

残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて (令和3年3月18日 農薬第一専門調査会決定)

最終改正：令和3年9月13日

1. 目的

本文書は、農薬の食品健康影響評価に関する事項について調査審議する専門調査会（以下「専門調査会」という。）において、残留農薬の食品健康影響評価（以下「評価」という。）での公表文献の取扱いに関する基本的考え方、手順等を明確化することにより、公表文献の使用に関する一貫性及び透明性の確保に資することを目的とする。

2. 基本的考え方

公表文献の研究結果は、毒性学的プロファイルや毒性影響のメカニズム解明等をはじめとして、評価に有益な情報となり得ることから、評価を最新の水準の科学的知見に基づき実施するためには、公表文献も適切に活用することが重要である。

他方、公表文献には、著者の研究目的に応じ、それぞれの方法で実施された研究結果が記載されることから、農薬の登録申請のためにリスク管理機関が定めたテストガイドラインに基づき GLP 基準に従って実施される安全性試験（以下「安全性試験」という。）と異なり、評価の目的との適合性（relevance）や結果の信頼性（reliability）は様々である。

このような公表文献の特性をふまえ、その使用にあたっては、研究内容について、評価の目的との適合性及び結果の信頼性に対する十分な検討を実施することが必要である。

専門調査会においては、原則として、評価要請に当たりリスク管理機関から提出された公表文献について、評価の目的との適合性及び結果の信頼性についての十分な検討に加え、安全性試験の成績や他の公表文献に記載された研究内容との整合性も踏まえて総合的に考察した結果、要請に係る評価を行う専門調査会が使用可能と判断した場合に、当該公表文献を評価に用いる。

なお、公表文献のうち、疫学研究に関するものの取扱いについては、以下の3.の共通事項に関する基準を除き、別紙のとおりとする。

3. 検討対象となる公表文献の提出

リスク管理機関は、評価要請に当たり、評価に使用されるかの検討の対象となる公表文献（以下「検討対象文献」という。）のほか、当該検討対象文献の収集に係る検索条件や各公表文献に記載された研究内容と評価の目的との適合性及び結果の信頼性等について整理したリストを提出するものとする（別添様式例1参照）。

専門調査会は、評価に当たり、追加の公表文献等が必要と判断される場合は、評価を要請したリスク管理機関に対して追加情報の提出を求める。

検討対象文献は、次の基準を満たすものとする。

[共通事項に関する基準]

査読プロセスのある学術ジャーナルに全文掲載された文献であり、かつ、日本語又は英語で作成された一次資料（原著）であること¹。

[評価の目的との適合性に関する基準]

研究内容が評価に使用可能であること。具体的には、許容一日摂取量（ADI）、急性参照用量（ARfD）等の健康影響に基づく指標値である HBGV（Health-Based Guidance Value）の検討に使用可能な「人に対する影響に関する研究」²であり、評価に使用する観点で妥当な被験物質や試験系等により実施されたものであること。

なお、投与経路に関して、残留農薬の食品を通じた摂取に係る健康影響について評価を行うことから、経口投与以外により実施されている動物を用いた試験研究は、原則として検討対象としない。

また、動物を用いた試験研究や *in vitro* 試験として行われるメカニズム試験等については、被験物質の成分組成が不明である研究は検討対象としない。

[結果の信頼性に関する基準]

被験物質、試験系（供試動物種、供試動物数等）、投与条件（投与経路、投与量、投与期間/頻度等）及び毒性影響の有無に係る情報が明記され、かつ、対照群が設定されている研究であること。当該公表文献の結果の信頼性の整理にあたっては、国際的に広く用いられている Klimisch 基準（[7.] 参照）等が参考となる。

なお、海外評価機関³が作成した評価書中に引用されている公表文献については、結果の信頼性について一定の確認が行われているものと考えられることから、原則として検討対象とする。

一般的に GLP 適合施設で実施された研究は極めて限定的と想定されることから、公表文献に記載された研究内容が GLP 基準に準拠していない場合であっても、

¹ 当該分野の科学的進展に貢献した総説（レビュー）又は成書については、特に毒性学的プロファイル等の検討にあたり有益となる場合がある。また、既存の研究に対する意見・見解をまとめた公表文献は、該当する一次資料（原著）についての評価への使用可能性の検討に当たり参考となる場合がある。以上のことから、当該資料については、一次資料（原著）の確認が可能な場合に限り、共通事項に係る基準を満たしていることとする。

² 動物の体内での代謝に関する研究、急性毒性、短期毒性、長期毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖毒性、神経毒性その他の毒性に関する研究。また、被験物質の毒性学的プロファイルや生体への作用機序（MOA：Mode of Action）、ヒトへの外挿性等に関する研究についても、評価の目的との適合性が高いと考える。

³ 原則として OECD（経済協力開発機構）加盟国の残留農薬に関するリスク評価機関及び JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）等の国際機関を指す。

上記の結果の信頼性に関する基準を満たしていれば、原則として検討対象とする。
(参照 1～4)

4. 公表文献の評価への使用可能性の検討

4. 1 公表文献における研究結果の分類

- (1) 専門調査会は、評価の目的との適合性及び結果の信頼性等から、提出された公表文献の評価への使用可能性を検討し、次のいずれかに分類する⁴。
- ① 評価において定量的に使用し、研究結果から得られた無毒性量 (NOAEL) /最小毒性量 (LOAEL) 等に基づき、ADI 又は ARfD の設定根拠となりうる文献 (以下「定量的データ」という。)
 - ② 評価において定量的には使用しないが、十分な結果の信頼性等があり、ハザードの特性評価における毒性の解釈に係る追加の証拠等として使用可能な文献⁵ (以下「定性的データ」という。)
 - ③ 評価において定量的又は定性的データとして使用しない文献⁶ (以下「評価に使用しないデータ」という。)
- (2) (1) において、定量的データとして分類するためには次の全ての基準を満たす必要がある。
- ・ 公表文献で用いられた用量が、研究内容の同等である安全性試験で用いられた最低用量よりも低いこと
 - ・ 公表文献の研究結果が、他の試験結果と比較できる単位を用いて報告されていること
 - ・ 研究の結論、エンドポイント及び用量が正確で、信頼でき、妥当であることを実証するための十分な情報が公表文献中に提供されており、研究結果が再現される可能性があることと判断できること

(参照 1、2)

- (3) (1) において、食品安全委員会事務局は、専門調査会での審議のため、原則として、リスク管理機関から提出された公表文献やそれらを整理したリスト等をもとに、文献概要のほか、評価の目的との適合性及び結果の信頼性、評価書への記載に係る論点等⁷を整理した資料を作成する。ただし、専門調査会での審議にあたり、委員、専門委員又は専門参考人から提供された公表文献については、当該整理資料に加えることを妨げない。

⁴ 遺伝毒性試験の結果については、そのものが定量的データとして ADI 又は ARfD の設定根拠にはならないことから、定性的データ又は評価に使用しないデータのいずれかに分類する。

⁵ 毒性学的プロファイルや作用機序、ヒトへの外挿性等に関する文献が該当する。

⁶ 総説 (レビュー) 又は成書については、当該文献が参照する一次資料 (原著) が確認でき評価に使用するものを除き、評価に使用しないデータに分類する。

⁷ 定量的及び定性的データになり得ると整理された公表文献については、その旨も記載する。また、定性的データについては、定量的データとして妥当でないと考えられる理由も併せて記載する。

4. 2 留意すべき事項

(1) 専門調査会は、公表文献に記載された研究内容について、テストガイドラインで定められた基準との差異を確認し、次の記載事項等に留意して、評価の目的との適合性及び結果の信頼性等から、提出された公表文献の評価への使用可能性を検討し、定量的データ、定性的データ又は評価に使用しないデータへの分類を行う⁸。

- ・ 研究目的
- ・ 被験物質に関する情報（由来、純度/含有量、異性体比、原体混在物、安定性/飼料中濃度の均一性等）
- ・ 供試動物に関する情報（種、系統、性別、試験開始時の齢及び体重、供給元、遺伝的素因、背景データ、飼育環境（ケージ当たりの動物数、温度、湿度、照明時間、飼料及びその供給元等）等）
- ・ 試験設計に関する情報（投与量/用量設定の妥当性、投与条件（投与方法/経路、投与期間/頻度、投与溶媒、陽性対照物質、試験結果に影響しうる他の化学物質へのばく露の可能性等）、対照群の設定、一群当たりの動物数、観察/測定項目、観察/測定方法等に基づく試験の再現可能性）
- ・ 試験結果に関する情報
 - 認められた影響と検体投与との関連性、用量反応性、各投与群における結果の透明性/詳細さ、全ての観察/測定項目の結果や個別別データの有無等（例えば、一般状態観察及び剖検においては、被験物質投与による死亡のほか、臨床症状等の毒性所見の有無、所見の発生頻度、発生時期、重症度等に関する情報。病理組織学的検査においては、腫瘍性/非腫瘍性病変の診断、腫瘍性病変については良性/悪性の区別、適切な対照群データ⁹の有無）
 - 統計検定（検定の有無、推定されるデータの性質（パラメトリック又はノンパラメトリック）及び用いられた検定手法の妥当性）

(2) 研究内容の試験系や投与条件等がテストガイドラインで定められた基準と同等である場合には、当該公表文献に記載された研究内容について、結果の再現性、安全性試験成績との整合性、当該研究結果の毒性学的意義も踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断する。

また、安全性試験で評価対象とされていないエンドポイントで検体投与の影響が認められている場合には、当該公表文献に記載された研究内容につい

⁸ 哺乳類を用いた *in vivo* 毒性試験に焦点を合わせているが、一般原則や考え方は、薬物動態/代謝試験、毒性メカニズム等の検討試験及び *in vitro* 試験にも適用される。例えば、*in vitro* 試験においては、被験物質、試験系/試験方法、試験設計のほか、培養細胞/組織に関する情報、pH、代謝活性化の有無等について留意する。

⁹ EPA ガイダンス（参照 1）では、対照群の死亡率が 10%を超える場合には、当該試験は許容されないと記載されている。また、対照群の成育指標（体重増加量等を含む）が一般的に報告されている値と異なっている場合は、試験条件又は試験実施状況に問題があり、検体投与の影響の有無が不明確となることから、許容されないとされている。

て、結果の再現性、異なる研究者が公表した複数の科学的知見の集積の有無、安全性試験成績や専門調査会が使用可能と判断したその他の公表文献の研究結果から得られた毒性情報との整合性、当該研究結果の毒性学的意義も踏まえて、評価への使用可能性を総合的に判断する。

(3) 公表文献における研究結果が評価に使用しないデータに分類される要因として、例えば次に掲げる事由が考えられる。

- ・ 被験物質に関する情報の欠如
- ・ 対照群の欠如
- ・ データの不備/欠如
- ・ 供試動物数が不適當
- ・ 試験環境の制御不備
- ・ 投与量の設定が不適當
- ・ 評価項目が不適當
- ・ 臨床検査結果の欠如
- ・ 剖検/病理組織学的検査結果の欠如
- ・ 適切な統計解析の欠如
- ・ 研究結果の報告に関する不備
- ・ 総説(レビュー)又は成書については、当該文献が参照する一次資料(原著)の確認が不可能

(参照 1~5)

5. 公表文献の評価への使用

専門調査会は、定量的又は定性的データと判断した公表文献を評価に使用することとし、必要に応じて、研究結果を評価書に記載する。

研究結果は、原則として、安全性試験成績と区別して評価書に記載する。なお、研究対象とされた試験分野や得られた知見ごとに、複数の情報をまとめて記載できることとする。

6. 取扱いの見直し

公表文献の取扱いに係る国際的な動向、国内外の科学的知見等を踏まえ、必要に応じて本取扱いを見直す。

7. 参考¹⁰

公表文献の収集・整理にあたり、海外評価機関等ではシステムティックレビュープロセスの利用及び Klimisch 基準を用いた研究結果の信頼性検討が行われている。

(1) 公表文献の収集・整理について

¹⁰ 主に「3. 検討対象となる公表文献の提出」における活用が考えられる。

EUでは、EFSA（欧州食品安全機関）が公表するガイダンスに基づき、農薬の有効成分の承認申請における公表文献の提出にあたっては、選択バイアス及び出版バイアス¹¹を減らすための「システマティックレビュー」プロセスに基づく広範な文献検索及び得られた情報の整理等が求められている。また、公表文献の検索及び整理においては、検索プロセス（検索に用いられたジャーナルデータベース¹²、検索用語及びその組合せ等）及び検索日の記録、検討された文献のリスト化¹³による情報提供が必要とされる。

米国においても、米国科学アカデミー研究評議会（NRC）は化学物質のリスク評価におけるシステマティックレビュープロセスの導入を推奨しており、EPA（米国環境保護庁）の最近の評価においては、同プロセスに基づく公表文献の評価が行われ始めている。

（参照 2、10～12）

（2）研究結果の信頼性検討について

化学物質のリスク評価における毒性データの信頼性検討にあたっては、Klimisch 基準が国際的に広く用いられている。当該基準では、研究内容等に基づき、結果の信頼性が4段階（「1＝信頼性あり（制限なし）」、「2＝信頼性あり（制限付き）」、「3＝信頼性なし」及び「4＝評価不能」）に分類される。各段階の判断基準については、下表のとおり。

また、Klimisch 基準に基づく毒性データの信頼性評価ツールとして、ToxRTool（Toxicological data Reliability assessment Tool）が ECVAM（European Centre for the Validation of Alternative Methods、欧州代替法バリデーションセンター）により開発され、利用されている。

¹¹ 選択バイアスとは代表的な一次資料（原著）のみ選択されること、出版バイアスとは特定の結果の一次資料（原著）のみ選択されることを指す。

¹² 例えば、「PubMed」、「Web of Science」等を指す。

¹³ タイトル、著者等のほか、信頼性評価に対する検討結果が示されることが望ましいとされている。

< Klimisch 基準における分類及び判断基準 >

分類	信頼性	判断基準
1	信頼性あり (制限なし)	次のいずれかの試験/データに該当する場合。 ・有効性が確認された方法又は国際的に認められたテストガイドラインに基づいて実施されている (GLP 適合が望ましい)。 ・試験項目 (評価パラメーター) が特定 (国レベル) のテストガイドラインに基づいている。 ・全ての試験項目がテストガイドラインに示された方法と関連性が強い/同等により報告されている。
2	信頼性あり (制限あり)	次のいずれかの試験/データに該当する場合 (たいていは非 GLP 試験)。 ・試験項目は特定の試験ガイドラインに完全には準拠していないが、内容が受け入れ可能である。 ・試験方法がテストガイドラインから逸脱しているものの、詳細な報告に基づき科学的に受け入れ可能な結果が示されている。
3	信頼性なし	試験系、被験物質又はばく露経路の妥当性、記載情報の不十分さ等の観点から、エキスパートジャッジのためには許容できないと考えられる試験/データ
4	評価不能	試験の詳細が不明であり、要約のみの記載又は二次情報 (書籍、総論等) として記載された試験/データ

- ・ Klimisch et al. (1997) より。
- ・ 当該基準は、OECD での HPV (高生産量物質) 点検プログラム、ECHA (欧州化学機関) による REACH に基づく化学物質管理のほか、日本国内では「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(化審法) における一般化学物質及び新規化学物質を対象にしたスクリーニング評価 (一般毒性、生殖発生毒性及び変異原性) での試験データの信頼性評価等に用いられている。

(参照 6~9)

<参照資料>

1. EPA① : Guidance for Considering and Using Open Literature Toxicity Studies to Support Human Health Risk Assessment, Office of Pesticide Programs U.S. Environmental Protection Agency (2012)
2. EFSA ① : Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009, EFSA Journal 2011;9(2):2092
3. Health Canada : Information Note, Determining Study Acceptability for use in Pesticide Risk Assessments (2019)
4. Johanna Kaltenhäuser et al., Relevance and Reliability of Experimental Data in Human Health Risk Assessment of Pesticides, Regulatory Toxicology and Pharmacology 88 (2017) 227-237
5. OECD : Summary of Considerations in the Report from the OECD Expert Groups on Short Term and Long Term Toxicology
6. H.J.Klimisch, M.Andreae and U.Tillman, A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data, Regulatory Toxicology and Pharmacology 25, (1997) 1-5
7. 化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について【改訂第2版】、令和元年9月11日
8. ECHA : Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.4: Evaluation of available information (2011)
9. Klaus Schneider et al., “ToxRTool”, A New Tool to Assess the Reliability of Toxicological Data, Toxicology Letters 189 (2009) 138–144
10. EFSA② : Guidance of EFSA, Application of Systematic Review Methodology to Food and Feed Safety Assessments to Support Decision Making, EFSA Guidance for those carrying out systematic reviews, EFSA Journal 2010; 8(6):1637
11. EFSA③ : External Scientific Report, Case studies for the application of the Guidance of EFSA on Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No 1107/2009, using substances for which dossiers are submitted under Regulation (EU) No 1141/2010, AGES-Austrian Agency for Health & Food Safety, Institute for Plant Protection Products, EFSA supporting publication 2013:EN-511
12. EPA② : Glyphosate—Systematic Review of Open Literature (2017)

疫学研究結果の取扱いについて

1. はじめに

疫学研究は、人間集団への化学物質ばく露によって生じる可能性のある健康影響についての有用な情報を提供し得るものであることから、その結果は、動物試験等により得られる毒性学的情報に加え、評価において重要な役割を果たす可能性が期待される。

一方、残留農薬のリスク評価に関し、疫学研究結果の取扱いは依然として議論が進められている段階¹⁴にある。

このことから、専門調査会においては、公表文献のうち疫学研究結果については、当分の間、以下のとおり取り扱うこととし、引き続き、国内外の科学的知見等を収集し、国際的な動向を踏まえつつ、必要に応じて取扱いを見直すこととする。

2. 基本的考え方

(1) 検討対象となる疫学研究結果の提出

リスク管理機関は、評価の要請に当たり、コホート研究等のうち質の高い疫学研究¹⁵（以下「質の高い研究」という。）において、健康影響への懸念の可能性に係る情報の有無について確認する。

- ▶ 質の高い研究において健康影響への懸念の可能性に係る情報がない場合は、その旨と確認方法（ネガティブデータを含む）を提出する。
- ▶ 質の高い研究において健康影響への懸念の可能性に係る情報がある場合は、当該情報（農薬と健康関連の事象（疾病等）の組み合わせ）に係る公表文献を広範に検索して収集し、検討対象となる公表文献のほか、その検索条件や各疫学研究の概要等について整理したリストを提出するものとする（別添様式例 2-1 及び 2-2 参照）。

(参照 1～4)

(2) 疫学研究結果の評価への使用

専門調査会は、提出された研究結果について、その質（偶然性、バイアス、交絡を制御するための研究デザインや統計解析方法）等に留意するとともに、例えば次の点に配慮して、残留農薬に関する食品健康影響評価の目的に照らし評価への使用可能性を総合的に判断する。

¹⁴ 海外評価機関において、農薬ばく露と健康影響との関連の研究について、有効成分の多さ、ばく露測定の欠如や難しさ等に起因する困難さが報告されている。（参照 1、3、5、6）

¹⁵ 十分なサンプルサイズでばく露及び健康関連の事象（疾病等）の関連が記述されており、バイアスや交絡が制御されるように設計され、妥当な統計解析が行われた研究が質の高いものと考えられる。それぞれのバイアス又は交絡の制御及び統計解析の方法について、十分な記述がなされていることが重要である。

- ・ 比較対照の群の設定の適切さ
- ・ 関連の指標の算定の適切さ
- ・ ばく露情報（農薬使用情報）の適切さ
- ・ 健康関連の事象（疾病等）の情報の適切さ

同一の集団を対象とした研究結果については、最も規模が大きく最も完全に近い解析が行われているものを使用することを原則とする。また、定量的なばく露情報の有無に留意する。

なお、評価目的に照らし、次に挙げるものは使用しない。

- ・ 評価対象物質の適切なばく露情報（例：有効成分のばく露情報）がない研究結果
- ・ 健康関連の事象（疾病等）の有無が示されていない研究結果

専門調査会は、健康関連の事象（疾病等）ごとに、評価に使用するものと判断された全ての疫学研究結果について、安全性試験成績との整合性、毒性発現に関する作用機序等も踏まえて、残留農薬の食品を通じた摂取に係る健康影響について評価を行う。

評価に使用した疫学研究結果を評価書に記載する場合は、原則として安全性試験成績と区別し、健康関連の事象（疾病等）ごとに複数の情報をまとめて記載できることとする。

（参照 1、3、5、6）

<参照資料>

1. EPA①: Office of Pesticide Programs' Framework for Incorporating Human Epidemiologic & Incident Data in Risk Assessments for Pesticides, Office of Pesticide Programs U.S. Environmental Protection Agency (2016)
2. EPA②: US EPA's Approach to Pesticide Epidemiology: Similarities and Differences with the EFSA Proposal, David J. Miller, EPA [Scientific conference on the use of epidemiological findings in regulatory pesticide risk assessment(2017年11月21日、Parma, Italy)]
3. EFSA①: Scientific Opinion of the PPR Panel on the follow-up of the findings of the External Scientific Report 'Literature review of epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects, EFSA Journal 2017;15(10):5007
4. IARC: Preamble to the IARC Monographs (2019)
5. EFSA②: EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT, Literature review on epidemiological studies linking exposure to pesticides and health effects, EFSA supporting publication 2013:EN-497
6. JMPR : Pesticide residues in food-2016 evaluations, Part II -Toxicological (2016)

(別添様式例1) 検討対象となる公表文献(疫学研究に関するもの以外)の一覧

No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	研究分野	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	<i>in vivo</i> (動物種)/ <i>in vitro</i>	用量 (mg/kg体重又はmg/kg体重/日)	NOAEL/NOEL	LOAEL/LOEL	Klimischコード	評価の目的との適合性に関する情報	備考
(例)	Genotoxicity Expert Panel review: weight of evidence evaluation of the genotoxicity of XXX.	XXX (2016), Vol. xx, p. xx-xx	2016	XX et al.	xx Research Center	https://doi.org/DOIコード	遺伝/発がん性	総説	—	—	—	—	—	—	—	—	●●における評価結果に対する反証
(例)	Exposure to a XXX has effects on adult rat.	YYY (2018), Vol. yy, p. yy-yy	2018	YY et al.	xx University	PMID:xxxxxxx	生殖発生	原著	○ (JMPR, XX年)	○	ラット	2.5, 25	2.5	25	3	・1群のn数が少ない(n=10) ・用量設定が2用量	—
(例)	13 week study on XXX in SD rats.	ZZZ (2016), Vol. zz, p. zz-zz	2016	ZZ	yy University	—	一般毒性/代謝	原著	—	○	ラット	2.5	2.5	—	2	・用量設定が1用量 ・OECDテストガイドラインに準拠	検体投与の影響は認められなかった。
1																	
2																	
3																	
4																	

【記載上の留意点】

- ・「文献名」及び「ジャーナル名等」については、省略せずに正確に記載する。
- ・「公表年」は、原則、早期公開も含め、初めて公表された年を記載する。
- ・「著者名」について著者が複数の場合は「XX et al.」と省略して記載し、「著者の所属機関」については筆頭著者の所属機関を記載する。
- ・「書誌情報」については、DOI(Digital Object Identifier、デジタルオブジェクト識別子)やPubMed ID(PMID)等、電子ジャーナルへのリンク(webアドレス)や当該文献を特定できる情報を記載する。(可能な限り、ハイパーリンクを付すことが望ましい。)
- ・「研究分野」は、一般毒性、発がん性、生殖発生、遺伝、代謝等、一般的な記載とする。なお、特定の分野の記載が困難である場合は、適宜研究内容に沿って記載するものとする。
- ・既存の研究に対する意見・見解をまとめた公表文献については、「備考」に、対象とされている一次情報(原著)とともにその旨を記載する。

・「評価の目的との適合性に関する情報」については、評価の目的との適合性の観点で、研究内容が食品健康影響評価に使用可能であり、許容一日摂取量(ADI)、急性参照用量(ARF)等の健康影響に基づく指標値であるHBGV(Health-Based Guidance Value)の検討に使用可能な「人に対する影響に関する研究」であり、食品健康影響評価に使用する観点で妥当な被験物質や試験系等により実施されたものであるかについての情報を明示する。

例えば、以下に関し疑義があればその旨を記載する。

- － 選択した動物種、
- － 一群あたりの動物数、
- － 用量設定及び用量数(濃度/投与レベルの数とその範囲及び広がり)、
- － 関連する全てのエンドポイントが含まれているか、
- － 被験物質の重要な物理化学的特性の考慮、
- － バイアスを回避するための動物又は他の手段のランダム化、
- － 統計評価の欠知(結果を判断するために必要な場合)。

試験方法によっては、研究実施の特定の側面が特に重要になる場合がある。例えば、*in vivo* 遺伝毒性試験で、物質が標的組織に到達する可能性が低い場合、その被験物質にとって当該アッセイは不適切であると見なされる。

(別添様式例2) 検討対象となる公表文献(疫学研究に関するもの)の一覧

1. 文献情報

No.	文献名	ジャーナル名等	公表年	著者名	著者の所属機関	書誌情報	原著/総説	海外評価書での引用の有無	ドシエでの引用の有無	備考
(例1)	Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for XXX among men	XXX (2016), Vol. xx, p. xx-xx	2016	AA et al.	xx Research Center	https://doi.org/(DOIコード)	原著	—	—	
(例2)	Cancer Incidence among XXX-Exposed Pesticide Applicators in the XX Study	YYY (2018), Vol. yy, p. yy-yy	2018	BB et al.	xx University	PMID : xxxxxxxx	原著	○ (JMPR, XX年)	○	
(例3)	Determination of XXX Levels in Breast Milk Samples from Germany by LC-MS/MS	ZZZ (2016), Vol. zz, p. zz-zz	2016	CC et al.	yy University	—	原著	—	○	
1										
2										
3										
4										

【記載上の留意点】

- ・「文献名」及び「ジャーナル名等」については、省略せずに正確に記載する。
- ・「公表年」は、原則、早期公開も含め、初めて公表された年を記載する。
- ・「著者名」について著者が複数の場合は「XX et al.」と省略して記載し、「著者の所属機関」については筆頭著者の所属機関を記載する。
- ・「書誌情報」については、DOI(Digital Object Identifier、デジタルオブジェクト識別子)やPubMed ID (PMID)等、電子ジャーナルへのリンク(webアドレス)や当該文献を特定できる情報を記載する。(可能な限り、ハイパーリンクを付すことが望ましい。)
- ・既存の研究に対する意見・見解をまとめた公表文献については、「備考」に、対象とされている一次情報(原著)とともにその旨を記載する。

(別添様式例2)

2. 研究結果詳細

No.	著者名	研究デザイン								健康関連の事象の情報								備考(他の文献との関連等)	
		国名 (地域名、研究名)	試験設計	調査時期	対象者、年齢	アウトカムの定義	アウトカムの確認方法	ばく露指標の定義	ばく露の確認方法	試験全体のN数 (症例/対照)	アウトカムのN数 (症例)	分析カテゴリー	ばく露に係るN数 (症例/対照)	相対リスク/オッズ比等	95%信頼区間	p値	交絡因子の考慮		
(例1-1)	AA et al.(2016)	米国 XXX Study	前向きコホート研究	1993~1997年	農業作業従事者 (55,000人)及び配偶者 (32,000人)	XX種	州のがん登録情報	使用実績の有無	質問票	56,000	92	never/ever	41,035	1.1	0.7-1.9		年齢、人口統計、生活習慣、他の農業使用		
(例1-2)	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	使用年数及び年間使用日数	〃	〃	〃	[累積ばく露日数(使用年数×年間使用日数)] 1-20.0 21-56 57-2478 never/ever	29 15 17	1.0 0.7 0.9	ref. 0.4-1.4 0.5-1.6	0.73			
(例2)	BB et al.(2018)	米国 YY case-control studies	症例対照研究	1979~1986年	白人男性 (21~30歳以上)	XX種	州のがん登録情報	使用実績の有無	被験者又は親族へのインタビュー	2,583(650/1,933)	—	logistic regression model (hierarchical regression model)	36/61	2.1 (1.6)	1.1-4.0 (0.9-2.8)		年齢、地域、他の農業使用	DD et al.(2004)と調査集団は重複	
(例3-1)	CC et al.(2016)	ドイツ	バイオモニタリング調査	2014.5~2015.3	29±5歳、産後67±17日	—	—	ヒト母乳及び尿中の● ●及び▲▲濃度	LC-MS/MS分析	41	—	—	母乳:41	●●:<LOD(1.0 µg/L) ▲▲:<LOD(1.0 µg/L)	—			▲▲:●●の代謝物	
(例3-2)	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃	尿:40	●●:0.28±0.38 mg/L ▲▲:0.30±0.33 mg/L	—			〃	
1																			
2																			
3																			
4																			

【記載上の留意点】

- ・「No.」は、別添様式例2-1(文献情報)に記載した「No.」と合わせる。
- ・1つの文献で複数の分析カテゴリーが設定されている場合は行を分けて情報を整理すること。また、その場合、「No.」には枝番を付すこと。
- ・「試験設計」、「アウトカムの定義」及び「ばく露指標の定義」について、内容が同じものを指す場合には、様式内で記載を統一すること。
- ・「試験設計」の記載例:「前向きコホート研究」、「後ろ向きコホート研究」、「症例対照研究」、「地域相関研究(エコソカルスタディ)」、「介入研究」、「バイオモニタリング調査」等
- ・「試験全体のN数(症例及び対照)」について、コホート研究(前向き及び後ろ向き)又は横断研究の場合は試験全体のN数を、症例対照研究の場合は試験全体のN数(症例/対照)をそれぞれ記載すること。
- ・バイオモニタリング調査の場合は、調査対象項目を「ばく露指標の定義」に、当該項目の分析方法を「ばく露の確認方法」に記載すること。
- ・研究結果について、他の疫学研究結果に係る文献と重複又は包含する場合には、関係する文献について「備考」欄に記載すること。