

評価書

加熱時に生じるアクリルアミド

2016年4月
食品安全委員会

目 次

| | 頁 |
|---|----|
| <審議の経緯>..... | 4 |
| <食品安全委員会委員名簿>..... | 4 |
| <食品安全委員会化学物質・汚染物質専門調査会専門委員名簿>..... | 5 |
| <食品安全委員会加熱時に生じるアクリルアミドワーキンググループ専門委員名簿>..... | 6 |
| 要 約 | 7 |
| I. 背景 | 9 |
| II. 評価対象物質の概要 | 9 |
| 1. 起源・用途 | 9 |
| 2. 名称・分子式・分子量・構造式 | 9 |
| 3. 物理化学的性状 | 10 |
| 4. 分析方法 | 10 |
| (1) 食品 | 10 |
| (2) 大気 | 15 |
| (3) 水 | 15 |
| (4) アクリルアミド代謝物の測定 | 16 |
| (5) アクリルアミド及びグリシドアミドの付加体の測定 | 16 |
| 5. 食品中での生成 | 17 |
| (1) 食品からの発見の経緯 | 17 |
| (2) 生成経路 | 17 |
| (3) アクリルアミド生成の低減 | 20 |
| 6. 現行規制等 | 22 |
| III. 安全性に係る知見の概要 | 23 |
| 1. 体内動態 | 23 |
| (1) 吸収 | 23 |
| (2) 分布 | 23 |
| (3) 代謝 | 25 |
| (4) 排泄 | 31 |
| (5) PBPK モデル | 33 |
| (6) 体内動態のまとめ | 36 |
| 2. 実験動物等における影響 | 37 |
| (1) 急性毒性試験 | 37 |
| (2) 亜急性毒性試験 | 37 |
| (3) 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 48 |

| | |
|--------------------------------|-----|
| (4) 神経毒性試験 | 58 |
| (5) 免疫毒性試験 | 60 |
| (6) 生殖・発生毒性試験 | 61 |
| (7) 発達神経毒性試験 | 68 |
| (8) 遺伝毒性試験 | 76 |
| (9) 実験動物等における影響のまとめ | 104 |
| 3. ヒトにおける影響 | 105 |
| (1) 経口ばく露（事故的なばく露） | 105 |
| (2) 吸入及び経皮ばく露（職業性ばく露） | 105 |
| (3) 経口ばく露（一般集団における疫学研究） | 111 |
| (4) FFQ とヘモグロビン付加体との相関 | 124 |
| (5) ヒトにおける影響のまとめ | 125 |
| IV. ヒトにおけるばく露 | 126 |
| 1. 食品からのばく露 | 126 |
| (1) 食品全般 | 126 |
| (2) 米飯 | 133 |
| (3) 茶類 | 134 |
| (4) トースト | 135 |
| (5) 高温調理したじゃがいも | 135 |
| (6) 家庭調理における下炒めしたじゃがいも及びたまねぎ | 136 |
| 2. 飲料水からのばく露 | 136 |
| 3. 環境中からのばく露 | 136 |
| (1) 大気 | 136 |
| (2) 水域 | 137 |
| (3) 喫煙 | 137 |
| (4) 職業上のばく露 | 138 |
| 4. ばく露量の推定 | 138 |
| (1) 食事からのばく露量の推定 | 138 |
| (2) バイオモニタリングデータ | 140 |
| V. 国際機関等の評価 | 144 |
| 1. 国際がん研究機関（IARC） | 144 |
| 2. FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合（JECFA） | 145 |
| 3. 世界保健機関（WHO） | 146 |
| 4. 米国環境保護庁（EPA） | 147 |
| 5. カナダ保健省 Health Canada | 149 |
| 6. 欧州 | 149 |
| (1) 欧州食品科学委員会（SCF） | 149 |

| | |
|--|-----|
| (2) 欧州食品安全機関 (EFSA) | 150 |
| (3) フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) | 151 |
| (4) ドイツ連邦リスク評価研究所 (BfR) | 152 |
| (5) オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) | 152 |
| (6) ベルギー連邦フードチェーン安全庁 (AFSCA) | 153 |
| (7) デンマーク工科大学 国立食品研究所 (DTU Food) | 154 |
| 7. オーストラリア・ニュージーランド食品基準局 (FSANZ) | 155 |
| 8. 香港食品安全センター (CFS) | 155 |
| 9. 日本 | 156 |
| VI. 食品健康影響評価 | 156 |
| 1. 体内動態 | 156 |
| 2. 実験動物等における影響 | 157 |
| 3. ヒトにおける影響 | 158 |
| 4. ばく露 | 159 |
| 5. 用量反応評価 (BMD 法の適用) | 159 |
| 6. MOE の算出 | 164 |
| 7. まとめと今後の課題 | 166 |
| <別添 1> | 167 |
| <別添 2> | 169 |
| <別添 3> | 171 |
| <別添 4> | 173 |
| <別添 5> | 176 |
| <略号等> | 179 |
| <参照> | 183 |

4. ばく露

国立環境研究所において、モンテカルロシミュレーションを用いて日本人のアクリルアミド摂取量分布の推計が行われた。その結果、中央値は 0.154 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、95 パーセンタイル値は 0.261 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、平均値は 0.166 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された。また、点推定の結果、アクリルアミド摂取量は 0.158 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された（国立環境研究所 2016）。

また、2015 年 11 月に発表された野菜のアクリルアミド濃度データ（農林水産省 2015f）も用いて点推定を行った結果、アクリルアミド摂取量は 0.240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と推定された。

日本人において、アクリルアミドばく露量が高い主な食品群は、高温調理した野菜、飲料、スナック等の菓子類であった。

海外におけるアクリルアミドの推定平均摂取量は、香港で 0.21 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、欧州（EFSA）で 0.4～1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、カナダで 0.157～0.609 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日、オーストラリア・ニュージーランドで 1～4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、日本におけるアクリルアミド推定摂取量は、海外と比較して同程度又は低い値であった。

なお、食品以外のばく露については、喫煙の寄与が食事からのばく露よりも大きいとする報告がある（NTP-CERHR 2005）。

5. 用量反応評価（BMD法の適用）

アクリルアミドについては、遺伝毒性を有する発がん物質であると考えられ、遺伝毒性に基づく健康影響を示すことから、閾値の設定ではなく、ばく露レベルとの幅を示すことができる MOE を用いることが適切であると判断した。

MOE 評価のための基準点については、アクリルアミドの発がん性に閾値があるとは判断できないこと及び非発がん影響においても BMD 法は従来の NOAEL を用いる方法に替わりうる評価手法であることから、発がん性及び非発がん性の病変の用量反応関係に BMD 法を適用し、検討を行った。

なお、BMD 法は、食品中の全ての化学物質に適用可能であり、NOAEL を同定することが難しいとき、遺伝毒性及び発がん性を有する物質で MOE 評価のための基準点を提供したいとき等に採用することが推奨されている（EFSA 2009）。

①適格な毒性試験の選択

BMD 法を適用する毒性試験については、実験動物の種類及び匹数、投与方法、投与量の設定が適切であり、用量反応関係が成立している試験を選択した。

本評価では、2 年間慢性毒性及び発がん性試験が行われた NTP (2012)、Johnson ら (1986) 及び Friedman ら (1995) の試験を解析の対象とした。

②影響指標の選択

BMD 法はあらゆる毒性影響に適用できるとされているが (EFSA 2009)、本評価では本ワーキンググループで毒性所見と判断されたエンドポイントの中から、がん、変性疾患、炎症性疾患等から得られた二値 (Dichotomous) データを用いて解析した。死亡率については、死因が多岐にわたる毒性エンドポイントに依存するため、アクリルアミドばく露による死亡率の変化をアクリルアミドの投与量だけに依存するとして定量的解析を行うことは不適當であると考えられ、BMD 法の解析対象としないこととした。

③BMR の設定

EFSA (2009) では、 $BMDL_{10}$ が NOAEL に近いと報告されていること等から、動物実験における二値データについては、BMR として 10% を使用することを推奨している。また、平成 22~24 年度食品健康影響評価技術研究「用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究」(広瀬 2013) において、二値データの BMDL を算出する際の BMR として、10% が適切であると報告している。本評価においては、統計学的に検出可能なレベルを考慮し、BMR として 10% を採用することとした。

④BMD 関連指標の算出

BMD 法による BMD 及び BMDL の算出は、EPA の BMDS ver 2.5 を使用し、Gamma、Logistic、Log-Logistic、Multistage、Probit、Log-Probit、Quantal-Linear 及び Weibull の各モデルを用いて解析した。明らかに生物学的な用量反応関係に適合しないモデル曲線 (用量 0 で無限大の傾きをとる曲線) を除くため、制限 (Restrict) の選択ができるモデルについては Restrict を選択 (以下「Restrict ON」という。) し、BMD 及び BMDL を算出した。なお、Restrict を選択しない (以下「Restrict OFF」という。) モデルについても、BMD 及び BMDL を算出し、モデル間で BMD 値に実質的な差がない (10 倍未満) ことを確認した。

⑤モデルの適合性の評価

各エンドポイントについて、適合モデルを選択するために、動物実験で得られたデータがモデルから顕著に逸脱していないこと、算出した BMD 値の信頼区間が小さいこと、BMDL 値が動物実験の最低用量に近いこと等の条件を満たす以下の基準を適用した。

- 1) 適合度検定 P 値 > 0.1
- 2) $BMDL/BMD > 0.1$
- 3) $BMDL/\text{各試験の最低用量} > 0.1$

⑥基準点の決定

BMD 法において、BMDL 及びベンチマークドーズ信頼上限値 (BMDU) は信頼区間の広さを示すものであり、最尤値である BMD 値の確かさを示している。従って、本ワーキンググループとしては、低い BMD₁₀ 値が得られたエンドポイントについて検討を行い、BMD₁₀ 値が最も低いエンドポイントを選択し、サンプリングに伴う不確実性を考慮して信頼区間下限値である BMDL₁₀ 値を基準点とすることとした。

a. 非発がん性

低い BMD₁₀ 値が得られたエンドポイントを表 6-1 に示す。

表 6-1 低い BMD₁₀ 値が得られた非発がん性の病変

| エンドポイント | 動物種 雌雄 | モデル | Restrict | P 値 | BMD ₁₀ mg/kg 体重/日 | BMDL ₁₀ mg/kg 体重/日 | BMDL ₁₀ /BMD ₁₀ | BMDL ₁₀ /最低用量 | 出典 |
|-----------|-----------|----------------|----------|------|------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------|---------------------------|
| 卵巣萎縮 | 雌ラット | Log-Logistic | ON | 0.63 | 0.30 | 0.08 | 0.3 | 0.2 | NTP 2012 |
| 坐骨神経軸索変性 | 雄ラット | Quantal-Linear | | 0.64 | 0.61 | 0.43 | 0.7 | 1.3 | NTP 2012 |
| 網膜変性 | 雌ラット | Log-Logistic | ON | 0.90 | 1.02 | 0.49 | 0.5 | 1.1 | NTP 2012 |
| 包皮腺管拡張 | 雄ラット | Log-Logistic | ON | 0.15 | 1.23 | 0.60 | 0.5 | 1.8 | NTP 2012 |
| 口腔粘膜上皮過形成 | 雄ラット | Log-Logistic | ON | 0.45 | 2.08 | 1.07 | 0.5 | 107.1 | Johnson et al. 1986 |

※Quantal-Linear のモデルは、Restrict の有無が設定されていないモデルである。

最も低い BMD₁₀ 値が得られたエンドポイントは、NTP (2012) の雌ラットの卵巣萎縮であったが、卵巣萎縮は対照群においても相当数みられ、アクリルアミドの特異性が低いと考えられることから採用しないこととした。

次に低い BMD₁₀ 値が得られたエンドポイントは、NTP (2012) の雄ラットの坐骨神経軸索変性であり、BMD₁₀ の値は 0.61 mg/kg 体重/日、BMDL₁₀ の値は 0.43 mg/kg 体重/日であった。この BMDL₁₀ の値 0.43 mg/kg 体重/日を基準点として選定した。選定したモデルを図 6-1 に示す。なお、雄ラットの坐骨神経軸索変性について、全てのモデルにおける BMD₁₀ 等の算出結果を別添 5 の表 1 に示す。

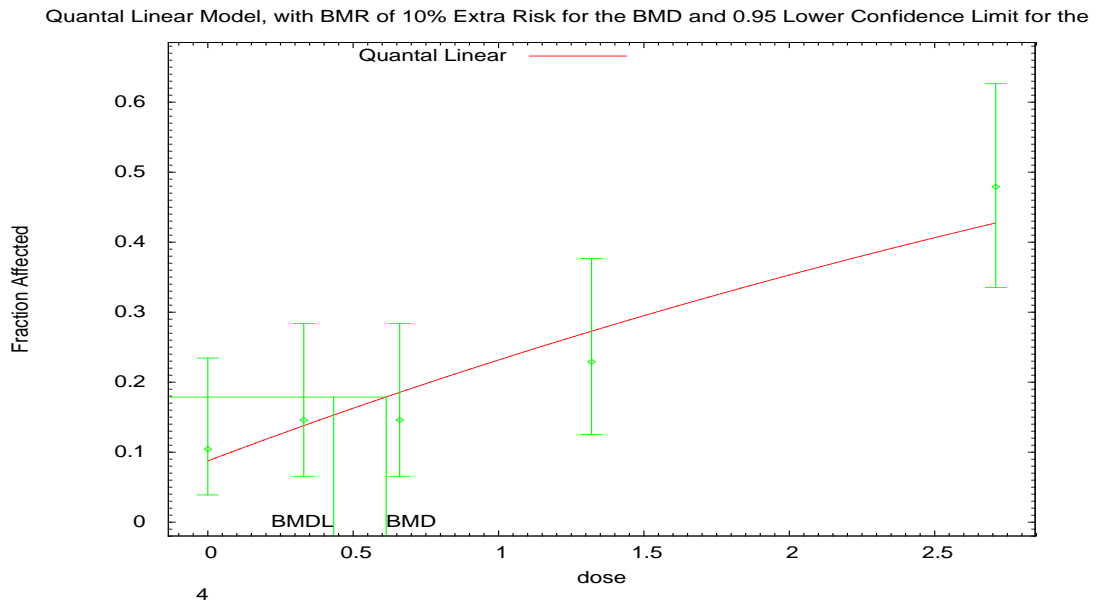


図 6-1 雄ラットの坐骨神経軸索変性 (NTP 2012) の Quantal-Linear モデル曲線

b. 発がん性

マウス及びラットのそれぞれについて、低い BMD₁₀値が得られたエンドポイントを表 6-2 に示す。

表 6-2 低い BMD₁₀値が得られた発がん性の病変

| エンドポイント | 動物種 雌雄 | モデル | Restrict | P 値 | BMD ₁₀ mg/kg 体重/日 | BMDL ₁₀ mg/kg 体重/日 | BMDL ₁₀ /BMD ₁₀ | BMDL ₁₀ /最低用量 | 出典 |
|-----------|-----------|--------------|----------|------|------------------------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------|---------------------|
| 陰核腺腫 | 雌ラット | Log-Logistic | ON | 0.24 | 0.02 | 0.002 | 0.1 | 0.2 | Johnson et al. 1986 |
| ハーダー腺腫 | 雄マウス | Log-Logistic | ON | 0.34 | 0.36 | 0.17 | 0.5 | 0.2 | NTP 2012 |
| ハーダー腺腫/腺癌 | 雄マウス | Log-Logistic | ON | 0.30 | 0.37 | 0.17 | 0.5 | 0.2 | NTP 2012 |
| ハーダー腺腫 | 雌マウス | Log-Logistic | ON | 0.43 | 0.47 | 0.28 | 0.6 | 0.3 | NTP 2012 |
| 乳腺線維腺腫 | 雌ラット | Log-Logistic | ON | 0.61 | 0.55 | 0.30 | 0.5 | 0.7 | NTP 2012 |

マウスにおいて、最も低い BMD₁₀値が得られたエンドポイントは、NTP (2012) の雄マウスのハーダー腺腫であった。ハーダー腺はヒトには存在しないが、げっ歯類において遺伝毒性及び発がん性を示す感受性の高い組織であり、ア

クリルアミドは多くの臓器に発がん性を示すことから、ヒトのリスク評価において無視できないと考えられた。また、ハーダー腺の病変としては腺腫及び腺癌がエンドポイントとして重要であることから、ハーダー腺腫/腺癌を採用した。BMD₁₀の値は0.37 mg/kg 体重/日、BMDL₁₀の値は0.17 mg/kg 体重/日であった。この BMDL₁₀の値 0.17 mg/kg 体重/日を基準点として選定した。選定したモデルを図 6-2 に示す。なお、雄マウスのハーダー腺腫/腺癌について、全てのモデルにおける BMD₁₀等の算出結果を別添 5 の表 2 に示す。

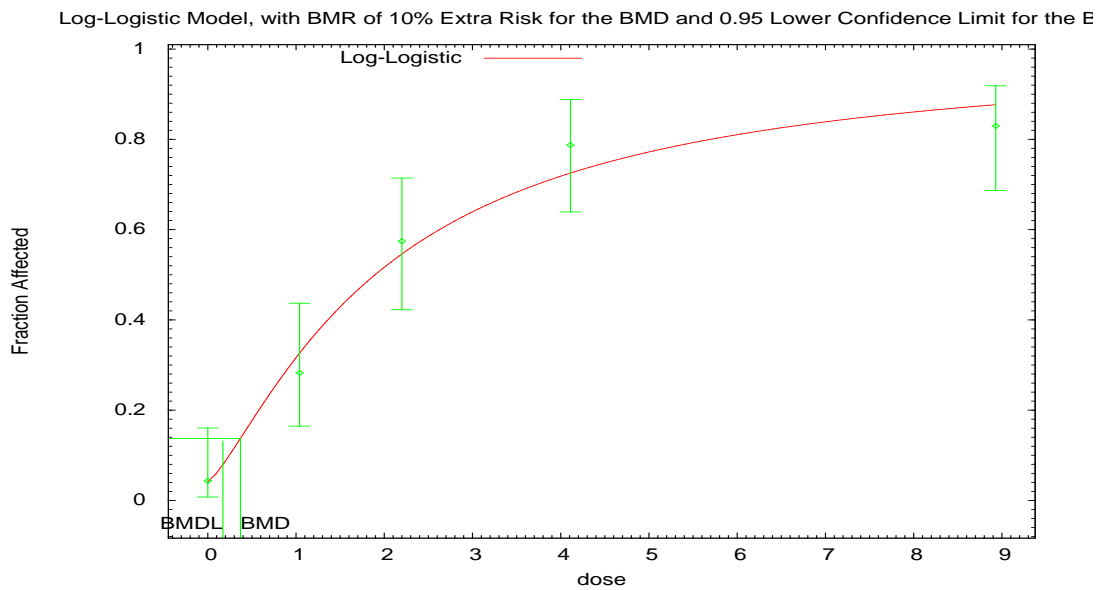


図 6-2 雄マウスのハーダー腺腫/腺癌 (NTP 2012) の Log-Logistic モデル曲線

ラットにおいて、最も低い BMD₁₀値が得られたエンドポイントは、Johnson ら (1986) の雌ラットの陰核腺腫であったが、陰核腺腫は肉眼的に病変がみられたラットのみ組織学的検査を行っており、全例検査をしていないことから採用しないと判断した。

次に低い BMD₁₀値が得られたエンドポイントは、NTP (2012) の雌ラットの乳腺線維腺腫であり、BMD₁₀の値は 0.55 mg/kg 体重/日、BMDL₁₀の値は 0.30 mg/kg 体重/日であった。この BMDL₁₀の値 0.30 mg/kg 体重/日を基準点として選定した。選定したモデルを図 6-3 に示す。なお、雌ラットの乳腺線維腺腫について、全てのモデルにおける BMD₁₀等の算出結果を別添 5 の表 3 に示す。

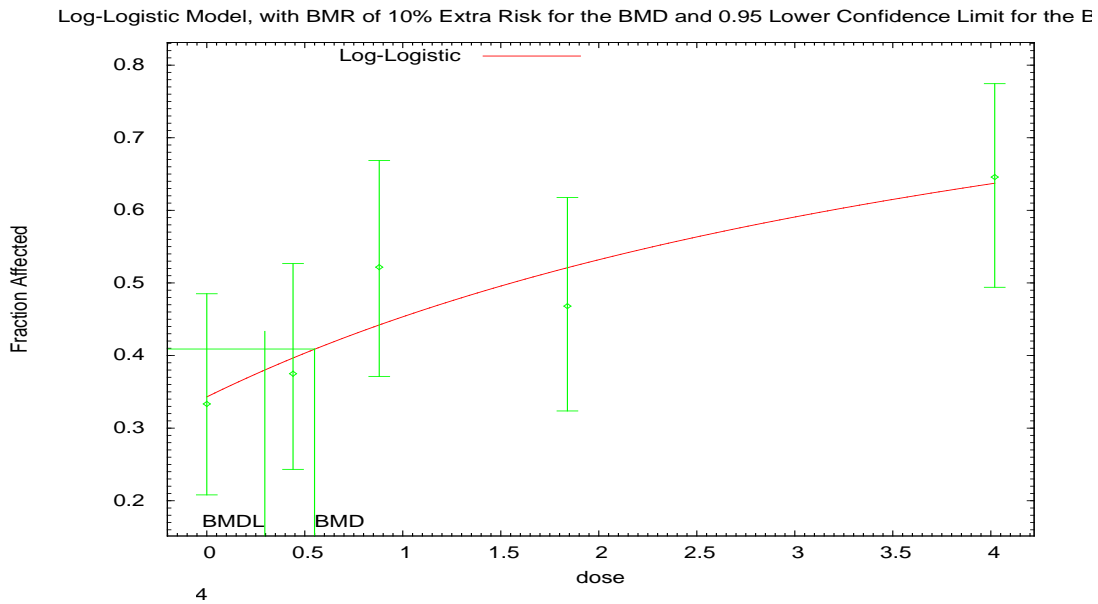


図 6-3 雌ラットの乳腺線維腺腫 (NTP 2012) の Log-Logistic モデル曲線

6. MOEの算出

日本人の食品からのアクリルアミドの推定摂取量と、算出された基準点となる $BMDL_{10}$ の値から MOE (=基準点/推定摂取量) を算出した。

なお、非発がん影響については、ラットの 90 日間飲水投与試験 (Burek et al. 1980) において、坐骨神経軸索膜陥入に基づく NOAEL 0.2 mg/kg 体重/日が得られているが、当該試験は試験期間が短く、用いた動物数が少ないことから、ラットの 2 年間飲水投与試験 (NTP 2012) において認められた坐骨神経軸索変性に基づく $BMDL_{10}$ 0.43 mg/kg 体重/日を基準点として用いることとした。

非発がん影響の MOE について、モンテカルロシミュレーション²³によるアクリルアミド摂取量 (別添 1) の中央値を用いた場合の MOE は 2,792、平均値を用いた場合の MOE は 2,590 であった。また、点推定によるアクリルアミド摂取量 (別添 2) を用いた場合の MOE は 2,722 であり、野菜の新たなデータも加えた摂取量 (別添 4) を用いた場合の MOE は 1,792 であった。

なお、モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量 (別添 1) の 95 パーセンタイル²⁴値を用いた場合の MOE は 1,648 であった。

発がん影響の MOE について、モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量 (別添 1) の中央値を用いた場合の MOE は 1,104 (マウス) 及び 1,948 (ラ

²³ 138 ページの脚注 16 参照。

²⁴ 138 ページの脚注 17 参照。

ット)、平均値を用いた場合の MOE は 1,024 (マウス) 及び 1,807 (ラット) であつた。また、点推定によるアクリルアミド摂取量 (別添 2) を用いた場合の MOE は 1,076 (マウス) 及び 1,899 (ラット) であり、野菜の新たなデータも加えた摂取量 (別添 4) を用いた場合の MOE は 708 (マウス) 及び 1,250 (ラット) であつた。

なお、モンテカルロシミュレーションによるアクリルアミド摂取量 (別添 1) の 95 パーセンタイル値を用いた場合の MOE は 651 (マウス) 及び 1,149 (ラット) であつた。

表 6-3-1 非発がん影響の MOE

| 基準点 (mg/kg 体重/日) | 推定摂取量 (µg/kg 体重/日) | | MOE |
|---|-----------------------|---------------------|-------|
| 坐骨神経軸索変性 BMDL ₁₀ : 0.43 (雄ラット、NTP 2012) | ①モンテカルロシミュレーションによる推定 | 0.154 (中央値) | 2,792 |
| | | 0.261 (95 パーセンタイル値) | 1,648 |
| | | 0.166 (平均値) | 2,590 |
| | ②点推定による推定 ※1 | 0.158 (平均値) | 2,722 |
| | ③点推定による推定 ※2 | 0.240 (平均値) | 1,792 |

※1 別添 2 の点推定値

※2 別添 4 の点推定値

表 6-3-2 発がん影響の MOE

| 基準点 (mg/kg 体重/日) | 推定摂取量 (µg/kg 体重/日) | | MOE |
|--|-----------------------|---------------------|-------|
| ハーダー腺腫/腺癌 BMDL ₁₀ : 0.17 (雄マウス、NTP 2012) | ①モンテカルロシミュレーションによる推定 | 0.154 (中央値) | 1,104 |
| | | 0.261 (95 パーセンタイル値) | 651 |
| | | 0.166 (平均値) | 1,024 |
| | ②点推定による推定 ※1 | 0.158 (平均値) | 1,076 |
| | ③点推定による推定 ※2 | 0.240 (平均値) | 708 |
| 乳腺線維腺腫 BMDL ₁₀ : 0.30 (雌ラット、NTP 2012) | ①モンテカルロシミュレーションによる推定 | 0.154 (中央値) | 1,948 |
| | | 0.261 (95 パーセンタイル値) | 1,149 |
| | | 0.166 (平均値) | 1,807 |

| | | | |
|--|-------------------------|------------|-------|
| | ②点推定による推定 ^{※1} | 0.158（平均値） | 1,899 |
| | ③点推定による推定 ^{※2} | 0.240（平均値） | 1,250 |

※1 別添 2 の点推定値

※2 別添 4 の点推定値

7. まとめと今後の課題

推定方法の違いにより、複数の MOE²⁵値が得られたが、いずれの値に基づいても、日本人における食事由来のアクリルアミド摂取による非発がん影響について、一定のばく露マージンが確保されていることから極めてリスクは低いと判断した。また、発がん影響のリスクについては、疫学研究において、職業性ばく露等の高ばく露集団も含め、アクリルアミドばく露量とがんの発生率との関連に一貫した傾向はみられていないことから、ヒトにおける健康影響は明確ではないが、動物実験から求めた BMDL₁₀と日本人の食品からのアクリルアミドの推定摂取量から算出したばく露マージンが十分ではないことから、公衆衛生上の観点から懸念がないとは言えないと判断した。

このため、ALARA（As Low As Reasonably Achievable）の原則に則り、引き続き合理的に達成可能な範囲で、できる限りアクリルアミドの低減に努める必要がある。

また、本評価におけるアクリルアミド摂取量の推定は、現時点で得られたデータに基づいたものであり、アクリルアミドは様々な加熱調理食品に含まれる可能性があることから、今後、アクリルアミドの食品中の含有実態データのさらなる蓄積が望まれる。

さらに、調理の方法を踏まえた包括的な食品摂取量データの蓄積、ヒトの生体試料（血液、尿等）の収集・分析などを基盤とした、アクリルアミドを含む汚染物質の個人摂取量を正確に把握する方法の開発、及び我が国における生体試料を用いた発がん性の疫学研究の実施などによるリスク評価研究が必要である。

²⁵ 36ページの脚注3参照。

<別添 5>

表 1 雄ラットの坐骨神経軸索変性 (NTP 2012)

| Model Name | Restrict | P 値 | BMD ₁₀ (mg/kg 体重/日) | BMDL ₁₀ (mg/kg 体重/日) | BMDL ₁₀ /BMD ₁₀ | BMDL ₁₀ /最低用量 (0.33 mg/kg 体重/日) |
|-----------------------|----------|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Gamma | ON | 0.87 | 1.14 | 0.48 | 0.4 | 1.4 |
| Logistic | | 0.97 | 0.96 | 0.79 | 0.8 | 2.4 |
| Log-Logistic | ON | 0.87 | 1.15 | 0.46 | 0.4 | 1.4 |
| Multistage2 | ON | 0.90 | 1.08 | 0.48 | 0.4 | 1.5 |
| Multistage3 | ON | 0.93 | 1.08 | 0.48 | 0.4 | 1.5 |
| Probit | | 0.96 | 0.91 | 0.74 | 0.8 | 2.2 |
| Log-Probit | ON | 0.84 | 1.19 | 0.75 | 0.6 | 2.3 |
| Quantal-Linear | | 0.64 | 0.61 | 0.43 | 0.7 | 1.3 |
| Weibull | ON | 0.88 | 1.12 | 0.48 | 0.4 | 1.5 |
| Gamma | OFF | 0.87 | 1.14 | 0.43 | 0.4 | 1.3 |
| Log-Logistic | OFF | 0.87 | 1.15 | 0.46 | 0.4 | 1.4 |
| Multistage2 | OFF | 0.90 | 1.08 | 0.47 | 0.4 | 1.4 |
| Multistage3 | OFF | 0.71 | 1.07 | 0.26 | 0.2 | 0.8 |
| Log-Probit | OFF | 0.84 | 1.19 | 0.48 | 0.4 | 1.5 |
| Weibull | OFF | 0.88 | 1.12 | 0.44 | 0.4 | 1.3 |

※Logistic、Probit、Quantal-Linear のモデルは、Restrict の有無が設定されていないモデルである。

表 2 雄マウスのハーダー腺腫/腺癌 (NTP 2012)

| Model Name | Restrict | P 値 | BMD ₁₀ (mg/kg 体重/日) | BMDL ₁₀ (mg/kg 体重/日) | BMDL ₁₀ /BMD ₁₀ | BMDL ₁₀ /最低用量 (1.04 mg/kg 体重/日) |
|---------------------|-----------|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Gamma | ON | 0.03 | 0.38 | 0.31 | 0.8 | 0.3 |
| Logistic | / | 0.00 | 0.93 | 0.78 | 0.8 | 0.7 |
| Log-Logistic | ON | 0.30 | 0.37 | 0.17 | 0.5 | 0.2 |
| Multistage2 | ON | 0.03 | 0.38 | 0.31 | 0.8 | 0.3 |
| Multistage3 | ON | 0.03 | 0.38 | 0.31 | 0.8 | 0.3 |
| Probit | / | 0.00 | 0.97 | 0.83 | 0.9 | 0.8 |
| Log-Probit | ON | 0.08 | 0.62 | 0.51 | 0.8 | 0.5 |
| Quantal-Linear | / | 0.03 | 0.38 | 0.31 | 0.8 | 0.3 |
| Weibull | ON | 0.03 | 0.38 | 0.31 | 0.8 | 0.3 |
| Gamma | OFF | 0.08 | 0.14 | 0.02 | 0.1 | 0.0 |
| Log-Logistic | OFF | 0.30 | 0.37 | 0.15 | 0.4 | 0.1 |
| Multistage2 | OFF | 0.40 | 0.26 | 0.20 | 0.8 | 0.2 |
| Multistage3 | OFF | 0.68 | 0.40 | 0.22 | 0.5 | 0.2 |
| Log-Probit | OFF | 0.25 | 0.39 | 0.16 | 0.4 | 0.2 |
| Weibull | OFF | 0.11 | 0.17 | 0.05 | 0.3 | 0.0 |

※Logistic、Probit、Quantal-Linear のモデルは、Restrict の有無が設定されていないモデルである。

表 3 雌ラットの乳腺線維腺腫 (NTP 2012)

| Model Name | Restrict | P-value | BMD ₁₀ (mg/kg 体重/日) | BMDL ₁₀ (mg/kg 体重/日) | BMDL ₁₀ /BMD ₁₀ | BMDL ₁₀ /最低用量 (0.44 mg/kg 体重/日) |
|---------------------|-----------|-------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|--|
| Gamma | ON | 0.58 | 0.71 | 0.44 | 0.6 | 1.0 |
| Logistic | | 0.54 | 0.91 | 0.65 | 0.7 | 1.5 |
| Log-Logistic | ON | 0.61 | 0.55 | 0.30 | 0.5 | 0.7 |
| Multistage2 | ON | 0.58 | 0.71 | 0.44 | 0.6 | 1.0 |
| Multistage3 | ON | 0.58 | 0.71 | 0.44 | 0.6 | 1.0 |
| Probit | | 0.54 | 0.91 | 0.65 | 0.7 | 1.5 |
| Log-Probit | ON | 0.41 | 1.31 | 0.85 | 0.6 | 1.9 |
| Quantal-Linear | | 0.58 | 0.71 | 0.44 | 0.6 | 1.0 |
| Weibull | ON | 0.58 | 0.71 | 0.44 | 0.6 | 1.0 |
| Gamma | OFF | 0.42 | 0.38 | 0.00 | 0.0 | 0.0 |
| Log-Logistic | OFF | 0.41 | 0.41 | 0.01 | 0.0 | 0.0 |
| Multistage2 | OFF | 0.39 | 0.58 | 0.24 | 0.4 | 0.5 |
| Multistage3 | OFF | 0.31 | 0.24 | 0.10 | 0.4 | 0.2 |
| Log-Probit | OFF | 0.41 | 0.43 | 0.01 | 0.0 | 0.0 |
| Weibull | OFF | 0.42 | 0.40 | 0.00 | 0.0 | 0.0 |

※Logistic、Probit、Quantal-Linear のモデルは、Restrict の有無が設定されていないモデルである。