

文献選定について

1. 今回の評価の主なポイント

- 有害影響を及ぼさない血中鉛濃度を設定可能か。また設定可能な場合、一次報告時に設定した血中鉛濃度（ハイリスクグループ（神経行動学的発達）：4 µg/dL 以下、一般成人（神経系）：10 µg/dL 以下）を変更する必要があるか。
 - 一次報告以降の疫学研究（神経系への影響）において、上記の値より低い濃度で影響がみられているか。
 - 一次報告以降の疫学研究（神経系への影響以外）において、神経系への影響より低濃度で影響が認められるエンドポイントがあるか。
- 一次報告時の課題である「血中鉛濃度から摂取量への換算」が可能か。

2. 文献選定の確認対象とする文献の整理

- 一次報告後、評価再開に向けて、調査事業（2015 年度）による文献収集、及び事務局にて調査事業後に公表された文献の収集（追加調査）等を行ったところ、計 2,118 報の文献が得られた。（別紙 1 2015 年度調査事業による文献収集、別紙 2 調査事業以外の文献の収集方法）
- 上記により収集した文献には、重複や一次報告書で既に引用されている文献のほか、海外の食品中等の鉛濃度測定に関するものなど、評価書への引用は不要と思われる文献が含まれていたことから、事務局にて一次スクリーニングを行った。（別紙 3 一次スクリーニングを行うにあたっての考え方）
- その結果、先生方にご確認いただきたい候補文献（「(1) 確認対象」）として計 369 報をリストアップした。

候補文献の概要

項目	全体	調査事業	
		調査事業	調査事業以外
(1) 確認対象	369	201	168
疫学	272	161	111
動物実験	58	22	36
体内動態	25	13	12
ばく露	14	5	9
(2) 確認対象外	1,749	210	1,539
合計	2,118	411	1,707

3. 文献選定にあたっての視点

(疫 学)

- ✓ 神経系への影響について、一次報告の有害影響を及ぼさない血中鉛濃度より低濃度で影響が認められているとする文献
 - ◇ 可逆的・不可逆的にかかわらず、何らかの影響が認められたとする文献は選定
- ✓ 神経系への影響以外について、
 - ◇ 新たなエンドポイントを認めたとする文献
 - ◇ 既知エンドポイントでより低濃度で影響を認めたとする文献

(動物実験)

- ✓ 疫学研究で得られている知見を補足する情報を含む文献

(体内動態)

- ✓ 「血中鉛濃度から摂取量への変換」の検討に資する文献
- ✓ 一次報告時の知見を補完する情報を含む文献

(ばく露)

- ✓ 一次報告時の知見（環境中の分布、ばく露（経口/吸入/経皮））を補完する情報を含む文献（特に、ばく露経路別の寄与率など）

4. 選定の進め方

- 「(1)確認対象」に整理された文献 369 報から、上記 3. を踏まえ、評価書に引用する文献を選定いただいた。
- 「(2)確認対象外」に整理された文献 1,749 報から、評価書に引用すべき文献を必要に応じて選定いただいた。
- 上記 2. で整理した候補文献以外で、評価書に引用すべき文献を随時ご提供いただいた（「(3)追加文献」として整理）。

文献確認のご担当

項目	ご担当
疫学※	香山先生、荻田先生、吉永先生
動物実験	宮川先生
体内動態	松井先生
ばく露	浅見先生、吉永先生

※ 事務局にて 1 文献 2 名となるよう分担を割り振り

5. 文献の選定結果

先生方に選定いただき、評価書に引用した文献数は以下のとおり。

文献の選定結果

項目	評価書			
	引用文献数	(1) 確認対象	(2) 確認対象外	(3) 追加文献
疫学	139	137	—	2
実験動物	23	21	—	2
体内動態	36	18	16	2
ばく露	53	18	6	29
合計（うち再掲含む）	251	194	22	35

2015 年度調査事業による文献収集

ステップ 1 : 「主要な国際機関などの評価書 (15 報) の引用文献」「主に 2010 年以降発表の公表文献 (データベース (JDreamIII、Pubmed) を活用) (最終検索実施日 : 2015 年 11 月 2 日)」から収集

ステップ 2 : 収集した文献から以下の判断基準による選定、重要文献リストの作成

表 7 重要文献選定のための判定基準

対象	判定基準	判定	選定
重要度の選定対象	評価書の重要記述部分 (低血中濃度 $5 \mu\text{g/dL}$ 未満と健康影響に関する知見が中心) で引用されているもの (期間限定なし)	重要①	重要文献
	複数の評価書で引用されているもの	重要②	
	データベース検索でヒットした文献で、1つ以上の評価書で引用されているもの (2010 年以降、血中濃度と経口摂取量の関係性関連は古いものも含む)	重要③	
	検討会委員による判定 (1 文献を 2 委員が担当)	重要④	
	2 委員が重要と判定したもの	重要⑤	
	2 委員のうち一方の委員が重要と判定したもの	重要⑥	
	検討会の 2 委員が重要でないと判定したもの	×	
対象外	評価書の引用がなく、「(ウ)疫学調査 (ヒトへの影響)」、「(カ)血中濃度から経口摂取量の算出モデル」および「(キ)低血中濃度と健康影響 (ヒト・動物)」の分類内容以外のもの	—	

ステップ 3 : 重要文献リストから、入手優先度の高いものの条件¹を定め「最優先入手リスト」に再編成。それ以外のものを「その他関連リスト」と整理。

原著入手の集計結果は以下のとおり。(以下、順位 1～6 の 271 報のうち 4 報は入手困難 → 最終的に 411 報を入手)

表 8 原著入手の集計結果

	順位	文献集合	JECFA 引用	発表年	件数	累積件数
最優先入手リスト	1	重要④ 2 委員が重要判定	×	期間限定なし	34	34
	2	重要①②③⑤ 低血中濃度、引用あり、1 委員が重要判定	○	2010 年以降	7	41
	3	重要② 複数引用あり	×	2010 年以降	49	90
	4	重要① 低血中濃度、引用あり	×	2010 年以降	27	117
	5	重要③ 引用あり	×	2010 年以降	37	154
	6	重要⑤ 1 委員が重要判定	×	期間限定なし	117	271
その他関連リスト	7	重要①②③⑤ 低血中濃度、引用あり、1 委員が重要判定	○	2009 年以前	62	333
	8	重要② 複数引用あり	×	2009 年以前	82	415
	9	重要① 低血中濃度、引用あり	×	2009 年以前	85	500
	10	重要③ 引用あり	×	2009 年以前	59	559

※各文献集合は、重要文献選択のための判定基準 (表 7) と評価書の引用状況から定めた。

※色部分は、今回の調査で原著入手できた範囲を示す。

¹ ①検討会委員が重要と判定した文献 (期間限定なし)、②「2010 年以降の発表文献」かつ「JECFA など主要国際機関の評価書に引用されている文献」、③「2010 年以降の発表文献」かつ「主要国際機関の評価に引用されている文献」

調査事業以外の文献の収集方法

1. 調査事業以降の文献収集（追加調査）

(1) 英文

検索方法：PubMed

収集期間：2015. 11. 3-2018. 9. 28

※lead、pb の他、以下の word で検索（Full Text のみ）

項目			Human のみ
●H28 の調査事業と同じ検索項目			
(ウ) 疫学調査等（ヒトへの影響）	1	lead poisoning	48
	2	risk assessment	137
	3	epidemiologic study	94
	4	low level	36
	5	acute	16
	6	chronic exposure	31
	7	carcinogen	11
(カ) 血中濃度から経口摂取量への換算に関する知見	8	lead/blood	114
	9	dietary	77
	10*	model, biological	84
	11*	model, theoretical	163
	12*	IEUBK	10
(キ) 低血中濃度と健康影響（ヒト・動物）	13	blood	209
●事務局追加項目			
	14	exposure	331
計			1,361
重複			717
合計			644

*Human の絞り込みなし

(2) 邦文

検索方法：J-STAGE

収集期間：2015-2018

※「鉛」の他、以下の単語で検索（ジャーナル、日本語、査読あり）

分野（生物学・生命科学・基礎医学、一般医学・社会医学・看護学、臨床医学、歯学）

項目			
●H28 の調査事業と同じ検索項目			
(ウ) 疫学調査等（ヒトへの影響）	1	鉛中毒	25
	2	疫学	153
	3	コホート	38
	4	毒性	200
	5	リスク評価	67
	6	健康	454
●事務局追加			
	7	曝露	109
合計			1,046*

*重複文献数不明

2. エコチル調査

エコチル調査結果を用いた鉛に関する文献3報を収集。

今後発表された文献についても随時収載予定。

3. Health Canada 2019

9.1 Effects in humans（ヒトへの影響）から、調査事業や追加調査の検索で漏れていた文献9報を収集。

4. カドミウム調査事業

2018年度カドミウム調査事業の概要作成文献のうち、疫学調査等（ヒトへの影響）から、鉛との関連を調査している文献で調査事業や追加調査の検索で漏れていた文献5報を収集。

一次スクリーニングを行うにあたっての考え方

本文の「1. 今回の評価の主なポイント」の評価に資する文献を候補としてピックアップするという観点から、以下の考え方に基づき一次スクリーニングを行った。

【「(1)確認対象」とするもの】

疫学：健康影響及び検査値等のパラメーターへの影響に関する文献
動物実験：毒性影響及び検査値等のパラメーターへの影響に関する文献
体内動態：ADMEに関する知見、動態予測モデルに関する文献
ばく露：ばく露量推定や食品等中濃度など、日本におけるばく露量の推計に資する文献

【「(2)確認対象外」とするもの】

- 疫学：健康影響及びパラメーターへの影響以外に関する文献
- 総説（基本的に既存知見を取りまとめ整理したものであるため、優先度低と判断）
- 調査事業において、2009年以前に公表、かつ海外評価書に引用なし、かつ1委員のみが重要と判定、とされた文献（一次報告前の知見であり、海外評価書への引用もないため、優先度低と判断）
- 調査事業及び追加調査での重複文献
- 一次報告で既に引用されている文献
- 海外の食品/食品以外中の鉛測定濃度に関する文献（日本におけるばく露量の推計への活用は基本的に困難であり、除外が適当と判断）
- 分析法に関する文献（評価に直接的に活用できる場面はないと考え、除外が適当と判断）
- 他言語文献（日/英以外）（翻訳情報がなく、また調査事業における優先順位判定、表題から推定される内容から、除外が適当と判断）
- 以上のほか、他物質に関する内容を主体としたものなど、毒性・体内動態・ばく露の評価への有用性は低いと考えられる文献