

# 仕様書

## 1. 件名

疫学研究で得られた用量反応データへのベンチマークドーズ法の適用に関する調査

## 2. 調査目的

ベンチマークドーズ (Benchmark Dose: BMD) 法は、動物試験や疫学研究で得られた化学物質のばく露量と、当該物質によりもたらされる影響の発生の頻度又は量との関係 (用量反応関係) 全体に、数学的関数 (数理モデル) を当てはめて得られた関数 (用量反応曲線) から、バックグラウンド反応から一定の反応量の変化 (Benchmark Response: BMR) をもたらす化学物質のばく露量である BMD及びその信頼区間を算出する方法である。

食品安全委員会では、令和元年10月、同法のさらなる活用に向けて、食品健康影響評価において動物試験で得られたデータに同法を適用する場合のガイダンスを策定したところであり、令和3年度以降、評価技術企画ワーキンググループにおいて、疫学研究で得られたデータ (以下「疫学データ」) に同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ある。

しかしながら、疫学データにBMD法を適用する手順等の標準化に当たっては、研究対象集団、ばく露量の推定方法、交絡因子の調整内容等データの妥当性を確認する手順、BMRの設定の考え方等多くの論点が存在する。このため、上記ガイダンスの作成に当たっては、海外のリスク評価機関等が、疫学データにBMD法を適用する際の考え方や手順等を整理した資料や、疫学データにBMD法を適用した事例に関する資料等が有用な情報となりうるものの、それらの内容を網羅的に整理した情報はない。

このような状況を踏まえ、本調査においては、疫学データへのBMD法の適用に関する資料を網羅的に収集、整理し、食品安全委員会が同法のさらなる活用を図る上での基礎情報を得ることを目的とする。

## 3. 作業内容

### (1) 有識者から構成される検討会の設置

- ① 疫学データへのBMD法の適用に関する資料の収集、整理の方法を決定するとともに、調査成果物の科学的妥当性を確保するため、疫学 (統計学全般含む)、化学物質のリスク評価方法 (特にBMD法) 等に関する有識者3名以上から構成される検討会を設置する。
- ② 検討会は、原則として、調査期間中に2回以上開催することとする。
- ③ 検討会の運営に当たっては、内閣府食品安全委員会事務局 (以下「事務局」という) 監督職員等とあらかじめ協議する。

## (2) 疫学データへのBMD法の適用に関する資料の収集、整理

- ① 本調査では、疫学データへのBMD法の適用に関する資料として、論文及び国際評価機関等（別紙1参照）が作成した文書（評価書、ガイダンス等を含む。以下「文書」という。）のうち、以下のものを収集する。
  - ア 疫学研究で得られた化学物質のばく露量と毒性発生の用量反応関係のデータにBMD法を適用し、BMD等を算出しているもの。
  - イ 疫学研究で得られた化学物質のばく露量と毒性発生の用量反応関係のデータにBMD法を適用する際の考え方や手順について整理しているもの。
- ② ①の収集は、検討会において決定した方法に基づき、文献データベース（商用データベースを含む。別紙1参照。）、国際評価機関等のホームページ等の検索、国際評価機関等が作成した文書における引用文献の確認等を通じて行うこととする。
- ③ ①で収集した資料について、以下の情報を含む形でリストを作成する。
  - ア 書誌情報  
論文については、著者名、タイトル、DOI、雑誌名、発行年、巻数（号数）及び頁を抽出する。国際評価機関等が作成した文書については、公表機関名又は国名、タイトル、公表年及び頁を抽出する。
  - イ 概要  
資料にアブストラクト等の概要がある場合は、当該部分を和訳、抽出したものを記載する。アブストラクト等がない場合は、その旨も記載する。
  - ウ URL  
論文については、論文が収載された雑誌のウェブサイトにおいてアブストラクト等が掲載されたウェブページのURLを記載することとし、該当するウェブページがない場合は、文献データベース等においてアブストラクト等が掲載されているウェブページのURLを記載する。国際評価機関等が作成した文書については、当該機関等のウェブサイトにおいて当該文書が掲載されたウェブページのURLを記載する。
  - エ 分類  
各資料について、BMD法を適用した資料又は手順等を整理した資料の別、論文又は国際評価機関等が作成した文書の別、さらに、論文に分類される資料については原著又は総説の別を記載する。
- ④ ①で収集した資料の中から、検討会に属する有識者が、③で作成したリストも参考に疫学データにBMD法を適用する際の考え方や手順を標準化する上で重要と判定したもの50資料程度を選定し、以下の情報を含む形で、各資料の概要を日本工業規格A列4版（A4サイズ）1枚程度に整理する。また、同概要には、必要に応じて参考となる図表を添付する。
  - ア 研究対象集団、ばく露量推定方法、交絡調整内容等用いた疫学データの妥当性を確認する際の考え方や手順
  - イ BMRを設定する際の考え方

ウ 用量反応モデリングを行う際の手順

エ 許容摂取量等の算出に用いるPoint of Departure: POD (Reference point)を決定する際の考え方

- ⑤ ①で収集した資料を基に、④で作成した概要も参考に、疫学データに同法を適用する際の考え方や手順を整理、分析の上、調査報告書として取りまとめる。その際、疫学データの妥当性を確認する手順、BMRの設定手順等、疫学データにBMD法を適用する際の考え方や手順を標準化する上で重要と考えられる情報について、各資料の情報を比較できる形で整理することとする。

### (3) 調査に関する留意点

- ① (2)の作業に当たっては、その作業内容に応じて以下の要件のうち少なくとも一つを満たす者が実施することとする。なお、BMD法を用いた用量反応評価の経験を有する者が作業に携わることが望ましい。
- ア 統計学、毒性学、薬学、医学（公衆衛生学を含む）に関する専門知識を有する者（学位等を有すること）
- イ 統計学、毒性学、薬学、医学（公衆衛生学を含む）の分野における論文（英文、邦文）の検索・要約作成等の業務経験（研究等を含む）を有する者
- ② (2)の取りまとめに当たっては、その案について、事前に検討会の有識者及び事務局の確認を受けるものとする。
- ③ 検討会に参画する有識者については、事前に事務局と協議の上で決定するものとする。

### (4) 調査結果の報告会開催

- ① 本調査で得られた内容について、事務局から求めがあった場合は、調査結果の報告会を開催すること。
- ② 調査結果の報告会は、原則として事務局の会議室で開催することとし、開催日時、構成等については、事前に事務局監督職員等の了承を得ることとする。

### (5) 調査報告書並びに収集した資料のリスト及び概要（成果物）の作成

- ① 成果物を作成する際は、以下の点に留意し作成すること。
- ア 調査報告書は、得られた内容を体系的に整理、分析を行い、図表等を用いて分かりやすいものにするよう努めること。
- イ 調査報告書の冒頭に「調査の概要」として、調査内容や成果等について、要約を作成すること。
- ウ 調査報告書（製本版）は、日本工業規格A列4番（A4サイズ）で作成すること。
- エ 収集した資料のリスト及び概要の作成に伴う翻訳作業には専門用語辞典

等を用いて行い、訳語が不確かな場合は和訳の後に括弧書きで原文を記載すること。また、図表等においても必要に応じて翻訳を行うこと。

オ 成果物（CD-ROM）は、PDF形式（OCR処理済み）及び編集可能な保存形式のファイル（ワード、エクセル等）で作成すること。

カ 成果物のうち、調査報告書及び収集した資料の概要の案が出来た段階で、速やかに事務局と検討・調整を行うこと。

② 収集した資料は、Thomson Reuters 社EndNote のライブラリとして納入すること。その際、各レコードに対応する資料のフルテキストPDFを添付して納入すること。また、収集した資料を、それぞれ1部ずつ印刷の上、ファイルに綴じて納入すること。その際、supplementary materials、supplementary information等の資料に付属する文書もEndNoteの各レコードに添付し、1部ずつ印刷の上あわせて納入すること。

#### 4. 契約期間

契約締結日～令和3年3月31日

#### 5. 作業スケジュール

令和2年8月	資料の収集、整理の方法等に関する打合せ
8～9月	資料の収集、整理、第1回検討会の開催
10～12月	資料の収集、整理
令和3年1～2月	調査報告書（案）の作成、第2回検討会の開催
3月	調査報告書の作成

令和3年3月31日までに成果物を提出すること

#### 6. 成果物

(1) 調査報告書 50部

(2) 調査報告書及び収集した文献等の電子データ（CD-ROM） 2部

#### 7. 納品期限

すべての成果物を契約期間の満了日までに納品すること。

#### 8. 監督職員

内閣府食品安全委員会事務局 評価第一課 評価専門官 青木政典（人事異動の場合は後任者等による）

#### 9. 検査職員

内閣府食品安全委員会事務局 評価第一課 課長補佐 安彦行人（人事異動の場合は後任者等による）

#### 10. 連絡調整

作業の実施に当たっては事務局と連絡を密にとることとし、作業中においても、5に記載した作業スケジュールの段階ごとに、作業の進捗状況を報告すること。なお、作業の遅延、業務の実施に当たって疑義等が生じた場合には、速やかに事務局の指示に従うこと。

## 11. 技術提案の遵守

本件は一般競争入札・総合評価落札方式（調査）の手続きを経て行うものであり、本仕様書及び技術提案書に記載した内容については誠実に履行すること。

## 12. その他

- (1) 本業務により知り得た成果については、許可なく第三者に譲渡してはならない。
- (2) 本調査を実施するに当たり、調査期間中に食品に係る緊急な危害情報を入手した場合は、速やかに事務局担当官へ通報すること。
- (3) 成果物のうち、調査報告書は、内閣府食品安全委員会が運営する食品安全総合情報システムにより一般公開するが、収集した文献等（原著及びその和訳）については、公開することにより、個人及び企業の知的財産権が開示され、特定の者に不当な利益又は不利益をもたらすおそれがあるため、非公開とする。
- (4) 本契約を履行する過程で生じた納入成果物に関し、著作権法第27条及び第28条に定める権利を含むすべての著作権は、内閣府に帰属するものとする。  
ただし、受注者は、本契約履行過程で生じた納入成果物に関し、著作権を自ら使用又は第三者に使用させる場合には、内閣府と別途協議することとする。  
なお、受注者は、内閣府に対し、一切著作人格権を行使しないこととし、また、第三者をして行使させないものとする。
- (5) 納入成果物に第三者（又は受注者自ら）が権利を有する著作物（以下、「既存著作物」という。）が含まれている場合は、内閣府が特に使用を指示した場合を除き、当該著作物の使用に必要な費用負担及び使用許諾契約（等）に係る一切の手続きを行うこと。この場合、受注者は当該契約等の内容について事前に内閣府の承認を得ることとし、内閣府は、既存著作物について当該許諾条件の範囲内で使用するものとする。
- (6) 本仕様書に基づく作業に関し、第三者との間で著作権に係る権利侵害の紛争等が生じた場合は、当該紛争の原因が専ら内閣府の責めに帰する場合を除き、受注者の責任と負担において一切を処理することとする。この場合、内閣府は係る紛争等の事実を知ったときは、受注者へ通知し、必要な範囲で訴訟上の防衛を受注者に委ねる等の協力措置を講ずるものとする。
- (7) 本業務の履行に当たっては、障害を理由とする差別の解消の推進に関する法律（平成25年法律第65号）第9条第1項に基づく「内閣府本府における障害を理由とする差別の解消の推進に関する対応要領※」（平成27年11月2日内閣府訓令第39号）第3条に規定する合理的配慮について留意すること。

※URL：<http://www8.cao.go.jp/shougai/suishin/sabekai/pdf/taioyoryo.pdf>

## 情報収集にあたって参考とすべき国際評価機関等及びデータベース一覧

## 1. 国際評価機関等

- ・ 世界保健機関：World Health Organization (WHO)
- ・ コーデックス委員会：Codex Alimentarius Commission (CAC)
- ・ FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
- ・ 国際癌研究機関：International Agency for Research Cancer (IARC)
- ・ 欧州委員会：European Commission (EC)
- ・ 欧州食品安全機関：European Food Safety Authority (EFSA)
- ・ 米国食品医薬品庁：Food and Drug Administration (FDA)
- ・ 米国環境保護庁：Environmental Protection Agency (EPA)
- ・ 米国毒性物質疾病登録機関：The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
- ・ 米国疾病管理予防センター：Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- ・ 米国産業衛生専門家会議：American Conferences of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)
- ・ 英国環境・食料・農村地域省：Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA)
- ・ 仏食品環境労働衛生安全庁：Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)
- ・ 独連邦リスク評価研究所：Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
- ・ ヘルスカナダ：Health Canada
- ・ カナダ食品検査庁：Canadian Food Inspection Agency (CFIA)
- ・ オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関：Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)
- ・ その他の国際評価機関、海外評価機関等
- ・ 国立環境研究所
- ・ 一般財団法人化学物質評価研究機構
- ・ 独立行政法人製品評価技術基盤機構
- ・ 日本産業衛生学会

## 2. 検索対象のデータベース（商用データベースを含む。）

- ・ TOXLINE(TOXNET)
- ・ CA(STN International)
- ・ MEDLINE
- ・ PubMed
- ・ JST ((国研)科学技術振興機構)
- ・ 医学中央雑誌
- ・ その他国内外の主要なデータベース