

## BMD疫学指針（案）

[第3の2. BMRの設定、第3の3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定、第3の4. 結果の文書化並びに第4. 指針の見直し]

## 【事務局より】

第27回WG（令和5年1月16日）でご議論いただいた際の専門委員及び専門参考人のご意見を反映し、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、BMRの設定、並びに量反応モデリングに関する記載案を修正しました。

BMD疫学指針（案）	（参考） BMD動物指針
<p>第1・第2 （略）</p> <p>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</p> <p><u>疫学研究においては、そのデータにBMD法を適用するに当たって、交絡の調整等動物試験のデータとは異なる特有の課題が存在するため、化学物質の食品健康影響評価において疫学研究で得られたデータにBMD法を適用する際は、本指針に基づきBMD及びその信頼区間の算出を行う。</u></p> <p>また、BMD等の算出に必要な生物学的及び統計学的な判断は、各分野の専門家の意見に従う<u>ものとし、BMD等の算出に当たってベイズ推定を利用する場合には、別添にまとめた使用する際の考え方を参照すること。</u></p> <p>なお、本指針に拠らない考え方又は手法を採る場合は、BMD等の算出結果の報告時にその内容及び採った理由を併記する。</p>	<p>第1・第2 （略）</p> <p>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</p> <p>化学物質の食品健康影響評価においてBMD法を活用する際は、本指針に基づきBMD及びその信頼区間の算出を行う。</p> <p>また、BMD等の算出に必要な生物学的及び統計学的な判断は、各分野の専門家の意見に従う。</p> <p>なお、本指針に拠らない考え方又は手法を採る場合は、BMD等の算出結果の報告時にその内容及び採った理由を併記する。</p>
<p>【事務局より】</p> <p>第27回WGでのご意見を踏まえて、動物指針とは別に疫学指針を策定する必要性を明確にするため、疫学研究データの特徴について追記いたしました。（引用：参考資料1）本記載内容につきましては、全体を通しての審議でご意見賜りたいと存じますので、現状は仮置きとさせていただきますと幸いです。</p>	

また、ベイズ推定に関する記載部分は、現在審議いただいている動物指針の修正案に則り修正させていただきました。

1. (略)

## 2. BMRの設定

疫学研究で得られたデータにBMD法を適用する場合、毒性学上又は臨床上若しくは公衆衛生上の観点から、専門家の関与の下でBMRを設定する。

その際、対象とした健康影響等の種類及び重大性、観察された反応率（反応量）、バックグラウンドの反応率（反応量）及びそのばらつき等を踏まえた統計学的検出力及び用量反応データの特性等について考慮する。また、動物試験等で得られた結果がある場合は併せて検討する。

なお、検査値等の代理指標を用いる場合は、ヒトの健康に対する臨床的な意義や公衆衛生上の意味を十分に考察する。

### (1) 二値データ

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動物指針」という。)では、二値データにおけるBMRの設定について、「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。」とされている。一方、疫学研究は、研究対象や研究デザイン等が多様であるため、**BMD動物指針のようにBMD関連指標を基本的に算出するBMRを設定することは困難である。このため、疫学研究で得られた二値データにBMD法を適用する場合には、データセット及び健康影響等ごとに専門家の関与の下でBMRを設定する。**

#### 【事務局より】

第27回WGでのご意見を踏まえて、基準となる設定が決まっていない旨を説明する文章を追記しました。

1. (略)

## 2. BMRの設定

(新設)

### (1) 二値データ

① 通常の動物試験における試験動物数から得られる統計学的精度に加え、化学物質間又はエンドポイント間における比較及びNOAEL法を用いた毒性評価との連続性も考慮し、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。

② 当該過剰リスク10%は、BMRの値として、あらゆる種類のデータセットに最適な値になるとは限らない。各BMRの値は、生

物学的な意義付けのほか、用いる用量反応データの特性等を考慮しつつ、専門家の関与の下で設定する。例えば、過剰リスク10%が、最小用量で観察された反応よりもかなり小さく、最小用量よりも大幅に低用量側の推計を伴う場合は、より大きい値が妥当な場合もある。また、生殖発生毒性のうち次世代への影響に関する用量反応データを用いる場合は、統計学的に、過剰リスク10%より小さい値が妥当な場合もある。

## (2) 連続値データ

- ① 生物学的に意味のある反応量の変化を、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。
- ② 連続値の用量反応データは多様な分布を示すことが想定されるため、生物学的に意味のある反応量の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。
- ③ 科学的に合理的と思われるカットオフ値を設定できる場合は、反応量の分布を仮定した上で、カットオフ値を超える反応量を示す個体割合が、対照群に比べて、あらかじめ定めた増加分(BMR)だけ増える投与量をBMDとして定義した上で、BMD関連指標を算出するハイブリッド法等を取り得る。
- ④ 科学的に合理的と思われるカットオフ値を設定でき、かつ、個体データが利用可能である場合は、情報量の減少を伴う点に留意する必要があるが、カットオフ値に基づいて連続値データを二値データに変換した上でBMRを設定しBMD関連指標を算出することが有用である場合もある。

## 3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定

### (1) 用量反応モデリング

- ① 鋭敏なエンドポイントの排除を防止する等の観点から、1

## (2) 連続値データ

- ① 公衆衛生学的に集団レベルで意味のある検査値等の変化を、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。
- ② 公衆衛生学的に意味のある検査値等の変化が設定できない場合、真の転帰と検査値等との関連並びにバックグラウンドの反応率(反応量)及びそのばらつき等を踏まえ、専門家の関与の下でBMRを設定する。
- ③ ①②の他、科学的に合理的と思われるカットオフ値を設定できる場合は、反応量の分布を仮定した上で、カットオフ値を超える反応量を示す個人の割合が、バックグラウンドに比べて、あらかじめ定めた増加分(BMR)だけ増える投与量をBMDとして定義した上で、BMD関連指標を算出するハイブリッド法等を取り得る。
- ④ 科学的に合理的と思われるカットオフ値を設定でき、かつ、個別の研究対象者のデータが利用可能である場合は、情報量の減少を伴う点に留意する必要があるが、カットオフ値に基づいて連続値データを二値データに変換した上でBMRを設定しBMD関連指標を算出することが有用である場合もある。

## 3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定

### (1) 用量反応モデリング

- ① 鋭敏なエンドポイントの排除を防止する等の観点から、1

(2) の条件を満たしたデータセットについては、全て用量反応モデリングを行う。

【事務局より】

データセットの満たすべき条件については、R5年4月以降のWGで、ご議論いただきます。

- ② 生物学的な根拠がある場合を除き、データセットに含まれる全ての用量反応データを用いて用量反応モデリングを行う（最高用量群等の特定のデータを用量反応モデリングの際に除外することは行わない。）。
- ③ 特定の化学物質と健康影響等の組合せに関する用量反応関係は、理想的には、普遍的なトキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスを説明する、生物学的見地に基づく単一の数理モデルで説明されることとなる。  
そのような「発現機序の本質を捉えた」数理モデルがある場合は、当該モデルからBMD等を算出することが優先される。
- ④ 「発現機序の本質を捉えた」数理モデルが利用できない場合は、BMD等の算出を行うソフトウェアやオンラインツール（以下「ソフトウェア」という。）を使用し、それらに収載されている数理モデルを用いて用量反応モデリングを行う。
- ⑤ ソフトウェアは、使用実績及びBMD等の計算方法に関する論理的背景も踏まえつつ、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。
- ⑥ 使用するソフトウェアにおいて、モデル平均化が可能である場合は、その機能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。
- ⑦ 個別モデルを用いた用量反応モデリングを行う際にモデルのパラメータの値を制限するRestrictionが可能な場合は、同一モデルであっても、Restrictionを行った場合（ON）と行わなかった場合（OFF）は基本的には別個のモデルであるとの前提に立ち、ONとOFF両方のモデルを用いた用量反応モデリングを行う。

(2) の条件を満たしたデータセットについては、全て用量反応モデリングを行う。

- ② 生物学的な根拠がある場合を除き、データセットに含まれる全ての用量反応データを用いて用量反応モデリングを行う（最高用量群等の特定のデータを用量反応モデリングの際に除外することは行わない。）。
- ③ 特定の化学物質とエンドポイントの組合せに関する用量反応関係は、理想的には、普遍的なトキシコキネティクス及びトキシコダイナミクスを説明する、生物学的見地に基づく単一の数理モデルで説明されることとなる。  
そのような「発現機序の本質を捉えた」数理モデルがある場合は、当該モデルからBMD等を算出することが優先される。
- ④ 「発現機序の本質を捉えた」数理モデルが利用できない場合は、BMD等の算出を行うソフトウェアやオンラインツール（以下「ソフトウェア」という。）を使用し、それらに収載されている数理モデルを用いて用量反応モデリングを行う。
- ⑤ ソフトウェアは、使用実績及びBMD等の計算方法に関する論理的背景も踏まえつつ、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。
- ⑥ 使用するソフトウェアにおいて、モデル平均化が可能である場合は、その機能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。
- ⑦ 個別モデルを用いた用量反応モデリングを行う際にモデルのパラメータの値を制限するRestrictionが可能な場合は、同一モデルであっても、Restrictionを行った場合（ON）と行わなかった場合（OFF）は基本的には別個のモデルであるとの前提に立ち、ONとOFF両方のモデルを用いた用量反応モデリングを行う。

⑧ BMD等の算出に有用と考えられる共変量が利用できる場合は、利用の是非について専門家の関与の下で判断する。

**【事務局より】**

特に疫学研究では、共変量の調整が関与することが多いと考えられるため、第27回WGでのご意見を踏まえて、共変量に関する記載を追記いたしました。

(2) 用量反応モデリング結果の評価

データセットごとに、モデル平均化の結果及び各数理モデルを用いた用量反応モデリング結果を、以下の場合分けに基づき評価する。

① モデル平均化を行っている場合

モデル平均化に供した個別数理モデルの用量反応モデリング結果について、用量反応データへの適合度等の評価した結果も勘案しつつ、モデル平均化の結果が妥当であることを専門家の関与の下で確認したときは、当該結果を採用する。

なお、その際、モデル平均化に供した数理モデルのうち、視覚的又は適合度検定等によって用量反応曲線が用量反応データを明らかに説明できていないと判断されたものを除外した上で、モデル平均化を行い、その結果を評価するという手順を取り得る。

② モデル平均化により妥当性若しくは信頼性が十分に担保された結果は得られ難いと判断された場合、又はモデル平均化を行っていない場合

個別の数理モデルを用いた用量反応モデリング結果を以下の手順により評価する。

- a 用量反応モデリングの結果得られた用量反応曲線について、専門家の関与の下、用量反応データへの適合度を視覚的に又は適合度検定等によって評価した結果、用量反応データを明らかに説明できていないと判断されたものは、あらかじめ評価対象から除外する。

なお、適合度検定を行う場合の有意水準は、基本的に0.1を用いることとし、用量反応モデリングに当たって特定のモデルを使用する理由がある場合は、状況に応じて異なる有意水

(新設)

(2) 用量反応モデリング結果の評価

データセットごとに、モデル平均化の結果及び各数理モデルを用いた用量反応モデリング結果を、以下の場合分けに基づき評価する。

① モデル平均化を行っている場合

モデル平均化に供した個別数理モデルの用量反応モデリング結果について、用量反応データへの適合度等の評価した結果も勘案しつつ、モデル平均化の結果が妥当であることを専門家の関与の下で確認したときは、当該結果を採用する。

なお、その際、モデル平均化に供した数理モデルのうち、視覚的又は適合度検定等によって用量反応曲線が用量反応データを明らかに説明できていないと判断されたものを除外した上で、モデル平均化を行い、その結果を評価するという手順を取り得る。

② モデル平均化により妥当性若しくは信頼性が十分に担保された結果は得られ難いと判断された場合、又はモデル平均化を行っていない場合

個別の数理モデルを用いた用量反応モデリング結果を以下の手順により評価する。

- a 用量反応モデリングの結果得られた用量反応曲線について、専門家の関与の下、用量反応データへの適合度を視覚的に又は適合度検定等によって評価した結果、用量反応データを明らかに説明できていないと判断されたものは、あらかじめ評価対象から除外する。

なお、適合度検定を行う場合の有意水準は、基本的に0.1を用いることとし、用量反応モデリングに当たって特定のモデルを使用する理由がある場合は、状況に応じて異なる有意水

準を用いる。

- b 専門家の関与の下、各用量反応モデリング結果について、以下の項目全てについて評価する。
  - (a) 用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと
  - (b) AICの値が、同値の最も小さい用量反応モデリング結果と比べて、+3以下の範囲にあること
  - (c) 得られたBMDの信頼区間の幅が、他の用量反応モデリング結果と比べて明らかに大きくないこと

(削る)

【事務局より】

疫学研究では、最小用量の定義が明確でないと考えられること、また、高用量ばく露領域が観察されにくいことから、第27回WGでのご意見を踏まえて、動物試験を想定して低用量側のみ言及している(d)の記載は削除しました。

- c 評価の結果、全ての評価項目を満たす用量反応モデリング結果を選択する。なお、該当する用量反応モデリング結果が存在しない場合は、BMD法を適用する是非について専門家の関与の下で判断する。

(3) PODの決定

(2)の結果、データセットごとに単一又は複数の独立した用量反応モデリング結果が得られることとなる。

それらの中から、専門家の関与の下、各健康影響等の意義、観察されたばく露量の範囲等の用量反応データの特性、BMD及びその信頼下限値であるBMDLの値等を基に用量反応モデリング結果を選択し、当該モデリング結果において算出されたBMDの90%信頼区間の下限値BMDLを、PODとする。

4. 結果の文書化

準を用いる。

- b 専門家の関与の下、各用量反応モデリング結果について、以下の項目全てについて評価する。
  - (a) 用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと
  - (b) AICの値が、同値の最も小さい用量反応モデリング結果と比べて、+3以下の範囲にあること
  - (c) 得られたBMDの信頼区間の幅が、他の用量反応モデリング結果と比べて明らかに大きくないこと
  - (d) 得られたBMD及びその信頼区間の下限値が、最小用量と比べて著しく低用量側でないこと

- c 評価の結果、全ての評価項目を満たす用量反応モデリング結果を選択する。なお、該当する用量反応モデリング結果が存在しない場合は、BMD法を適用する是非について専門家の関与の下で判断する。

(3) PODの決定

(2)の結果、データセットごとに単一又は複数の独立した用量反応モデリング結果が得られることとなる。

それらの中から、専門家の関与の下、ヒトへの外挿性等を踏まえた各エンドポイントの意義、観察用量範囲等の用量反応データの特性、BMD及びその信頼下限値であるBMDLの値等を基に用量反応モデリング結果を選択し、当該モデリング結果において算出されたBMDの90%信頼区間の下限値BMDLを、PODとする。

4. 結果の文書化

解析の結果は、以下の情報を含む形で文書化し、各専門調査会等における評価対象物質の食品健康影響評価の審議で利用する。

- (1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン
- (2) BMD法を適用した各データセットの情報
  - ① 研究設計概要（研究対象集団、健康影響等、ばく露経路、ばく露期間等）
  - ② 公開データの場合は、出典（著者名、雑誌名、年号等）
  - ③ 試験結果概要
    - a 二値データの場合は、各ばく露量における研究対象者数及び反応を示した研究対象者数
    - b 順序カテゴリーデータの場合は、各ばく露量における研究対象者数、反応を示した研究対象者数及び各個人の反応のグレード並びに当該データを二値データ化した場合はその手順及び根拠
    - c 連続値データの場合は、各ばく露量における研究対象者数並びに反応量の代表値（平均値、中央値）及びばらつき（標準偏差、四分位等）
  - ④ 共変量として用いた変数がある場合は、その変数
  - ⑤ データセットを統合した場合は、統合後のデータセットに関する③及び④の内容、測定方法等統合前のデータセット間で異なる試験設計及びデータ統合の妥当性に関する考察
- (3) BMRの値及びその値を用いた根拠
- (4) BMD法を適用した各データセットにおける用量反応モデリング結果
  - ① 各用量反応モデリング結果のプロット（モデル平均化並びに **Restriction ON**及び**OFF**の両方により得られた用量反応曲線を

解析の結果は、以下の情報を含む形で文書化し、各専門調査会等における評価対象物質の食品健康影響評価の審議で利用する。

- (1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン
- (2) BMD法を適用した各データセットの情報
  - ① 試験設計概要（試験動物種、エンドポイント、投与方法、投与期間等）
  - ② 公開データの場合は、出典（著者名、雑誌名、年号等）
  - ③ 試験結果
    - a 二値データの場合は、各用量群における試験動物数及び反応を示した動物
    - b 順序カテゴリーデータの場合は、各用量群における試験動物数、反応を示した動物数及び各個体の反応のグレード並びに当該データを二値データ化した場合はその手順及び根拠
    - c 連続値データの場合は、各用量群における試験動物数並びに反応量の代表値（平均値、中央値）及びばらつき（標準偏差、四分位等）
  - ④ 共変量として用いた変数がある場合は、その変数
  - ⑤ データセットを統合した場合は、統合後のデータセットに関する③及び④の内容、測定方法等統合前のデータセット間で異なる試験設計及びデータ統合の妥当性に関する考察
- (3) BMRの値及びその値を用いた根拠
- (4) BMD法を適用した各データセットにおける用量反応モデリング結果
  - ① 各用量反応モデリング結果のプロット（モデル平均化並びに **Restriction ON**及び**OFF**の両方により得られた用量反応曲線を

含む。)

- ② 各用量反応モデリング結果における指標（AIC等）並びにBMD及びその90%信頼区間
- ③ BMD等の信頼区間においては、その推定に用いた統計学的手法（プロファイル尤度法、ブートストラップ法等）
- ④ モデル平均化を行った場合は、重み付けに用いた指標及び各モデルの重み

(5) 各データセットにおける用量反応モデリング結果の評価の手順等

(6) PODの値並びに当該PODを導いた健康影響等及びデータセットを採用した理由

#### 第4 指針の見直し

BMD法に関する国際的な動向や、食品健康影響評価における活用実績等を踏まえ、必要に応じて本指針を改訂する。

含む。)

- ② 各用量反応モデリング結果における指標（AIC等）並びにBMD及びその90%信頼区間
- ③ BMD等の信頼区間においては、その推定に用いた統計学的手法（プロファイル尤度法、ブートストラップ法等）
- ④ モデル平均化を行った場合は、重み付けに用いた指標及び各モデルの重み

(5) 各データセットにおける用量反応モデリング結果の評価の手順等

(6) PODの値並びに当該PODを導いたエンドポイント及びデータセットを採用した理由

#### 第4 指針の見直し

BMD法に関する国際的な動向や、食品健康影響評価における活用実績等を踏まえ、必要に応じて本指針を改訂する。