

1 **BMD 法の実施手順を検討する上で議論すべき論点（案）**2
3 **【事務局より】**

- 第 7 回 WG（川村専門委員・広瀬専門委員御発表資料）及び第 8 回 WG（西浦専門参考人御発表資料）の内容も踏まえ、専門委員の先生方の御知見を
4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

4
5
6 **論点 1 BMD 法を利用する試験／研究の選択**7
8 **（1）食品健康影響評価における BMD 法の位置づけ及び指針の必要性**9 **【事務局より】**

- ・一部、「新たな時代に対応した評価技術の検討～化学物質の毒性評価のための(Q)SAR 及び Read across の利用」の記載を引用しています。

- 食品安全委員会は、2003 年の設立以来、食品分野の化学物質、食中毒原因微生物等について、国際的に合意されたリスクアナリシスの考え方にに基づき、
10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
人の健康に与える影響を科学的に評価してきた。
- 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康影響評価の実施を常に目指す必要がある。
- 化学物質の毒性評価に当たっては、NOAEL 法を基本とし、更に評価の対象となる物質の特性や入手可能な毒性試験データの質等に応じて、より適切と考えられる評価方法（BMD 法）を随時活用してきた。
- BMD 法は、用量反応関係全体を関数化し、「反応の大きさ」から指標値（BMDL）を判断する方法であり、設定された試験用量ではない値が指標値として得られる。
- BMD 法は、単一の試験（研究）から無毒性量を把握する際に生じる「サンプリング誤差」も加味した指標値を得ることができる。これまでに遺伝毒性発がん物質の毒性評価において活用されている。欧米では一貫性をもって BMD 法を運用するためにガイダンスが整備されている。
- 化学物質の無毒性量を把握するに当たっては、可能な範囲で BMD 法を使用することが望ましいが、BMD 法には技術的な課題があるのではないか。
- 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 BMD 法を運用するに当たっては、BMD 法の有する技術的な課題を踏まえ、指針を作成する必要があるのではないか。

1 (2) 疫学研究への使用を検討する際の留意点

- 2 ○ 疫学研究は、評価資料として活用できるかどうかの吟味が重要であり、まず
3 疫学研究の種類に応じた研究デザイン（特に対象集団、ばく露状況の把握、
4 アウトカムの発生状況）の妥当性を確認すべきではないか。
5 ○ エンドポイントに臨床学的意義があること、用量反応関係が成立しているこ
6 とを確認する必要があるのではないか。

7 (3) 動物試験への使用を検討する際の留意点

- 8 ○ 特に文献報告の場合、試験設計（動物種、匹数、投与方法、投与量の設定）が
9 適切であるかどうかを確認すべきではないか。
10 ○ エンドポイントに毒性学的意義があること、用量反応関係が成立しているこ
11 とを確認する必要があるのではないか。
12

13 (4) 試験結果を参照する際の留意点

- 14 ○ エンドポイントに用量反応関係が成立し、イベントが認められた用量が2点
15 以上ある場合に使用してはどうか。
16

- 17
18 ・ NOAEL が得られず LOAEL のみ得られた場合
19 ・ 用量の設定上（公比が大きいなど）明らかに低い NOAEL が得られた場合
20 ・ 遺伝毒性と発がん性を有する物質のばく露マージンが必要な場合
21 に使用してはどうか。
22

【事務局より】

EFSA ガイダンス（2009）において、BMD 法の使用を推奨する具体的な条件
が挙げられており、括弧内に記載しました。

23 ※BMD 法を実施する際の技術的な課題

- 24
25 ○ 毒性病理学的所見を対象に本法を活用する際、過去の事例を参照する範囲で
26 は、グレードの取扱いが様々であり、今後、より科学的な考え方を整理する
27 必要があるのではないか。
28
29
30

論点 2 BMR の指定 (動物試験)

- 二値データと連続値データともに、毒性学的に意味のある BMR を指定すべきではないか。
- 二値データの場合、EFSA や EPA は、NOAEL と BMDL10 を比較した検証結果から、BMR10%を既定値として参照することとしており、現時点ではその考えを容認することが現実的か。
- 連続値データの場合、EFSA は 5%を、EPA は対照群の平均値を 1SD に換算した値を、それぞれ BMR を指定する際の参考値としてガイダンスで示しているが、連続値データの分布の多様性を考慮すれば、画一的な指標を決定することは困難か。

【事務局より】

- ・二値データの場合、EFSA や EPA は、NOAEL と BMDL10 を比較した検証結果から、BMR10%を既定値として参照することとしています。
- ・連続値データの場合、EFSA は 5%、EPA は対照群の平均値を 1SD に換算した値を、それぞれ BMR を指定する際の参考値としてガイダンスで示しています。

※BMD 法を実施する際の技術的な課題

- 二値データについて、BMR10%が妥当であるかどうか、NOAEL との比較だけでなく、毒性学的な意義付けについても可能な範囲で検討する必要があるのではないか。

論点 3 代表モデルの決定

- 食品安全委員会でモデルの決定方法を検討するに当たっては、海外機関間で数理モデルの選択方法が異なる現状があることから、まずは数理モデルの決定に係る基本的な原則を確認する必要があるか。
- 化学物質とエンドポイントの組合せにより、その用量反応相関を説明する数理モデルは、動物試験又は疫学研究の結果に依らず単一に決定されるのではないか。
- 用量反応相関を数式化したいエンドポイントに対応する「発現機序を数式化した」数理モデルが存在していれば、その数理モデルを優先的に用いるべきではないか。
- 一方、そのような数理モデルが存在するエンドポイントはごく限られており、BMDS 等のソフトウェアに収載されている数理モデルの中から選択せざるを

1 得ない現状も踏まえるべきではないか。

- 2 ○ 動物試験や疫学研究で得られたデータにはサンプリングの不確実性が存在
3 するため、別の試験（研究）で得られた用量反応も参考に、妥当な数理モデ
4 ルを総合的に判断すべきではないか。

5
6 **※BMD 法を実施する際の技術的な課題**

- 7 ○ 数理モデルの決定に係る基本的な原則を踏まえ、適切なモデルを選択するた
8 めの考え方を体系的に整理する必要があるのではないか。
9 ○ 適切なモデルを選択するための考え方として、①最も低い BMDL が得られ
10 るモデルを選択する方法、②最も低い AIC が得られるモデルを選択する方
11 法、③モデルの平均化などが国内外で採用されているが、現段階で議論によ
12 りこれらから絞り込むことは困難か。

13
14 **【事務局より】**

- 15
16 • EFSA（2009）は①、EPA は②、EFSA(2017)は③を採用しています。

17
18 **論点 4 BMD 関連指標の算出**

- 19 ○ 二値データの場合、Gamma, LogLogistic, LogProbit, Multistage 及び
20 Weibull モデルについては、生物学的意義付けによる Restriction の有無の
21 選択理由を付すことができない限り、Restriction が on と off の両方でのフ
22 イッティングを検討してはどうか。
23 ○ 連続値データの場合、Power 及び Hill モデルについては、生物学的意義付
24 けによる Restriction の有無の選択理由を付すことができない限り、
25 Restriction が on と off の両方でのフィッティングを検討してはどうか。

26 **※BMD 法を実施する際の技術的な課題**

- 27 ○ Restriction の必要性についても、論点 3 の検討と併せ整理する必要がある
28 のではないか。

29
30 **論点 5 モデル適合性の評価**

- 31 ○ ある試験から得られた反応量に基づいて用量反応関係を数式化する際、生物
32 学的に解釈が難しい結果が得られることがあり、これらを除外する目安が本
33 法の運用上必要ではないか。
34 ○ 除外に当たっては、試験データのサンプリングエラーに鑑み、科学的に明ら
35 かに妥当でないもののみを除くことが妥当ではないか。

- 1 ○ 適合性を判断する指標としては、適合度検定 p 値、BMDL/BMD 比、BMDL/最低
2 用量比、AIC、グラフの目視が国内外でも活用されており、これらを組み合
3 わせて判断してはどうか。

4
5 **※BMD 法を実施する際の技術的な課題**

- 6 ○ 各指標の組合せ方についても、論点 3 の検討と併せ整理する必要があるの
7 はないか。
8 ○ 各指標の基準（例：BMDL/BMD 比が 0.1 倍以上）の妥当性を検証する必要があ
9 るのではないか。

10
11 **論点 6 疫学研究を対象とした BMD 法の利用**

12
13 **（1）BMD 法の手順を検討する上での留意点**

- 14 ○ 疫学研究は、評価資料として活用できるかどうかの吟味が重要であり、まず
15 疫学研究の種類に応じた研究デザインの妥当性を確認すべきではないか。
16 ○ 特に、対象集団、ばく露状況の把握、エンドポイントの意義、交絡、複数の
17 研究の統合についてよく吟味すべきではないか。
18 ○ エンドポイントに臨床学的意義があること、用量反応関係が成立しているこ
19 とを確認する必要があるのではないか。
20 ○ 手順を検討するに当たっては、個別データの入手可能性も重要な要素ではな
21 いか。

22
【事務局より】

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」において、過去の事例として以下の方法
が整理されております。

①EFSA 法（2009）

全データに合致した量-反応曲線を選択し、ばく露 0 の健康影響指標の反応量
が 5%ないし 10%変化する時のばく露量を BMD とする方法。

（長所）

- ・すべてのデータを変換せずにそのまま扱うことが可能
- ・生物学的反応率を BMR として設定することが可能

（短所）

・BMR の生物学的妥当性や交絡因子の調整の必要性について、別途検討する必
要。

(適用事例)

- ・鉛 (EFSA 2010)

②Hybrid 法 (Budtz-Jørgensen ら 2001)

非ばく露集団において設定された異常率 P_0 に対して、ばく露集団における $\alpha\%$ (BMR 相当) の異常増加をもたらすばく露濃度を BMD とする方法。生物学的に有意な反応を示した検体数の増加 (あるいは減少) 率の変化を基に決定。

(長所)

- ・生物学反応の有意性を解析可能である点やばく露量を恣意的にクラス分けする必要がない。

(適用事例)

- ・メチル水銀 (米国 NRC 2000、食品安全委員会 2004)、カドミウム (EFSA 2009)

③クラス分け法 (JECFA 2010)

有症率と相関するばく露指標値をランク分けして、そのランクの中央値や平均値などを代表値としたグループと有症率について BMD を計算する方法。

(長所)

- ・BMDS や PROAST (既存のソフト) を活用可能。

(短所)

- ・「クラス分け」が生物学的意義よりも測定や解析のしやすさで恣意的に決定されるおそれ

(適用事例)

- ・ヒ素 (食品安全委員会 2013、JECFA 2010)、過塩素酸 (JECFA 2010)

1

2 ※BMD 法を実施する際の技術的な課題

- 3 ○ BMD 法の課題を解決するための方法論について検討する必要があるのでは
4 ないか (例えば、交絡を調整しても本法の使用に影響しない方法論)。

5

6

7 (2) BMR の指定 (疫学研究)

- 8 ○ BMR は本来、対象者の種類や NOAEL/LOAEL との一致ではなく、社会的
9 に許容できるリスク増加の上限によって決められるべきものではないか。
10 ○ 「がんのような重大疾病の発症割合では厳しく (例えば 1%又は 5%)、非致
11 死的な疾患ではそれほど厳しくなく (5%又は 10%)、IQ などの検査値は代

1 理指標値 (surrogate marker) であることから、疾患あるいは健康度とのつ
2 ながり明瞭なものに限定し、臨床的に意味のある最小の差 (minimal
3 clinical important difference) に従うべき」としてはどうか。

4
5
【事務局より】

ヒ素 (2013) の評価書における記載は、以下です。

「疫学データに BMD 法を適用する場合、BMR は本来、対象者の種類や NOAEL/LOAEL との一致ではなく、社会的に許容できるリスク増加の上限によって決められるべきものであると考えられる。すなわち、「がんのような重大疾病の発症割合では厳しく (例えば 1% 又は 5%)、非致死的な疾患ではそれほど厳しくなく (5% 又は 10%)、IQ などの検査値は代理指標値 (surrogate marker) であることから、疾患あるいは健康度とのつながりが明瞭なものに限定し、臨床的に意味のある最小の差 (minimal clinical important difference) に従うべき」と考えられる。ただし、バックグラウンドにばらつきがあると考えられるため、1% 増加のレベルは計算上出せたとしても、実質的には意味をもたない可能性もある。

また、ゼロ曝露がないなど外挿しなければならない場合は利用するモデルに大きく依存し、また、交絡因子の関与が大きい場合はそれを考慮しなければならないため、よほど量反応関係が論理的に確立しているものではない限り、計算は慎重でなくてはならない。

したがって、「本評価における BMR を、発がん影響については 1%、皮膚病変についてはがんほど致死的ではないことから 5%、生殖・発生については飲料水を介したヒ素曝露でみられた乳幼児死亡及び胎児死亡はヒ素曝露以外の要因により生ずる可能性を考慮して 5%」 と判断した。」

6
7
8
9
10