

II. ベンチマークドーズ法の適用条件に関する調査

1. 調査目的及び方法

1.1. 調査目的

近年、定量的リスク評価法として、用量－反応関係に基づいたベンチマークドーズ (BMD) 法の各種リスク評価への適用が欧米及び国内で実施あるいは検討されている。BMD 法とは、用量反応データを統計学的に尤もフィッティングさせた数理モデルにおいて、通常の動物実験については、有害影響を有意に検出できる反応レベル (BMR) の用量に対する 95%信頼限界の用量下限値を BMDL として算出する手法である。

米国では、1980 年代から BMD 法の適用に関し議論され、2012 年 6 月に米国環境保護庁 (U.S. EPA) リスクアセスメントフォーラムの後援下で、テクニカルパネルによって「Benchmark Dose Technical Guidance (ベンチマークドーズ・テクニカルガイダンス)」が最終化されている。欧州では、EFSA が 2011 年 2 月「リスク評価に BMD 法を用いるために EFSA の科学パネル及びユニットが BMDS 及び PROAST ソフトウェアを使用することに関する技術的報告書 (2010 年 3 月 17 日付)」を公表した。また、BMD 法のリスク評価に対する適用や指針について EFSA が科学委員会に諮問し、2009 年 5 月に「SCIENTIFIC OPINION, Use of the benchmark dose approach in risk assessment, Guidance of the Scientific Committee (科学的意見書 リスク評価におけるベンチマークドーズ法の利用 科学委員会の指針)」が採択されており、本ガイダンスは 2016 年前半に更新されることが予定されている。2009 年の EFSA のガイダンスでは、BMD 法は、①NOAEL を同定することが難しいとき、②遺伝毒性や発がん性を有する物質などでばく露マージンのための基準点を提供したいとき、③観察的疫学データを用いて量－反応評価を行いたいときなどに有用であるとしている。

一方、国内では、各種食品関連化学物質の健康影響評価において、BMD 法の適用が行われているが、BMD 法適用に関するガイドライン等の指針は未だ整備されていない。そこで、国際機関での食品関連化学物質のリスク評価における BMD 法の適用状況について調査・整理し、日本における本法適用に関するガイドライン等作成の際の基礎資料に資することを目的とする。

1.2. 調査方法

U.S. EPA 及び EFSA において、前述のガイダンス採択後の食品関連化学物質のリスク評価における本法の適用状況についての現状調査及び JECFA 等の国際機関におけるリスク評価への本法の適用状況について調査を行う。

【調査項目】

評価機関、評価対象物質名、BMD 法が適用された理由、適用した試験/データ、評価した項目 (遺伝毒性、発がん性、一般毒性等)、適用したガイダンス、使用したモデル

名（記載があれば選択理由）、BMD/BMDL 値、根拠となる毒性影響、restrict の有無、P 値、BMDL/BMD 比、BMDL/最低用量、リスク評価結果への採択状況、評価結果の公表の有無

1.2.1. U.S. EPA

✓ U.S. EPA サイトでの検索

（Type : Documents、検索語 : "BMDL" and "contaminants" ⇒61 件）

【例】

Pesticide
Reregistration Eligibility Decision for Dichlorvos (DDVP), July 31, 2006

✓ IRIS サイトでの検索

（検索語 : BMDL ⇒89 件）

（重複除き、2013 年以降 ⇒3 件）

1,4-Dioxane
Methanol
Biphenyl

✓ FDA サイトでの検索

（Topics : Food、検索語 : benchmark dose ⇒46 件）

【例】

Food
A Quantitative Assessment of Inorganic Arsenic in Apple Juice, Draft Report Dated July 1, 2013

1.2.2. EFSA

✓ EFSA サイトでの検索

（Type : Publication、検索語 : benchmark ⇒312 件）

（2013 年以降 ⇒121 件）

✓ “Contaminants in the Food Chain”、“food additives” 及び “pesticide” 関連の文書を確認する。

【例】

Food additives
SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the re-evaluation of polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432), polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433), polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434), polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435) and polyoxyethylene sorbitan tristearate (E 436) as food additives, EFSA Journal 2015;13(7):4152 EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4152.pdf
Contaminants in the Food Chain
SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin, EFSA Journal 2015;13(6):4141 (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM)) http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4141.pdf
SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on nitrofurans and their metabolites in food EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), EFSA Journal 2015;13(6):4140 http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4140.pdf
Scientific Opinion on acrylamide in food EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), EFSA Journal 2015;13(6):4104 http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4104.pdf
SCIENTIFIC REPORT Scientific statement on the health-based guidance values for dioxins and dioxin-like PCBs, EFSA Journal 2015;13(5):4124 http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4124.pdf
SCIENTIFIC OPINION Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water, EFSA Journal 2015;13(2):4002 http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4002.pdf
SCIENTIFIC / TECHNICAL REPORT submitted to EFSA An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children, (CT/EFSA/CONTAM/2009/03). Accepted for Publication on 28 January 2010. http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/47e.pdf
Pesticide
Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for the active substance buprofezin in light of confirmatory data. EFSA Journal 2015, 13(8):4207, 24 pp. http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4207.pdf

1.2.3. JECFA (FAO/WHO 食品添加物専門会議)

- ✓ JECFA のサイト上に掲載されている近年の会合（第 63 回会合（2004 年）～第 80 回会合（2015 年））の Summaries and conclusions を確認。
- ✓ “Food additives” 及び “Contaminants” の健康リスク評価の例を確認する。

【汚染物質評価例】

アクリルアミド（第 64 回、第 72 回；雌ラットにおける乳腺腫形成に関する BMDL₁₀、雄マウスにおけるハーダー腺腫形成に関する BMDL₁₀）

ヒ素（第 72 回；疫学データ、肺がんの発生率に関する BMDL_{0.5}）

フラン（第 72 回；マウスの肝細胞腺腫に関する BMDL₁₀）

無機水銀（第 72 回；雄ラット腎比重量に関する BMDL₁₀）

過塩素酸塩（第 72 回：健康な成人の甲状腺におけるヨウ化物の取込み阻害に関する BMDL₅₀）

【カビ毒・自然毒評価例】

デオキシニバレノール（第 72 回；ARfD 設定のための豚の嘔吐に関する BMDL₁₀）

フモニシン（第 74 回；雄マウスの巨大肝細胞の出現に関する BMDL₁₀）

ピロリジンアルカロイド（第 80 回：雌ラットの肝血管肉腫に関する BMDL₁₀）

2. BMD 法適用状況の調査結果

U.S. EPA、EFSA 及び JECFA 等の国際機関における食品関連のリスク評価の BMD 法の適用状況について調査した結果を表 II- 1 に示す。

本調査の範囲において把握できた BMD の適用理由は以下の通りである；

- ビフェニルのための生物学に基づく用量反応モデルがない。このような場合、U.S. EPA は BMDS で利用可能な全てのモデルで評価する（ビフェニル；U.S. EPA, 2013b）。
- アクリルアミドのリスク評価において中心となる重要な影響は“遺伝毒性”と“発がん性”である（アクリルアミド；JECFA, 2010）。

また、適用されていない理由は以下の通りである；

- 肝臓及び腎臓の変性及び壊死の発生頻度又は重篤度に関するデータが無い場合、BMD 法は適用できない（1,4-ジオキササン；U.S. EPA, 2013a）。

表 II-1 食品関連のリスク評価における BMD 法の適用状況

評価機関	評価対象物質名	BMD 法が適用された理由 (括弧内は BMD 法が適用されなかった理由)	適用した試験/データ	評価項目	適用したガイダンス	使用したモデル名と * 選択理由 (記載あれば)	BMD 値 (mg/kg bw/day)	BMDL 値 (mg/kg bw/day)	影響	Restrict の有無	P 値	BMDL /BMD 比	BMDL/最 低用量	リスク評価結果 への採択状況	評価結果の公表	参考文献
EPA (IRIS)	ビフエニル	ビフエニルのための生物学に基づく用量反応モデルはない。このような場合、U.S. EPA は BMDS で利用可能な全てのモデルで評価をする。	2 年間混餌投与試験 (F344 ラット)	非発がん影響	U.S. EPA, 2012	BMDS Multistage (1-degree) * 適合したモデル間で BMDL 値に 3 倍以上の差が無かった為、最小の AIC のモデルを選択	92 (BMD ₁₀)	58 (BMDL ₁₀) 13.9 (BMDL _{10/HED})	雄ラットにおける腎乳頭石灰化	有	0.88 (<0.10 は不適合)	—	—	Oral RfD 算出	○	U.S. EPA (2013b)
		—	2 年間混餌投与試験 (BDF ₁ マウス)	発がん性	U.S. EPA, 2012	BMDS Multistage (1-degree) * 最小の AIC のモデルを選択	18.7 (BMD _{10/HED})	12.2 (BMDL _{10/HED})	雌マウスにおける肝臓腫瘍 (腺腫 or がん) 発生	有	0.96 (<0.05 は不適合)	—	—	Oral Slope Factor 算出	○	
U.S. EPA (IRIS)	1,4-ジオキサン	(肝臓及び腎臓の変性及び壊死の発生頻度又は重篤度に関するデータが無いため BMD 法は適用できない)	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	U.S. EPA (2013a)
		—	2 年間吸入ばく露試験 (F344/DuCrj 雄ラット)	非発がん影響	U.S. EPA, 2012	—	—	—	嗅上皮の萎縮及び化生	—	—	—	—	モデルへの適合度が低い又はモデルの不確実性のため Inhalation RfC 算出には使用せず (LOAEL を使用)。	△	U.S. EPA (2013a)
		—	2 年間飲水投与試験 (BDF1 雌マウス)	発がん性	U.S. EPA, 2012	BMDS Log-logistic	49.88 (BMD ₅₀) 7.51 (BMD _{50/HED})	32.93 (BMDL ₅₀) 4.95 (BMDL _{50/HED})	雌マウスにおける肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生	—	—	—	—	Oral Slope Factor 算出	△	U.S. EPA (2013a)
		—	2 年間吸入ばく露試験 (F344 雄ラット)	発がん性	U.S. EPA, 2012	BMDS MS_Combo multi-tumor	40.1 mg/m ³ (BMC ₁₀) 26.0 mg/m ³ (BMC _{10/HEC})	30.3 mg/m ³ (BMCL ₁₀) 19.5 mg/m ³ (BMCL _{10/HEC})	雄マウスにおける複数の腫瘍発生 (鼻腔扁平上皮細胞癌、肝癌、腎細胞癌、腹膜中皮腫、乳腺繊維腺腫、ジンバル腺腺腫)	—	—	—	—	Inhalation Unit Risk 算出	△	U.S. EPA (2013a)

評価機関	評価対象物質名	BMD 法が適用された理由 (括弧内は BMD 法が適用されなかった理由)	適用した試験/データ	評価項目	適用したガイダンス	使用したモデル名と * 選択理由 (記載あれば)	BMD 値 (mg/kg bw/day)	BMDL 値 (mg/kg bw/day)	影響	Restrict の有無	P 値	BMDL /BMD 比	BMDL/最低用量	リスク評価結果への採択状況	評価結果の公表	参照文献
U.S. EPA (IRIS)	メタノール	—	発達毒性試験 (CD-1 雌マウス、妊娠期 (GD7-17) 吸入ばく露)	非発がん影響	U.S. EPA, 2012	BMDS NLogistic * <i>p</i> 値>0.1、目視検査、低 AIC、スクエーリングされた残差が小さいため選択	66.7 mg/L (BMD ₀₅) BMD の算出には母動物 (GD6) の血中濃度を使用	43.1 mg/L (BMDL ₀₅) BMDL の算出には母動物 (GD6) の血中濃度を使用	マウス胎児における骨格異常 (頸助の増加)	有	0.34	—	—	Oral RfD 算出	○	U.S. EPA (2013c) U.S. EPA (2013d)
		—	2 世代生殖毒性試験 (SD ラット、吸入ばく露)	非発がん影響	U.S. EPA, 2012	BMDS Hill * モデル間の BMDL が広範囲であり、最小の BMDL を選択	1730 mg-hr/L (BMDL _{1SD}) BMD の算出には血中濃度 (AUC) を使用	858 mg-hr/L (BMDL _{1SD}) BMDL の算出には血中濃度 (AUC) を使用	雄ラットにおける脳重量の減少	有	0.59	—	—	Inhalation RfC 算出	○	
EFSA	delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC)	—	13 週間反復投与毒性試験 (F344 ラット、強制経口投与)	非発がん影響	EFSA, 2009	PROAST38.9 Exponential m5-	5.44 (BMD ₁₀)	0.73 (BMDL ₁₀)	雌ラットにおける発情周期の増加	—	—	—	—	× (ヒトでの臨床研究データから ARfD を算出)	○	EFSA (2015b)
EFSA	アクリルアミド	—	2 年間発がん性試験 (F344 ラット、飲水投与)	非発がん影響	EFSA, 2009	BMDS v.2.4 Quantal-Linear	0.61 (BMD ₁₀)	0.43 (BMDL ₁₀)	雄ラットにおける末梢神経 (坐骨) 軸索変性	無	0.63	—	—	MOE	○	EFSA (2015a)
			2 年間発がん性試験 (B6C3F1 マウス、飲水投与)	発がん性	EFSA, 2009	BMDS v.2.4 LogLogistic * 最小の BMDL を選択	0.37 (BMD ₁₀)	0.17 (BMDL ₁₀)	雄マウスにおけるハーダー腺腺腫及び腺癌	有	0.30	—	—	MOE	○	
EFSA	ニッケル (Ni)	—	用量設定試験及び 2 世代試験	非発がん影響	EFSA, 2009	BMDS v2.4 Multistage	0.76 (BMD ₁₀)	0.28 (BMDL ₁₀)	F1 世代 (ラット) における着床前胚損失の発生	無	0.54	—	—	TDI	○	EFSA (2015c)
JECFA	アクリルアミド	アクリルアミドのリスク評価において中心となる重要な影響は“遺伝毒性”と“発がん性”である。	2 年間発がん性試験 (F344 ラット、飲水投与)	発がん性	—	BMDS Log-logistic	0.58 (BMD ₁₀)	0.31 (BMDL ₁₀)	雌ラットにおける乳腺腫形成	有	0.68	—	—	MOE	○	JECFA (2010) WHO (2011)
			2 年間発がん性試験 (B6C3F1 マウス、飲水投与)	発がん性	—	BMDS Log-logistic	0.37 (BMD ₁₀)	0.18 (BMDL ₁₀)	雄マウスにおけるハーダー腺腺腫形成	有	0.257	—	—	MOE	○	
JECFA	ヒ素	—	飲料水中の無機ヒ素濃度と肺がんに関する疫学調査	発がん性	—	BMDS Quantal-linear	4.5 µg/kg bw/day (BMD _{0.5})	3.0 µg/kg bw/day (BMDL _{0.5})	肺がんの発生	無	0.89	—	—	PTWI	○	
JECFA	フラン	—	2 年間発がん性試験 (B6C3F1 雌マウス、強制傾向投与)	発がん性	—	BMDS version 2.0	2.66 (BMD ₁₀)	1.34 (BMDL ₁₀)	雌マウスにおける肝細胞腺腫及び肝細胞癌	無	0.91	—	—	MOE	○	

評価機関	評価対象物質名	BMD 法が適用された理由 (括弧内は BMD 法が適用されなかった理由)	適用した試験/データ	評価項目	適用したガイドランス	使用したモデル名と * 選択理由 (記載あれば)	BMD 値 (mg/kg bw/day)	BMDL 値 (mg/kg bw/day)	影響	Restrict の有無	P 値	BMDL /BMD 比	BMDL/最低用量	リスク評価結果への採択状況	評価結果の公表	参照文献
JECFA	無機水銀	—	6 ヶ月反復投与毒性試験 (Fischer ラット、強制経口投与)	非発がん影響	—	BMDS version 2.1.1 Exponential 4 * 最小の BMDL を選択	0.22 (BMD ₁₀) as mercury (II) chloride	0.11 (BMDL ₁₀) as mercury (II) chloride	雄ラットにおける腎相対重量の減少	—	0.12	—	—	PTWI	○	
JECFA	過塩素酸塩	—	ヒト臨床研究データ (健康な成人男女、14 日間飲水)	非発がん影響	—	PROAST software (version 23.0) Exponential model * 最小の BMDL を選択	0.14 (BMD ₅₀)	0.11 (BMDL ₅₀)	健康な成人の甲状腺におけるヨウ化物の取込み阻害	—	—	—	—	PMTDI	○	
JECFA	デオキシニバレノール	—	21 日間混餌投与試験 (豚)	非発がん影響	—	PROAST software (version 23.2) Log-logistic * 最小の BMDL を選択	0.63 (BMD ₁₀)	0.21 (BMDL ₁₀)	豚における嘔吐	—	—	—	—	ARfD	○	
JECFA	フモニシン	—	6 ヶ月の混餌投与試験 (male transgenic p53+/- and corresponding wild-type mice)	非発がん影響	—	BMDS version 2.1.2 Log-logistic * 最小の BMDL を選択	284 µg/kg bw/day (BMD ₁₀)	165 µg/kg bw/day (BMDL ₁₀)	雄マウスにおける巨大肝細胞の出現	—	0.13	—	—	PMTDI	○	JECFA (2011) WHO (2012)
JECFA	Teflubenzuron	—	発がん性試験	非発がん影響	—	—	—	0.54 (BMDL ₁₀)	雄マウスにおける肝細胞肥大	—	—	—	—	ADI	△	JECFA (2015)

— : 記載なし、× : BMD 法非適用、HED : human equivalent dose (ヒト等価用量)、HEC : human equivalent concentration (ヒト等価濃度)、AIC : Akaike Information Criteria (赤池の情報量基準)、PTWI : 暫定耐容週間摂取量、PMTDI : 暫定最大 1 日耐容摂取量

3. U.S. EPA ガイダンスにおける BMD 法適用のための条件

米国環境保護庁 (U.S. EPA) のベンチマークドーズ・テクニカルガイダンス (U.S. EPA, 2012) に記載されている BMD モデル化の実行可能性を決定するための評価ステップのフローチャート (図 II-1) の BMD 法の適用条件を以下に示す。以下の①～⑤の条件に該当すれば、原則として、BMD 法を適用できると考えられている。

- ① 十分なデータがあること*。

【例】

- ✓ 平均値を用いる場合、標準偏差や標準誤差がある。
- ✓ 生存率や反応時期が問題である場合、利用可能な十分なデータがある。
- ✓ 発達影響の場合、腹毎の胎児データがある。

* 無い場合は、BMD モデル化は不可能。NOAEL/LOAEL での評価を適用する。
又は、他のエンドポイントやデータセットの見直しを行い、十分なものがあれば適用できる可能性はある。

- ② 統計学的又は生物学的に有意な用量に関する傾向があること。

[注]

通常用いられる一般的なエンドポイント以外のエンドポイントでの単調な傾向や、動物数の少ない試験での悪影響が生物学的に有意である場合、統計的有意差は必ずしも要求されない。

- ③ 十分な群数があること。

[注]

あまりにも群数が少ないと適用可能なモデルが限定されるため、群数は少なくとも反応の平均値や信頼区間を推定するために、フィッティングモデルのパラメータ数と同じくらいの数であるべきである。

普通、1 群では十分でないが、ばく露/反応の有用な範囲では、モデルにより影響の推定や信頼限界を得ることができる。

2 群であればモデル適用のサポートになるかもしれないが、最終的な結果におけるモデルの不確実性評価には利用できないかもしれない。

- ④ モデルが適用できる用量反応関係があること**。

【例】

- ✓ 用量の増加に伴う単調な変化（生物学的考慮を含める）を示す、明らかな用量反応関係がある。

- ✓ データはほぼ直線又は超線形である。
- ✓ BMR が観察された反応の範囲に近い (BMR に近いデータポイントを有している)。

* * モデル化が適用できる用量反応関係ではない場合でも、以下のいずれかに該当する場合は BMD 法を適用できる可能性がある。

- A) 最高用量でのみ反応が見られる (図 II- 2; Dataset A)。非連続データの場合、反応が 100% を十分に下回っていること。
- B) 全ての投与群で同一レベルの反応が見られる (図 II- 2; Dataset B)。非連続データの場合、反応が 100% を十分に下回っていること。

[注]

全てのデータポイントモデルをフィッティングさせることに加え、異なる反応レベルの隣接する用量間に引かれた直線にモデルを近似させることを考慮する。

- C) 明らかな用量反応関係が認められるが、最低用量で BMR よりも高いレベルの反応が見られる場合 (つまり外挿) (図 II- 2; Dataset C)、モデルが本当に適切であるかをよく吟味すること。
- D) [注] 特に観察された反応よりも低用量への外挿におけるモデルの不確実性を考慮すること。

《ガイダンス本文より抜粋》

一部のデータセットでは、観察値は選択した BMR をかなり超えた反応レベルに対応することがあり、観察可能な範囲未満で十分に外挿することはあまりに不確実で、選択した BMR に対し信頼性のある BMD/BMDL を推定できない (例、全ての投与群が最大反応に近い場合)。そのような事例では、BMD のモデル化は推奨されず^注、その方法はデータの制限を解決することができないことを認識した上で、より多くのデータを得るか、又は NOAEL/LOAEL 法を使うことが必要となる可能性がある (U.S. EPA (2012) のセクション 2.1.5 を参照されたい)。

^注モデル化されるデータセットの特徴が様々であり、作用機序など関連する情報の影響力が大きいため、詳細な決定プロセスは提供していない。BMD のモデル化に頼らない決定は、モデル化に熟知した統計学者又は他の研究者、及び考慮中のデータタイプ又は特定なデータベースに精通した科学者によって、事例毎になされるべきである。

- ⑤ フィットするモデルがあり、BMD 及び BMDL の推定ができること。

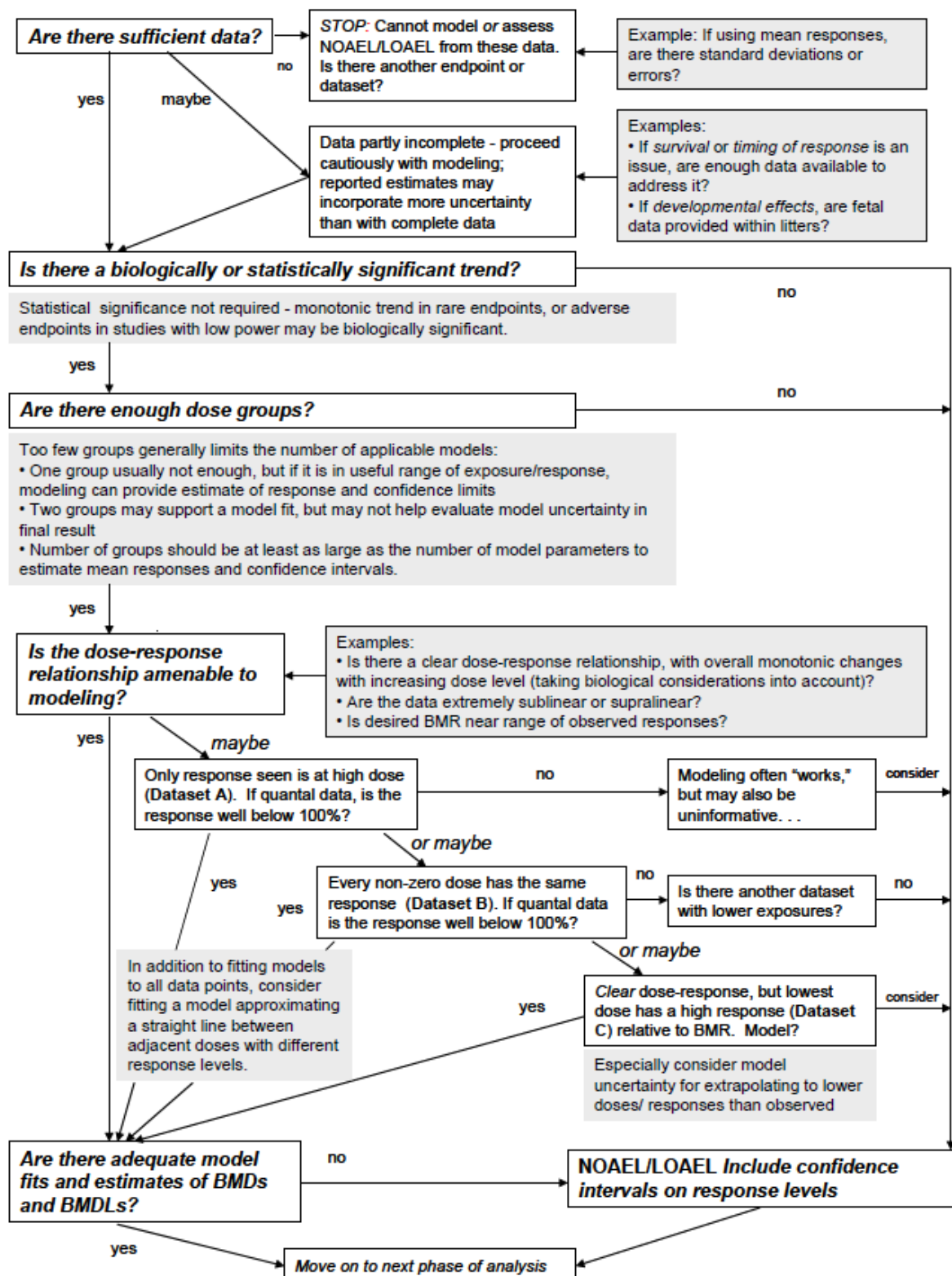


Figure 2A. Flowchart of data evaluation steps for determining BMD modeling feasibility. (See Figure 2B for Datasets A, B, and C.)

図 II- 1 BMD モデル化の実行可能性を決定するための評価ステップのフローチャート
(U.S. EPA (2012) より抜粋)

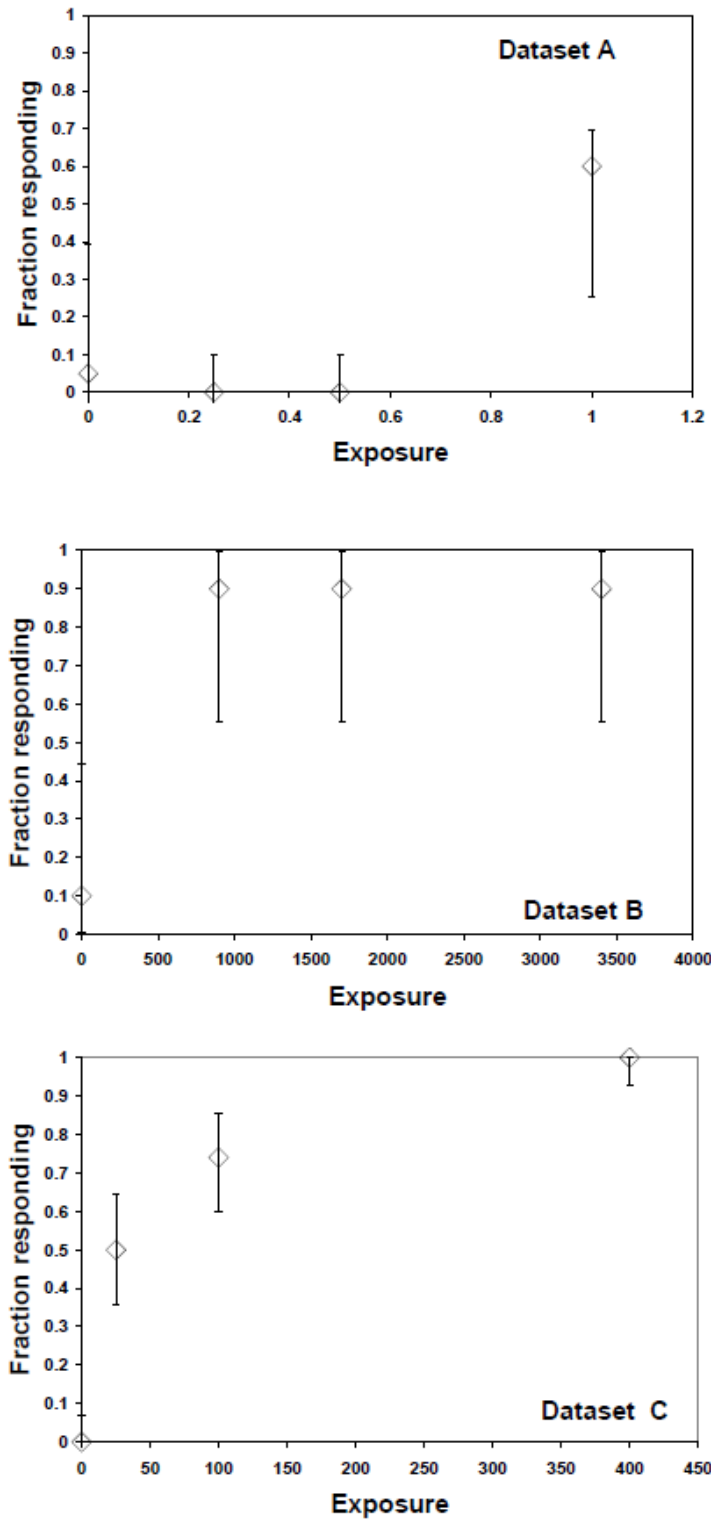


Figure 2B. Illustrations of Datasets A, B, C corresponding to Figure 2A.

図 II- 2 「図 II- 1」 で解説されている Dataset

4. BMD 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題とその具体的解決策の提案

BMD 法を食品のリスク評価に実用化する上での課題と実用化に向けた方策/提案について表 II-2 にまとめた。

A. BMD 法適用のための条件について

今回実施した国際機関等で実施された BMD 法を用いたリスク評価に関する調査では、BMD 法を適用した理論的な根拠を得ることはできなかった。しかし、今後食品のリスク評価に BMD 法を実用化させる上では、遺伝毒性発がん性物質である場合等の明確な場合を除き、NOAEL/LOAE 法ではなく BMD 法を適用すべきと判断する理論的な根拠が必要である。

さらに、3.で整理したように、BMD 法適用の条件としては、①十分なデータがあること、②統計学的又は生物学的に有意な用量に関する傾向があること、③十分な群数があること、④モデルが適用できる用量反応関係であることの4つがある。しかし、具体的にどのような場合に「十分」と判断できるのか？「モデルが適用できる用量反応関係がある」のか？といった点について、明確にされたガイダンス文書等がない。

しかし、BMD 法の適用については、物質の持つ特性や入手可能なデータ等に基づき専門家が判断せざるを得ない。そこで、当面はこれらの専門家判断の蓄積を行っていく。また、BMD 法による計算を行うソフトウェアを実際に操作する等して、行政官及び評価者が BMD 法の計算工程を体感することも、その性質や計算結果を理解する上では重要である。そして、中長期的には、明確にした条件に基づき具体的なガイダンスを策定することが望ましい。

B. BMD 法適用における透明性の確保（BMD 法適用の正当化）

国内外で BMD 法を用いたリスク評価が行われているが、なぜ NOAEL/LOAEL 法ではなく BMD 法を適用したのかについて明記されている評価文書はほとんど見られない。しかし、実施したリスク評価の透明性を確保するという点からは、なぜ BMD 法を適用したのかを含め、BMD 算出までの各プロセス（BMD 算出に用いた試験、エンドポイント、用量反応データ、用量反応モデル等の選択）の理論的根拠について明確に提示すべきである。そこで、短期的には、明らかにすべき項目について整理をするとともに、前述のように専門家が実施する判断の蓄積を行っていく。そして、中長期的には、提示すべき理論的根拠を明確にし、具体的なガイダンスを策定することが望ましい。

表 II- 2 BMD 法を食品のリスク評価に実用化する上での
課題と実用化に向けた方策/提案

課題	具体的解決策の提案	
	短期的アプローチ	中/長期的アプローチ
A. BMD 法適用のための条件について	・ 当面の評価では、物質の特性や利用可能なデータ等に基づき専門家に基づく判断を行う。 ・ これらの専門家判断を蓄積する。 ・ 行政官及び評価者が BMD 法による計算を行うソフトウェアを実際に操作する等して、BMD 法の計算工程の性質や計算結果の理解に務める。	整理した具体的な条件に基づき、食品のリスク評価のための BMD 法適用ガイダンスを作成することが望ましい。
B. BMD 法適用における透明性の確保（BMD 法適用の正当化）	・ 国際機関等のガイダンス文書に基づき、BMD 法を選択した根拠、BMD 算出に用いた試験やモデルの理論的選択根拠等、BMD 法適用を正当化するために提示すべき具体的項目を整理する。 ・ 専門家判断を蓄積する。	

5. 参考文献

- European Food Safety Authority (EFSA) (2015a) CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific Opinion on acrylamide in food. EFSA Journal 2015, 13(6):4104, 321 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015b) CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of tetrahydrocannabinol (THC) in milk and other food of animal origin. EFSA Journal 2015, 13(6):4141, 125 pp.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015c) CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. EFSA Journal 2015, 13(2):4002, 202 pp.
- JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) (2010) Seventy-second meeting Rome, 16–25 February 2010, SUMMARY AND CONCLUSIONS.
- JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) (2011) Seventy-fourth meeting Rome, 14–23 June 2011, SUMMARY AND CONCLUSIONS.
- JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) (2015) Eighty-first meeting (Residues of veterinary drugs) Rome, 17–26 November 2015, SUMMARY AND CONCLUSIONS.
- U.S. EPA (2012) Benchmark dose technical guidance. (EPA/100/R-12/001).
- U.S. EPA (2013a) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary. 1,4-Dioxane; CASRN 123-91-1.
- U.S. EPA (2013b) TOXICOLOGICAL REVIEW OF BIPHENYL (CAS No. 92-52-4) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- U.S. EPA (2013c) TOXICOLOGICAL REVIEW OF METHANOL (NONCANCER) (CAS No. 67-56-1) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- U.S. EPA (2013d) TOXICOLOGICAL REVIEW OF METHANOL (NONCANCER) APPENDICES (CAS No. 67-56-1) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS).
- World Health Organization (WHO) (2011) WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 63. FAO JECFA MONOGRAPHS 8. Safety evaluation of certain contaminants in food.

World Health Organization (WHO) (2012) WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 65. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the Seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).