

1 (案)

2 食品健康影響評価における

3 ベンチマークドーズ法の活用に関する指針

4 [動物試験で得られた用量反応データへの適用]

5 2019年 月

6 食品安全委員会

7 評価技術企画ワーキンググループ

1 第1 目的

2 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）
3 法を活用し、適切なPOD¹を求める場合の基本的な考え方や手順等を整理す
4 ることにより、食品安全委員会が、同法を活用する際の更なる一貫性及び透
5 明性の確保に資することを目的とする。

6 第2 定義

7 1. ベンチマークドーズ法

8 化学物質のばく露量と当該物質によりもたらされる有害影響の発生の頻度
9 又は量との関係（用量反応関係）はある数学的関数（数理モデル）に従うと
10 という仮定のもと、用量反応関係全体に数理モデルを当てはめて得られた関数
11 （用量反応曲線）において、有害影響の発現率等の反応量に関してバックグ
12 ラウンドからの一定の変化（Benchmark Response: BMR）をもたらす用量
13 （Benchmark Dose: BMD）及びその信頼区間の下限值（Benchmark Dose
14 Lower Confidence Limit: BMDL）を算出する方法。

15 2. ベンチマークドーズ（Benchmark Dose: BMD）

16 用量反応関係全体に数理モデルを当てはめて得られた関数（用量反応曲線）
17 におけるバックグラウンド反応に比べて意味のある一定の反応量の変化
18 （BMR）をもたらす化学物質のばく露量。

19 3. Benchmark Response（BMR）

20 用量反応関係全体に数理モデルを当てはめて得られた関数（用量反応曲線）
21 におけるバックグラウンド反応に比べて意味のある一定の反応量の変化のこ
22 と。

23 4. Benchmark Dose Lower Confidence Limit（BMDL）

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

26 5. Akaike Information Criterion（AIC）

27 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

¹ 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（NOAEL）やBMDLを指す。健康影響に基づく指標値（HBGV）を設定する際や、ばく露マージン（MOE）を算出する際等に用いられる。

1 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。

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

3 $\log(L)$: モデルの最大対数尤度

4 k : モデルに含まれる推定パラメータ²数

5 AIC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ては
6 めを実現するモデルが好ましいとみなされる。

7 6. 二値データ

8 化学物質へのばく露により各個体で観察された影響を、死亡と生存、特定
9 の腫瘍発生の有無等、起こりうる帰結が2つのいずれかであるとして分類し
10 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し
13 た非連続データのうち、尿糖検査値（－、±、＋、++他）等、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 化学物質へのばく露による影響として、臓器重量や酵素濃度等の連続量に
17 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。

² $y=f(x, a)$ 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）。

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、本指針に
3 基づきBMD等の算出を行う。

4 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
5 専門家の意見に従う。

6 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
7 の報告時にその内容及び理由を併記する。

8 1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択

9 (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、そ
10 の用量と特定の反応との関係を試験、記録したデータ（以下「用量反応デー
11 タ」という。）のうち、利用可能な全てのものを収集する。

12 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
13 断に基づき、対象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
14 する、又は、対象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
15 するという手順を取り得る。

16 (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
17 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
18 家の関与のもとで確認する。

19 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。

20 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
21 への外挿性についても考慮する。

22 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む
23 こと。なお、用量反応モデリング³の際に共変量⁴となりうる変数（生殖・
24 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は、そ
25 れらの情報を含むことも確認する。

26 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。

27 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
28 動物数及び各個体の反応の程度（グレード）。

29 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、
30 各用量群における試験動物数、反応量の代表値（平均値、

³ 化学物質のばく露量と当該物質によりもたらされる有害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。

⁴ 主要な関心の対象でないが、応答変数（従属変数）に影響を与えられ、モデリング及び解析のために付け加えられる変数。

1 中央値) 及び反応量のばらつきに関する指標 (標準偏差、
2 四分位範囲)

3 (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、
4 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
5 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
6 を防ぐため、事前に生物学的、統計学的な観点からその妥当性を判断する必
7 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
8 本サイズ、データ測定方法等の試験設計の違いを把握する必要がある。

9 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
10 量域における毒性について、より詳細な検討が可能となることから、統合す
11 るデータセットの個体データが利用可能な場合は、それぞれ個体データまで
12 遡り、活用することが望ましい。

13 (4) 観察された影響 (病理所見) の発生頻度に加えてグレードが記載されてい
14 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
15 べきである。

16 具体的には、対照群での発生頻度を考慮しつつ、病理所見の種類やグレー
17 ドの付け方及びその発生頻度に基づき、専門家の関与のもとで毒性学的意義
18 ありと判断されたグレード以上の所見が発生する頻度の合計値を二値データ
19 として取り扱うことを検討する。

20 2. BMRの設定

21 (1) 二値データ

22 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の観点に
23 加え、化学物質間又はエンドポイント間における比較の観点やNOAEL法
24 を用いた毒性評価との連続性⁵の観点も考慮し、BMRとして過剰リスク
25 ⁶10%を用いたBMD関連指標は基本的に算出する。

26 2) この過剰リスク10%は、BMRの値として、全ての用量反応データに最
27 適な値になるとは限らない。各BMRは、生物学的な意義付けのほか、用

⁵ S. Sand *et al.*, A Signal-to-Noise Crossover Dose as the Point of Departure for Health Risk Assessment. Environmental Health Perspective. 2011, 119: 1766-1774.を参照。

⁶ 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 いる用量反応データの特徴等を考慮しつつ、専門家の関与のもとで設定す
2 る。例えば、過剰リスク10%が、最小用量で観察された反応よりもかなり
3 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は、より大きい
4 値が妥当な場合がある。また、生殖発生毒性のうち次世代への影響に關す
5 る用量反応データを用いる場合は、統計学的に、過剰リスク10%より小さ
6 い値が妥当な場合がある。

7 (2) 連続値データ

- 8 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
9 る場合は、その変化量をBMRとして設定する。
- 10 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
11 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
12 門家の関与のもとでBMRを設定する。
- 13 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
14 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、対照
15 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BMD
16 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⁷等を取り
17 得る。
- 18 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、個体データ
19 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があるが、カッ
20 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でBMRを設
21 定しBMD関連指標を算出することが有用な場合がある。

22 3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定

23 (1) 用量反応モデリング

- 24 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
25 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。
- 26 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
27 反応データを用いて用量反応モデリングを行う (最高用量群のデータのみ
28 を用量反応モデリングの際に除外するといったことは行わない。) 。
- 29 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
30 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 ハイブリッド法の手順の詳細については、同法が提案された学術論文 : K. S. Crump, Calculation of Benchmark Doses from Continuous Data. Risk Analysis, 1995. 5: 79-89 や、U.S. EPA, Benchmark Dose Technical Guidance. 2012.を参照。

1 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。

2 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
3 ルからBMD等を算出することが優先される。

4 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、BMD
5 等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
6 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いて用
7 量反応モデリングを行う。

8 5) 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、専門家の
9 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ウェアを
10 用いる。

11 6) 使用するソフトウェアにおいて、モデル平均化⁸が可能な場合は、同機
12 能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。その際、モデル平均化は、
13 収束⁹した全ての数理モデルを用いて行う。

14 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タ
15 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、
16 Restrictionを行った場合（ON）と行わなかった場合（OFF）は基本的
17 には違うモデルであるとの前提に立ち、ONとOFF両方のモデルを用いた用
18 量反応モデリングを行う。

19 (2) 用量反応モデリング結果の評価

20 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）
21 毎に、モデル平均化の結果及び各数理モデルを用いた用量反応モデリング
22 結果を以下により評価する。

23 1) モデル平均化を行っている場合

24 専門家の関与のもとで、モデル平均化に供した個別数理モデルの用量反
25 応モデリング結果について、用量反応データへの適合度等を評価した結果
26 も勘案し、モデル平均化の結果が妥当であることを確認したときは、その
27 結果を採用する。

28 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、
29 適合度検定¹⁰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

⁸ 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。

⁹ ソフトウェアによるパラメータ推定が完了し、用量反応曲線が得られるとともにBMD関連指標が算出されること

¹⁰ 用量反応モデリングの結果得られた用量反応曲線が母集団における用量反応関係を示

1 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、その
2 結果を評価するという手順を取り得る。

3 **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得**
4 **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**

5 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り
6 評価する。

7 ① 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、専門家の
8 関与のもと、用量反応データへの適合度を視覚的に、又は、適合度検定
9 等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
10 と判断されたものは、あらかじめ評価対象から除外する。

11 なお、適合度検定を行う場合の有意水準は基本的に0.1を用いること
12 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があ
13 る場合は、状況に応じて異なる有意水準を用いる。

14 ② 専門家の関与のもと、各用量反応モデリング結果について、以下の項
15 目について評価する。

16 a 用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと

17 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、
18 +3以下の範囲にあること

19 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に
20 比べて明らかに大きくないこと

21 d 得られたBMD及びその信頼区間の下限値が、最小用量に比べて著
22 しく低用量側でないこと

23 ③ 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択
24 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、
25 BMD法を適用する是非について専門家の関与のもとで判断する。

26 **(3) PODの決定**

27 (2)の結果、データセット毎に単一又は複数の独立した用量反応モデ
28 リング結果が得られる。

29 専門家の関与のもと、ヒトへの外挿性等を踏まえた各エンドポイントの
30 意義、観察用量範囲等の用量反応データの特性、BMDやその信頼下限値

すと仮定した時に、実際に観察された用量反応データがサンプリングされる確率 p 値を
求め、統計学的に通常起こりうるとしてあらかじめ設定する有意水準と比較する検定。
 p 値 < 有意水準の場合は、前提とした仮定が統計学的に正しくないと判断して、同仮定
を棄却する。

1 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
2 ング結果において算出されたBMDの信頼下限値BMDLを、PODとする。

3 4. 結果の報告

4 結果は、以下の情報を含む形で文書化し、評価対象物質の各専門調査会等に
5 おける食品健康影響評価の審議に当たり適宜報告する。

6 ① 使用したソフトウェアの名称とそのバージョン

7 ② BMD法を適用した各データセットの情報

8 a 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）

9 b 出典（著者名、雑誌名、年号等）

10 c 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た動
11 物数

12 d 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
13 示した動物数及び各個体の反応の程度並びに二値データ化した場合はその
14 手順及び根拠

15 e 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の代
16 表値（平均値、中央値）及びばらつき（標準偏差、四分位等）

17 f 共変量として用いた変数がある場合は、その変数

18 g 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
19 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
20 合の妥当性に関する考察

21 ③ BMRの値及びその値を用いた根拠

22 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

23 a 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Restrict
24 ON及びOFFの両方により得られた用量反応曲線を含む。）

25 b 各用量反応モデリング結果における指標（AIC等）及びBMDとその信頼
26 区間（BMDL及びBMDU）

27 c 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
28 ファイル尤度法、ブートストラップ法等）

29 d モデル平均化を行った場合においては、重み付けに用いた指標と各モデ
30 ルの重み

31 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と用いた基
32 準等

1 ⑥ PODの値並びに当該PODを導いたエンドポイント及びデータセットを採
2 用した理由

3 **第4 指針の見直し**

4 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
5 を踏まえ、必要に応じて本指針を改訂する。