

BMD 法を用いた指標の算出に関する専門家意見報告書

1. 背景

オクラトキシン A（以下、OTA という。）について、直近の EFSA2020 において、BMD 法を用いたリスク評価が実施されている。食品安全委員会においても、6 月 17 日の第 65 回かび毒・自然毒等専門調査会にて、OTA に対し BMD 法の適用も含めた毒性評価を検討することとされ、BMD 法を適用する用量反応データ等について審議された。

その結果、以下の結論となった。

・ BMD 法を適用する用量反応データ

- ① 非発がん毒性設定においては、ブタの亜急性毒性試験（Krough ら,1974）で得られた近位尿細管における顕微鏡所見が認められた個体数とする。
- ② 発がん性設定においては、ラットの 2 年間発がん試験（NTP,1989）で得られた腎細胞腺腫と腎細胞がんを含めた罹患数とする。

・ BMR

過剰リスク 10%を用いて BMD 関連指標を算出する。

2. 検討

（1）使用したソフトウェアの名称及びそのバージョン

EFSA が運用している EFSA web-tool for BMD R-package PROAST, version 70.0（以下、EFSA PROAST という。）を使用した。

(2) 結果一覧

①ブタの亜急性毒性試験

用量反応データを表 1、EFSA PROAST 結果を表 2 に示した。

また、各用量反応モデリング結果のプロットを図 1、モデル平均化におけるブートストラップ曲線を図 2 に示した。

表 1 ブタの亜急性毒性における用量反応データ

投与量 (μg/kg 体重/日)	0	8	40	160
腎臓に病変が認められた個体数	0	4	9	4
各群の個体数	9	9	9	4

表 2 ブタの亜急性毒性における EFSA PROAST 結果

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-21.34	44.68		NA	NA	NA	NA
full	4	-6.18	20.36		NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-6.18	18.36	yes	0.7610	5.44	3.34	no
log.logist	3	-6.18	18.36	yes	0.9080	7.92	6.78	yes
Weibull	3	-6.18	18.36	yes	0.1820	7.92	3.62	yes
log.prob	3	-6.18	18.36	yes	0.7940	7.95	5.93	yes
gamma	3	-6.18	18.36	yes	0.0488	7.64	5.14	yes
LVM: Expon. m3-	3	-6.18	18.36	yes	0.1630	7.85	6.36	yes
LVM: Hill m3-	3	-6.18	18.36	yes	0.1660	7.77	6.34	yes

最終的な BMD 値

subgroup	BMDL	BMDU
all	3.78	6.92

Confidence intervals for the BMD are based on 500 bootstrap data sets.

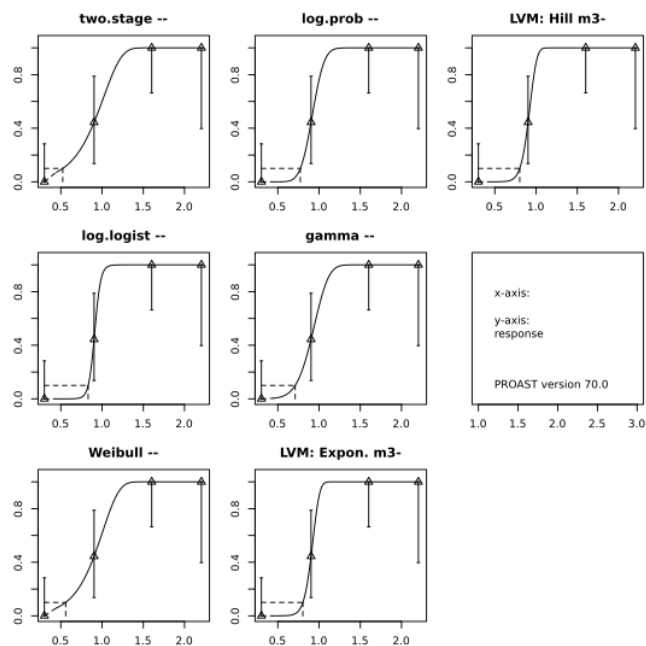


図1 各用量反応モデリング結果のプロット

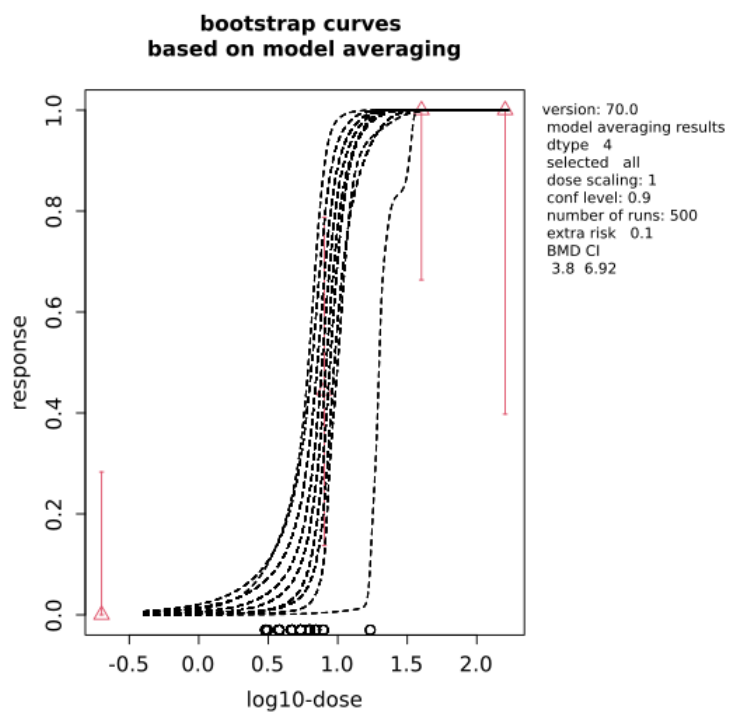


図2 モデル平均化におけるブートストラップ曲線

- ・ POD の選択の検討

検討すべき点は以下のとおり。

【ソフトウェア】

ベンチマークドーズ法の活用に関する指針と具体的な手引きに記載されている方針より、モデル平均化が実装されているソフトウェアを採用することが推奨されていることと、ベイズ法を用いたソフトウェアについては、現時点では考え方は整理されているものの具体的に適用する段階に至っていないことより、EFSA PROAST がもっとも適したソフトウェアとして利用することは妥当である。(広瀬専門参考人)

「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」(以下「BMD 指針」とする) 第3の3.(1)⑤にて、「使用実績及び BMD 等の計算方法に関する理論的背景も踏まえつつ、専門家の関与の下で 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用いる。」とされている。EFSA PROAST は EFSA 等でのリスク評価に使用されており、使用実績の面で問題は無い。また BMD 指針第3の3.

(2)①にて、妥当と思われる結果が得られた場合はモデル平均化の結果を採用するとされていること、単一の数理モデルを選択する根拠は乏しいと考えられることから、モデル平均化を行えるソフトウェアを使用することが望ましい。取扱いについて議論の途上であるベイズ推定を用いないモデル平均化が行えるソフトウェアとして、EFSA PROAST の選択は妥当と考えられる。(安彦専門参考人)

【モデリング結果の安定性の評価】

ほとんどの数理モデルで安定した BMD 及び BMDL が計算されており、特定のモデルへの依存性も少なく、モデリングの結果の信頼性も高いと思われる。(広瀬専門参考人)

ブートストラップの回数を 500 回で実行しており、200 回で実行した場合でも同程度の値が算出されたことから、安定性は問題ないものと考えられる。(安彦専門参考人)

【BMR】

一般的に、BMR として過剰リスク 10%を設定する場合が多く、BMD 指針においても過剰リスク 10%を用いた関連指標は基本的に算出することとしており、本データを採用している EFSA2020 の評価においても、BMR として過剰リスク 10%を採用して BMD を算出している。

病変の有無による二値データについて、解析に用いた影響の毒性学的意義及び一群あたりの動物数を考慮して、過剰リスク 10%が適切と考える。(広瀬専門参考人)

使用する用量反応データの毒性学的意義及び BMD 法を適用したデータセット情報に関する第 65 回かび毒・自然毒等専門調査会での議論を踏まえ、過剰リスク 10%が適切

と考える。一般的に、BMR として過剰リスク 10%を設定する場合が多く、BMD 指針においても過剰リスク 10%を用いた関連指標は基本的に算出することとしている。また EFSA2020 においても、BMR として過剰リスク 10%を採用して BMD を算出している。(安彦専門参考人)

【モデリング結果の評価】

ソフトウェアによる計算上は、安定した BMDL 値が求められているが、100%反応率以外の反応率を示す用量は一用量しかなく、BMDL はこの用量群の反応率に大きく依存している。また、各モデルの BMDL 値はすべて 1 未満であるのに対して、平均化後の BMDL は 3.78 と極めて高い値を示している。平均化は、各モデルの BMDL 値の平均値ではなく、各モデルの BMD の分散をアンサンブルした後の信頼下限値として求めているので、高めの値になることはあり得る。それでも各モデルの BMDL 値より極めて高い値になっており、元データに用量依存性を評価できるデータ量が極めて乏しいことによるものであると考えられる。そのため、平均化後の BMDL の信頼性は、あまり高くないと考えられる。また、つぎの②の発がん性試験に比べて一群あたりの動物数が少ない例数で求められたデータであることも留意しておく必要がある。(広瀬専門参考人)

モデル平均化により得られた BMDL の値が、個別モデルの BMDL のいずれよりも高くなっている。個別モデルで、極端に低い BMDL が算出されている可能性がある。EFSA の BMD ガイダンスでは、情報に乏しいデータの場合、極端に低い BMDL が算出される可能性が述べられている。モデル平均化により、結果的に極端に低い BMDL 計算結果が排除された可能性はあるが、データの情報の乏しさが補完されたわけではなく、得られた結果の信頼性には疑問があると考えられる。(安彦専門参考人)

②ラットの2年間発がん試験

用量反応データを表3、EFSA PROAST 結果を表4に示した。

また、各用量反応モデリング結果のプロットを図3、モデル平均化におけるブートストラップ曲線を図4に示した。

表3 ラットの2年間発がん試験における用量反応データ

投与量※ (μg/kg 体重/日)	0	15	50	150
腎細胞腺腫及び腎細胞がんの罹患数	1	1	20	36
各群の個体数	50	51	51	50

※週5日投与で、0、21、70、210 μg/kg 体重/日から7日平均に換算

表4 ラットの2年間発がん試験における EFSA PROAST 結果

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-121.11	244.22		NA	NA	NA	NA
full	4	-73.63	155.26		NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-77.39	160.78	no	NA	NA	17.4	yes
log.logist	3	-75.64	157.28	no	NA	NA	22.8	yes
Weibull	3	-76.76	159.52	no	NA	NA	20.5	yes
log.prob	3	-75.10	156.20	yes	16.1	32.4	23.7	yes
gamma	3	-76.43	158.86	no	NA	NA	22.1	yes
LVM: Expon. m5-	4	-73.63	155.26	yes	20.9	43.4	40.7	yes
LVM: Hill m5-	4	-73.64	155.28	yes	20.4	37.8	32.8	yes

最終的な BMD 値

subgroup	BMDL	BMDU
all	15.8	36.4

Confidence intervals for the BMD are based on 500 bootstrap data sets.

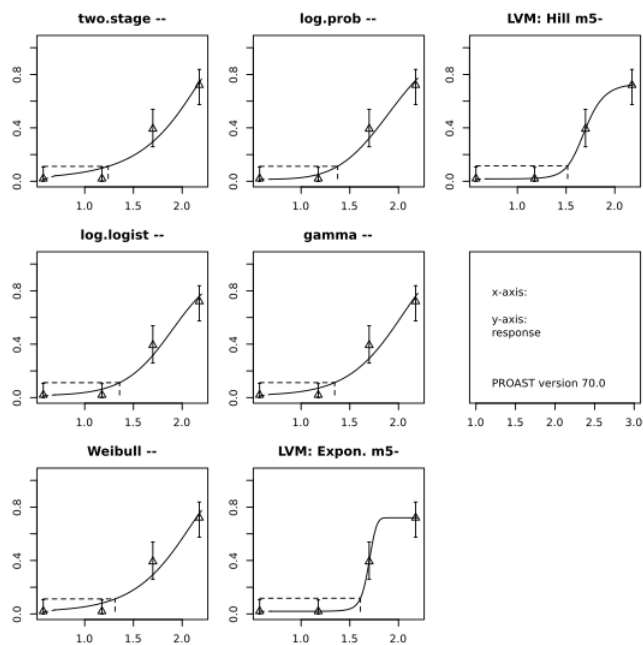


図3 各用量反応モデリング結果のプロット

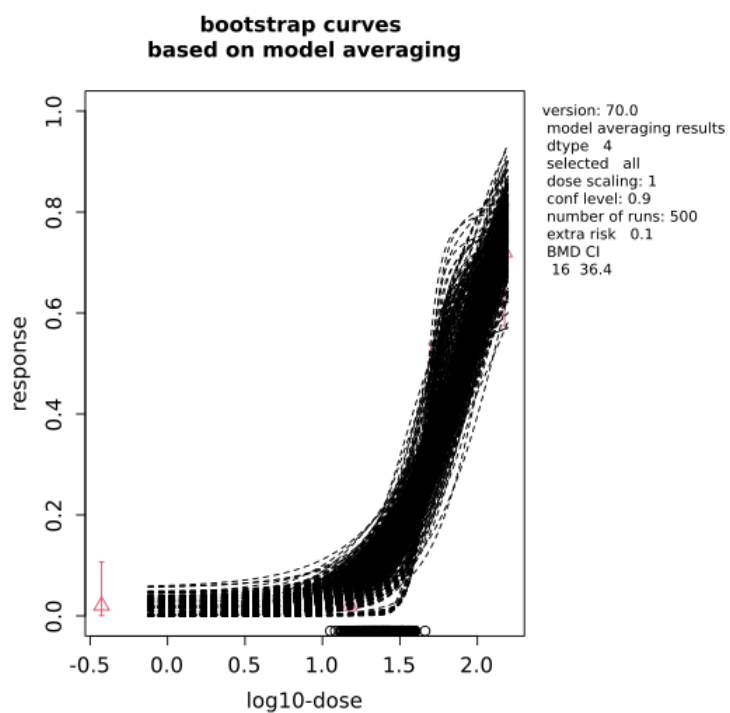


図4 モデル平均化におけるブートストラップ曲線

- ・ POD の選択の検討

検討すべき点は以下のとおり。

【ソフトウェア】

①のブタの亜急性毒性試験の場合と同様に、EFSA PROAST がもっとも適したソフトウェアとして利用することは妥当である。(広瀬専門参考人)

BMD 指針第3の3.(1)⑤にて、「使用実績及び BMD 等の計算方法に関する理論的背景も踏まえつつ、専門家の関与の下で 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用いる。」とされている。EFSA PROAST は EFSA 等でのリスク評価に使用されており、使用実績の面で問題は無い。また BMD 指針第3の3.(2)①にて、妥当と思われる結果が得られた場合はモデル平均化の結果を採用するとされていること、単一の数理モデルを選択する根拠は乏しいと考えられることから、モデル平均化を行えるソフトウェアを使用することが望ましい。取扱いについて議論の途上であるベイズ推定を用いないモデル平均化が行えるソフトウェアとして、EFSA PROAST の選択は妥当と考えられる。(安彦専門参考人)

【モデリング結果の安定性の評価】

BMDL 及び BMDU を算出できたモデルは3モデルのみではあるが、それらは安定した BMDL 値を示しており、その他のモデルもグラフを見る限り大きく外れてフィッティングされているわけではなさそうである。(広瀬専門参考人)

ブートストラップの回数を500回で実行しており、200回で実行した場合でも同程度の値が算出されたことから、安定性は問題ないものと考えられる。(安彦専門参考人)

【BMR】

一般的に、発がん性試験における発がん性を評価するときの BMR として過剰リスク 10%を設定するケースが多く、EFSA2020 においても、BMR として過剰リスク 10%を採用して BMD を算出している。本解析においても、過剰リスク 10%が適切と考える。(広瀬専門参考人)

使用する用量反応データの毒性学的意義及び BMD 法を適用したデータセット情報に関する第65回かび毒・自然毒等専門調査会での議論を踏まえ、過剰リスク 10%が適切と考える。一般的に、BMR として過剰リスク 10%を設定するケースが多く、BMD 指針においても過剰リスク 10%を用いた関連指標は基本的に算出することとしている。また EFSA2020 においても、BMR として過剰リスク 10%を採用して BMD を算出している。(安彦専門参考人)

【モデリング結果の評価】

BMDL 及び BMDU を算出できたモデルは 3 モデルのみではあるが、それらのモデルの BMDL の安定性を考慮して、得られた BMDL の信頼性は高いと考えられる。(広瀬専門参考人)

モデリング結果の妥当性に問題はないものと考えられる。(安彦専門参考人)

3. 結論

算出された BMDL の値の信頼性という観点では、①ブタの亜急性毒性試験よりは②発がん性試験で得られた BMDL の方が信頼性の高いデータである。通常行われる毒性試験の一群あたりの例数や用量設定と得られた反応率の実状を考慮すれば、どちらのデータを用いた BMD 法の計算結果もこれまで POD として採用してきた実績に近いレベルのデータであると思われた。しかし、①ブタの亜急性毒性試験については、用量反応性を評価できるデータ数が乏しいため BMDL 値の信頼性は低いことに加え、得られた BMDL 値も低用量群反応率（約 44%）とほとんど変わらず、毒性学的な反応性を示す値（10%反応率の信頼下限値）としての妥当性にも疑問のあることも考慮し、POD として採用するのは相応しくないと考えられる。一方、②発がん性試験で得られた BMDL は信頼性も高く、毒性学的にも妥当な値として POD として採用できると考えられる。（広瀬専門参考人）

①ブタの亜急性毒性試験からの計算結果（表 2）による BMDL は、情報に乏しいデータから得られたものであり、BMD 法の観点からのみでは POD としての妥当性を判断できないと考える。非発がん POD として本データからの値を用いる場合は、生物学的妥当性など BMD 法以外の観点からの検討が必要と考える。②ラットの 2 年間発がん試験からの計算結果（表 4）から得られた BMDL、 $15.8 \mu\text{g/kg}$ 体重/日を、発がん POD の値として採用することを提案する。（安彦専門参考人）