

新たな時代に対応した 評価技術の検討

～BMD法のさらなる活用に向けて～
(案)

2018年 月

食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ

目次

○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ専門委員名簿.....	2
○審議の経緯.....	3
I. はじめに.....	4
1. 評価技術企画ワーキンググループの設置.....	4
2. 食品安全委員会が行う毒性評価における BMD 法の活用に向けた検討.....	4
II. BMD 法の開発・活用の経緯.....	6
1. BMD 法を用いた毒性評価.....	6
2. ソフトウェア等の開発状況.....	7
3. BMD 法の活用に関する指針（ガイダンス）の整備状況.....	8
4. 食品分野における毒性評価での活用事例.....	9
III. 食品安全委員会が行う毒性評価における BMD 法の活用に向けて.....	10
IV. 指針策定に向けて整理した論点.....	11
1. BMD 法を適用する試験・研究の選択.....	11
(1) 前提となる考え方.....	11
(2) 動物試験.....	12
(3) 疫学研究.....	12
(4) 試験・研究データの統合と原データの確認.....	14
2. BMR の設定.....	15
(1) 二値データと連続値データ.....	15
(2) 疫学研究データ.....	17
3. 数理モデルの選択.....	17
(1) 前提となる考え方.....	17
(2) モデル選択の基準及び手順.....	18
4. HBGV 算出に使用する POD の選択.....	21
V. おわりに.....	21
用語.....	22
参照.....	24

<食品安全委員会委員名簿>

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ (第7回) 専門委員名簿>

川村 孝 (座長)	小坂 健
広瀬明彦 (座長代理)	小関成樹
赤堀有美	山田隆志
岡田 孝	

<食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ (第8回) 専門委員名簿>

(専門委員)

川村 孝 (座長)	岡田 孝
広瀬明彦 (座長代理)	小関成樹
赤堀有美	山田隆志

(専門参考人)

小坂 健	西浦 博
------	------

<食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ (第9回) 専門委員名簿>

(専門委員)

川村 孝 (座長)	岡田 孝
広瀬明彦 (座長代理)	小関成樹
赤堀有美	山田隆志

(専門参考人)

井上 薫	西浦 博
小坂 健	

<食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ (第10回) 専門委員名簿>

(専門委員)

川村 孝 (座長)	小関成樹
広瀬明彦 (座長代理)	山田隆志
赤堀有美	西浦 博
小坂 健	

(専門参考人)

井上 薫	岡田 孝
------	------

<審議の経緯>

2017年 8月31日 第 7回評価技術企画ワーキンググループ

2017年10月20日 第 8回評価技術企画ワーキンググループ

2018年 3月30日 第 9回評価技術企画ワーキンググループ

2018年 6月 7日 第10回評価技術企画ワーキンググループ

1 I. はじめに

2 1. 評価技術企画ワーキンググループの設置

3 食品安全委員会は、2003年の設立以来、食品に含まれる化学物質、食中毒原因
4 微生物等について、国際的に合意されたリスクアナリシスの考え方に基づき、人
5 の健康に与えるリスクを科学的に評価してきた。

6 そのうち、化学物質のリスク評価に当たっては、評価対象となる物質の特性や
7 入手可能な毒性試験データの質等に応じて、最も適切と考えられる評価方法を随
8 時活用してきた。

9 その一方で、測定技術の進展等にもなって評価対象となる化学物質が多様化
10 し、毒性試験をめぐる社会的情勢が変化している中で、より科学的に妥当性の高
11 い食品健康影響評価を行うためには、これまでに活用してきた評価方法に加えて、
12 新しい評価方法についても活用していく必要性が生じている。さらに、レギュラ
13 トリーサイエンスの発展に伴い、新しいアプローチによる様々な試験法や評価方
14 法が開発されてきており、今後、これらにより得られた情報を活用した評価が想
15 定されるようになっていく。

16 食品安全委員会は、科学技術の発展に応じ、より科学的に妥当性の高い食品健
17 康影響評価の実施を常に目指す必要がある。このため、国内外の動向を踏まえ、
18 今後の積極的な活用が見込まれる評価方法について現状と課題を整理し、今後の
19 取組の方向性について提言する目的で、2016年4月に評価技術企画ワーキンググ
20 ループ（以下「WG」という。）を設置した（参照1）。

21 WGは、これまでに、溶出物質、不純物、代謝物等の微量な化学物質のうち、毒
22 性試験データが乏しい物質について、より科学的に妥当性の高い評価を行うこと
23 を目指し、コンピュータ上での化学物質の毒性評価方法について検討を行い、
24 2017年7月、議論の経過を「新たな時代に対応した評価技術の検討～化学物質の
25 毒性評価のための(Q)SAR及びRead acrossの利用～」として取りまとめ、食品安
26 全委員会に報告している（参照2）。

27 2. 食品安全委員会が行う毒性評価における BMD 法の活用に向けた検討

28 ベンチマークドーズ（Benchmark Dose：BMD）法は、動物試験や疫学研究で
29 得られた化学物質のばく露量と毒性発現率（発生頻度）との相関関係（用量反応
30 関係）に数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線から、バックグラウンド
31 に比して一定の反応量の変化（Benchmark Response: BMR）をもたらす用量であ
32 るベンチマークドーズ（BMD）及びその信頼区間の下限值である Benchmark
33 Dose Lower Confidence Limit: BMDL を算出する手法である。

34 BMD 法は、主に汚染物質の毒性評価に利用されており、米国環境保護庁（EPA）
35 や欧州食品安全機関（EFSA）などが、BMD 法を活用するための手順等を整理し

1 た指針（ガイダンス）を公表している。

2 食品安全委員会においても、これまでに、メチル水銀、食品中のヒ素、加熱時
3 に生じるアクリルアミドなど主に汚染物質の評価でBMD法を用いてきた。使用に
4 当たっては、その都度、用量反応関係が成立し、かつ、試験設計や研究デザイン
5 が妥当な動物試験や疫学研究のデータを用いて、毒性学的、臨床的及び社会的に
6 有意と判断された反応が生じる用量やばく露量を算出してきた。

7 BMD法は、動物試験又は疫学研究で得られた全ての用量（ばく露量）－反応
8 データに最もフィットする数理モデルにより得られる用量反応曲線から、低用量
9 域における反応レベルを推定できること、信頼下限値を用いることから、試験動
10 物数・研究対象者数の多寡、測定値のばらつきなど、根拠とした試験・研究の
11 データの質及び統計学的な不確実性を加味できるなどの特徴を有している。

12 このため、適切な条件が整えば、化学物質の毒性評価においてBMD法を用いる
13 ことで、より高い信頼性を持った毒性に関する評価値が得られる。しかしその一
14 方で、BMRの設定方法等についての考え方が国際的に統一される段階には至って
15 いないなど、同法の活用にあたっては技術的な課題が複数存在する。

16 このような状況を踏まえ、WGは、国内外におけるBMD法の活用状況を把握す
17 るとともに、食品安全委員会が、引き続き一貫性かつ透明性をもって同法を活用
18 するための課題について検討した。
19

1 II. BMD 法の開発・活用の経緯

2 1. BMD 法を用いた毒性評価

3 BMD 法は、用量反応関係全体に数理モデルを当てはめ、関数化した用量反応曲
4 線として捉えることにより、低用量域におけるリスクを考察する試みの中で発展
5 してきた。

6 毒性評価においては、1954 年に Lehman と Fitzhugh により無毒性量
7 (NOAEL : No-Observed-Adverse-Effect Level) の概念が提唱されて以降、耐容
8 摂取量等の健康影響に基づく指標値 (Health-Based Guidance Value: HBGV) を
9 算出する際の出発点 (Point of Departure: POD) として、NOAEL が広く利用さ
10 れてきた。

11 一方、BMD 法と同様に、用量反応関係に数理モデルを当てはめて、低用量域で
12 の用量反応評価を行う手法も提案されてきた。1961 年に Mantel 及び Bryan は、
13 低用量域での発がんリスク評価の手順として、数理モデルを用いて、最小試験用
14 量または腫瘍の 1%過剰発生をもたらす推定用量 (現在の BMD に相当) での腫瘍
15 過剰発生率の信頼上限値を算出する方法を提示した (参照 3)。また、Gaylor 及
16 び Kodell (1980)、van Ryzin (1980) 及び Farmer ら (1982) は、試験での最
17 小用量または有害影響の 1%過剰発生率をもたらす推定用量 (現在の BMD に相当)
18 での信頼上限値から、過剰リスクがゼロとなる点へ直線外挿する方法を提示した
19 (参照 4)。

20 1984 年に Crump は、健康影響に関する反応の程度をバックグラウンドに比べ
21 て一定量押し上げる用量の信頼下限値を “benchmark dose” (現在の BMDL に相
22 当) と定義し、この “benchmark dose” を POD として HBGV を得る方法が、
23 NOAEL を POD として HBGV を得る方法に置き換わりうるものであると主張し
24 た (参照 5)。

25 EPA は、化学物質のリスク評価のうち発がん影響の評価において、用量反応
26 データに適合する数理モデルを用いて低用量域に外挿することで、低用量域にお
27 ける生涯発がんリスクを算出し、実質安全量 (Virtually Safe Dose: VSD)¹ を推
28 定する方法を採用してきた。2005 年には、発がん物質のリスク評価ガイドライン
29 において、生物学的に適正なモデルが得られない場合の方法として、10%過剰発
30 がんリスクの信頼下限値である BMDL を POD として、原点への直線外挿により
31 VSD を算出する方法が提案された (参照 6)。その一方で、非発がん影響の評価
32 においては、主に NOAEL を POD として HBGV を算出する方法を採用していた

¹ 閾値が存在しない遺伝毒性発がん物質等の毒性に対し、生涯にわたり摂取した場合の
リスクが、許容できるレベルとなるようなばく露量のこと。発がん性の場合、10 万分の
1 あるいは 100 万分の 1 というような低い確率でがんを発生させるばく露量となり、通
常の生活で遭遇する稀なリスクと同程度の非常に低い確率となるようなばく露量 (実質
的に安全な量) と解釈される。

1 が、1995年に、EPAのRisk Assessment Forumにおいて、非発がん影響のリス
2 ク評価におけるBMD法の利用方法が報告書として取りまとめられ（参照7）、同
3 年、EPAは、化学物質の非発がん影響（メチル水銀の発達神経毒性）について、
4 BMD法を用いた毒性評価を初めて行うとともに（参照8）、コンピュータ上で
5 BMD及びBMDLを算出するためのソフトウェアの開発に着手している。

6 2. ソフトウェア等の開発状況

7 リスク評価におけるBMD法の導入支援を目的として、コンピュータ上でBMD
8 及びBMDLを算出するためのソフトウェアやオンラインツールが開発されてきた。

9 EPAは、1995年にソフトウェアの開発に着手し、外部評価や性能確認試験を経
10 て、2000年にBenchmark Dose Software: BMDSを公開した。BMDSはその後
11 も改良が進められ、現在、国際的に最も知られているソフトウェアとなっている
12 （参照9）。

13 また、欧州では、オランダ国立公衆衛生環境研究所（Netherlands' National
14 Institute for Public Health and the Environment: RIVM）が、2009年にソフト
15 ウェアPROASTを開発した。同ソフトウェアは、BMD等の算出に統計解析ソフ
16 トウェアを要するものの、共変量を含む解析が可能などの特徴を有し、EFSAで
17 の毒性評価を中心に使用されている（参照10）。

18 我が国においては、村田らが開発した統計ソフトウェアThe Statistical
19 Package for the Biosciences（SPBS統計パッケージ）に、疫学研究のデータから
20 BMD及びBMDLを算出するプログラムが組み込まれ、公開されている（参照
21 11）。

22 また、2007年、WheelerとBailerが、数理モデルの予測の良さを示すAIC²等
23 の統計量を重みとして、当てはめ可能な数理モデルに基づく推定反応量を用量別
24 に加重平均した結果から数理モデルを導き、BMD及びBMDLを算出する方法
25 （モデル平均化）を提唱し（参照12）、2008年には、モデル平均化を行うための
26 ソフトウェアModel Averaging for Di-chotomous Response Benchmark Dose:
27 MADr-BMDを開発している（参照13）。

28 2017年には、EFSAが、BMD及びBMDLをオンライン上で算出可能なウェブ
29 サイトを公開した。同サイトでは、BMD等の算出にはPROASTが、モデル平均
30 化にはMADr-BMDが使用されている（参照14）。

² Akaike Information Criterion（赤池情報量規準）。異なる数理モデル間で、モデルの複雑さと測定データとの適合度とのバランスを比較するための指標。この値が最も小さい数理モデルは、比較した数理モデルの中で最良の予測が得られるモデルであるとされる。

1 BMD 及び BMDL 算出に利用するソフトウェアでは、用量反応データが非連続
2 データ（二値データ³）の場合及び連続データ⁴の場合のそれぞれにおいて、用量反
3 応曲線の作成に複数の数理モデルが利用可能であり、利用可能な数理モデルを当
4 てはめて得られる BMD 及び BMDL とともに、それぞれの数理モデルについて、
5 用量反応データへの適合度合いを示す統計量も併せて算出される。なお、現在、
6 BMD 法では、Logistic モデルや Probit モデルなど既存の確率分布に基づく数理モ
7 デル、Weibull モデル、multistage モデルなど有害影響の発現機序に関する理論
8 に基づく数理モデル等が利用されており、BMDS (ver. 2.7) には 30 種類のモデル
9 が収載されている。

10 3. BMD 法の活用に関する指針（ガイダンス）の整備状況

11 BMD 法を活用するための手順等を整理した指針（ガイダンス）が、海外のリス
12 ク評価機関等からいくつか公表されている。

13 EPA は、1986 年に、化学物質の発がん影響の評価において、用量反応データ
14 に数理モデルを当てはめ、低用量域での発がんリスクを算出する方法を整理した
15 ガイダンスを公開した。その後、非発がん影響も含め、リスク評価における BMD
16 法の利用に向けた検討を進め、2000 年に、用量反応データへの数理モデルの当て
17 はめと選択、BMR の設定など BMD 法の活用における各プロセスの手順を取りま
18 とめたテクニカルガイダンスの案を公表し、その後、運用経験等に基づき、2012
19 年に同ガイダンスを正式に策定、公表した（参照 4）。

20 EFSA は、2009 年に、BMR の設定に係る課題や数理モデルの選択方法等を整
21 理したガイダンスを公表した（参照 15）。EFSA は、数理モデルの不確実性と標
22 本誤差（サンプリングエラー）による不確実性を同時に説明する最も良い方法と
23 してモデル平均化を採用し、それまでの活用経験も踏まえ 2016 年にガイダンスの
24 内容を改訂した（参照 16）。

25 また、WHO/IPCS（International Programme on Chemical Safety, 国際化学
26 物質安全性計画）は、2009 年に、用量反応評価のために用量反応データに数理モ
27 デルを当てはめる際の考え方や手順を解説したガイダンスを策定し、その中で数
28 理モデルの選択、BMD 及び BMR の設定など BMD 法の活用手順について整理し
29 ている（参照 17）。

30 我が国では、食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究「用量反応性評価に
31 おけるベンチマークドース法の適用に関する研究」（平成 22 年度～平成 24 年

³ 化学物質などへのばく露により各個体で観察された影響を、死亡と生存、特定
の腫瘍発生の有無など、起こりうる帰結が 2 つのいずれかであるとして分類した
非連続データ（分類データ）。

⁴ 化学物質などへのばく露による影響として、臓器重量や酵素濃度などの連続量
について測定したデータ。

1 度)において、BMD法を活用する際に、BMRの設定や数理モデルの選定などで
2 推奨される手法を整理した『ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス』
3 が研究成果として取りまとめられている(参照18)。

4 4. 食品分野における毒性評価での活用事例

5 1995年、EPAは、メチル水銀の評価において、ヒトでの食品を通じた中毒事
6 例のデータにBMD法をはじめて適用し、その発達神経毒性を評価した。その
7 後、2001年に、疫学研究で得られた臍帯血中水銀濃度と子の神経発達に係る影響
8 指標のデータにBMD法を適用し、メチル水銀の発達神経毒性を再評価している
9 (参照8)。

10 食品中の汚染物質に係る国際的なリスク評価機関であるFAO/WHO合同食品添
11 加物専門家会議(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: JECFA)
12 は、2005年、第64回会合でのアクリルアミド、エチルカーバメート及び多環芳
13 香族炭化水素類の評価において、動物試験で得られた発がん影響に関する用量反
14 応データにBMD法を適用し、得られたBMDLと食品を通じた推計摂取量の比
15 (Margin of Exposure: MOE)の値から、各化合物がヒトの健康に悪影響を及ぼ
16 す懸念の程度について評価した(参照19)。

17 食品安全委員会は、2004年に魚介類等に含まれるメチル水銀の評価において、
18 疫学研究で得られた母親毛髪中の水銀濃度と子の言語能力に関する影響指標の
19 データにBMD法を適用し、得られたBMDL等をPODとして耐容週間摂取量を
20 設定した(参照20)。

21 また、2013年には、食品中のヒ素の評価において、疫学調査で得られた飲料水
22 中のヒ素濃度の区分ごとに発がん影響及び非発がん影響の発症率を整理したデー
23 タにBMD法を適用した。各エンドポイントにおいて設定したBMRの幅だけ発症
24 率を増加させる飲料水中の無機ヒ素濃度(Benchmark Concentration: BMC)と
25 その信頼下限値(Benchmark Concentration Lower Confidence Limit: BMCL)
26 を算出するとともに、BMCLから各エンドポイントにおける無機ヒ素経口摂取量
27 のBMDLを算出し、日本人の無機ヒ素推計摂取量との比較、評価を行った(参照
28 21)。

29 さらに2016年には、加熱時に生じるアクリルアミドの評価において、動物試験
30 で得られた発がん影響及び非発がん影響に関する用量反応データにBMD法を適用
31 し、得られたBMDLと食品を通じた日本人の推計摂取量から算出したMOEをも
32 とに、各エンドポイントについて、アクリルアミドが日本人の健康に悪影響を及
33 ぼす懸念の程度を評価した(参照22)。

1 Ⅲ. 食品安全委員会が行う毒性評価における BMD 法の活用に向けて

2 食品健康影響評価を実施するに当たり、毒性評価において試験・研究の結果から
3 耐容摂取量等の HBGV を算出するためには、低用量域における化学物質の用量
4 反応関係を把握することが重要である。

5 前述のとおり、BMD 法は、試験・研究で得られた全ての用量（ばく露量）一反
6 応データに基づいて低用量域における反応レベルを推定できること、試験・研究
7 のデータの質や統計学的な不確実性を加味できることなどの特長を有している。
8 このため、適切な条件を整えば、化学物質の毒性評価において、より信頼性の高
9 い POD が得られることから、可能な範囲で BMD 法を用いることが望まれる。

10 一方、BMD 法の活用にあたっては技術的な課題が複数存在する。例えば、
11 BMR については、どの値に指定するのが合理的か、あるいは、毒性学的、臨床的
12 に意味のある値となるかという課題があり、国際的にも議論が成熟したとは言え
13 ない状況である。

14 また、用量反応データに当てはめた複数の数理モデルからどのモデルを選択す
15 るかについては、海外のリスク評価機関等の間でも考え方が統一されていないた
16 め、同一の試験・研究データに BMD 法を適用した際に異なるモデルが選択された
17 結果、機関によって異なる POD が算出された事例がある。

18 さらに、疫学研究においては、そのデータに BMD 法を適用するにあたって、交
19 絡の調整など動物試験のデータとは異なる特有の課題が存在する。

20 WG は、今後、食品安全委員会がより一貫性かつ透明性を確保して化学物質の
21 毒性評価で BMD 法を活用するために、BMD 法の活用にあたっての技術的な課題
22 や食品安全委員会での使用経験を踏まえ、一定の考え方を整理する必要があると
23 考え、その第一段階として、技術的な課題について整理し、その議論の経過を以
24 下のとおり取りまとめた。

25 今回取りまとめた検討結果に基づき、更に研究による検証や知見の収集等を行
26 った上で、WG として食品安全委員会における BMD 法の活用に関する指針を作
27 成していくこととする。なお、これまでの議論では、BMD 法を用いて妥当な
28 POD を算出するためには、統計学の見地からの専門家の判断が必要であり、BMD
29 法の活用を進めていく上では専門性を有する人材の有無も重要な観点であるとの
30 意見もあり、人材育成についても別途検討を進めていく必要がある。

1 IV. 指針策定に向けて整理した論点

2 WGは、化学物質の毒性評価に当たってBMD法を活用する際の主要な作業につ
3 いて、留意点やさらなる情報収集が必要な点を整理した。

4 1. BMD法を適用する試験・研究の選択

5 (1) 前提となる考え方

6 海外のリスク評価機関等が策定したBMD法の指針（ガイダンス）の内容は以
7 下のとおりであり、BMD法を適用する試験・研究の選択について国際的に考え
8 方が統一された状況にはなっていない。

9 a. EPA（参照4）

- 10 ・ 毒性試験データのレビュー後、BMD法を適用する試験・研究を選択する。
11 試験・研究の選択プロセスは、BMDの算出が可能となるように、モデル化
12 が可能な試験・研究を特定することを意図しており、関連する全ての試
13 験・研究について検討する。
- 14 ・ モデル化の可能性について試験・研究を評価した後、通常は、リスク評
15 価者が評価対象物質のばく露に関連すると判断した試験・研究における全
16 全てのエンドポイントについて、モデル化を検討する。多数の試験・研究又
17 は多数のエンドポイントを観察した試験・研究を対象とした場合、標的臓
18 器又は当該試験・研究を代表する反応をエンドポイントのサブセットとし
19 て選択できる場合もある。
- 20 ・ PODの算出に使用される可能性があるエンドポイント、特に異なる不確
21 実係数が適用される可能性がある試験及びエンドポイントについては、全
22 てモデル化すべきである。

23 b. EFSA（参照16）

- 24 ・ 評価対象物質において、用量反応関係のデータセットが多数存在する場
25 合、他のデータセットに比べてより低用量での反応が見られるデータセッ
26 トを目視で予備的に選択することも考えられるが、目視による選択のみで
27 はサンプリングエラーを考慮できないことから、理想的には全てのデータ
28 セットをモデル化した結果に基づいて、重要な単一又は複数のデータセッ
29 トを選択する。

30 c. IPCS（参照17）

- 31 ・ 利用可能な試験・研究で観察された全てのエンドポイントについて、用
32 量反応データをモデル化することは効果的ではない場合がある。最も感受
33 性が高い種における特定の毒性反応の選定などにより、他に比べて明らか
34 に高用量での反応が見られる試験・研究を除外することが考えられる。
- 35 ・ ある試験・研究が多数のエンドポイントを観察している場合、明確な用
36 量反応関係を示していないエンドポイントの目視による除外、毒性学的影
37 響と見かけ上の反応量の大きさに基づくエンドポイントの選択を行うこと
38 ができる。しかし、目視によりエンドポイントを選択することは容易でな
39 い例があり、この場合、全てのエンドポイントをモデル化する必要がある。
40 ・ モデル化に当たっては、エンドポイントの選択後、各用量反応データに

1 ついて、実際に用量反応の分析が可能か否かを判断する。

2 WGは、海外のリスク評価機関等の考え方も踏まえて検討した結果、評価対象
3 物質において用量反応関係が成立している全ての試験・研究データを対象とし
4 て、BMD法の適用を検討すべきであることを確認した。

5 また、WGでは、試験・研究の選択とエンドポイントの範囲の決定の手順に関
6 して以下の意見があった。

- 7 ・ エンドポイントの範囲を先に決めるべきである。
- 8 ・ 試験・研究を先に選択してからエンドポイントを選択すべきである。
- 9 ・ 利用可能なデータの種類によって、実際のリスク評価の過程で決めていく
10 ことが重要である。

11 さらに、WGは、エンドポイントの範囲を検討する場合に、各エンドポイント
12 の発現機序や毒性学的・臨床的意義、カットオフ⁵値の妥当性等を考察し、健康
13 影響の事象を正しく捉えているか検討する必要があること、特に検査値等の代
14 替指標を用いる場合は、観察された変化が、ヒトへの健康影響において実質的
15 な意味を持つのかどうか、十分に考察する必要があることを確認した。

16 (2) 動物試験

17 WGは、動物試験で得られた用量反応データにBMD法を適用する際、特に文
18 献報告の場合には、その試験設計（動物種、匹数、投与方法、投与量の設定等）
19 が適切であるか確認をした上で、評価に用いるデータセットとして採用するか
20 否かを判断すべきであることを確認した。

21 なお、WGでは、病理組織学的所見を観察した用量反応データにBMD法を適
22 用する際には、データによっては、発生頻度に加えて病変の程度が記載されて
23 いるケースが想定されるため、二値データとして取り扱うことの妥当性を慎重
24 に検討すべきという意見があった。

25 (3) 疫学研究

26 WGでは、疫学研究がヒトのデータであることを重視し、BMD法の適用を検
27 討する際に疫学研究のデータが利用可能な場合には、その利用を必ず検討する
28 という認識を関係者間で共有すべきという意見があった。

29 一方、疫学研究は、動物試験とは異なる特有の課題を有することから、WGは、
30 BMD法の適用を検討するに当たって、事前に研究内容の妥当性を確認すること
31 が重要との意見で一致し、確認すべき事項について以下のとおり整理した。

⁵ 臨床における意思決定の閾値として使用するために設定された値。確定診断、
効果判定など目的に応じて任意に設定される。

1 ① 対象集団

2 疫学研究においては、対象集団に関する情報を十分に吟味することが重要
3 である。具体的には、集団の属性（性別、年齢、人種、小児及び妊婦等のハ
4 イリスクグループが含まれているか等）が妥当であるか、対象地域（集団の
5 居住する環境が一般環境（非汚染地域）か又は汚染地域か等）が適切に選択
6 されているかなどを確認する必要がある。もし、幅広い範囲のばく露量が認
7 められる対象集団であれば、より正確に健康影響を評価できる可能性がある。

8 また、疫学研究は、数万人を対象とした大規模コホート研究から数十人規
9 模の研究まで、対象集団の規模が研究により大きく異なるため、評価対象物
10 質による健康影響を評価する上で十分な対象者数が確保されているかどうか
11 を確認する必要がある。

12 さらに、対象集団において、母集団に対する代表性が保証されていること
13 を確認することも重要である。

14 ② ばく露状況の把握

15 疫学研究は、化学物質へのばく露が管理された条件下にないことから、評
16 価対象物質のばく露状況を正確に測定することは困難であり、対象集団が実
17 際にばく露された量を推定する必要がある。

18 食品中に含まれる化学物質のリスク評価を行う際には、食品由来のばく露
19 量を把握する必要があることから、経口ばく露量の推定方法について吟味す
20 べきである。経口ばく露量の推定に当たり、血液中、尿中、毛髪中の濃度等
21 のバイオモニタリングデータを活用する場合には、その値を経口ばく露量に
22 換算する方法の妥当性を確認する必要がある。

23 また、食品又は水の汚染実態データを活用する場合には、摂取する濃度、
24 量、期間等のばく露シナリオについて、エンドポイントの発現機序等を参考
25 に、ばく露期間が十分に長期であるかなど、その設定内容が妥当であることを
26 確認する必要がある。特に、様々な食品由来のばく露を想定する場合、各食
27 品の摂取量と摂取頻度の分布も加味して考慮する必要がある。近年、食物摂
28 取頻度調査票（Food Frequency Questionnaire: FFQ）に基づくばく露量推定技
29 術が改善されている状況にあるものの、使用する調査データによっては不確
30 実性が大きくなることに留意する必要がある。

31 さらに、疫学研究で用量反応関係を解析する際には、ばく露量を一定の範
32 囲で区分し、対象者を集団に分け各集団の反応を解析する方法がとられる場
33 合が多い。この際のばく露量の区分は、ばく露量を等間隔に区分する方法や、
34 対象者数を等間隔に区分する方法などの算術的に説明が容易な方法で行われ
35 ることもあれば、研究報告者が任意に区分することもある。特に、研究報告
36 者による任意の区分については、統計学的有意差を生じさせるためにばく露
37 量を恣意的に区分する可能性が完全には否定しきれないことに留意し、区分
38 の考え方に合理性があるか、各区分に十分な対象者数が含まれているかなど
39 を慎重に確認する必要がある。

③ 交絡

疫学研究で認められた関連から因果関係を明らかにするためには、研究デザインに応じた交絡の調整が必要であり、BMD法の適用にあつては、その調整内容について確認する必要がある。

なお、WGは、交絡の調整に関して、一般の人口集団を対象とした疫学研究では以下の課題があることを考慮し、交絡の影響を排除できる可能性がある操作変数 (instrumental variable) 法⁶等の新しい方法論を用いた因果推論も念頭に置きながら、より豊富なデータを用いて検討した結果をもとに議論を深める必要があることを確認した。

- 調整すべき要因が多岐にわたるため、その影響を全て特定して調整することは困難であること。
- 未測定 of 交絡が多く存在し、仮に比較的強い関連が得られたとしても因果の推論は容易でないこと。
- 食品の摂取は、生活習慣の一部であり社会環境的因子等も複雑に絡むことから、通常のコホート研究で測定される因子を用いて完全に調整することは困難であること。

(4) 試験・研究データの統合と原データの確認

① 試験・研究データの統合

プールドアナリシス等のメタアナリシスを実施して、複数の研究の結果を数量的に統合、再解析することがある。WGは、この背景にある考え方として、ばく露量の範囲や標本数を可能な限り増やして真の用量反応関係を捉える目的があること、また、標本数を増やすことにより標本の母集団に対する偶然の偏りを減らして信頼区間の幅を狭くすることで、より精緻な検討を可能とする目的があることを確認した。

また、WGでは、複数の試験・研究データを統合する場合の留意点として以下の意見が出された。

- データ統合の妥当性を判断するためには、ばく露量の範囲、人種・動物種、標本サイズ、データ測定方法等の違いを把握した上で、生活環境等の交絡因子の調整の要否についても検討する必要がある。
- 標本数を増やせば統計学的有意差も得られやすくなることから、有意な反応の差が得られるばく露量が算出された場合であっても、その差が毒性的・臨床的に意義のある変化かどうか十分に検討する必要がある。
- 動物試験においては、一つの評価対象物質に関して複数の試験データがあることは少ないため、複数の試験データを統合する可能性は高くない。
- データの統合が困難な場合に、複数の研究結果の不確実性を全て取り込んだ上でモデル化するデータ統合技術「Bayesian evidence synthesis」の

⁶ 要因には影響するが転帰には直接関与しない因子である操作変数を介在させることによって擬似的にランダム化を行う方法。操作変数が遺伝子多型であるものをメンデルのランダム化 (Mendelian randomization) と呼ぶ。

1 活用により対応できる可能性も示唆されており、更なる知見の収集が望ま
2 れる。

3 ② 原データの確認

4 前述のとおり、疫学研究では、研究報告者が恣意的に区分した、離散的な
5 区分間の統計学的有意差をもって影響の有無を主張する可能性も完全には否
6 定しきれない。このため、WGは、低用量域の用量反応関係について十分な議
7 論を尽くすためには、原データまで遡って再解析をすることが重要であるこ
8 とを確認した。

9 また、WGでは、原データの確認について以下の意見があった。

- 10 ・ 複数の研究データを統合する場合にも、各研究の原データまで遡って検
11 討することが望ましい。
- 12 ・ 理想的には、試験・研究を開始する時点で原データの公開を促すような
13 仕組みがあることが望ましい。
- 14 ・ 近年は、陰性所見（ネガティブデータ）を投稿する雑誌も刊行され、有
15 意な結果が得られなかった試験・研究のデータについても入手可能な環境
16 が整えられつつあり、従来起こりがちであった出版バイアス⁷が避けられつ
17 つある。将来的にはこれらの原データも活用し、低用量域における毒性を
18 より詳細に検討できるようになることが期待される。

19 2. BMR の設定

20 WGは、BMR の設定について、リスクがその幅で上昇することによって国民全
21 体にどういふ影響を与えるのかということをも十分説明できるように議論を深める
22 必要があることを確認した。

23 (1) 二値データと連続値データ

24 WGは、BMRについて、BMD法を適用する用量反応データが二値データの場合
25 と連続値データの場合のそれぞれについて議論した結果、いずれの場合にお
26 いても、生物学的観点及び毒性学的な観点から意義のあるBMRを設定すべきで
27 あることを確認した。

28 ① 二値データ

29 二値データを利用する場合におけるBMRの設定について、海外のリスク評
30 価機関等における考え方は以下のとおりである。

31 a. EPA (参照4)

- 32 ・ BMRの値として、エンドポイント間の比較を目的とする場合は、過剰
33 リスク10%が推奨されるが、PODの算出等を目的とする場合、過剰リス
34 ク10%はBMRのデフォルトでない。

⁷ 有意な結果が出た研究は文献として刊行されやすく、そうでない研究は世に出
にくいことに起因する情報バイアス。

1 • PODの算出を目的とする場合に、**BMR**として**5%**若しくは**5%**より低い
2 値、または**10%**より高い値を用いる際は、生物学的な検討を必要とする。

3 b. **EFSA** (参照16)

4 • 様々な研究が、**NOAEL**における超過リスクの上限の中央値が**10%**に近い
5 ことを推計している。動物試験から得られた二値データを利用する場合
6 における**BMR**のデフォルト値として、過剰リスク**10%**を提案する。

7 • デフォルト値は、統計学的または生物学的検討結果に基づき変更され
8 る可能性があり、デフォルト値と異なる値を用いる場合は、その生物学的
9 妥当性を議論するとともに、根拠を文書化し説明する必要がある。

10 c. **IPCS** (参照17)

11 • 有害でないと思ないうる反応レベル (**BMR**) は明確でないことが多く、
12 その選択にあっては毒性学者及び臨床学者間での議論が求められる。

13 • **BMR**の選択には技術的な観点及び政策的な観点の両方が関係してくる。
14 **BMR**に特定の値を選択することは取り上げない。

15 WGでは、二値データを利用する場合における**BMR**のデフォルト値を設定
16 すること及び設定する場合の具体的な値については、**NOAEL**との比較だけで
17 なく、生物学的、毒性学的な意義付けについても検討すべきとの意見が出さ
18 れ、WGは、本論点について科学的情報に基づくさらなる検討が必要と判断し
19 た。

20 ② 連続値データ

21 連続値データを利用する場合における**BMR**の設定について、海外のリスク
22 評価機関等における考え方は以下のとおりである。

23 a. **EPA** (参照4)

24 • エンドポイントにおける変化の最小レベルが、通常、生物学的に有意な
25 影響とみなされる場合は、その変化量を**BMR**として設定するアプローチが
26 望ましい。

27 • 個別のデータが利用可能であり、合理的に有害とみなされる反応レベル
28 を決定できる場合は、当該カットオフ値に基づいて連続値データを二値
29 データに変換することが可能であり、**BMR**を二値データの場合と同様に設
30 定することができる。

31 • 有害とみなされる反応レベルが分からない場合には、**BMR**として、対照
32 群の標準偏差に相当する平均値からの変化レベルを用いるべきである。

33 b. **EFSA** (参照16)

34 • 動物試験から得られた連続値データを利用する場合における**BMR**のデ
35 フォルト値として、**5%** (平均反応量における変化) を提案する。

36 • デフォルト値は、統計学的または生物学的検討結果に基づき変更される
37 可能性があり、デフォルト値と異なる値を用いる場合は、その生物学的妥
38 当性を議論するとともに、根拠を文書化し説明する必要がある。

1 c. IPCS (参照17)

- 2 ・ 有害でないと思える反応レベル (BMR) は明確でないことが多く、
3 その選択に当たっては毒性学者及び臨床学者間での議論が求められる。
4 ・ BMRの選択には技術的な観点及び政策的な観点の両方が関係してくる。
5 BMRに特定の値を選択することは取り上げない。

6 WGでは、連続値データを利用した場合におけるBMRについて、統一的な
7 デフォルト値を設定することに対し慎重な意見があったほか、以下の意見が
8 出され、WGは、本論点について科学的情報に基づくさらなる検討が必要であ
9 ると判断した。

- 10 ・ データが多様な分布を示すことが想定されることから、統一的なデフォ
11 ルト値を示すことは困難。
12 ・ 数値が非正規分布を示す場合、標準偏差で処理することは不適切。
13 ・ 連続値データは二値データに変換するという考え方を優先したほうが良い
14 可能性がある。
15 ・ 連続値データを二値データに変換すると情報量を減らすことになり、デー
16 タの扱いとして必ずしも正しいわけではない。また、二値データに変換する
17 にしても、毒性の有無を分けるカットオフ値の設定には、エンドポイント毎
18 に専門家が関与して慎重に行うべき。

19 (2) 疫学研究データ

20 疫学研究で得られたデータにBMD法を適用する場合、ヒトのデータであり、
21 一般的には動物試験に比べて標本数が多いことに留意してBMRを検討する必要
22 がある。

23 食品安全委員会は、2013年に取りまとめた「食品中のヒ素」の食品健康影響
24 評価において、BMRは「がんのような重大疾病の発症割合では厳しく（例えば
25 1%又は5%）、非致命的な疾患ではそれほど厳しくなく（例えば5%又は10%）、
26 IQなどの検査値は代替指標 (surrogate marker) であることから、疾患あるい
27 は健康度とのつながりが明確なものに限定し、臨床的に意味のある最小の差
28 (minimal clinical important difference) に従うべき」としている (参照21)。

29 WGは、個人における数値の変化と集団における数値の変化では、意味合いが
30 異なる点も十分に考慮してBMRを議論すべきであるとの認識で一致した。

31 3. 数理モデルの選択

32 (1) 前提となる考え方

33 WGは、化学物質とエンドポイントの組合せにより、その用量反応関係は、普
34 遍的に単一の数理モデルを取るはずであり、そのような「発現機序の本質を捉
35 えた」数理モデルが存在していれば、その数理モデルを優先することが望まし
36 いことを確認する一方、「発現機序の本質を捉えた」数理モデルが存在するエ

1 エンドポイントはごく限られているため、現状としてはBMDs等のソフトウェア
2 に収載されている数理モデルの中から選択せざるを得ないことも確認した。

3 また、WGでは、「発現機序の本質を捉えた」数理モデルが不明である場合は、
4 観察された用量反応関係を少数のパラメータで説明し得る複数の数理モデルに
5 ついて、その適合度等を比較することでモデルの不確実性に対処すべきである
6 との意見があった。

7 さらに、モデル選択に当たっては、エンドポイントの発現機序に関するレ
8 ビュー結果を考慮すべきであるが、発現機序に関する情報がどの程度入手でき
9 れば「発現機序の本質を捉えた」数理モデルを導くことが可能となるのかにつ
10 いては、さらなる検討が必要であるとの意見があった。

11 このほか、WGでは、試験・研究の結果が母集団から抽出された標本のデータ
12 であることから、母集団に対する標本の代表性の確保について以下の意見が
13 あった。

- 14 ・ 別標本の試験・研究も勘案して母集団を推定することに努めるべきである。
- 15 ・ 一つの評価対象物質に関して、別標本の試験・研究結果が入手できない場
16 合は、当該物質の試験結果のうち類似の発現機序が想定されるエンドポイン
17 トの試験結果又は類似物質の試験結果のうち同じエンドポイントの試験結果
18 を参考にすることが望ましい。
- 19 ・ 「類似」の範囲の定義づけが難しく、単一の試験でBMD等を判断せざるを
20 得ないケースが多い。

21 (2) モデル選択の基準及び手順

22 WGは、試験・研究データのサンプリングエラーを考慮して、明らかに妥当で
23 ない数理モデル以外は検討対象とすべきとの認識で一致した。

24 また、生物学的妥当性の観点から、用量反応データに当てはめた数理モデル
25 に基づく用量反応曲線の原点付近における傾きが無限大になることを防ぐこと
26 などを目的として、EPA (2012) は、モデルのパラメータの値を制限する
27 Restrictionを必要に応じて行うこととしている(参照4)。この点について、
28 WGは、同一数理モデルであっても、Restrictionを行った場合(ON)と行わな
29 かった場合(OFF)は基本的には違うモデルであるとの前提に立ち、ONと
30 OFF両方のモデルを検討対象とすべきであることを確認した。

31 用量反応データに当てはめた各モデルの適合度合いを評価し、モデルを選択
32 する基準及び手順について、海外のリスク評価機関等における考え方は以下の
33 とおりである。

34 a. EPA (参照4)

- 35 ・ 各モデルの用量反応データへの適合度合いを、適合度検定により臨界値0.1
36 (特定のモデルを使用する理由がある場合は0.05または0.01)を用いて評価、
37 選択する。

- 1 • 残差、グラフ及びデータの観察結果から、用量反応関係のうち関連する低
2 用量部分を明らかに説明できていないモデルをさらに除外する。
- 3 • 残ったモデルは、理論的にはBMDLの決定に全て利用可能であるため、こ
4 れらのモデルの中からBMDLの算出に用いるモデルを選定するための以下の
5 基準は、必然的にやや恣意的なものであって初期設定としての提案である。
- 6 — 各モデルから算出されるBMDLの値が十分に近いものであり、かつ、各
7 モデルに特有の影響を反映していない場合、AIC値が最小のモデルを
8 BMDLの算出に利用することができる。AIC値が最も小さいモデルが複数
9 ある場合には、各BMDLの平均値を利用することができる。
- 10 — 各モデルから算出されるBMDLの値が十分に近くない場合、それらの結
11 果を信頼する上で不確実性が大きすぎないか専門家による統計学的判断が
12 有用であり、その範囲が妥当なものであると判断された際には、妥当かつ
13 保守的な評価結果として最小のBMDLを選択することができる。
- 14 b. EFSA (参照16)
- 15 • 用量反応データに当てはめたモデルのうち、そのAIC値が、ヌルモデル
16 (null model)⁸のAIC値に比べて2以上小さいものを全て選択する。このとき、
17 該当するモデルがない場合は、用量反応関係がないと判断し、BMD法の適用
18 を中止する。
- 19 • ヌルモデル及びフルモデル (full model)⁹を除く選択した全てのモデル
20 (ネストしているモデル¹⁰を使用している場合は、分布族 (family) 毎にAIC
21 値が最小のモデルを予め選択しておく。) を対象としてモデル平均化を行い、
22 BMD値及びその信頼区間を得る¹¹。
- 23 • 単一のデータセットに数理モデルを適合させる方法に加えて、性別、種、
24 ばく露期間等の特定の事項以外は類似し、かつエンドポイントが同一である
25 データセットの組み合わせに、既存のモデルを適合させることも可能である。
- 26 c. IPCS (参照17)
- 27 • モデルに基づく予測結果と用量反応データとの適合度合いを、適合度検定
28 により臨界値0.1を用いて評価する。
- 29 • 用量反応データからのずれを検出する他の方法としてグラフの目視があり、
30 モデルをプロットすることで常に適合度検定が補完される。
- 31 • 統計学的理論に基づく単一又は複数モデルの選択方法として考え得る方法
32 — 同一の分布族に属し、ネストしているモデルに対しては、尤度比検定を
33 用いて、パラメータの追加による適合度の改善が妥当か否かを判断する。

⁸ パラメータが1つ (切片) のみの数理モデル。

⁹ 用量反応データ数と同数のパラメータを使用した数理モデル。

¹⁰ 一方の数理モデルが、もう一方のモデルに1以上のパラメータを組み込むことにより拡張されたモデルであるとみなすことができる場合に、これらのモデルをネストしているモデルという。

¹¹ 選択した全モデルのAIC値が、フルモデルのAIC値より2以上大きい場合は、モデルの修正等を検討するため、BMD法の専門家への相談を推奨している。

- 1 ー 同一の分布族に属しているが、ネストしていないモデルに対しては、
2 AIC値が最小のモデルを選択する¹²。
- 3 ー 同一の分布族に属していないが、基礎となる確率分布に同一の仮定を用
4 いているモデルに対しては、現時点でAIC値を用いたモデル選択が恐らく
5 は妥当であるが、これには異論もあり、今後、ガイダンス内容を変更する
6 可能性がある。
- 7 ー 同一の確率分布を基礎としていないモデルにおいては、統計学的なモデ
8 ル選択のガイダンスはほとんど得られず、個別データの分布を確認するこ
9 とで、仮定したデータ分布の妥当性を検査する必要がある。同様の検査が
10 できない場合は、同一のエンドポイントをモデル化した過去の経験に依拠
11 して妥当な確率分布を選択することが最善の方法である。

12 WGでは、これらの考え方に対して以下の意見が出された。

- 13 ・ EFSAが2009年に策定したガイドライン（参照15）で提唱していた最も低
14 いBMDLが得られるモデルを選択する方法は、より保守的なPODを得るため
15 にBMDの信頼下限を重視する方法であるが、データの質によっては信頼区間
16 が広がり、過度に低値のBMDLが得られる可能性がある。
- 17 ・ AICを用いてモデルを選択する方法は、試験データへの当てはまりが良い
18 モデルを選択する方法であるが、高用量域における当てはまりがAIC値に反
19 映され、低用量域でのモデル予測値の数値的妥当性がAIC値のみからは保証
20 できないことが多い場合があり、そのことにAICの限界を認めやすい点は留
21 意する必要がある。
- 22 ・ AICの絶対値が2～3程度の範囲内にあるモデルは同等にフィットしている
23 可能性が常にあるため、この範囲内のAICを示すモデルは全て検討対象とす
24 るべきである。

25 WGでは、検討対象となった複数の数理モデルの中から、PODの算出に用い
26 るモデルを選択するために適用する基準及び手順について以下の意見があり、
27 WGは、本論点について、さらなる検討が必要であると判断した。

- 28 ・ 評価対象物質において、同一のエンドポイントを検討した複数の試験・研
29 究が利用可能である場合、全ての試験・研究を総覧して、グラフの目視、適
30 合度検定p値及びAIC値を用いて普遍的に最も適合性の良いモデルを選択する。
31 選択しきれない場合はAIC値に近いモデルを対象にモデル平均化を行う。決
32 定したモデルを複数の試験・研究データに当てはめてBMD関連指標を算出す
33 る。
- 34 ・ 高用量域における当てはまりがAIC値に反映され、低用量域でのモデル予
35 測値の数値的妥当性が保証できないというAICの限界から、BMD関連指標も
36 モデルを選択する際の基準の一つとして使用する可能性がある。
- 37 ・ 単一又は少数の試験・研究における複数のエンドポイントについて検討し
38 た場合、エンドポイントそれぞれに対して、用量反応データに当てはめた複

¹² AIC 値の差が 4 以内にあるモデルは高い確率で同等であるとしている。

1 数の数理モデルの中から、グラフの目視、適合度検定p値、AIC値、さらには
2 BMD関連指標も基準として、最も適合性の良いモデルを選択する。

3 4. HBGV 算出に使用する POD の選択

4 WGでは、HBGV算出に使用するPODの選択に関して以下の意見があり、WG
5 は、本事項についてさらなる検討が必要であると判断した。

- 6 ・ 最尤値であるBMDが最小となった研究又はエンドポイントのBMDLをPODと
7 して採用する。
- 8 ・ 信頼区間の下限值であるBMDLが最小となった研究又はエンドポイントの
9 BMDLをPODとして採用する。
- 10 ・ BMDとBMDLのどちらを優先すべきかという議論は、PODを議論する際の論
11 点の一つにすぎず、モデルのフィッティングや意味論、低用量領域が良く検討
12 されているか、高用量領域も見ているかなど使用する用量反応データの特性も
13 含め、あらゆる要素を検討しなければならず、用量反応データの特性によっ
14 てはNOAEL等を参考にする場合もある。そのほか、毒性発現の機序等をもとにヒ
15 トへの外挿性の観点からも各エンドポイントの意義を確認するとともに、さら
16 には、参照用量や安全係数/不確実係数についても議論を尽くさなければならない
17 い。
- 18 ・ 食品分野でのリスク評価においては、国民全体を考慮する必要があることと
19 いった同評価に特有の性質を考慮する必要がある。
- 20 ・ HBGV算出に使用するPODを選択する際の基準及び手順を機械的に決めるこ
21 とは困難であり、実際のリスク評価の過程で検討することと、原理・原則を分
22 けて考えた方が良い。

23 V. おわりに

24 現在、食品安全委員会では、WGにおけるこれまでの議論で明らかになった検討
25 課題について、食品健康影響評価技術研究の実施等を通じた科学的知見の集積を
26 進めているところである。今後、WGは、同研究の成果等をもとに十分な科学的知
27 見が集積された段階で、国内外における活用実績も踏まえつつ、改めて指針の作
28 成に向けた検討に着手することとしたい。

1 用語

2 1. ベンチマークドーズ法

3 Benchmark Dose approach。

4 化学物質や要因のばく露量と当該物質等によりもたらされる有害影響の発現
5 率（発生頻度）との相関関係（用量反応関係）に、数理モデルを当てはめて得
6 られた用量反応曲線から、有害影響の発現率等の反応量に関してバックグラウ
7 ンドに比して一定の変化（BMR: Benchmark Response）をもたらす用量（ベンチ
8 マークドーズ）及びその信頼区間の下限值であるBMDL（Benchmark Dose Lower
9 confidence limit）を算出し、それをリスク評価におけるPODとして役立てる方法。

10 2. ベンチマークドーズ

11 Benchmark Dose: BMD。

12 ある有害影響の発現率（発生頻度）またはある生物学的な影響に関する測定
13 値について、バックグラウンド反応に比して一定の反応量の変化（BMR）をも
14 たらす化学物質等のばく露量。用量反応関係に数理モデルを当てはめて得られ
15 た用量反応曲線をもとに算出される。

16 3. BMR

17 Benchmark Response。

18 ある有害影響の発現率（発生頻度）またはある生物学的な影響に関する測定
19 値について、バックグラウンド反応に比して一定の反応量の変化（増加）のこ
20 とを指す。反応量には病変ないし得点化された反応の発症率などが用いられる。

21 4. BMDL

22 Benchmark Dose Lower Confidence Limit。

23 BMDの片側 $100 \times (1 - \alpha)\%$ 信頼区間の下限值。通常、 α の値としては0.05が用いら
24 れ、BMDの片側95%信頼区間の下限值がBMDLとして用いられる。

25 5. 用量反応評価

26 リスク評価における危害要因判定（Hazard Characterization）の段階において、
27 化学的、生物学的又は物理学的な物質・要因へのばく露の大きさ（用量）と、
28 それにより生物や集団にもたらされる健康への悪影響（反応）の程度及び/又は
29 頻度との関係を決定すること。

30 6. AIC

31 Akaike Information Criterion（赤池情報量規準）。

32 異なる数理モデル間で、モデルの複雑さと測定データとの適合度とのバラ
33 ンスを比較するための指標。以下の式で定義される。

$$34 \text{ AIC} = -2 \log(L) + 2p$$

35 $\log(L)$: モデルの最大対数尤度

36 p : モデルに含まれる推定パラメータ数

1 同じデータを説明するために使用する数理モデルの中で、AIC値が最も小さい
2 数理モデルが、最良の予測が得られるモデルであるとされる。

3 7. 交絡

4 注目している物質・要因とは別の物質・要因が転帰の原因となっているのに、
5 両者が密接に関連しているため、注目物質・要因が転帰の原因になっているよ
6 うに見えてしまうこと。このとき、転帰の原因になっている別の物質・要因を
7 交絡因子 confounder/confounding factorという。交絡因子が調査結果に影響を与
8 えないように、データ補正（交絡の調整）を行う必要がある。

9 【西浦先生修正御意見】

10 比較する群が、入れ替え不可能な性質を持つことを交絡という。例えば、
11 注目している物質とは別の要因が転帰の原因となっているのに、両者が密接
12 に関連しているため、注目物質が転帰の原因になっているように見えてしま
13 うことが起こり得る。BMD法のコンセプトで言えば、用量を変えた群間で
14 比較可能性が失われてしまう。交絡因子が調査結果に影響を与えないよう
15 に、データ補正（交絡の調整）を行う必要がある。
16

17 18. サンプリングエラー

19 母集団の値（真値）と特定の標本から得られた値の差であり、母集団から標
20 本を抽出した時に、どの標本（個体の組み合わせ）が選ばれたかという偶然の
21 変動にともなう誤差であり、標本誤差とも呼ばれる。サンプリングエラーの大
22 きさは標本の大きさに確率的に依存し、標本が大きければ大きいほどサンプリ
23 ングエラーは小さくなることが期待される。

24 9. 二値データ

25 化学物質または生物学的もしくは物理学的な要因へのばく露により各個体で
26 観察された影響を、死亡と生存、特定の腫瘍発生の有無など、起こりうる帰結
27 が2つのいずれかであるとして分類した非連続データ（分類データ）である。

28 10. 連続値データ

29 化学物質または生物学的もしくは物理学的な要因へのばく露による影響とし
30 て、臓器重量や酵素濃度などの連続量について測定したデータ。

31 11. Restriction

32 パラメータ最適化のプロセスの中でその範囲に制約を設けることを指す。BMD
33 法では、数理モデルから得られる用量反応曲線が、生物学的に説明できない用
34 量反応曲線とならないように、数理モデルに含まれるパラメータがとる値の範
35 囲に制限を設けること。

1 参照

- 2 1. 食品安全委員会, 評価技術企画ワーキンググループの設置について (平成 28
- 3 年 3 月 29 日 食品安全委員会決定) . 2016.
- 4 2. 食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループ, 新たな時代に対応した評価
- 5 技術の検討～化学物質の毒性評価のための(Q)SAR 及び Read across の利用～.
- 6 2017.
- 7 3. N. Mantel and W.R. Bryan, "Safety" testing of carcinogenic agents. J Natl
- 8 Cancer Inst, 1961. **27**:455-70.
- 9 4. U.S. EPA, Benchmark Dose Technical Guidance. 2012.
- 10 5. K.S. Crump, A new method for determining allowable daily intakes.
- 11 Fundam Appl Toxicol, 1984. **4**(5):854-71.
- 12 6. U.S. EPA, Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. 2005.
- 13 7. U.S. EPA, THE USE OF THE BENCHMARK DOSE APPROACH IN
- 14 HEALTH RISK ASSESSMENT. 1995.
- 15 8. U.S.EPA/IRIS, Methylmercury (MeHg); CASRN 22967-92-6.
- 16 9. U.S. EPA ホームページ Benchmark Dose Tools.
- 17 <https://www.epa.gov/bmds>
- 18 10. RIVM ホームページ PROAST.
- 19 [https://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Models/PR](https://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Models/PROAST)
- 20 [OAST](https://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Models/PROAST)
- 21 11. 秋田大学医学部ホームページ 教育用統計ソフトウェア SPBS.
- 22 <http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/link.html>
- 23 12. M.W. Wheeler and A.J. Bailer, Properties of model-averaged BMDLs: a
- 24 study of model averaging in dichotomous response risk estimation. Risk
- 25 Anal, 2007. **27**(3):659-70.
- 26 13. M.W. Wheeler and A.J. Bailer, Model Averaging Software for Dichotomous
- 27 Dose Response Risk Estimation. J Stat Softw, 2008. **26**(5).
- 28 14. EFSA ホームページ Benchmark dose modelling approach updated.
- 29 <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170124>
- 30 15. EFSA, SCIENTIFIC OPINION Use of the benchmark dose approach in risk
- 31 assessment. EFSA Journal, 2009. **1150**:1-72.
- 32 16. EFSA, Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment.
- 33 EFSA Journal, 2016. **15**(1).
- 34 17. WHO/IPCS, Principles for modelling dose-response for the risk assessment
- 35 of chemicals. 2009.
- 36 18. 国衛研, BMDS を用いたベンチマークドース法適用ガイダンス.
- 37 19. JECFA (Joint FAO/WHO Expert committee on food Additives): Sixty-fourth
- 38 meeting, Safety evaluation of certain contaminants in food. WHO Food
- 39 Additives Series **55**. 2006
- 40 20. 食品安全委員会, 魚介類等に含まれるメチル水銀について. 2005.
- 41 21. 食品安全委員会, 化学物質・汚染物質評価書 食品中のヒ素. 2013.
- 42 22. 食品安全委員会, 評価書 加熱時に生じるアクリルアミド. 2016.