

- 1 「疫学研究で得られた用量反応データへの適用」に係る項目のうち
 2 「1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択」のたたき台
 3

【事務局より】

用量反応データの収集、選択に関する議論に資するように、既存の文書※を参考にするとともに、専門委員及び専門参考人からいただいたご意見等を基に事務局が作成しました。

※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～、平成30年食品健康影響評価技術研究「ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討」の研究成果等

4 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

5 II. 疫学研究で得られた用量反応データへの適用

【祖父江専門委員より】

・II.疫学研究で得られた用量反応データへの適用の説明として、「動物実験の場合、NOAEL 法が持つ欠点である①統計学的配慮が不足、②局所データのみを使用、を補うために BMD 法が用いられるが、疫学研究では、①ほとんどの研究で統計学的配慮が既にされている、②バイアスや交絡の影響を考慮して、特定のモデルをデータ全体に当てはめることは回避されている、点を考慮すると、BMD 法を疫学研究に適用する機会は少ないと考えられる。」を挿入してはいかがでしょうか。

(事務局より) WGにおいてご議論いただけますでしょうか。

【祖父江専門委員より】

・次の章（II-2）の話になりますが、個別の疫学研究のデータセット及び健康影響の特性を考慮して BMR を設定した例を提示してもらえると、分かりやすいと思います。

(事務局より) BMRに関する部分として、次回以降のWGでご議論いただけますでしょうか。なお、参考資料としてBMRの設定について記述してある「疫学研究データのBMD法への適用に関する調査事業報告書」を加えておきました。

【澤田専門委員より】

・疫学データのどのリスクを、どのように、BMD のソフトウェアに用いて算出するか、を、具体的な事例で提示してもらえると、よいように思いました。

(事務局より)モデリングに関する部分として、次回以降のWGでご議論いただけますでしょうか。なお、参考資料として疫学研究データに BMD 法を適用した事例について記述してある「疫学研究データの BMD 法への適用に関する調査事業報告書」を加えておきました。

【松本専門委員より】

・疫学データの BMD を計算する際に、悩ましいと思ったことに、各群の暴露量に幅があることが挙げられます。安全側に評価するなら暴露範囲の最も低い値で計算した結果を評価に用いる事になるかと思いますが、群の暴露平均値を用いて BMD を計算した時と値は異なります。

動物実験の BMD 計算では悩む事はないので、文言として何かを入れるか否かは別として、話をする機会を設けてもよいかと思いました。

(事務局より) モデリングに関する部分として、次回以降のWGでご議論いただけますでしょうか。

1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択

(1) データの収集

ヒトへの有害な作用が確認され、評価対象となった物質（以下「評価対象物質」という。）の、ヒトへのばく露量とその結果生じる健康影響又はその指標（以下「健康影響等」という。）との関係を観察、記録した利用可能な全ての疫学研究を系統的に収集する。その際、専門家の関与の下、個々の知見の科学的水準等を総合的に判断し、因果関係が確認又は示唆されている健康影響等を選定する。

特になし。

(2) データの選択

(1) で収集した全ての疫学研究データについて、以下の項目を整理した上で、専門家が食品健康影響評価に必要な資料であるかを検討し、BMD法を適用し用量反応関係を検討することが妥当と判断し得る疫学研究及びデータセットを選択する。

なお、~~資料の二検討の際、研究対象者数が少なく統計的有意が出にくいと考えられる研究データであっても、BMD法を適用できる等の可能性があるため、論文等における用量反応関係の統計的な有意性の有無は考慮しない。~~

① 研究デザイン

a 分類（観察研究、介入研究等）

b 研究実施時期

c 追跡、遡及期間等（該当する場合）

② 研究対象集団に関する情報

a 研究対象集団の特属性（性別、年齢、人種等）

b 研究対象者数

c 研究対象地域

~~d 研究実施時期~~

~~e 追跡、遡及期間等（該当する場合）~~

③ 評価対象物質のばく露に関する情報

a ばく露経路

b ばく露量の範囲 （バックグラウンドレベル、低ばく露等）

c ばく露期間

d ばく露理由（日常生活、職業性、事故等）

- 1 e ばく露量の推定方法（ばく露指標とその測定方法）
- 2 f ばく露量を区分している場合はその区分方法（等間隔、対数等間隔、
- 3 分位等）及び各区分の対象者数等
- 4 ④ 研究対象とした健康影響等及びその判定基準
- 5 ⑤ 研究内で想定した交絡要因とその調整の有無及び方法
- 6 ⑥ バイアスの存否並びにそれに対する対策若しくは考察

【赤堀専門委員より】

- ・資料 2-1 において、バックグラウンドを加味する重要性が指摘されています。資料 2-2 ではデータ収集と選択が論点となっていますがこの中にバックグラウンドレベルを明らかにするための情報収集は含めなくてもよいのでしょうか？全ての評価対象物質において必要になるかはわかりませんが、特に疫学データでは、動物試験のような対照群が設定できませんし、例えば重金属等のように自然由来のばく露がある場合、バックグラウンドレベルの情報が必要になるように感じました。

（事務局より）バックグラウンドレベルについては、ばく露の範囲に関する整理に含まれると想定しております。文案中に、明示的に記載いたしました。

【澤田専門委員より】

- ・②対象集団と③ばく露が別々になっており、その情報は論文の情報としては必要なのは理解できるのですが、実際それをどう BMD に使うのかとなると、②集団と③曝露の組み合わせになるかと思います。追加で、具体的に記すのはいかがでしょうか。

記載例：

⑦疫学研究における結果を、BMD の計算ソフトに適用するのに必要な疫学研究の結果変数

- ・各カテゴリーにおける該当物質の上限・下限、または中央値
- ・各カテゴリーにおける症例数
- ・各カテゴリーにおける非症例数（コホートの場合は人年でよいかは知りたいです）
- ・各カテゴリーにおける相対危険度、95%信頼区間の上限と下限

（事務局より）WG においてご議論いただけますでしょうか。（便宜上、②や③は別項目に分けて記載しておりますが、実際に情報を整理する際には、②と③を組み合わせ、ご提案いただいたような記載になる場合が多いかと思料します。）

【寒水専門委員より】

- ・記載内容を踏まえると、対象となる疫学研究に関する臨床医学論文が候補になると考えられる。可能であれば、そのような論文（対象になりそうなもの）を例示して頂けると、本件（とくに②）の記載内容）について検討しやすくなります。

（事務局より）参考となるように「食品安全委員会の評価書（ヒ素と鉛）」及び「疫学研究データの BMD 法への適用に関する調査事業報告書」を参考資料に含めています。

- ・「② 研究対象集団に関する情報」に「d. 研究実施時期」と「e. 追跡、遡及期間等（該当する場合）」が含まれることに違和感があります。これらは「① 研究デザイン」に含めるのが適当かもしれません。

（事務局より）ご指摘のとおり修正しました。

- ・「統計的有意」と「統計的な有意性」という記載に対応する仮説検定が何か（具体的に何を調べる仮説検定であるか）教えて頂けますでしょうか。例えば、用量反応データに対する仮説検定には、ある用量群（曝露群）と対照群（非曝露群）の健康影響指標（平均や確率など）の差（または比など）の検定、用量反応関係を表す数理モデルのパラメータの傾きや適合度の検定などが想定されます。おそらく、そのあたりをすべて含むものかと思いますが、現在の記載はやや抽象的です。

(事務局より) ご指摘のとおり例示いただいたような仮説検定をすべて含むと想定しています。文案につきましては、より具体化するように言葉を補いました。

【広瀬専門参考人より】

- ・(2) の 2 段落めで“統計的有意が出にくい”理由は”対象者が少ない“ときだけでなく、区分の設定の仕方など、他にも要因があるので、別の一般的な表現の方が良いように思いました。
(事務局より)ご指摘の部分につきまして、一般的な書きぶりになるよう、記載を一部削除し修正いたしました。

【山田専門委員より】

- ・収集した疫学研究データのうち、専門家の評価により最終的に選択されなかった場合は除外された理由はどこかで示されるのでしょうか。
(事務局より)結果の文書化に関する部分として、次回以降のWGでご議論いただけますでしょうか。

1 (3) 原データの入手

2 原データ（個別の研究対象者のデータ）を活用することで、BMRに対応する
3 ばく露量の領域における健康影響等について、より詳細な解析が可能とな
4 ることから、原データ（個別の研究対象者のデータ）又はその他必要なデー
5 タの入手提供を著者らに求めることが可能な場合には、原データ等を活用す
6 ることが望ましい。

【竹内専門委員より】

- ・「原データ（個別の研究対象者のデータ）又はその他必要なデータの提供を著者らに求めることが望ましい。」とあるのですが、ただ提供してほしいと言われて提供してくれるものなのかがちょっとわかりませんでした。
その点について何か方策があるのであれば、他に問題点などは感じませんでした。
(事務局より) 現時点で具体的な方策はございません。ご指摘を踏まえ、入手が可能な場合と記載を修正いたしました。

7 (4) データセットの統合

8 同質性が期待できるデータセットが複数存在する場合、ばく露範囲を広げ
9 て標本研究対象者数を増やし、より精緻な検討を行うため、専門家の関与の
10 下、用量反応関係を検討した上でメタアナリシス等の手法を用いて当該デー
11 タセットを統合して解析することが可能である。これにより用量反応関係が
12 不明確になること等を防ぐため、各データセットにおけるばく露量の範囲、
13 研究対象集団の属性、標本サイズ、データ測定方法等の同質性を把握し、事
14 前に生物臨床医学的及び統計学的な観点からデータセットの統合に関する
15 妥当性を判断する必要がある。

【澤田専門委員より】

- ・疫学研究のメタアナリシスは、Lowest に対する Highest のリスク、または、単位当たりのリスクをメタアナすることが多いと思うので、メタアナリシスに関する知見の何が望ましいのか、を明確にした方がいいのか、それとも、その必要がないのか、が判断できませんでした。例えば、疫学研究でメタアナリシスをした場合には、濃度がそれぞれ異なるこ

とから、Lowest に対する Highest のリスクが出る場合が多く、各研究で濃度が異なるため、濃度が決められないと思うのですが、その場合の取り扱いは想定されているのかが、読めませんでした。

(事務局より) データセットの統合に関する手法についてはケースバイケースであり、専門家の関与の下で情報を取り扱うことになるかと想定しております。疫学研究は研究ごとに条件が異なる場合が多い等のご指摘を踏まえて文案は修正しておりますが、更なる具体的な書きぶりについてはWGでご議論いただけますでしょうか。

【寒水専門委員より】

- ・動物実験の記載を踏襲していますが、直前の内容を踏まえると「標本数」は「解析対象者数」にする方が自然です。「生物学的」は「臨床医学的」にすべきかと思います。「研究対象者の属性」と「研究対象者の特性」はどちらかに合わせるべきです。

(事務局より) ご指摘のとおり修正しました。

1 (5) 順序カテゴリーデータ

2 観察された影響についてグレード別の発生頻度として記録している順序カ
3 テゴリーデータを機械的に二分して二値データとして取り扱う、又はグレー
4 ドを数量化して取り扱うことは、慎むべきである。そのような研究では、専
5 門家の関与の下で情報の損失等の妥当性を判断の上、任意の臨床医学的に意
6 味があると判断されたグレード以上の影響が発生する頻度の合計値をの有無
7 を二値データとして解析することも可能で取り扱うこと事を検討するある。
8 健康影響の有無を区分するグレードの設定については、各ばく露量における
9 研究対象者数、健康影響が確認された研究対象者数及び各対象者の反応の程
10 度(グレード)に基づき、臨床医学的な観点から慎重に検討する。この際、
11 累積ロジスティック回帰や重回帰などにより機械的に二分して二値データと
12 して取り扱う、又はグレードを数量化して取り扱うことは、慎むべきであ
13 る。

【寒水専門委員より】

- ・「任意のグレード以上の影響が発生する頻度の合計値を二値データとして」は「任意のグレード以上の影響の有無を二値データとして」にすべきかと思います。現在の記載では「合計値 = 二値データ(あり・なしのデータ)」であり、内容が整合していません。(この指摘は動物実験の記載にも該当します。)

(事務局より) ご指摘のとおり修正しました。

- ・累積ロジスティック回帰や重回帰などにより機械的に二分して二値データとして取り扱う」の内容を正確に理解できません。累積ロジスティック回帰は順序カテゴリカルデータを、(狭義の意味で)重回帰は連続データを対象にしますので、これらを使用してもデータは二値化されません。

(事務局より) ご指摘を踏まえて文案を修正いたしました。

- ・「観察された影響についてグレード別の発生頻度として記録している順序カテゴリーデータ」の具体例を説明して頂けるとこの文章の意味を正しく理解できると思います。

(事務局より) 参考資料として、順序カテゴリーデータの二値化について記述してある「研究事業報告書(H30-R1)ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討」を加えておきました。具体的にはWGでご議論いただけますでしょうか。