

鉛の用量反応評価におけるベンチマークドーズ法の活用について
(評価技術企画ワーキンググループ専門委員 ご意見)

1. 背景

鉛の用量反応評価を行うにあたり、ベンチマークドーズ (BMD: Benchmark Dose) 法を活用するか否かについて、検討を行った。

食品健康影響評価における疫学研究データへの BMD 法適用については、これまでに下記のような例がある。

- ・ 『鉛に関する食品健康影響について 一次報告』(2012 年 3 月 化学物質・汚染物質専門調査会 鉛ワーキンググループ) では、
「Crump (1984) が開発した BMD 法により推定された閾値は、用量依存性に係る統計学的情報量が含まれていることから、毒性発現の真の閾値を反映していると考えられ、近年の環境保健・産業保健領域の許容濃度等の算出に用いられている」(p81) と記載された。
具体的には、職業ばく露における疫学研究のデータを基に、BMD 法を用いて用量・影響評価が行われ、BMD 法から算出された神経系の BMDL を用いて、成人に有害影響を及ぼさない血中鉛濃度 10 µg/dL 以下が導き出された。
- ・ 『化学物質・汚染物質評価書 食品中のヒ素』(2013 年 12 月 食品安全委員会) では、「NOAEL/LOAEL 法の弱点を補う方法として有効である点が確認された」(p137、詳細は別紙参照) として、BMD 法も活用することとされた。具体的には、ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した地域における疫学調査データを用い、飲料水中濃度に食事から摂取する量を加味して、NOAEL (又は LOAEL) 又は BMDL を算定した。

また、食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループにおいては、2018 年 7 月『新たな時代に対応した評価技術の検討 ベンチマークドーズ法の更なる活用に向けて』というタイトルの報告書を取りまとめ、翌年には『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 [動物試験で得られた用量反応データへの適用]』を策定した(2019 年 10 月食品安全委員会決定)。今後、評価技術企画ワーキンググループでは、疫学研究データに BMD 法を適用する際の考え方や手順をガイダンスとして整理する予定で、現在、調査事業を行っている。

2. 評価技術企画ワーキンググループ専門委員のご意見

鉛の用量反応評価を行うにあたり、疫学研究で得られた用量反応データ（疫学データ）に BMD 法を適用する際の技術的課題等について、評価技術企画ワーキンググループの川村専門委員（座長）及び広瀬専門委員（座長代理）に伺ったところ、以下のご意見があった。

（１） 技術的課題

- ① 疫学データに BMD 法を適用する際の一般的な留意点
 - 疫学データの対象者数、ばく露量の範囲によらず、適用は可能。
 - ただし、対象者数が少ないほど、またばく露量の範囲が狭いほど、得られる BMD の不確実性が大きくなる（BMDL と BMDU で示される BMD の信頼区間が広がる等）。不確実性がどこまで許容できるか、議論が必要。
- ② 用量反応モデリングの留意点
 - BMD ソフトウェアの選択
 - ・ BMD ソフトウェアは、米国 EPA や欧州 EFSA で用いられているものから、一大学で開発されたものまで多岐に亘り、それぞれの特性がある。
 - ・ 疫学データ及び BMD ソフトウェアの特性を考慮したうえで、最適な BMD ソフトウェアを選択するには専門家の意見が必要。
 - カットオフ値の設定（成人 CKD）
 - ・ カットオフ値を用いて、連続値データである生体指標値を特定の疾病等の有無に変換（二値データ化）する場合、妥当なカットオフ値は幾つかについて検討が必要。すなわち、eGFR の場合、CKD の診断基準である 60 ml/min/1.73m² 以下をカットオフ値としてよいか議論が必要。
 - Benchmark Response(BMR)の設定
 - ・ 連続値データを用いる場合（小児 IQ）：
BMR に相当する IQ スコアの数値上の変化が意味する影響についての解釈が難しい。例えば IQ スコアの 1 ポイントの変化が集団にもたらす社会経済的な視点も含めた影響（例：年収）を議論する必要がある。意味のある BMR（IQ スコアの数値上の変化量）を決めるための議論が必要。
 - ・ 二値データを用いる場合（成人 CKD）：
BMR として設定する有病割合の変化率を幾つにするか、議論が必要。すなわち、CKD 有病率 10%増加を意味のある変化率としてよいか議論が必要。（事務局注：動物実験データでは、二値データの場合、過剰リスク 10%というのがデフォルト値として提唱されている）

③ BMD 法を活用して算出された数値に関する留意点

- ・ IQ スコアの BMR 分の変化をもたらすばく露量の最尤値が BMD であり、その BMD の確かさを信頼区間である BMDL と BMDU で示しているため、算出結果は BMDL 一点で示すべきものではない。
- ・ BMD 法を活用して算出された BMD や BMDL 等の数値については、いずれを Point of departure(POD)¹とするかも含めて、議論が必要。
- ・ BMD 法を活用して得られた POD を、リスク評価の中でどのように利用するのかについての検討が重要。

(2) 技術的課題の検討

上記の技術的課題を検討の上、解決し、BMD 法を活用して数値を算出するためには、BMD 法及び疫学の両方の分野に精通した専門家の関与が必要で、一定期間を要すると推測される。

以上

¹ 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。国際的には、Reference Point ということもある。出典 食品の安全性に関する用語集

http://www.fsc.go.jp/yougoshu/kensaku_hyouka.html（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 年 12 月 食品安全委員会) における BMD 法に関連する記載

VI. 食品健康影響評価

4. 用量反応評価

(1) NOAEL/LOAEL 法、BMD 法の適用

① Point of departure(POD)選択の手法 (p136～137)

通常、食品中の化学物質のリスク評価においては、その物質が発がん性をもたない場合、定量的な疫学データが利用不可能な場合は動物実験から得られる NOAEL 又は LOAEL が TDI を算出する際の point of departure (POD)² となり、種差の不確実性係数が適用される。また、その物質が示す遺伝毒性が、発がん性の主要な原因であることが明確でない場合も、同様に NOAEL 又は LOAEL から TDI を算出する手法が適用されることがある。一方、定量評価可能な疫学データが利用可能な場合は種差にかかる不確実性を考慮する必要はないが、疫学データに NOAEL/LOAEL 法を適用した場合には、用量区分のカットオフ値を客観的判断基準に基づき設定することが困難であること、用量区分ごとの対象者数の多寡によってリスク比の有意の出やすさが変化すること、リスク比の大きさによらず LOAEL が設定されること、複数の研究を統合するか否かによって検出力が異なるために LOAEL に差異が生ずること等の問題点がある。こういった中で、近年、疫学データを用いた用量反応評価においても BMD 法が POD を定義する方法として採用されるようになってきた。EFSA (2009b) は、BMD 法は食品中の全ての化学物質に適用できるが、特に NOAEL が得られず LOAEL しか得られないような場合や、発がん物質の曝露マージンや疫学的データの量-反応評価などで POD が必要とされる場合などで BMD 法を採用することを勧めている。しかしながら、BMD 法においても、前提となるモデルの選択基準が明確ではなく、利用するモデルに大きく依存する場合があること、交絡因子の調整が容易ではないといった問題点がある。

本専門調査会において本評価における BMD 法の適用について検討した結果、

- ・解析に使うことのできる文献が限定的である
- ・同一のデータにあてはまる複数のモデルの間で、BMCL の値の差が大きい

- ・EPA の Benchmark Dose Software (BMDS) を用いた分析では交絡を調整することができない

といった問題点がある一方で、

- ・サンプルサイズが小さい場合やデータのばらつきが大きい場合には、信頼限界の幅が広くなり BMDL はより低い値となる
- ・調査が行われた用量設定に限定されることがない
- ・用量 - 反応カーブの形を考慮に入れることができる

といった NOAEL/LOAEL 法の弱点を補う方法として有効である点が確認された。

² 動物試験やヒトの疫学調査などから得られた用量-反応評価の結果において、ヒトでの通常の摂取量領域における健康影響評価基準値等を設定する際の毒性反応曲線の基準となる出発点の値を指す。通常、NOAEL、LOAEL、BMDL のことを指す (ILSI JAPAN 2011)。

したがって、ヒ素の食品健康影響評価においては、問題点を考慮に入れた上で、NOAEL/LOAEL を補うために BMD 法も活用し、BMCL を算出することとした。

5. まとめ及び今後の課題 (p153)

無機ヒ素曝露による非発がん影響として、ヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した地域における疫学調査では皮膚病変、発達神経影響及び生殖・発生影響が、飲料水中無機ヒ素濃度依存的に認められている。これらの影響のうち、最も低い濃度で影響がみられたのは皮膚病変であり、LOAEL は 7.6～124.5 µg/L、BMCL₀₅ は 19.5～54.1 µg/L であった。

(中略)

本評価において、上記のヒ素で汚染された飲料水を長期間摂取した疫学調査により飲料水中濃度に食事から摂取する量を加味して算定した無機ヒ素の NOAEL (又は LOAEL) 又は BMDL の値は、皮膚病変で LOAEL 4.3～5.2 µg/kg 体重/日及び BMDL₀₅ 4.0～4.2 µg/kg 体重/日、神経系 (IQ 低下) への影響で NOAEL 3.0～4.1µg/kg 体重/日、生殖・発生への影響で NOAEL 8.8～11.1 µg/kg 体重/日、肺癌で NOAEL 4.1～4.9 µg/kg 体重/日並びに膀胱癌で NOAEL 5.0～12.1 µg/kg 体重/日及び BMDL₀₁ 9.7～13.5 µg/kg 体重/日であった。

(以下略)

以上