

食品健康影響評価におけるBMD法の活用について

● 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 (2019年10月、2024年4月一部改正)

- ・ 食品安全委員会がベンチマークドーズ法（BMD法）を活用するに当たりさらなる一貫性及び透明性の確保に資することを目的として、適切なPODを求める場合の基本的な考え方、手順※等を整理した。

※ 用量反応データの収集・選択、BMRの設定、用量反応モデリング、結果の評価、PODの決定、結果の文書化等

● 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等について（2023年2月）

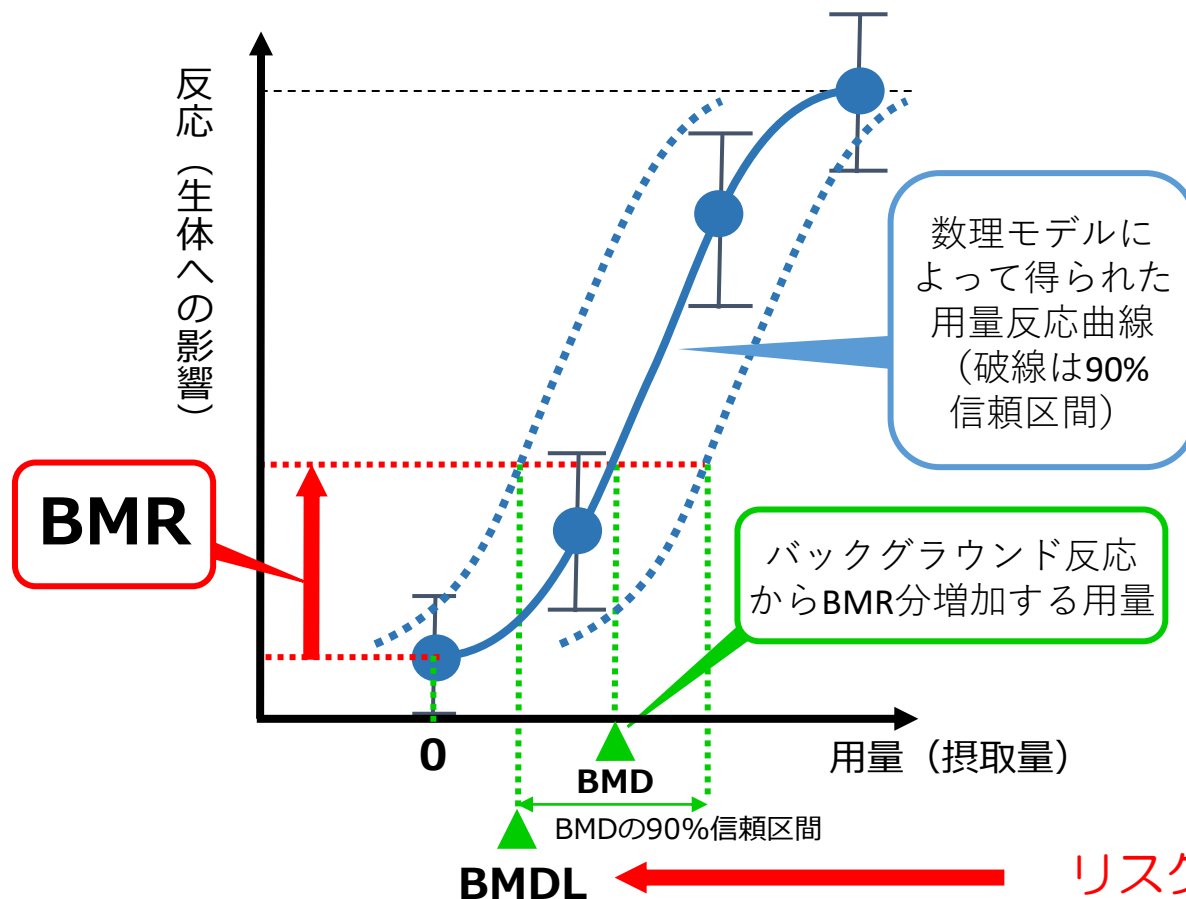
- ・ 上記指針に定める手順等のうち用量反応モデリングと結果の評価について、具体的な手順等を定めた。

● 「BMD法評価支援チーム」の構築について（2025年1月）

- ・ 評価技術企画ワーキンググループが各専門調査会と連携し、新しい評価技術を適切に活用するための取組として、BMD法に知見が深い専門家をリスト化した「評価支援チーム」を構成し、各専門調査会等の審議を支援する体制を構築した。

ベンチマークドーズ（BMD）法による用量反応評価

- BMD法とは、リスク評価のうち「ハザードの特性評価」で行う「用量反応評価」において、数理モデルを使ってヒトの健康に悪影響が起きない化学物質等の量を推定する方法。
- 「用量反応評価」では、動物試験や疫学研究で得られた、化学物質等の用量（摂取量）と生体の反応レベルを記録したデータ（用量反応データ）を利用し、化学物質等の用量と生体反応との関係进行评估する。



- BMD法では、コンピュータ上で、用量反応データに数理モデルをあてはめて「用量反応曲線」を作成した上で、反応がバックグラウンドに比して一定の変化（BMR※1）をもたらす用量（BMD※2）を計算する。算出したBMDの信頼区間の下限値（BMDL※3）を、リスク評価におけるPOD※4として利用する。

※1 Benchmark Response

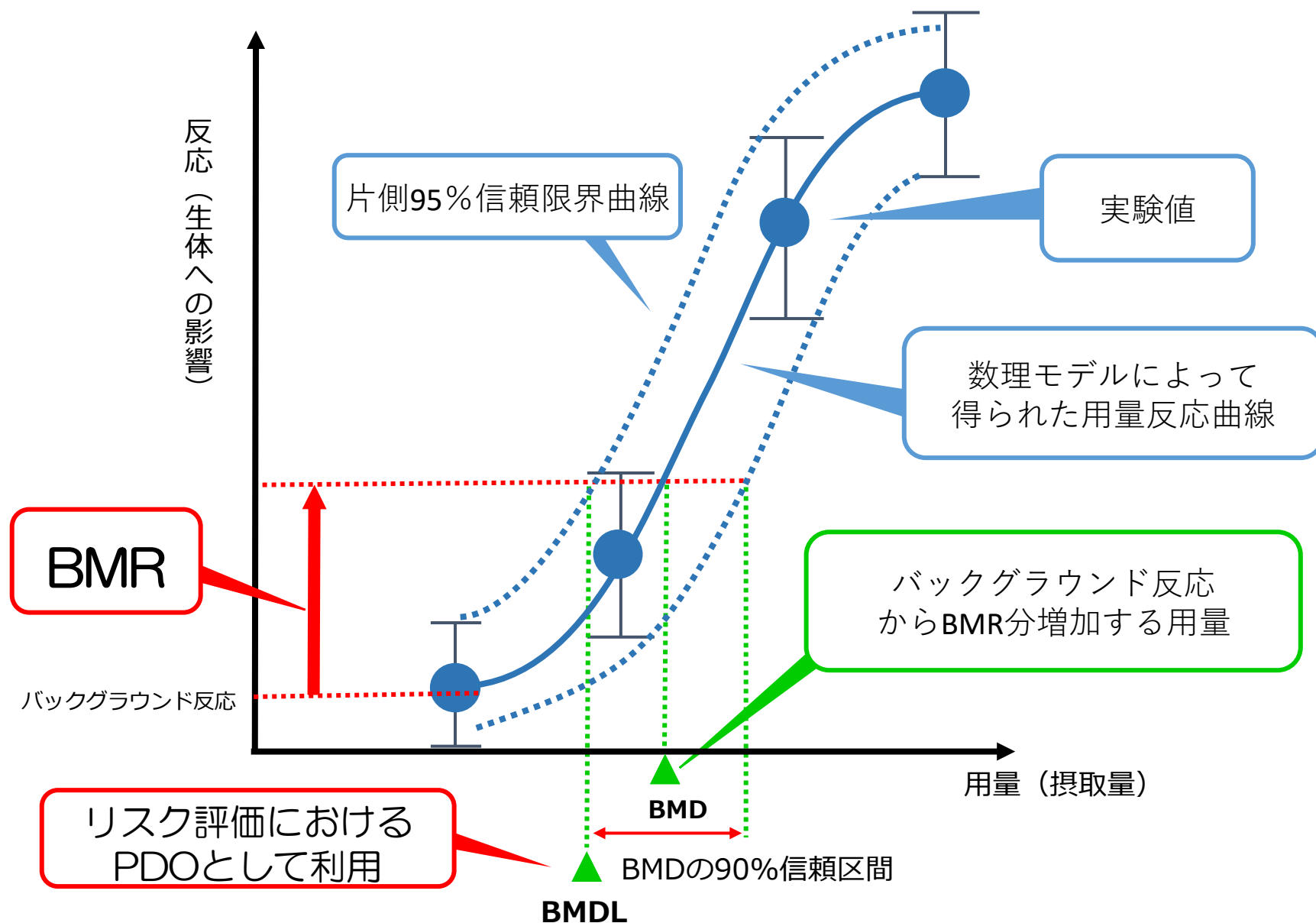
※2 Benchmark Dose

※3 Benchmark Dose Lower confidence limit

※4 Point of Departure

リスク評価におけるPODとして利用

ベンチマークドーズ（BMD）法による用量反応評価



BMD指針のポイント① <調査会で検討いただきたいこと>

【BMD指針 第3の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）動物試験結果の収集

用量反応関係が成立している毒性試験と**エンドポイントを選択**

（2）**データセットの選択**

当該試験データは、用量と特定の反応との関係を観察したデータと言えるか。

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。

② エンドポイントが毒性学的に意義のある影響であるか。

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 （略）

2. **BMRの設定**

（1）二値データ

① 基本的には、BMRとして過剰リスク10%を用いた指標を算出する。

② 過剰リスク10%は適切な生物学的等意義のある反応量の変化と言えるか。

（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。（例：1 SD、5%meanなど）

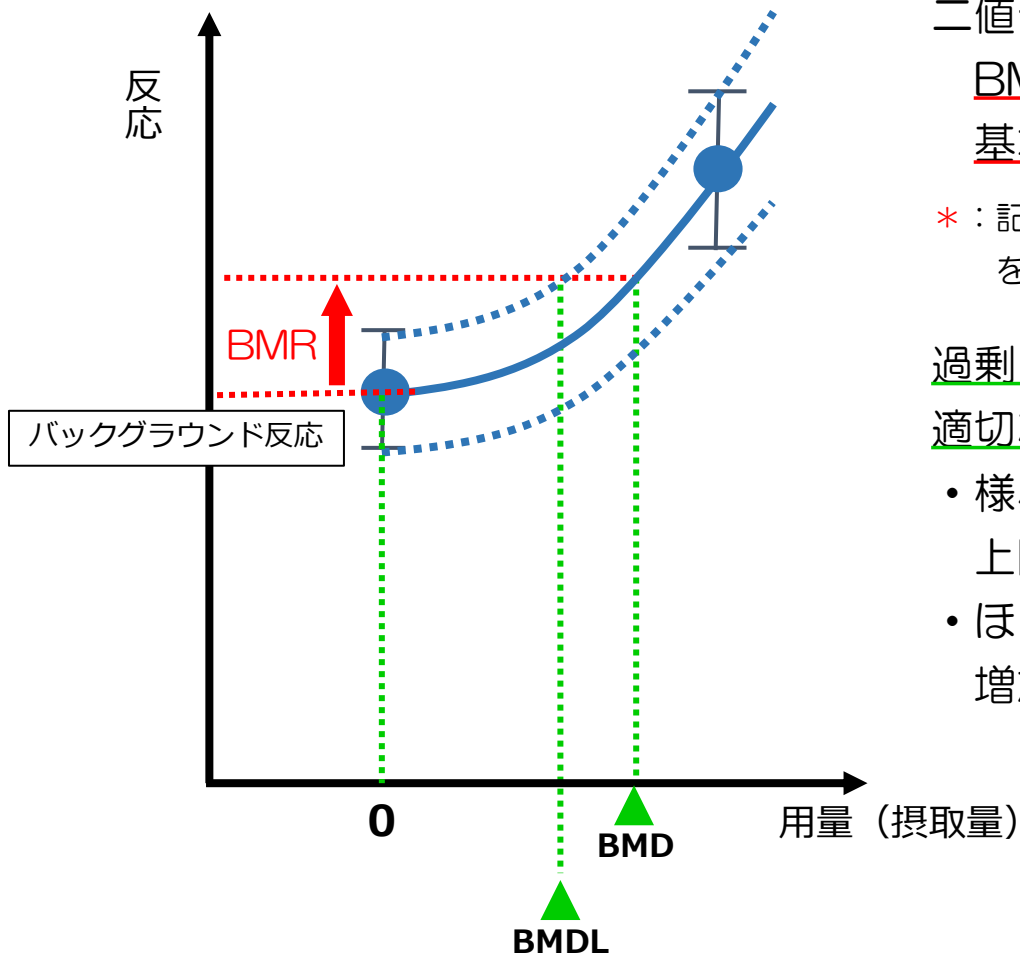
② 連続値の用量反応データは多様な分布を示すことが想定されるため、生物学的に意味のある反応量の変化が不明な場合は、用量反応データごとに専門家の関与の下でBMRを設定する。

③、④（略）

BMRの設定についての補足

二値データの場合のBMRの定義

バックグラウンド発生率と比較した、病変/反応の発生率の増加



二値データの場合

BMRとして過剰リスク*10%を用いた指標を基本的
に算出する（BMD指針 I. 2. (1)）

*：記録された反応の発生率のバックグラウンド時からの追加リスクを、バックグラウンド時の反応の非発生率で除した値

過剰リスク10%とした場合のBMDL（BMDL10）が適切なPODとなり得る理由

- 様々な研究において、NOAELにおける過剰リスクの上限の中央値が10%に近いことが推定されている
- ほとんどの研究で測定可能な統計学的に有意な最小の増加した発生率であること

(EFSA Journal 2022;20(10):7584)

BMD指針のポイント② <BMD法評価支援チームで確認・検討>

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

➡ 「発現機序の本質を捉えた」数理モデルがなければ、モデル平均化。既存のソフトでデータを扱えるPROAST、BMDSなどで検討し、妥当な結果を検討する。

(2) 用量反応モデリング結果の評価

➡ 妥当かどうかを確認（視覚的・適合度検定等）

- ① モデル平均化の結果は妥当か。
- ② モデル平均化が妥当でない場合、個別の数理モデルを評価する。

(3) PODの決定

➡ 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。

上記検討結果を取りまとめ、次回以降の調査会で報告