

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

## 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POD<sup>1</sup>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

<sup>1</sup> 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（No-Observed-Adverse-Effect Level: NOAEL）やBMDLを指す。健康影響に基づく指標値（Health-Based Guidance Value: HBGV）を設定する際や、ばく露マージン（Margin of Exposure: 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](http://www.fsc.go.jp/yougoshu/kensaku_hyouka.html)（食品安全委員会）

#### 【寒水専門委員より】

- ・NOAEL、HBGVの初出にフルスペルは必要ないでしょうか。  
（事務局より）ご指摘の用語に加えMOEについても、フルスペルを記載いたしました。

1 る。

## 2 5. AIC (Akaike Information Criterion)

3 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  
4 ータとの適合度とのバランスを比較するための指標。

$$5 \quad AIC = -2 \log(L) + 2k$$

6  $\log(L)$ : モデルの最大対数尤度

7  $k$ : モデルに含まれる推定パラメータ<sup>2</sup>数

8 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  
9 てはめを実現するモデルが好ましいとされている。

## 10 6. 二値データ

11 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、  
12 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  
13 分類した非連続データ（分類データ）のこと。

## 14 7. 順序カテゴリーデータ

15 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  
16 した非連続データのうち、尿糖検査値（－、±、＋、++他）、がんのステー  
17 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  
18 データのこと。

## 19 8. 連続値データ

20 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  
21 について測定したデータのこと。なお、乳頭腫の数等の単位（時間や空間  
22 等）あたりの発生数について測定した計数データを連続値データとして扱  
23 う場合もある。

(事務局より)

- ・同腹仔影響がある階層データや、有害事象数など離散的な数を計測したデータに相当する計数データに関する説明を追記しました。

24

## 25 9. Restriction

26 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

---

<sup>2</sup>  $y=f(x, a)$ 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）。

青色マーカーは、第 31 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 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
- 2 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
- 3 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。

#### 4 10. ベイズ推定

- 5 ベイズ統計学に基づくパラメータ推定のこと。

青色マーカーは、第31回WG資料から修正した箇所。

### 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

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。動物試験と疫学研究とで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討する。(I.及びII.参照)

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、別添の「ベイズ推定を活用したBMD法を使用する際の考え方について」を参照する。

なお、本指針に拠らない考え方又は手法を採用する場合は、BMD等の算出結果の報告時にその内容及び採用した理由を併記する。

(事務局より)

・口語的な表現について記載を整えました。

#### I. 動物試験で得られた用量反応データへの適用

##### 1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択

###### (1) 動物試験結果データの収集

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、その用量と特定の反応との関係を観察した動物試験結果データ（以下「用量反応データ」という。）のうち、利用可能なものを全て収集する。

その際、利用可能な用量と反応との関係を観察したデータ（以下「用量反応データ」という）の種類及び数によっては、専門家の意見に基づき、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択するという手順を取り得る。

(事務局より)

・前回のWGでの「データ」の用語に関する議論を踏まえ、手順の流れがより分かりやすくなるよう見出しを修正しました。また、これに伴い、本文中の用語も整えました。

###### (2) データセットの選択

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専門家の関与の下で確認する。

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。

青色マーカーは、第 31 回 WG 資料から修正した箇所。

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。

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むこと。なお、用量反応モデリング<sup>3</sup>の際に共変量<sup>4</sup>となりうる変数（生殖・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は、それらの情報を含むことも確認する。

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。

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

~~（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、慎重に検討すべきである。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、病理所見の種類や、そのグレード~~

<sup>3</sup> 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。

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

【寒水専門委員より】

・モデリングは解析に含まれるため、併記することに違和感があります。修正案：「モデリング及び」の削除。

（事務局より）ご提案のとおり、修正いたしました。

<sup>5</sup> 順序づけされた観察された影響（病理所見等）における各個体の反応の程度のこと。なお、グレード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、慎重に検討すべきである。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る頻度の合計値の有無を二値データとして取り扱うことを検討する。

【竹内専門委員より】

・順序尺度の意味を考えると、「反応の程度」というよりは、「反応の程度の順序」が正しいのでしょうか？

（事務局より）ご指摘を踏まえ、グレードの説明文について修正いたしました。

【寒水専門委員より】

・二値データは「あり/なし」の（2水準）のデータで、「合計値」（0以上の整数）ではない。修正案：「グレード以上の病理所見が発生する頻度の合計値」から「グレード以上の病理所見の有無」に訂正。

（事務局より）ご提案のとおり、修正いたしました。

青色マーカーは、第 31 回 WG 資料から修正した箇所。

1 ~~＝ドの付け方及び発生頻度に基づき、専門家の関与の~~  
2 ~~下で毒性学的意義があると判断されたグレード以上の~~  
3 ~~病理所見が発生する頻度の合計値を二値データとして~~  
4 ~~取り扱うことを検討する。)~~

5 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  
6 量群における試験動物数、反応量の代表値（平均値又  
7 は中央値）及び反応量のばらつきに関する指標（標準  
8 偏差又は四分位範囲）

(事務局より)

・前回の WG での議論を踏まえ、見出しの「データ」という記載を本文と統一し「データセット」に修正しました。また、③bの文中の順序カテゴリーデータの二値化に関する記載は、「グレード」の注釈に移動いたしました。

### 9 (3) データセットの統合と原データの入手

10 ~~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、~~  
11 ~~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~~  
12 ~~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~~  
13 ~~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、~~  
14 ~~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~~  
15 ~~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~~  
16 ~~その妥当性を判断する必要がある。~~

17 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  
18 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、その  
19 ため、統合するデータセットの個体データが利用可能な場合は可能な限り、  
20 それぞれ個体データまでさかのぼり、活用することが望ましい。

### 21 (4) データセットの統合

22 ~~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、~~  
23 ~~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~~  
24 ~~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不明確になる~~  
25 ~~こと等を防ぐため、各データセットにおける用量の範囲、動物種、標本サ~~  
26 ~~イズ、データ測定方法等の試験設計の違いを把握し、事前に生物学的及び~~  
27 ~~統計学的な観点からその妥当性を判断する必要がある。~~

【竹内専門委員より】

・動物実験の部分と疫学研究の部分で、見出しが異なっていました。内容は、ほとんど一緒でしたし、もし理由がないのであれば、疫学研究の方に合わせると良いと思いました。

(事務局より) ご提案のとおり、修正いたしました。

28

## 1 2. BMRの設定

### 2 (1) 二値データ

3 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、  
4 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  
5 毒性評価との連続性<sup>6</sup>も考慮し、BMRとして過剰リスク<sup>7</sup>10%を用いた  
6 BMD関連指標は基本的に算出する。

7 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  
8 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  
9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 リスク10%より小さい値が妥当な場合もある。

### 15 (2) 連続値データ

16 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  
17 きる場合は、その変化量をBMRとして設定する。

18 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、  
19 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  
20 とに専門家の関与の下でBMRを設定する。

21 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  
22 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、  
23 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  
24 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<sup>8</sup>等  
25 を取り得る。

---

<sup>6</sup> 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。

<sup>7</sup> 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

<sup>8</sup> 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。



- 1 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  
2 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  
3 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  
4 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。

### 5 3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定

#### 6 (1) 用量反応モデリング

- 7 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  
8 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。
- 9 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  
10 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  
11 のデータを用いず、用量反応モデリングの際に除外することは行わない。）。
- 12 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、  
13 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  
14 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  
15 となる。  
16 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  
17 該モデルからBMD等を算出することが優先される。
- 18 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、  
19 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  
20 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  
21 いて用量反応モデリングを行う。
- 22 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  
23 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  
24 あると判断したソフトウェアを用いる。
- 25 ⑥ 使用するソフトウェアにおいて、モデル平均化<sup>9</sup>が可能である場合は、  
26 その機能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。
- 27 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  
28 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、  
29 Restrictionを行った場合（ON）と行わなかった場合（OFF）は基本的  
30 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

<sup>9</sup> 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。

1 いた用量反応モデリングを行う。

## 2 (2) 用量反応モデリング結果の評価

3 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  
4 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。

### 5 ① モデル平均化を行っている場合

6 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  
7 いて、用量反応データへの適合度等<sup>10</sup>を評価した結果も勘案しつつ、モデ  
8 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、  
9 当該結果を採用する。

10 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  
11 適合度検定<sup>10</sup>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  
12 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、  
13 その結果を評価するという手順を取り得る。

### 14 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 15 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

16 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  
17 り評価する。

18 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  
19 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  
20 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  
21 と判断されたものは、あらかじめ評価対象から除外する。

22 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  
23 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  
24 がある場合は、状況に応じて異なる有意水準を用いる。

25 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  
26 目全てについて評価する。

27 (a) 用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと

28 (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、

<sup>10</sup> ~~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。~~

- 1           +3 以下の範囲にあること
- 2           (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
- 3           と比べて明らかに大きくないこと
- 4           (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
- 5           著しく低用量側でないこと
- 6           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
- 7           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、
- 8           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。

### 9   (3) PODの決定

- 10           (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
- 11           デリング結果が得られることとなる。
- 12           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
- 13           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
- 14           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
- 15           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
- 16           値BMDLを、PODとする。

## 17 4. 結果の文書化

- 18           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
- 19           評価対象物質の食品健康影響評価の審議で利用する。

20           (1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン

21           (2) BMD法を適用した各データセットの情報

22           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

23           等)

24           ② 公開データの場合は、出典 (著者名、雑誌名、年号等)

25           ③ 試験結果概要

26           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

27           た動物数

28           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

29           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

30           値データ化した場合はその手順及び根拠

青色マーカーは、第31回WG資料から修正した箇所。

1 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  
2 の代表値（平均値、中央値）及びばらつき（標準偏差、四分位範囲  
3 等）

4 ④ 共変量として用いた変数がある場合は、その変数

5 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  
6 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  
7 データ統合の妥当性に関する考察

【寒水専門委員より】

・ばらつきの指標は四分位範囲です。p.4の20行目では「四分位範囲」が使用されていま  
す。修正案：「四分位」から「四分位範囲」に訂正。

（事務局より）ご提案のとおり、修正いたしました。

8

9 (3) BMRの値及びその値を用いた根拠

10 (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

11 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  
12 Restriction ON及びOFFの両方により得られた用量反応曲線を含む。）

13 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  
14 の90%信頼区間

15 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  
16 ロファイル尤度法、ブートストラップ法等）

17 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  
18 重み

19 (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

20 (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  
21 した理由

## 22 II. 疫学研究で得られた用量反応データへの適用

### 23 1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択

#### 24 (1) 疫学研究結果データの収集

25 ヒトへの有害な作用が確認された評価対象物質の、ヒトへのばく露量と  
26 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

青色マーカーは、第 31 回 WG 資料から修正した箇所。

1 の関係が観察、記録されている利用可能な全ての疫学研究結果を系統的に  
2 収集する。その際、専門家の関与の下、動物実験の結果やメカニズム等に  
3 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、総合的に判断  
4 し選定する。

(事務局より)

・前回の WG での「データ」の用語に関する議論を踏まえ、手順の流れが分かりやすくなるよう、見出しを修正しました。また、これに伴い、本文中の用語も整えました。

## 5 (2) データセットの選択

6 (1) で収集した全ての疫学研究結果データについて、以下の項目を整理  
7 した上で、BMD 法をの適用して用量反応関係を検討した上で、専門家  
8 の関与の下、信頼性が高く、POD を求めることが妥当と判断し得る研究デ  
9 ザイン及びデータであるかを専門家が検討し、適切なデータセットを選択  
10 する。

11 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  
12 は考慮しない。

(事務局より)

・前回の WG での議論を踏まえ、「データ」等の用語を整理しました。また、「適切なデータセット」について説明を補い、文章を整えました。

### 13 ① 研究デザイン

14 a 分類（観察研究、介入研究等）

15 b 研究実施時期

16 c 追跡、遡及期間等（該当する場合）

### 17 ② 研究対象集団に関する情報

18 a 研究対象集団の属性（性別、年齢、人種等）

19 b 研究対象者数

20 c 研究対象地域

### 21 ③ 評価対象物質のばく露に関する情報

22 a ばく露理由（日常生活、職業性、事故等）

23 b ばく露経路

24 c ばく露期間

25 d ばく露量の推定方法（ばく露指標とその測定方法）

26 e ばく露量の範囲

27 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、

青色マーカーは、第 31 回 WG 資料から修正した箇所。

1 分位等) 及び各区分の対象者数等

2 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)

3 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

4 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

【寒水専門委員より】

・バイアスは程度の問題であって「バイアスがないこと」を保障する (または主張する) ことは現実的には困難です。修正案: 「バイアスの存否」から「バイアスの程度」に訂正。

(事務局より) ご指摘を踏まえ、生じたバイアスについて限定しない記載に修正いたしました。

5

### 6 (3) 原データの入手

7 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  
8 応するべく露量での健康影響等について、より詳細な解析が可能となる。  
9 そのため、可能な限り、原データ (個別の研究対象者のデータ) 又はその  
10 他必要なデータを入手し、活用することが望ましい。

### 11 (4) データセットの統合

12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 タセットの統合に関する妥当性を判断する必要がある。

【竹内専門委員より】

・最後に句点が抜けています。

(事務局より) ご指摘のとおり、修正いたしました。

19

## 20 2. BMRの設定

21 疫学研究で得られた用量反応データにBMD法を適用する場合、毒性学的  
22 又は臨床主医学的若しくは公衆衛生上の学的観点から、専門家の関与の下で  
23 BMRを設定する。

24 その際、対象とした健康影響等の大きさ (重症度、病悩期間、罹患率等)  
25 と確かさとその精度、並びにそれらの (ばらつき) 種類及び重大性を考慮す  
26 る。さらに、観察された反応率 (反応量)、バックグラウンドの反応率 (反

青色マーカーは、第 31 回 WG 資料から修正した箇所。

1 応量) 及び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低  
2 ばく露領域等の用量反応関係を的確に反映した数理モデルを用い、用量反応  
3 曲線の立ち上がり点等が合理的に推定できるようにBMR<sup>11</sup>を設定考慮する。  
4 なお、ヒトの疫学研究であってもBMRによって導出されたBMD関連指標が  
5 そのまま健康影響に基づく指標値 (HBGV) とはならないことに留意する。  
6 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。  
7 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  
8 意義や公衆衛生上の意味を十分に考察する。

(事務局より)

・前回の WG での議論を踏まえ、“健康影響の社会への許容度”と“規制値を導くための信頼性”の2つの観点から BMR を設定する際の視点として分かるように、冒頭の説明文を修正しました。

【寒水専門委員より】

・ここで述べたいことは確かさ (可能性) でなく、精度であるため。修正案: 「健康影響の大きさと確かさ」から「健康影響の大きさとその精度」に訂正。

(事務局より) ご提案のとおり、修正いたしました。

## 9 (1) 二値データ

10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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。

## 17 (2) 連続値データ

18 ① 公衆衛生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  
19 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。

<sup>11</sup> BMR は、最低反応量と最高反応量の差 (振れ幅) に対するある曝露量における反応量の変化の割合として設定する機会が多いが、最高反応量が不明な場合等では、バックグラウンドの反応量に対する変化の割合として設定する場合もある。

【祖父江専門委員より】

・1 ページ 8-12 行目の定義に BMR の説明があるので、注釈を設けるよりも、定義のところで統一的に説明した方が良いかと思います。

(事務局より) 注釈に記載している内容は、疫学の場合によくおこる状況を踏まえて、BMR の設定方法を例示したものです。「定義」の項に記載すべきか、WG にてご議論をお願いいたします。

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）で選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。

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 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。

④ 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。

⑤ 「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。



⑥ 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。

⑦ 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。

⑧ 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。

【寒水専門委員より】

・前回、動物試験の項で指摘した理由と同じです。（計算の手続きなら論理、計算の対象とするなら論理が相応しいと思います）修正案：「論理的背景」から「理論的背景」に訂正。

（事務局より）ご提案のとおり、修正いたしました。

## （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

(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

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

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 情報源（著者名、雑誌名、年号、原データ管理機関等）

② 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）

③ 試験研究結果概要

a 評価対象物質のばく露に関する情報三値データの場合は、各ばく露

青色マーカーは、第 31 回 WG 資料から修正した箇所。

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 各ばく露量における研究対象者数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 各ばく露量における健康影響等の反応量に関する情報連続値データ  
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（平均値、中央値、オッ  
ズ比 (OR)、リスク比 (RR) 等) 及びばらつき（標準偏差、四分  
位、OR/RR 上限値・下限値等）

d c に関するばらつき

(事務局より)

・前回の WG での議論を踏まえ、試験結果概要として必要な項目立てについて、データ変数ごとの区分ではなく、扱う情報ごとに整理しなおしました。

④ データセットに含まれる健康影響等の情報を変換（二値化等）した場  
合は、その手順及び根拠

④⑤ 共変量として用いた変数がある場合は、その変数

⑤⑥ 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

(事務局より)

・③の記載を変更したことに伴い、④に順序カテゴリーデータを二値データとして扱った場  
合等について追記いたしました。また以降の付番も修正しました。

(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

青色マーカーは、第 31 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 ロファイル尤度法、ブートストラップ法等)  
2 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  
3 重み  
4 (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  
5 (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  
6 した理由

7 **第 4 指針の見直し**

8 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  
9 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。

10  
11 **【赤堀専門委員より】**

・追加コメントはございません。

**【猪飼専門委員より】**

・用語は分かりやすく統一されており、ありがとうございました。修正意見はございません。

**【松本専門委員より】**

・特にコメントなどございません。

12