その中で社会的に規制をするかどうかということになると、やはりそのまま規制値に持ち込むのはちょっと問題がありそうで、動物実験で確認する必要があると私は思っています。全く同じ反応が出るかどうか分からない。人間独自の反応もあって、特に神経とか、感覚とか、例えば心理に対する影響などは動物実験ではなかなか測れない。嫌がるぐらいしか分からないので、確かに評価できない心理的影響はあるし、発達の問題も人間と動物では少し違うでしょうと言われたりするので、難しいとは思いますが、基本的に検証が可能であれば、私はやはり偶発所見、所見の偶発性だけではなくて因果関係の確認のために動物実験をやるべきだし、あるいは動物実験が困難な場合は(Q)SARなどある程度AIの力を借りて、合理性があるかどうかということを確認すべきだと思っています。

なので、疫学研究単体で全部決めてしまうということは、先生ならよく分かるように、多変量解析を幾らやったって、結局どの因子が責任を取ることにするかというだけの話なので、因果関係を直接見ているわけではないから、やはり裏を取る必要はどこかにあると私は考えていて、疫学研究単体で（規制値づくりに）持ち込むのはちょっとやはり社会施策としてはちゅうちょするところがあるのです。

○猪飼専門委員 分かりました。そうすると、あくまでデザインされた主要なエンドポイントというものがある前提で、そのBMRをどう定めるかという議論であれば、今の流れで十分理解できました。ありがとうございます。

○川村座長 ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。特に社会的というところで、クリティカルな命に影響するような、あるいは不可逆的でその人の生活に影響するような変化であれば、これは見逃すことができない。我慢しろという類いのものでもないということなので、この辺をどの水準に持ってくるか。一般に言われる無視し得るレベルというのをここで適用するのか、それは桁が違うでしょうと、これはあくまでソーシャルレギュレーションであって、もちろん実際の規制をする、これはリスク管理機関の話なのだけれども、ベネフィットのほうとの兼ね合いとか、それから代替物の問題とかいろいろ考慮しながら、最終的な社会的規制値というのは食品安全委員会で決め切れない話だと思う。ただ、決めるときに分かってい

ないといけないので、必ずそういった功罪を含めて、リミテーションをはっきりと添えて答申しないといけない話なので、その辺を当然、リスク管理機関においても我々ないしは仲間が関与することですし、十分そこも説明して、実際の社会規制に持ち込んでいく。だけれども、前提となる科学的評価をどういう形で示すかというところでBMRは疫学研究においては、とりわけ社会的にというか、公衆衛生学的にすごく大事な課題だと思うのですが、けれども、皆さんの意見をぜひ聞かせていただきたいのですが。

親委員会の先生方、もし御発言いただければ御示唆をいただきたいのですが、いかがでしょうか。

○山本委員長 食品安全委員会の山本です。社会的に許容できるBMRというのを考えるときに非常にいろいろな要素が出てくるのでとおっしゃっておられます。これはいわゆるAppropriate Level of Protectionという考え方なので、考えるとしたら公衆衛生的な目標をどこに設定しておくかということの議論が必要になってきます。なかなかそれを設定するにも日本国内では非常に難しい部分があるので、そこには重篤性とか頻度の多さとかを併せて考慮していかなければいけない部分があると認識しております。議論の中でその辺をどうここに含めていくのかというのは難しい部分があるので、もう少し考えなければいけないなと思っていますけれども、公衆衛生学的な見地からという大きくくりでいくのは、私としては賛成できる考え方だと思っています。

○川村座長 ありがとうございます。

基本的な考え方は、今、山本委員長がおっしゃったように重要なポイントですので、これは食品安全委員会ないしは極論すれば日本政府の考え方になるかと思えますけれども、少なくとも食品安全委員会で科学的評価をするときには、これこれのアウトカムの重要性についてはきちんと示せるものと思えますし、一つの提案なのですけれども、まずはクリティカルといいますか、フェイタルなイベント、例えば発がんの多くは致死的になりかねないものですし、生殖毒性などで重大なアノマリー、生存に影響するようなものであるとか、そういったものの報告については一番厳しいところですので、まず命に影響するレベルのものをきちんと決めていって、それからファンクショナルなものであるとか、あるいは検査値は出るけれども日常生活への影響は軽微であるとか、リスクファクターとしての変化、例えば汚染物質などで血圧をどうするという話が出ていますが、それ自身はクリティカルではないけれども、リスクファクターの取扱いではレベルがだんだん下がっていくと思いますので、まず一つのクリティカルなもの。発がんとかアノマリー、重大な機能障害といったレベルのもので、BMRを一番厳しい場合にどのぐらいかということを設定して、あとは得られる症候の重篤さから少し基準を緩和する。重篤さとか可逆性といったものから数値を動かしていくというような考え方も一つできるかなと私は思っております。これも含めて御意見を伺えればと思います。

西浦先生、お願いします。

○西浦専門委員 恐らく2つの異なるBMRに対する考え方が存在するので、どの辺りに自分たちがいるのか、がちり足場を固定するのが難しいというのが現状かなと思っているのですけれども、考え方として2つあると思うのです。1つが、動物実験で得られるNOEL相当のようなコンベンショナルな動物実験ベースのBMDLみたいなものを目指す考え方です。例えば今、川村先生がおっしゃったようながん原性の毒性とかがありますね。あるいは遺伝毒性のときの評価などで、僕が間違っていたら毒性学の専門の先生に訂正してもらいたいのですが、実質安全量というのをたしか動物実験のときは使っていると思うのです。それはものすごく大きな値だったと思います。動物実験で得られるBMDLの1万分の1とかにして、発がん物質に関しては、基本的にはがんは許容しないという方向で考えましょうという考え方です。時には食品の中の副産物系のものとかは10万分の1とか、そういうのもどこかの資料で見たとがあります。それは基本的には（リスクを）許容しないという考え方で、それにほぼ相当するような考え方でNOEL相当のところを目指す。それに相当するような疫学研究成果を目指すのかというのが一つです。

もう一つは、疫学の研究の先生方がおっしゃっているように、許容可能なリスクをある程度決め打ちできるようにアウトカム別で決定できるかというプロセスを経るのかどうかというものだと思います。特に疫学研究とかだと人の直接的な観察に基づくデータなので、uncertaintyとかが入る要素がなかなかないのです。そういう直接に定量可能な中で、許容可能なところで閾値を「ドンッ」と設定して分析するか否かというような、大きく分けて2つのBMR設定の考え方が今の議論の中では混在していると思うので、そういう2つの方向性がありますよというのがきちり整理されて、明示されているということが、まず今の段階でこういう指針とかができていく中では大事なかなとずっと頭の中で考えていました。

○川村座長 ありがとうございます。先生がおっしゃった実質安全量、Virtual safe doseについては 10^{-5} ないしは 10^{-6} となって、発がん物質の規制値ということになっています。よく知られているように、LNT仮説に基づいて閾値が決められないので規制値としてその数値を取るとというのが、産業保健とか環境保健の世界ではそういう水準を取っておりますが、この辺になるとモデルの問題が出てくるので、またこれはこれで、LNTをどう扱うかというのは次の話になるかと思います。

西浦先生から提示があったことは、社会的に許容するというレベルで設定するアプローチと、それから、初めに現実があるので、既にあるNOEL方式あるいはBMDL、現在流通しているもの、あるいは動物実験で決められたものとの同一性というか、相似性というか、それ的な最初から管理のための指標ですよと。現実的なもので全体の整合性とかいうことを尊重して、今までの流れにあるものにうまく乗せるというようなアプローチと、そういう両面ありますよという大事な御提示であったと理解しております。

皆さんのお考え、あるいはこれはワーキングのみならず日本の食品安全委員会の規制の仕方、しかもそれは欧米の諸機関、国際機関の考え方とある程度すり合わせていかないと

いけない問題でもあるので、事務局のほうで何か資料を持っていらっしゃるでしょうか。国際機関とのすり合わせでもし何か資料があったら御提示いただけますか。というか、さっきお示しいただいていたように思ったのですけれども。

○爲廣課長補佐 事務局でございます。

資料4-2が、我が国、本邦に置けるBMRの設定に関する考え方をまとめたものと、あと海外、欧米諸国でのBMRの設定について考え方をまとめた資料となっております。

○川村座長 ここに社会的に許容されるかどうかという文言はありますか。過剰リスクとか相対リスクとかそういう言葉は出てきていますし、動物実験との兼ね合いも用語としてはあるのだけれども、社会的な許容とかいう文言はあまり出てきていないような気がするとか、そもそもEFSAなんかは疫学が除外とかと出ているので、あまり見ていないですかね。この中に登場しないですか。

○爲廣課長補佐 記載はあったはずなのですが、後ろの附属のページ、アペンディクスを見ていただきますと。こちらではないか。

○川村座長 事務局に急に振って、全然事前打合せもしていなくて事務局を困らせてしまっていますけれども、もし何か世界的な潮流があれば参考にしたいと思いますので、後ほど念のため、あまり登場していなかったような印象はあるのだけれども、広瀬先生、どうですかね。海外の状況でこういう議論を耳にされたことはありますでしょうか。

○広瀬専門参考人 特に明示的に社会的ということが記載されたのはあまり記憶にはないですね。

○川村座長 ありがとうございます。逆にこれは今後、今日急にでは結論めいたことは言えないと思いますので、どういう思想というか、そういうのがあるか、事務局でも確認していただきながら。

お願いいたします。

○川西委員 私も親委員の一人ですが、親委員としての見解ということではなくて、私はあまりこのポイントについて勉強していないのだけれども、少なくともこの資料から推測されるという意味で、ちょっとここでコメントをさせていただくと、私の感覚は社会的受容ということで、先ほど西浦先生が言った1つ目のポイントで実質的な安全量やがん原性を扱うレベルのことまで考慮するというイメージはあまり私にはありませんでした。というのは、この資料の中で、各局で今までBMRを議論する中で一番低い数字でも0.5%ぐらいの話なのだとすることを私はこの資料から読んでいます。ただ、私は非常に不勉強なので、これは委員からの要望とはくれぐれも考えないでいただきたいのですけれども、その上で考えると、ちょっと社会的受容をがん原性の話のように、先ほど川村先生からコメントされたような 10^{-5} とか 10^{-6} のレベルのことまでここに入れ込むと、これはかなり大変な議論になるのではないかなというふうに私は聞かせていただきました。

ということを今ここでコメントさせていただいて、これはまた引き続き、そういうことまで取り入れられればそれにこしたことはないと思うのですけれども、私の印象としては、

少なくとも今まで国際的な機関で議論されている、EPAなんかは国際的議論ではないかもしれないけれども、その数字を見ている限りは、あまり社会的受容ということまで十分考慮した議論は行われていないのではないかという印象を私自身は持っています。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。あくまでもサイエンティフィックな答申をするという観点に立てば、例えば1%なら1%の線を引いて、1%に反応するレベルはこのレベルですよ。1%というのは社会的にアPLICABLEかもしれない数値の例として、実際それで規制するという意味ではなくて、1%というレベルであればこの辺りの濃度になりますよ、あるいは摂取量になりますよというサイエンティフィックな答申ということ。それを人なら人で示すところになりますというもので、そこから先はリスク管理機関が、ハームだけで判断するわけではないので、ベネフィットも併せなければいけないし、リプレースメントのことも考えないといけないから、それは次の段階だから、その有害性の評価というものについては、このくらいの水準のハームをこのくらいの確率で起こしますという観点を答申をすればよいと、それが食品安全委員会のミッションだということになれば、BMRというのは、そういうことを断った上でこういう数字でしたということは、文献を全て総ざらいした上でこの反応はこのくらいのところで得られますという答申を出す。そういうふうに割り切ってしまうやり方もあると思います。ですので、今の一つは大事な御示唆だと思います。

広瀬先生、お願いします。

○広瀬専門参考人 社会的なというのはそういう観点で、確かにそういう議論はなかったということは、EHC 240の2020年版の会議に出たときに、BMRをどうするかは会議が終わる頃になってまた盛り上がって一生懸命議論していたということがありました。ただ、そのときの議論は、統計学的に検出できるところで低いところでやるのだという統計学者の考え方と、いやいや、そうじゃなくて生物学的な意義があるところ、あるいは公衆衛生学的に意義があるところでBMRを決めるのだよというところでやや平行線的に議論が長引いていたのは、多分この分野の議論では、統計学的になってしまうと低いところで、でも、生物学的でやるともうちょっと高いところでも許容できるなという話は永遠に溝が埋まらない感じで、結局最終的にはEHC 240に書かれているような文言で落ち着いてしまったというのが、その会議に出たときの印象ではありました。

○川村座長 ありがとうございます。やはりすんなり一方向にさっと進んだわけではなさそうですね。

猪飼先生、お願いいたします。

○猪飼専門委員 いただいた参考資料5を見ているのですが、このWHOのIPCSの議論の47ページでは、試験をデザインする場合にリスクマネジメントをどう考えるべきか。あと、99ページではそれをリスクコミュニケーションないしディシジョンするときどう考えるべきかという2つのところで言及があって、その中でリスクアセスメントとリスクマネジ

メントというのは、それぞれの立場で議論を整理した上で、そのこのインテグレーションを考えるとというふうな考え方でつくられているように見えます。

ですので、今の話で今日これまでやってきたBMRをどう決めるかという議論と、それぞれのリスクの重みをどう考えるかという議論は、同じテーブルの上ですることがそもそも難しいのではないかなという整理がされていて、その中でセーフティーレベルの 10^{-6} という話は一つの落としどころの例として紹介されていますが、それ以上の具体例については言及がないといった整理のようです。

ひとまず以上です。

○川村座長 ありがとうございます。今、文献資料を見つけ出していただいてありがとうございます。やはりさっきの広瀬先生の話も併せて、ぱっと一義的に決まるものではないということで、観点もバイオメディカルな視点、それからスタティシディカルな視点、そもそもいわゆるアカデミックな評価とマネジメントの話は別という、日本もそういう仕分けになっていて、食品に関していえば、リスク評価とリスク管理は分けてやっているの、逆にリスク評価はニュートラルにやるということでアカデミックに、その代わり文献を精緻に分析してサイエンティフィックな答申を出すということなので、そういう意味では、後があるのだしいというふうに割り切ってしまうと1つの目安。ただ、数字を出すと独り歩きするということが世の中にいつもあることなので、これさえ満たしていればいいということではないということ。出し方は相当注意が要るのだけれども、まず評価の第一歩として、用量反応関係の特性についてきちんと特徴を述べた上で、仮に1%であるとしたらこのぐらいになりますというような答申の仕方もあるし、もう一つ、社会的に容認できるレベルが確立しているか。 10^{-5} 、 10^{-6} 辺りの数字がよく使われているけれども、本当にそれでいいのかどうかは、ちょっとよく分からない。 10^{-6} レベルの具体例が幾つか、煙草1.4本であるとか、航空機でニューヨークへ行くのが何回とかいうような例は何かの本に出ていましたけれども、たったそれだけでそんなにリスクになるのというぐらいの非常に厳しい、 10^{-6} などというのは本当にちょっとしたとらすぐ超えてしまうレベルにある。不用意に、無意識に超えてしまう、またいでしまいそうなレベルなので、現実に社会的な規制値として応用可能かどうかは分からないのですけれども、しかし、示すレベルとして、BMRを1つではなくて複数で示すなどというずるいやり方もあるかもしれませんし、そういうことでこの辺りは、今日言って今日というわけにはいかないの、少し宿題にして、また今後新たな観点がないかどうか。それで世の中通じるものかどうかというようなことは結論を出していきたいなど。決めないことには評価ができませんし、こういう意味のこういう数字についてはこうであるというような出し方で、最初の総論のところ意見が出ましたように、きちんと視点を説明して、その範囲においてこうであるということで、数字が独り歩きしないように、パブリックコメントにおいてもきちんと誤解あるいは誤用されないように注意することが必要であると思います。

そのような観点のまとめたものを考えておりますが、そのほか⑩のその他検討が必要な項目も含めて御意見はいかがでしょうか。

事務局、お願いします。

○爲廣課長補佐 先ほどのお話で川村座長のほうから御質問があった資料に記載されているかどうかというところなのですけれども、資料4-2の35ページ、原文でしたら参考資料6の5-38ページの最後のところに、ヒトでのBMRの設定については、臨床上のときはそれが正常か正常でないか、それと公衆衛生上の観点からは許容できるか許容できないかというようなところでBMRが使われるというふうに記載がされてございます。

以上です。

○川村座長 ありがとうございます。では、やはりそういう視点があるということは皆さんお考えのとおりであると思っておりますが、ほかに追加でコメントをいただけますでしょうか。

それでは、かなり難しい、政府として評価する際のかかなり根本的な、テクニカルではないフィロソフィーに関わるような問題だったと思います。

今日で全て決め切れているわけではないのですが、最後に資料4-3です。これは今日の議論を踏まえていない前の段階のものなのですけれども、ここに観点をまとめてみたものがあります。1から4までの思い付くものを整理して、昨日までの時点の皆さんの意見をまとめたものなのですが、私自身も今まで汚染物質の調査会とか、放射線とか、そういうところで有害物質の評価に直接携わってきたときの経験を踏まえて整理したものです。

まず、実際の人間においては、非ばく露時にも常に何らかの影響が出ている。つまり、他の要因によるもの。一つは、同じ物質が当該の食品以外のところでばく露されることもあるし、同じアウトカムが別の原因で起こる。例えば肺がんといったって全部たばこで起きるわけではないので、本当に違う異質なものによる影響もあって、要するに、基本的にばく露ゼロであっても既にアウトカムは発生している。それが調べ切れない様々な事情によってベースラインが違うというか、バックグラウンドのレベルが既に違ってしまう。そうすると微小な変化はそれに埋没してしまっていて見えないことがあるというのが最初の問題です。

2番目に、サンプルサイズで決まるわけではないのだけれども、サンプルサイズ＝統計学的検出力ということで、研究の精度としては、したがって、推定の精度としては影響する。これはBMRを決めるものではなくて、逆に研究として採用するかどうかのマーカーになるということ。

それから、bもそうなのですけれども、ばく露測定の悉皆性・代表性、つまりこれは動物実験であれば与えたものが全てですけれども、人間では人為的にばく露させるわけにいかないのです、ある一部分を切り取って測定している。それは生涯ばく露でもないし、瞬間ばく露のような気もするけれども、毛髪中の重金属のようにある程度の期間の蓄積性は反映できるといったものもあるので、そのばく露測定の悉皆性・代表性で、これはモデルに

影響するだろうと思うのですけれども、その値でアウトカムとの関係が描けるかというような話になってくるかと思います。

ですので、この辺はBMRを設定するというよりは、採用できるかどうかというようなことになると思います。

数理モデルについては、また別途検討するかもしれませんが、大体ヒトであると低ばく露領域に偏ってしまっていて高ばく露のほうはよほどアクシデンタルなもの以外はない。そこで正しい数理モデルが導けるかとか、あるいはLNTモデルというのはここでは肯定しない、除外してしまうかどうかといった問題もあるかもしれません。

それから、アウトカムの重症度ということで、クリティカル、フェイタルのものから数字上の変化にとどまるものまで様々あるということ。それから、検査値の取扱いです。連続量で出ることが多いので、どういう方法を採用するかというのはまた別途議論しますが、その中に真のツールアウトカムに近い密接に関連するものと、血圧のようにリスクファクターにとどまるものがあったりします。不採用と書いたのは私の個人的私見なのであまり気にされないほうがいいかもしれませんが、この扱いについても一定の見識を持っておく必要があると思います。

それから、社会的容認度という、公衆衛生行政の考え方として社会心理学的な無視し得る水準、それから便益との兼ね合いや他のものへの代替可能性といった問題。これはどちらかというところリスク管理を実際にどうするかという話だし、それによってBMRが変化を受けるといった性質のものではないと思いますけれども、こういったことも頭の片隅に置いておく。

さらに、例えば 10^{-6} などという数字を仮に理想を追ってつくったとしても、これは現実に到達しないというか、既に越えてしまっているようなこともあるわけで、この辺りはリスク管理の問題も紛れ込んでしまっているのですが、こういった問題を一応今日は議論していただいたということになります。

さらに、ここに書いていないのだけれども、動物実験との兼ね合いであるとか、動物実験で証拠が得られたものについて人間でドーズを決めるというような話であるとか、あるいはリスク評価機関としてはサイエンスとして用量反応関係の一つの標準的な示し方をしてみるということで、それを実際の規制値にどう持ち込むかはその次の話であるというふうに割り切って、サイエンティフィックな評価として一つのパターンをつくるというような考え方があるということが、ここには書きませんでしたけれども、今日の皆さんとの議論の中である程度出てきた考え方、取れんするかもしれない考え方があります。

決め切れないものもあると思うのですけれども、産業衛生の世界などでは許容濃度と管理濃度という2つの規制値があって、許容濃度というのはサイエンスで得られた値なのだけれども、サイエンスで得られないものは、例えば発がん物質みたいに許容濃度が決められませんというのがあったりするのだけれども、では規制しないのかというと、そういうわけにはいかないのです、例えば規制しなかったらジクロロプロパン、大阪の印刷工場であ

ったように規制されていない物質に切り替えたがために胆管がんが多発してしまったという全く気の毒な、よかれと思ってやったことが全く裏目に出たという事例があったのです。だから、全てのものについて可及的に何らかの示唆を与えないといけないと思うので、決められないのだけれども、便宜的な管理濃度というのは決めてやるということになりますので、実際の行政においてはそういうこともなされ得るということ踏まえた上で、食品安全委員会としては食品に関して、決められないという答申も含めて、サイエンスに則って数値、あるいは数値が出ない場合も含めて答えを出していくことになるというふうに整理できるかなと思いました。

ということで、この4-3は不完全ですので、今日の段階でこれは消しますけれども、これも含めて皆さんの御意見がございましたら、御発言いただけますでしょうか。

それでは、今日までのところを、かなり有益な議論もできたように思いますので、今日の論点につきましては事務局に上手に整理していただいて、議論はあっち行ったりこっち行ったりしましたけれども、大事なエッセンスがいっぱい含まれていますので、ここを整理していただいて、また皆さんにお示ししたいと思います。整理したものを次回のワーキンググループ、それからまた、今日議論し切れていないところにつきましても次回また続きを行いたいと思いますが、よろしいですか。

意見がもしありましたら、事務局がまとめるとだんだんそれがデファクトスタンダードになっていってしまうので、言うなら今のうちにぜひ御発言いただきたいのですけれども、いかがですか。よろしいでしょうか。

それでは、そういう方向を示してみたいと思います。

事務局に一旦お返しますが、よろしいですか。

○爲廣課長補佐 分かりました。本日おまとめいただいた情報、重要なエッセンスにつきまして、こちらでまとめさせていただいて、文案とさせていただければと思います。次回までに作成いたしますので、よろしくお願い申し上げます。

○川村座長 ありがとうございます。

ほかに事務連絡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。

今日は様々な観点から御意見いただきまして本当にありがとうございました。皆さん、まだ十分消化し切れていない顔のようでもあるのですけれども、これで今日の会合の議事は終了いたしました。2時間みっちり議論していただきまして、ありがとうございました。以上をもちまして、第24回の「評価技術企画ワーキンググループ」を閉会いたします。どうもありがとうございました。