

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、第 32 回 WG 資料から修正した箇所。

1	第 1 目的	3
2	第 2 用語の説明	3
3	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	6
4	I. 動物試験で得られた用量反応データへの適用	6
5	1. BMD 法を適用する用量反応データの収集、選択	6
6	(1) 動物試験結果の収集	6
7	(2) データセットの選択	6
8	(3) 原データの入手	7
9	(4) データセットの統合	7
10	2. BMR の設定	8
11	(1) 二値データ	8
12	(2) 連続値データ	8
13	3. 用量反応モデリングと結果の評価及び POD の決定	9
14	(1) 用量反応モデリング	9
15	(2) 用量反応モデリング結果の評価	10
16	(3) POD の決定	11
17	4. 結果の文書化	11
18	(1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン	11
19	(2) BMD 法を適用した各データセットの情報	11
20	(3) BMR の値及びその値を用いた根拠	12
21	(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	12
22		12
23	(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
24	(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	
25	用した理由	12
26	II. 疫学研究で得られた用量反応データへの適用	12
27	1. BMD 法を適用する用量反応データの収集、選択	12
28	(1) 疫学研究結果の収集	12
29	(2) データセットの選択	13
30	(3) 原データの入手	13
31	(4) データセットの統合	14
32	2. BMR の設定	14
33	(1) 二値データ	14
34	(2) 連続値データ	14
35	3. 用量反応モデリングと結果の評価及び POD の決定	15
36	(1) 用量反応モデリング	15
37	(2) 用量反応モデリング結果の評価	16

黄色マーカーは、第 32 回 WG 資料から修正した箇所。

1	(3) POD の決定	17
2	4. 結果の文書化	17
3	(1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン	17
4	(2) BMD 法を適用した各データセットの情報	17
5	(3) BMR の値及びその値を用いた根拠	18
6	(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	18
7		18
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	18
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	18
10	用した理由	18
11	第 4 指針の見直し	18

#### 改正履歴

発行時期 (版)	主な改正概要
2019 年 10 月 (初版)	
2022 年 6 月 (第 2 版)	ベンチマークドーズ法に係る研究事業の成果と指針が矛盾しないようにするための文言修正。
2023 年 9 月 (第 3 版)	「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、指針の別添として追加。

#### 【事務局より】

・目次、改正履歴を記載しました。

黄色マーカーは、第 32 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 定義用語の説明

7 本指針における用語の定義説明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）におけるリスク評価上意義のあるバ  
12 ックグラウンド反応からの反応レベル量の変化<sup>2</sup>。

#### 【事務局より】

- ・記載内容が用語の説明であるため、タイトルを「用語の説明」に変更しました。
- ・前回 WG での議論を踏まえ、BMR の用語に関する説明を修正し、注釈を追記しました。

13

<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）

<sup>2</sup> 「リスク評価上意義のあるバックグラウンド反応からの反応レベル」としては、変数の特性あるいは研究のデザインにより、

① 「見込まれる最大変化量」に対する「あるばく露量における変化量」

② 「無ばく露又は最小ばく露の状態におけるエンドポイントの値（ベースライン）」に対する「あるばく露量における変化量」

のいずれかが採用される。

【赤堀専門委員より】「変数」について、具体例があると、説明にある内容の意図が伝わりやすいように思いました。

【寒水専門委員より】②について、比だけでなく差なども BMR として想定されるのであれば、③として追加するか、「のいずれかが採用される。」という記載を改めて、①と②を BMR の代表的なものとして例示している記載にすれば良いかと思えます。

【川村専門参考人より】「割合 proportion」か「比 ratio」か、はたまた「差分 difference」かはものによって変わると思えます（ベースライン値と比較する場合は「比」、最大変化余地と比べる場合は「比」でもよいけれど「割合」でもよい）。そのため包括的な「度合い」という用語を用いることもできます。

1        **2. BMD (Benchmark Dose)**

2            一定のBMRをもたらす化学物質のばく露量。

3        **3. ベンチマークドーズ法 (BMD法)**

4            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  
5            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  
6            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。

7        **4. BMDL (Benchmark Dose Lower Confidence Limit)**

8            BMDの信頼区間の下限値 (信頼下限値)。通常、BMDの90%信頼区間  
9            (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  
10            る。

11       **5. AIC (Akaike Information Criterion)**

12           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  
13           ータとの適合度とのバランスを比較するための指標。

14            
$$AIC = -2 \log(L) + 2k$$

15             $\log(L)$ : モデルの最大対数尤度

16             $k$ : モデルに含まれる推定パラメータ<sup>3</sup>数

17            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  
18            てはめを実現するモデルが好ましいとされている。

19       **6. 二値データ**

20           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、  
21           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  
22           分類した非連続データ (分類データ) のこと。

23       **7. 順序カテゴリーデータ**

24           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  
25           した非連続データのうち、尿糖検査値 (-、±、+、++他)、がんのステー  
26           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  
27           データのこと。

---

<sup>3</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)。

黄色マーカーは、第 32 回 WG 資料から修正した箇所。

## 1 8. 連続値データ

2 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  
3 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  
4 等）あたりの発生数について測定した計数データを発生した腫瘍の数等の  
5 離散値データについても連続値データとしてに準じて扱う場合もある。

【川村専門参考人より】「乳頭腫の数等の単位（・・・）あたりの発生数について測定した計数データを」は、「発生した腫瘍の数等の離散値データについても」が正確でしょう。離散値データについては連続量の数式の中に補正項が入り、全く同じ取扱いではありませんので、厳密には「連続値データに準じて」取扱うものです。

6

## 7 9. Restriction

8 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  
9 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  
10 反応曲線が、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  
11 理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。

【川村専門参考人より】「制限を設けることであり、」は、「制限を設けること。」でいったん止めましょう。

12

## 13 10. ベイズ推定

14 ベイズ統計学に基づくパラメータ推定のこと。  
15

### 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用する場合は、BMD等の  
12 算出結果の報告時にその内容及び採用し $\rightarrow$ た理由を併記する。

#### 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) 動物試験結果の収集

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動物試験結果データ（以下「用  
18 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。

19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 を取り得る。

###### 24 (2) データセットの選択

25 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  
26 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  
27 専門家の関与の下で確認する。

28 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。

29 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  
30 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。

31 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

1 むこと。なお、用量反応モデリング<sup>4</sup>の際に共変量<sup>5</sup>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その反応の程度（グレード<sup>6</sup>）。

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

### 11 (3) 原データの入手

12 ~~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、~~  
13 ~~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~~  
14 ~~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~~  
15 ~~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、~~  
16 ~~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~~  
17 ~~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~~  
18 ~~その妥当性を判断する必要がある。~~

19 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~~  
20 ~~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~~  
21 ~~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、~~  
22 ~~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。~~

### 23 (4) データセットの統合

24 ~~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、~~  
25 ~~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~~

<sup>4</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>5</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。

<sup>6</sup> 順序づけされた観察された影響（病理所見等）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、慎重に検討するべきである。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の有無を二  
値データとして取り扱うことを検討する。

1 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  
2 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  
3 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  
4 統計学的な観点からその妥当性を判断する必要がある。

## 5 2. BMRの設定

### 6 (1) 二値データ

7 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、  
8 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  
9 毒性評価との連続性<sup>7</sup>も考慮し、BMRとして過剰リスク<sup>8</sup>10%を用いた  
10 BMD関連指標は基本的に算出する。

11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 リスク10%より小さい値が妥当な場合もある。

### 19 (2) 連続値データ

20 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  
21 きる場合は、その変化量をBMRとして設定する。

22 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、  
23 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  
24 とに専門家の関与の下でBMRを設定する。

25 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  
26 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、

---

<sup>7</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>8</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

1 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  
2 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>9</sup>等  
3 を取り得る。

4 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  
5 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  
6 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  
7 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。

### 8 3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定

#### 9 (1) 用量反応モデリング

10 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  
11 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。

12 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  
13 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  
14 のデータ用量反応モデリングの際に除外することは行わない。）。

15 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、  
16 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  
17 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  
18 となる。

19 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  
20 該モデルからBMD等を算出することが優先される。

21 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、  
22 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  
23 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  
24 いて用量反応モデリングを行う。

25 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  
26 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  
27 あると判断したソフトウェアを用いる。

28 ⑥ 使用するソフトウェアにおいて、モデル平均化<sup>10</sup>が可能である場合は、

<sup>9</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。

<sup>10</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           その機能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。

2           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  
3           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、  
4           Restrictionを行った場合（ON）と行わなかった場合（OFF）は基本的  
5           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  
6           いた用量反応モデリングを行う。

## 7           (2) 用量反応モデリング結果の評価

8           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  
9           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。

### 10          ① モデル平均化を行っている場合

11          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  
12          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  
13          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、  
14          当該結果を採用する。

15          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  
16          適合度検定<sup>11</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  
17          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、  
18          その結果を評価するという手順を取り得る。

### 19          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 20          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

21          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  
22          り評価する。

23          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  
24          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  
25          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  
26          と判断されたものは、あらかじめ評価対象から除外する。

27          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  
28          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  
29          がある場合は、状況に応じて異なる有意水準を用いる。

30          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  
31          目全てについて評価する。

---

<sup>11</sup>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 (a) 用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと
- 2 (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 +3 以下の範囲にあること
- 4 (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
- 5 と比べて明らかに大きくないこと
- 6 (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
- 7 著しく低用量側でないこと
- 8 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 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、
- 10 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。

### 11 (3) PODの決定

- 12 (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
- 13 デリング結果が得られることとなる。
- 14 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
- 15 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
- 16 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
- 17 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
- 18 値BMDLを、PODとする。

## 19 4. 結果の文書化

20 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  
21 評価対象物質の食品健康影響評価の審議で利用する。

22 (1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン

23 (2) BMD法を適用した各データセットの情報

24 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  
25 等)

26 ② 公開データの場合は、出典 (著者名、雑誌名、年号等)

27 ③ 試験結果概要

28 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  
29 た動物数

30 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

黄色マーカーは、第 32 回 WG 資料から修正した箇所。

- 1 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  
2 値データ化した場合はその手順及び根拠
- 3 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  
4 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**  
5 等）
- 6 ④ 共変量として用いた変数がある場合は、その変数
- 7 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  
8 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  
9 データ統合の妥当性に関する考察
- 10 (3) BMRの値及びその値を用いた根拠
- 11 (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
- 12 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  
13 Restriction ON及びOFFの両方により得られた用量反応曲線を含む。）
- 14 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  
15 の90%信頼区間
- 16 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  
17 ロファイル尤度法、ブートストラップ法等）
- 18 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  
19 重み
- 20 (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
- 21 (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  
22 した理由

## 23 II. 疫学研究で得られた用量反応データへの適用

### 24 1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択

#### 25 (1) 疫学研究結果の収集

26 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  
27 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  
28 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  
29 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  
30 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

1 し選定する。

2 (2) データセットの選択

3 (1) で収集した全ての疫学研究結果について、以下の項目を整理し、  
4 BMD 法の適用を検討した上で、専門家の関与の下、信頼性が高く、POD  
5 を求めることが妥当と判断し得る適切なデータセットを選択する。

6 なお、用量反応関係の統計的な有意性は考慮しない。

7 ① 研究デザイン

8 a 分類（観察研究、介入研究等）

9 b 研究実施時期

10 c 追跡、遡及期間等（該当する場合）

11 ② 研究対象集団に関する情報

12 a 研究対象集団の属性（性別、年齢、人種等）

13 b 研究対象者数

14 c 研究対象地域

15 ③ 評価対象物質のばく露に関する情報

16 a ばく露理由（日常生活、職業性、事故等）

17 b ばく露経路

18 c ばく露期間

19 d ばく露量の推定方法（ばく露指標とその測定方法）

20 e ばく露量の範囲

21 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、  
22 分位等）及び各区分の対象者数等

23 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）

24 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

25 ⑥ バイアス並びにそれに対する対策若しくは考察

26 (3) 原データの入手

27 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  
28 応するば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。  
29 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  
30 他必要なデータを入手し、活用することが望ましい。

黄色マーカーは、第 32 回 WG 資料から修正した箇所。

#### 1 (4) データセットの統合

2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 タセットの統合に関する妥当性を判断する必要がある。

## 9 2. BMRの設定

10 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  
11 又は臨床医学的若しくは公衆衛生的観点から、専門家の関与の下でBMRを設  
12 定する。

13 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）  
14 とその精度（ばらつき）を考慮する。さらに、低ばく露領域等の用量反応関  
15 係を的確に反映した数理モデルを用い、用量反応曲線の立ち上がり点等が合  
16 理的に推定できるようにBMR<sup>12</sup>を設定する。なお、ヒトの疫学研究であって  
17 もBMRによって導出されたBMD関連指標がそのまま健康影響に基づく指標  
18 値（HBGV）とはならないことに留意する。

### 【事務局より】

前回の WG での議論を踏まえ、BMR の設定に関する記載を修正し、脚注で意図した内容  
は、「第 2 定義（用語の説明）」の項の脚注に移動しました。

#### 19 (1) 二値データ

20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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。

#### 27 (2) 連続値データ

28 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

<sup>12</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ケースが多いが、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。

1 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 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  
3 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  
4 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。

5 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  
6 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  
7 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  
8 （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  
9 を算出するハイブリッド法等を取り得る。

10 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  
11 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  
12 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  
13 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  
14 ある場合もある。

### 15 3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定

#### 16 （1）用量反応モデリング

17 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  
18 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。

19 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  
20 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  
21 のデータを用量反応モデリングの際に除外することを行わない。）。

22 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  
23 の是非について専門家の関与の下で判断する。

24 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  
25 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  
26 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  
27 る。

28 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  
29 該モデルからBMD等を算出することが優先される。

30 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、  
31 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  
32 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

1 いて用量反応モデリングを行う。

2 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理論的背  
3 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  
4 と判断したソフトウェアを用いる。

5 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、  
6 その機能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。

7 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  
8 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、  
9 Restrictionを行った場合（ON）と行わなかった場合（OFF）は基本的  
10 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  
11 いた用量反応モデリングを行う。

## 12 （2）用量反応モデリング結果の評価

13 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  
14 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。

### 15 ① モデル平均化を行っている場合

16 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  
17 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  
18 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、  
19 当該結果を採用する。

20 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  
21 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  
22 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  
23 の結果を評価するという手順を取り得る。

### 24 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 25 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

26 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  
27 り評価する。

28 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  
29 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  
30 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  
31 と判断されたものは、あらかじめ評価対象から除外する。

32 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  
33 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  
34 がある場合は、状況に応じて異なる有意水準を用いる。

1 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  
2 目全てについて評価する。

3 (a) 用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと

4 (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、  
5 +3以下の範囲にあること

6 (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  
7 と比べて明らかに大きくないこと

8 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 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、  
10 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。

### 11 (3) PODの決定

12 (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  
13 デリング結果が得られることとなる。

14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 とする。

## 19 4. 結果の文書化

20 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  
21 評価対象物質の食品健康影響評価の審議で利用する。

### 22 (1) 使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン

### 23 (2) BMD法を適用した各データセットの情報

24 ① 情報源（著者名、雑誌名、年号、原データ管理機関等）

25 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  
26 等）

27 ③ 研究結果概要

28 a 評価対象物質のばく露に関する情報

29 b 各ばく露量における研究対象者数

30 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

31 d cに関するばらつき

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

⑤ 共変量として用いた変数がある場合は、その変数

⑥ 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の見直しを行う。