

1 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（素案）  
2 [動物試験で得られた用量反応データへの適用]

本案のうち、食品健康影響評価技術研究「ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討」の成果も踏まえて、その記載内容を御審議いただきたい箇所については、斜体にしています。

3 第1 目的

4 本指針は、化学物質の食品健康影響評価でベンチマークドーズ（BMD）  
5 法を活用する場合の基本的な考え方や手順等を整理することにより、食品安  
6 全委員会が、同法を活用する際の更なる一貫性及び透明性の確保に資するこ  
7 とを目的とする。

8 第2 定義

9 (1) ベンチマークドーズ法（Benchmark Dose approach）

10 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  
11 生の頻度又は量との関係（用量反応関係）に、数理モデルを当てはめて得ら  
12 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  
13 ンドに比して一定の変化（Benchmark Response: BMR）をもたらす用量  
14 （Benchmark Dose: BMD）及びその信頼区間の下限値である Benchmark  
15 Dose Lower Confidence Limit: BMDLを算出する方法。

16 (2) ベンチマークドーズ（Benchmark Dose: BMD）

17 ある有害影響の発現率（発生頻度）又はある生物学的な影響に関する測定  
18 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）  
19 をもたらす化学物質等のばく露量。

20 (3) BMR（Benchmark Response）

21 ある有害影響の発現率（発生頻度）又はある生物学的な影響に関する測定  
22 値について、バックグラウンド反応に比した一定の反応量の変化のこと。

23 (4) BMDL（Benchmark Dose Lower Confidence Limit）

24 BMDの信頼区間の下限値。通常、BMDの90%信頼区間（片側信頼区間と  
25 しては95%信頼区間）の下限値がBMDLとして用いられる。

1 (5) AIC (Akaike Information Criterion)

2 赤池情報量規準。以下の式で定義され、異なる数理モデル間で、モデルの  
3 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。

4 
$$\text{AIC} = -2 \log(L) + 2p$$

5  $\log(L)$ : モデルの最大対数尤度

6  $p$ : モデルに含まれる推定パラメータ数

7 (6) 二値データ

8 化学物質又は生物学的若しくは物理学的な要因へのばく露により各個体で  
9 観察された影響を、死亡と生存、特定の腫瘍発生の有無等、起こりうる帰結  
10 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) のこと。

11 (7) 順序カテゴリーデータ

12 化学物質又は生物学的若しくは物理学的な要因へのばく露により各個体で観  
13 察された影響をカテゴリーに分類した非連続データのうち、影響の程度等の  
14 順序はあるが量的概念はないカテゴリーに分類したデータのこと。

15 (8) 連続値データ

16 化学物質又は生物学的若しくは物理学的な要因へのばく露による影響とし  
17 て、臓器重量や酵素濃度等の連続量について測定したデータのこと。

18 (9) Restriction

19 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であり、  
20 BMD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  
21 きない用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  
22 とる値の範囲に制限を設けること。

23 第3 食品安全委員会が行う毒性評価におけるBMD法の活用

24 化学物質の毒性評価においてBMD法を活用する際は、本指針に基づき  
25 BMD等の算出を行う。

26 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  
27 専門家の意見に従う。

28 なお、本指針に拠らない考え方や手法を採る場合は、BMD等の算出結果  
29 の報告時にその内容及び理由を併記する。

30 1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択

31 (1) 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、利

- 1 用可能な全ての用量反応データを収集する。
- 2 その際、利用可能な用量反応データの種類及び数によっては、専門家の判  
3 断に基づき、対象とする試験を先に選択した上でエンドポイントを選択する、  
4 又は、対象とするエンドポイントを先に選択した上で試験を選択するという  
5 手順を取り得る。
- 6 (2) 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  
7 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  
8 家の関与のもとで確認する。
- 9 1) 試験動物の種及び数、投与方法、投与量等の試験設計が適切であること。
- 10 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、ヒト  
11 への外挿性についても考慮する。
- 12 3) データセットがBMD法を適用する上で必要な情報を含むこと。
- 13 ① 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  
14 (生殖・発生毒性試験の場合は、同腹児数)。
- 15 ② 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  
16 動物数及び各個体の反応の程度(グレード)。
- 17 ③ 連続値データ：各個体データ。各個体データが利用可能でない場合は、  
18 各用量群における試験動物数、反応量の代表値(平均値、  
19 中央値)及び反応量のばらつきに関する指標(標準偏差、  
20 四分位範囲)
- 21 (3) 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、  
22 より精緻な検討を行うため、専門家の関与のもと、それらデータセットを統  
23 合することが可能である。統合により、用量反応関係が不明確になること等  
24 を防ぐため、事前に統計学的、生物学的な観点からその妥当性を判断する必  
25 要があり、そのためには、各データセットにおける用量の範囲、動物種、標  
26 本サイズ、データ測定方法等の違いを把握する必要がある。
- 27 さらに、原データ(個体データ)を活用することで、低用量域における毒  
28 性のより詳細な検討が可能となることから、統合するデータセットの個体デ  
29 ータが利用可能な場合は、それぞれ個体データまで遡り、活用することが望  
30 ましい。
- 31 (4) 有害影響の発生頻度に加えてグレードが記載されている順序カテゴリーデ  
32 ータを二値データとして取り扱うことは、影響の種類やグレードの付け方を  
33 精査し、慎重に検討すべきである。具体的には、〇〇〇〇〇〇。

## 1 2. BMR の設定

### 2 (1) 二値データ

3 1) 他の化学物質又はエンドポイントとの比較の観点、NOAEL 相当の用量  
4 で観察しうる過剰リスクも踏まえ、**BMR** として 過剰リスク<sup>1</sup>10%を用いた  
5 **BMD** 及び **BMDL** は基本的に算出する。

6 2) この過剰リスク 10%は、**BMR** として、全ての用量反応データに最適な  
7 値ではない。各 **BMR** は、生物学的な意義付けのほか、用いる用量反応デ  
8 ータの特性等を考慮しつつ、専門家の関与のもとで設定する。例えば、  
9 **BMR** が、最小用量で観察された反応よりもかなり小さく、観察範囲より  
10 も大幅に低用量側の推計を伴う場合は、より大きい値が妥当な場合があり、  
11 生殖発生毒性のうち次世代への影響に関する用量反応データを用いる場合  
12 は、統計学的に 10%より小さい値が妥当な場合がある。

### 13 (2) 連続値データ

14 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  
15 る場合は、その変化量を **BMR** として設定する。

16 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  
17 物学的に意味のある反応量の変化が不明な場合は、用量反応データ毎に専  
18 門家の関与のもとで **BMR** を設定する。

19 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、反応量の分  
20 布（ばらつき）を仮定した上で、当該反応量に該当する個体割合（画分）  
21 の増加分を **BMR** として設定し **BMD** 等を算出するハイブリッド法を取り  
22 得る。

23 4) 個体データが利用可能な場合、情報量の減少を伴う点に留意する必要は  
24 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  
25 で **BMR** を設定し **BMD** 等を算出することが有用な場合がある。

## 26 3. 用量反応モデリングと BMD 等の算出

### 27 (1) 用量反応モデリング

28 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) の条件

---

<sup>1</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 を満たしたデータセットについては、全てモデリングを行う。
- 2 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  
3 反応データを用いてモデリングを行う（最高用量群のデータのみをモデリ  
4 ングの際に除外するといったことは行わない。）。
- 5 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、理  
6 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  
7 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。  
8 そのような「発現機序の本質を捉えた」数理モデルがあれば、当該モデ  
9 ルから **BMD** 等を算出することが優先される。
- 10 4) 「発現機序の本質を捉えた」数理モデルが存在しない場合は、**BMD** 等  
11 の算出を行うソフトウェアやオンラインツール（以下単に「ソフトウェア」  
12 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モデリ  
13 ングを行う。ソフトウェアは、過去の使用実績や論理的背景も踏まえつつ、  
14 専門家の関与のもとで **BMD** 等の算出結果が妥当であると判断したソフト  
15 ウェアを用いる。
- 16 5) 使用するソフトウェアにおいて、モデルのパラメータの値を制限する  
17 **Restriction** が可能な場合は、同一モデルであっても、**Restriction** を行っ  
18 た場合（ON）と行わなかった場合（OFF）は基本的には違うモデルであ  
19 るとの前提に立ち、ON と OFF 両方のモデルを用いたモデリングを行う。  
20 また、モデル平均化が可能な場合は、同機能を用いたモデリングを併せて  
21 実施する。

## 22 (2) 用量反応モデリング結果の評価

- 23 1) データセット（データセットを統合した場合は、統合後のデータセット）  
24 毎に、各モデルを用いたモデリング結果を評価する<sup>2</sup>。評価に当たって、以  
25 下に該当するモデルは、用量反応データを明らかに説明できていないとし  
26 て、あらかじめ評価対象から除外する。
- 27 ① 適合度検定の結果、用量反応データが当該モデルから説明できないと  
28 判断されたモデル。適合度検定の臨界値は 0.00を用いることとし、特  
29 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臨界値を用  
30 いる。
- 31 ② プロットしたモデリング結果を目視した結果、用量反応データ全体、

---

<sup>2</sup> 同一動物種を対象とした同一エンドポイントのデータセットが複数存在する場合は、専門家の判断に基づき、普遍的に各データセットへの適合性が良いモデルを選択可能であれば、当該モデルから算出される BMD 又は BMDL を優先して採用する。

1 特に BMR に対応する反応量の変化を引き起こす用量領域を明らかに説  
2 明できていないモデル。

3 ③ BMD 関連指標を用いた除外基準に該当するモデル。

4 2) 用量反応データ全体、特に BMR に対応する用量領域における各モデル  
5 の適合度合いを考慮しつつ、

6 指標案 1 : AIC の値が小さいこと

7 指標案 2 : BMD 又は BMDL の値が小さいこと

8 指標案 3 : 指標案 1 と 2 の組合せ

9 をもとに選択したモデルから算出される BMD 又は BMDL を採用する。

10 3) 2) で単一モデルが選択しきれない場合であって、かつモデル平均化を  
11 行っている場合は、モデル平均化により得られた結果を採用することも検  
12 討する。

13 その際、平均化は〇〇〇〇〇〇。

## (2) 用量反応モデリング結果の評価【代替案】

データセット（データセットを統合した場合は、統合後のデータセット）毎に、各モデルを用いたモデリング結果及びモデル平均化の結果を以下により評価する。

1) モデル平均化を行っている場合は、その結果に疑義がなく、得られた *BMD* 等が妥当であることを専門家の関与のもとで確認した上で、モデル平均化により得られる結果を検討する。

2) モデル平均化を行っていない場合、又は、1) でモデル平均化により得られた結果の妥当性あるいは信頼性が十分に担保され難いと判断された場合は、個別の数理モデルを用いたモデリング結果を評価する。その際、以下に該当するモデルは、用量反応データを明らかに説明できないとして、あらかじめ評価対象から除外する。

① 適合度検定の結果、用量反応データが当該モデルから説明できないと判断されたモデル。適合度検定の臨界値は 0.00 を用いることとし、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臨界値を用いる。

② プロットしたモデリング結果を目視した結果、用量反応データ全体、特に *BMR* に対応する反応量の変化を引き起こす用量領域を明らかに説明できていないモデル

③ *BMD* 関連指標を用いた除外基準に該当するモデル

3) 用量反応データ全体、特に *BMR* に対応する用量領域における各モデルの適合度合いを考慮しつつ、

指標案 1 : *AIC* の値が小さいこと

指標案 2 : *BMD* 又は *BMDL* の値が小さいこと

指標案 3 : 指標案 1 と 2 の組合せ

をもとに選択したモデルから算出される *BMD* 又は *BMDL* を採用する。

## 1 (3) HBGV 算出に用いる POD の決定

2 (2) の結果、データセット毎に独立した用量反応モデリング結果が得  
3 られる。

4 検討用量域等の用量反応データの特性、*BMD* やその信頼下限値 *BMDL*  
5 の値等を基に選択したデータセットにおいて算出された *BMD* の信頼下限  
6 値 *BMDL* を、HBGV 算出に用いる POD とする。

#### 1 4. 結果の報告

2 BMD法の活用結果については、以下の情報を含む形で文書化し、評価対象  
3 物質の食品健康影響評価の審議に当たり適宜報告する。

4 ① 使用したソフトウェアの名称とそのバージョン

5 ② BMD法を適用した各データセットの情報

- 6 ・ 試験設計概要（試験動物種、エンドポイント、投与方法、投与期間等）
- 7 ・ 出典（著者名、雑誌名、年号等）
- 8 ・ 二値データの場合は、各用量群別の試験動物数及び反応を示した動物数
- 9 ・ 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、反応を  
10 示した動物数及び各個体の反応の程度
- 11 ・ 連続値データの場合は、各用量群別の反応量の代表値（平均値、中央値  
12 等）及びばらつき（標準偏差、四分位等）及び試験動物数
- 13 ・ 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上記の  
14 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  
15 合の妥当性に関する考察

16 ③ BMRの値とその理由

17 ④ BMD法を適用した各データセットにおけるAIC、BMD等の計算結果

- 18 ・ 各モデリング結果のプロット（Restrict ON及びOFFの両方並びにモデ  
19 ル平均化により得られたモデルを含む。）
- 20 ・ 各モデリング結果における適合度検定p値、AIC、BMD、BMDL、  
21 BMDU
- 22 ・ 分位点の信頼区間においては、その統計学的推定手法

23 ⑤ 各データセットにおける数理モデルの除外基準及び選択基準

24 ⑥ HBGVの算出に用いることを決定したPODの値及び当該PODを導いたエ  
25 ンドポイント及びデータセットを採用した理由

#### 26 第4 指針の見直し

27 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  
28 を踏まえ、必要に応じて本指針を改訂する。

29