

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〕~~

(案)

令和元年（2019年）10月

（令和●年（●年）●月改正）

食品安全委員会

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 第 1 目的

2 本指針は、化学物質に係る食品健康影響評価において、ベンチマークド
3 ーズ法を活用して適切な POD¹を求める場合の基本的な考え方、手順等を
4 整理することにより、食品安全委員会が、同法を活用するに当たってのさ
5 らなる一貫性及び透明性の確保に資することを目的とする。

6 第 2 定義

7 本指針における用語の定義は以下のとおりとする。

8 1. BMR (Benchmark Response)

9 化学物質のばく露量と、当該物質によりもたらされる影響の発生の頻度
10 又は量との関係（用量反応関係）全体に数学的関数（数理モデル）を当て
11 はめて得られた関数（用量反応曲線）におけるバックグラウンド反応から
12 の反応量の変化。

13 2. BMD (Benchmark Dose)

14 一定の BMR をもたらす化学物質のばく露量。

15 3. ベンチマークドーズ法 (BMD法)

16 化学物質のばく露量と、当該物質によりもたらされる影響の発生の頻度
17 又は量との関係（用量反応関係）は、特定の数学的関数（数理モデル）に
18 従うという仮定の下、BMD 及びその信頼区間を算出する方法。

19 4. BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit)

20 BMD の信頼区間の下限値（信頼下限値）。通常、BMD の 90% 信頼区間
21 （片側信頼区間とすれば 95% 信頼区間）の下限値が BMDL として用いられ
22 る。

23 5. AIC (Akaike Information Criterion)

24 以下の式で定義され、異なる数理モデル間で、モデルの複雑さと測定デ

¹ Point of Departure。各種の動物試験や疫学研究から得られた用量反応評価の結果から得られる値で、通常、無毒性量 (NOAEL) や BMDL を指す。健康影響に基づく指標値 (HBGV) を設定する際や、ばく露マージン (MOE) を算出する際等に用いられる。国際的には、Reference Point ということもある。出典：食品の安全性に関する用語集 http://www.fsc.go.jp/yougoshu/kensaku_hyouka.html（食品安全委員会）

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 ータとの適合度とのバランスを比較するための指標。

2
$$AIC = -2 \log(L) + 2k$$

3 $\log(L)$: モデルの最大対数尤度

4 k : モデルに含まれる推定パラメータ²数

5 AICの値が小さくなるモデル、すなわち少ないパラメータ数で適切な当
6 てはめを実現するモデルが好ましいとされている。

7 6. 二値データ

8 化学物質へのばく露により各個体で観察された影響を、死亡又は生存、
9 腫瘍発生の有無等、起こりうる帰結が特定の2つのいずれかであるとして
10 分類した非連続データ（分類データ）のこと。

11 7. 順序カテゴリーデータ

12 化学物質へのばく露により各個体で観察された影響をカテゴリーに分類
13 した非連続データのうち、尿糖検査値（－、±、＋、++他）、がんのステー
14 ジ等、影響の程度等の順序はあるが量的概念はないカテゴリーに分類した
15 データのこと。

16 8. 連続値データ

17 化学物質へのばく露による影響として、臓器重量、酵素濃度等の連続量
18 について測定したデータのこと。

19 9. Restriction

20 パラメータ最適化のプロセスの中でパラメータが取る値の範囲に制限を
21 設けることであり、BMD法においては、数理モデルから得られる用量反
22 応曲線が、生物学的に説明できない用量反応曲線とならないように、数理
23 モデルに含まれるパラメータが取る値の範囲に制限を設けることとなる。

24 10. ベイズ推定

25 ベイズ統計学に基づくパラメータ推定のこと。

² $y=f(x, a)$ が、 a の種々の値に対して応答変数 y と説明変数 x の関係を表すと考えるとき、 a をパラメータという（変数の数が多い場合も同様）。

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 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

2 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
3 に基づきBMD及びその信頼区間の算出を行う。**動物試験と疫学研究とで**
4 **はデータの特性が異なるため、BMD法を適用する際には、それぞれのデ**
5 **ータの特性に基づいて、データの収集、選択、用量反応モデリング等を検**
6 **討する。(I.及びII.参照)**

7 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
8 の専門家の意見に従う**ものとし、BMD等の算出に当たってベイズ推定を**
9 **利用する場合には、別添の「ベイズ推定を活用したBMD法を使用する際**
10 **の考え方について」を参照する。**

11 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
12 結果の報告時にその内容及び採った理由を併記する。

(事務局より)

・疫学研究には、動物試験とは異なり、交絡調整やサンプル集団の特性、そしてこれまで活用される状況が少なかった事など、特有の課題が存在するため、I.と II.に分けて記載しています。活用の手順を明確にするため、冒頭に一文を追記いたしました。

13 **I. 動物試験で得られた用量反応データへの適用**

14 1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択

15 (1) **データの収集**

16 評価対象とする化学物質（以下「評価対象物質」という。）に関して、
17 その用量と特定の反応との関係を観察したデータ（以下「用量反応データ」
18 という。）のうち、利用可能なものを全て収集する。

19 その際、利用可能な用量反応データの種類及び数によっては、専門家の
20 意見に基づき、対象とする毒性試験を先に選択した上でエンドポイントを選
21 択する、又は対象とするエンドポイントを先に選択した上で毒性試験を選
22 択するという手順を取り得る。

23 (2) **データの選択**

24 毒性試験とエンドポイントの組合せからなる各データセットのうち、用
25 量反応関係が成立しているものについて、以下の条件に該当するか否かを
26 専門家の関与の下で確認する。

27 ① 動物の種及び数、投与方法、投与量等の試験設計が適切であること。

28 ② エンドポイントが毒性学的に意義のある影響であること。なお、**疫学**
29 **研究の結果も踏まえ、**ヒトへの外挿性についても考慮する。

30 ③ データセットが、BMD法を適用する上で必要となる以下の情報を含

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 むこと。なお、用量反応モデリング³の際に共変量⁴となりうる変数（生
2 殖・発生毒性における同腹児数等）が想定されるデータセットについて
3 は、それらの情報を含むことも確認する。

4 a 二値データ：各用量群における試験動物数及び反応を示した動物数。

5 b 順序カテゴリーデータ：各用量群における試験動物数、反応を示し
6 た動物数及び各個体の反応の程度（グレード）。

7 （観察された影響（病理所見）について、グレード
8 別の発生頻度が記録されている順序カテゴリーデータを、二値データとして取り扱うことは、慎重に検討す
9 べきである。具体的には、対照群における病理所見の
10 発生頻度を考慮しつつ、病理所見の種類や、そのグレ
11 ードの付け方及び発生頻度に基づき、専門家の関与の
12 下で毒性学的意義があると判断されたグレード以上の
13 病理所見が発生する頻度の合計値を二値データとして
14 取り扱うことを検討する。）

15
16 c 連続値データ：各個体データ。これが利用可能でない場合は、各用
17 量群における試験動物数、反応量の代表値（平均値又
18 は中央値）及び反応量のばらつきに関する指標（標準
19 偏差又は四分位範囲）

【祖父江専門委員より】

・②の「ヒトへの外挿性についても考慮する。」の記載について、「疫学研究の結果について併せて考慮する」としてはどうか。

（事務局より） 頂きましたご意見を踏まえ、修正いたしました。

（事務局より）

・II.疫学研究の項では項目ごとに見出しを記載しましたので、平仄を揃え、I.動物試験の項でも見出しを記載いたしました。

・順序カテゴリーデータの二値化に関する記載について、前回 WG の議論において、II.疫学研究の項では削除することとなりました。I.動物実験の項では、1.（4）に、それに該当する記載がありますが、疫学研究の項と同様に削除すべきか、又は記載箇所を変更するか、ご議論ください（本案では、後者を想定し、1.（2）b 順序カテゴリーデータの項に括弧書きで記載しています。）。

20 (3) データセットの統合と原データの入手

21 同質性が期待できるデータセットが複数存在する場合、標本数を増やし、
22 より精緻な検討を行うため、専門家の関与の下、当該データセットを統合

³ 化学物質のばく露量と当該物質によりもたらされる影響との間の用量反応関係に、数理モデルを当てはめることで用量反応曲線を得ること。

⁴ 主要な関心の対象でないが、応答変数に影響を与えられ、モデリング及び解析のために付け加えられる変数。

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 ~~し、サンプリングバイアスを改善したデータセットと~~して解析することが
2 可能である。これにより用量反応関係が不明確になること等を防ぐため、
3 各データセットにおける用量の範囲、動物種、標本サイズ、データ測定方
4 法等の試験設計の違いを把握し、事前に生物学的及び統計学的な観点から
5 その妥当性を判断する必要がある。

6 さらに、原データ（個体データ）を活用することで、BMRに対応する用
7 量域における毒性について、より詳細な解析が可能となることから、統合
8 するデータセットの個体データが利用可能な場合は、それぞれ個体デー
9 までさかのぼり、活用することが望ましい。

10 ~~(4) 観察された影響（病理所見）について、グレード別の発生頻度が記録さ~~
11 ~~れている順序カテゴリーデータを、二値データとして取り扱うことは、慎~~
12 ~~重に検討すべきである。~~

13 ~~具体的には、対照群における病理所見の発生頻度を考慮しつつ、病理所~~
14 ~~見の種類や、そのグレードの付け方及び発生頻度に基づき、専門家の関与~~
15 ~~の下で毒性学的意義があると判断されたグレード以上の病理所見が発生す~~
16 ~~る頻度の合計値を二値データとして取り扱うことを検討する。~~

17 2. BMRの設定

18 (1) 二値データ

19 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、
20 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
21 毒性評価との連続性⁵も考慮し、BMRとして過剰リスク⁶10%を用いた
22 BMD関連指標は基本的に算出する。

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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

⁵ S. Sand *et al.*, A Signal-to-Noise Crossover Dose as the Point of Departure for Health Risk Assessment. *Environmental Health Perspectives*. 2011, 119: 1766-1774.を参照。

⁶ 過剰リスクは、記録された反応の発生率のバックグラウンド時からの増加分である追加リスク： $P(d) - P(0)$ を、バックグラウンド時の反応の非発生率で除した値であり、過剰リスク= $\{P(d) - P(0)\} / \{1 - P(0)\}$ で定義される。

P(d)：用量 d における反応の発生率

P(0)：バックグラウンド時（対照群）における反応の発生率

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 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
2 リスク10%より小さい値が妥当な場合もある。

【寒水専門委員より】

・「統計学的」ではなく「生物学的」ではないでしょうか。同じ段落内に「各 BMR の値は、生物学的な意義付けのほか」という記載があり、生物学的な判断が基本になることと矛盾しているように思います。

(事務局より) 当該部分につきましては、統計学的な側面から判断される場合がありますが、「統計学的に」の文言を削除しても文意自体に齟齬は生じないため、削除いたしました。

3 (2) 連続値データ

- 4 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
5 きる場合は、その変化量をBMRとして設定する。
- 6 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、
7 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
8 とに専門家の関与の下でBMRを設定する。
- 9 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
10 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、
11 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
12 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⁷等
13 を取り得る。
- 14 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
15 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はあ
16 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
17 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。

18 3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定

19 (1) 用量反応モデリング

- 20 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
21 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。
- 22 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
23 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
24 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。)

⁷ ハイブリッド法の手順の詳細については、同法が提案された K. S. Crump, Calculation of Benchmark Doses from Continuous Data. Risk Analysis, 1995. 15: 79-89 や、U.S. EPA, Benchmark Dose Technical Guidance. 2012.を参照。

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 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、
2 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
3 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
4 となる。
5 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
6 該モデルから BMD 等を算出することが優先される。
- 7 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、
8 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
9 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
10 いて用量反応モデリングを行う。
- 11 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理論
12 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
13 であると判断したソフトウェアを用いる。
- 14 ⑥ 使用するソフトウェアにおいて、モデル平均化⁸が可能である場合は、
15 その機能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。
- 16 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
17 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、
18 Restriction を行った場合（ON）と行わなかった場合（OFF）は基本的
19 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
20 いた用量反応モデリングを行う。

【寒水専門委員より】

・⑤に記載がある「論理的背景」より「理論的背景」の方がしっくりきます。（計算の手続きなら論理，計算の対象とする方法なら理論，が相応しいと思います。）

（事務局より）

ご指摘のとおり修正いたしました。

21 (2) 用量反応モデリング結果の評価

22 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
23 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。

24 ① モデル平均化を行っている場合

25 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
26 いて、用量反応データへの適合度等を評価した結果も勘案しつつ、モデ

⁸ AIC 等の指標を重みとして、収束した数理モデルに基づく推定反応量を用量別に加
重平均した結果から新たな数理モデルを導き、BMD 関連指標を算出する方法。

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 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、
2 当該結果を採用する。
- 3 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
4 適合度検定⁹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
5 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
6 の結果を評価するという手順を取り得る。
- 7 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
8 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
9 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
10 り評価する。
- 11 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
12 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
13 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
14 と判断されたものは、あらかじめ評価対象から除外する。
15 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
16 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
17 がある場合は、状況に応じて異なる有意水準を用いる。
- 18 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
19 目全てについて評価する。
- 20 (a) 用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと
21 (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、
22 +3以下の範囲にあること
23 (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
24 と比べて明らかに大きくないこと
25 (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
26 著しく低用量側でないこと
- 27 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

⁹ 用量反応モデリングの結果得られた用量反応曲線が母集団における用量反応関係を示すと仮定した際に、実際に観察された用量反応データがサンプリングされる確率 p 値を求め、統計学的に通常起こりうるとしてあらかじめ設定する有意水準と比較する検定。 p 値 < 有意水準である場合は、前提とした仮定が統計学的に正しくないと判断して、同仮定を棄却する用量反応モデリングの結果得られた用量反応曲線と用量反応データの適合度（あてはまりの度合い）を評価する検定。

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 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、
2 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 (3) PODの決定

4 (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
5 デリング結果が得られることとなる。

6 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
7 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
8 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
9 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
10 値BMDLを、PODとする。

11 4. 結果の文書化

12 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
13 評価対象物質の食品健康影響評価の審議で利用する。

14 (1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン

15 (2) BMD法を適用した各データセットの情報

16 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
17 等)

18 ② 公開データの場合は、出典 (著者名、雑誌名、年号等)

19 ③ 試験結果概要

20 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
21 た動物数

22 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
23 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
24 値データ化した場合はその手順及び根拠

25 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
26 の代表値 (平均値、中央値) 及びばらつき (標準偏差、四分位等)

27 ④ 共変量として用いた変数がある場合は、その変数

28 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
29 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
30 データ統合の妥当性に関する考察

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 (3) BMRの値及びその値を用いた根拠
- 2 (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
- 3 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
- 4 Restriction ON及びOFFの両方により得られた用量反応曲線を含む。）
- 5 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
- 6 の90%信頼区間
- 7 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
- 8 ロファイル尤度法、ブートストラップ法等）
- 9 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
- 10 重み
- 11 (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
- 12 (6) PODの値並びに当該PODを導いたエンドポイントデータセットを採用
- 13 した理由

14 II. 疫学研究で得られた用量反応データへの適用

15 1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択

16 (1) データの収集

17 ヒトへの有害な作用が確認された、評価対象となった物質（以下「評価
18 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
19 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
20 されている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
21 家の関与の下、個々の知見の科学的水準等を動物実験の結果やメカニ
22 ズ等に基づき、因果関係が確認又は示唆されている健康影響等を、総合的に
23 判断し選定する。

【祖父江専門委員より】

・「個々の知見の科学的水準等を総合的に判断し、」の記載について、「動物実験やメカニ
ズ等の知見の科学的水準を総合的に判断し、」としてはどうでしょうか。

（事務局より） ご意見を踏まえ、記載を修正いたしました。

（事務局より） 「評価対象物質」の用語の指定につきましては、I.動物試験の項で既出です
ので、文章を整えました。

24 (2) データの選択

25 (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
26 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、

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 BMD 法を適用して用量反応関係を検討し、することが POD を求めること
2 が妥当と判断し得る疫学研究デザイン及びデータセットであるかを専門家
3 が検討し、適切なデータセットを選択する。

4 なお、資料の検討の際、論文等における用量反応関係の統計的な有意性
5 は考慮しない。

(事務局より)

・疫学研究では、BMD 法をはじめとする数理モデルについて、これまで活用する場面が少なかったという状況を踏まえ、注意喚起として、まず BMD 法が適用できるかどうかを検討する必要がある旨を記載いたしました。

6 ① 研究デザイン

7 a 分類（観察研究、介入研究等）

8 b 研究実施時期

9 c 追跡、遡及期間等（該当する場合）

10 ② 研究対象集団に関する情報

11 a 研究対象集団の属性（性別、年齢、人種等）

12 b 研究対象者数

13 c 研究対象地域

14 ③ 評価対象物質のばく露に関する情報

15 a ばく露理由（日常生活、職業性、事故等）

16 b ばく露経路

17 c ばく露期間

18 d ばく露量の推定方法（ばく露指標とその測定方法）

19 e ばく露量の範囲（バックグラウンドレベル、低ばく露等）

20 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、
21 分位等）及び各区分の対象者数等

22 ④ 研究対象とした健康影響等及びその判定基準（臨床的意義等）

23 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

24 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

(事務局より)

・ばく露に関する情報について前回 WG でご指摘があった部分を、削除いたしました。また、整理の流れがスムーズになるよう付番を入れ替えました。

25 (3) 原データの入手

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 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
2 応するべく露量の領域におけるでの健康影響等について、より詳細な解析
3 が可能となる。そのため、可能な限り、原データ（個別の研究対象者のデ
4 ータ）又はその他必要なデータを入手し、可能な場合には、原データ
5 等を活用することが望ましい。

(事務局より)

・前回 WG のご指摘を踏まえ、適切な表現に変更いたしました。

6 (4) データセットの統合

7 データセットが複数存在する場合、ばく露範囲を広げて研究対象者数を
8 増やし、より精緻な検討を行うため、専門家の関与の下、用量反応関係を
9 検討した上で当該データセットを統合して解析することが可能である。こ
10 れにより用量反応関係が不明確になること等を防ぐため、各データセット
11 におけるばく露量の範囲、研究対象集団の属性、標本サイズ、データ測定
12 方法等の同質性を把握し、事前に臨床医学的及び統計学的な観点からデー
13 タセットの統合に関する妥当性を判断する必要がある

14 (5) 順序カテゴリーデータ

15 健康影響が順序尺度で表された研究では、専門家の関与の下に臨床医学
16 的に意味があると判断されたグレード以上の健康影響の有無で二分して二
17 値データとして取り扱うことを検討する。

(事務局より)

・前回 WG のご指摘を踏まえ、(5) は削除いたしました。

18 2. BMRの設定

【祖父江専門委員より（第 30 回 WG 資料のコメント）】

・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) 参考資料に「食品安全委員会の評価書 (ヒ素)」や「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」をつけておりますのでご参照下さい。

19 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
20 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。

21 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
22 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
23 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、
24 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。

25 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
26 意義や公衆衛生上の意味を十分に考察する。

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

【寒水専門委員より】

・本指針は BMD 等の推定を対象としていますので、「統計学的検出力」という検定の枠組みではなく、推定の枠組みで整理するのが良いと考えます。例えば、この用語を「統計学的精度」に置き換えるか（I. 2 (1) ①にこの用語が使用されています）、この用語を削除して「そのばらつき等を踏まえて、用量反応データの特性等について考慮する。」とするのが良いと考えます。

（事務局より）ご指摘のとおり修正いたしました。

1 (1) 二値データ

2 本指針の「I. 動物試験で得られた用量反応データへの適用」では、二
3 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
4 用いたBMD関連指標は基本的に算出する。」としている。一方、疫学研
5 究は、研究対象や研究デザイン等が多様であるため、動物試験の場合のよ
6 うに基本的に算出するBMRを設定することは困難である。このため、疫学
7 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
8 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。

9 (2) 連続値データ

10 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
11 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。

12 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
13 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
14 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。

15 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
16 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
17 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
18 （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
19 を算出するハイブリッド法等を取り得る。

20 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
21 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
22 意する必要はあるが、カットオフ値に基づいて連続値データを二値デー
23 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
24 ある場合もある。

25 3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定

26 (1) 用量反応モデリング

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

【澤田専門委員より（第 30 回 WG 資料のコメント）】

- ・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）参考資料に「食品安全委員会の評価書（ヒ素）」をつけておりますのでご参照下さい。

【松本専門委員より（第 30 回 WG 資料のコメント）】

- ・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、各群のばく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ばばく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、群のばく露平均値を用いて 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）各群のばく露量に幅があるデータに関して、①と②の間に記載するかについて本 WG でご議論お願いいたします。なお、机上配布資料に「SOT のコースブック」と「国際環境疫学会 2022 での BMD 関連の発表要旨」をつけておりますのでご参照下さい。

1 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）で選
2 択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。

3 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
4 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
5 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。）。

6 ③③ 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
7 用の是非について専門家の関与の下で判断する。

8 ③④ 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
9 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
10 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
11 なる。

12 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
13 該モデルからBMD等を算出することが優先される。

14 ④⑤ 「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、
15 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
16 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
17 いて用量反応モデリングを行う。

18 ⑤⑥ 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
19 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
20 ると判断したソフトウェアを用いる。

21 ⑥⑦ 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、
22 その機能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

⑦⑧ 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。

(事務局より)

・ 共変量に関する付番を⑧から③に変更いたしました。(①②がモデリングの実施、③～⑦は数理モデルやソフトウェアの記載であったため) これに伴い、以降の付番も変更いたしました。

(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を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

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 (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、
2 +3以下の範囲にあること
3 (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
4 と比べて明らかに大きくないこと
5 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
6 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、
7 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。

【澤田専門委員より】

- ・②aの有意水準が、なぜ、基本的に0.1を用いるのかがわかりませんでした。次のAIC+3以下も、根拠となる論文やガイドラインなどがあれば注釈をつけたほうが良いように思いました。

【寒水専門委員より】

- ・「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」については、海外等のガイドラインで推奨されているのでしょうか。その根拠があれば教えて頂きたいです。理想的には、対象とする実験や研究のサンプルサイズに応じて、P値を定量的に解釈するのが良いと考えます。この記載を削除して、「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、そのモデルを優先することもある。」くらいの記載でも良いかもしれません。II. 3 (1) ④に「そのような「発現機序の本質を捉えた」～～」と似たような表現があります。

(事務局より) 根拠となった資料として、参考資料に「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～」、及び「平成30～令和元年度 食品健康影響評価技術研究 ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討」をつけておりますのでご参照下さい。

- 8 (3) PODの決定
9 (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
10 デリング結果が得られることとなる。
11 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
12 ばく露量の範囲等の用量反応データの特長、BMD及びその信頼下限値で
13 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
14 グ結果において算出されたBMDの90%信頼区間の下限值BMDLを、POD
15 とする。

16 4. 結果の文書化

- 17 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
18 評価対象物質の食品健康影響評価の審議で利用する。

【山田専門委員より (第30回 WG 資料のコメント)】

- ・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。

【山田専門委員より】

- ・今回の資料のII.1.(1)データの収集 においてデータの選定の考え方が記載されており、さらに、4.結果の文書化 において(6)データセットを採用した理由 が含まれており本件について、問題はございません。

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

1 (1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン

2 (2) BMD法を適用した各データセットの情報

3 ②① 公開データの場合は、~~出典情報源~~ (著者名、雑誌名、年号、~~原デー~~
4 タ管理機関等)

5 ④② 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
6 間等)

7 ③ 試験結果概要

8 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
9 示した研究対象者数

10 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
11 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
12 該データを二値データ化した場合はその手順及び根拠

13 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、~~情報が~~
14 ある場合は反応を示した研究対象者数並びに反応量の代表値 (平均
15 値、中央値、~~オッズ比 (OR)、リスク比 (RR) 等~~) 及びばらつき
16 (標準偏差、四分位、~~OR/RR 上限値・下限値等~~)

【松本専門委員より】

・試験結果概要について原データの内容を活用した場合、公開データと異なる点についての説明が欲しいです。

(事務局より) 原データを活用した場合も、試験結果概要として文書化すべき事項は同様になると想定しております。原データを利用したことについて記載する旨を示しておりませんでしたので、①情報源と修正いたしました。また、変更に伴い、記載順序を整えました。

(事務局より)

・文書化する連続値データセットの情報について、項目を追加いたしました。(追記した項目は「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について」に記載のソフトウェアで解析可能)

17 ④ 共変量として用いた変数がある場合は、その変数

18 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
19 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
20 データ統合の妥当性に関する考察

21 (3) BMRの値及びその値を用いた根拠

22 (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

23 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

黄色マーカーは、ベイズ BMD の別添を追加すること等に伴う改正手続き中の箇所。
青色マーカーは、第 30 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 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 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
- 3 の90%信頼区間
- 4 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
- 5 ロファイル尤度法、ブートストラップ法等）
- 6 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
- 7 重み
- 8 （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
- 9 （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
- 10 した理由

- 11 第4 指針の見直し
- 12 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
- 13 等を踏まえ、必要に応じて本指針の見直しを行うを改訂する。