疫学研究で得られた用量反応データへの BMD 法の適用に関する調査 報告書

令和3年(2021年)

エム・アール・アイリサーチアソシエイツ株式会社

目次

2		
3	1. 調査の概要	1
4	2. 検討会の設置・運営	2
5	2.1 検討会の構成	2
6	2.2 検討会の運営	2
7	3. 疫学研究から得られた用量反応データ(疫学データ)への BMD 法の適用に関する資料の収	集、
8	整理	3
9	3.1 文献データベースの検索により得られた文献	4
10	3.2 海外評価機関等が作成した評価書等	20
11	3.3 海外評価機関等が作成した評価書等の引用文献	23
12	3.4 資料リストの作成	23
13	4. 重要資料の選定と概要の作成	31
14	4.1 重要資料の選定の考え方、手順	31
15	4.1.1 ①及び③の考え方に基づく選定	31
16	4.1.2 ②及び③の考え方に基づく選定	31
17	4.2 重要資料の概要作成	53
18	4.2.1 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方等を整理した資料の整理項目	53
19	4.2.2 疫学データに BMD 法を適用した資料の整理項目	54
20	5. 疫学データに BMD 法を適用する際の手順等に関する情報整理	56
21	5.1 BMD 法を適用する疫学データの選定について	56
22	5.1.1 収集した多数の疫学研究(原著)から、化学物質のリスク評価(特に毒性評価等) (C
23	用いる研究を選定する/した手順や考え方(規準・根拠)	56
24	5.1.1.1 疫学研究で得られたデータを化学物質のリスク評価に用いる場合の評価・選定 $ heta$)手
25	順や考え方	56
26	5.1.1.1.1 EPA	56
27	5.1.1.1.2 NTP	57
28	5.1.1.1.3 EFSA	58
29	5.1.1.2 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方等を整理した資料のうち収集した類	空学
30	研究から評価に用いる研究を選定した手順や基準等(作成者別、関連する記載があった	ŧ
31	の)	60
32	5.1.1.2.1 WHO	
33	5.1.1.2.2 EPA	61
34	5.1.1.3 疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料のうち収集した疫学研	究か
35	ら評価に用いる研究を選定した手順や基準等(作成者別、関連する記載があったもの)	
36	5.1.1.3.1 JECFA	

1	5.1.1.3.2 EPA63
2	5.1.1.3.3 ATSDR63
3	5.1.1.3.4 FDA64
4	5.1.1.3.5 EFSA64
5	5.1.2 疫学データから、BMD 法を適用する疫学データを選定する/した手順や考え方(規準・根
6	拠)66
7	5.1.2.1 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方等を整理した資料のうち疫学データか
8	ら、BMD 法を適用するデータを選定する手順等(作成者別、関連する記載があったもの) 66
9	5.1.2.1.1 WHO66
10	5.1.2.1.2 EPA67
11	5.1.2.1.3 EFSA68
12	5.1.2.1.4 查読文献68
13	5.1.2.2 疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料のうち収集した疫学データか
14	ら、BMD 法を適用する疫学データを選定した手順等(作成者別、関連する記載があったも
15	の)69
16	5.1.2.2.1 JECFA69
17	5.1.2.2.2 EPA70
18	5.1.2.2.3 ATSDR70
19	5.1.2.2.4 EFSA70
20	5.1.3 BMD 法が適用されたエンドポイントについて72
21	5.2 BMR の設定について73
22	5.2.1 BMR の設定の考え方について73
23	5.2.1.1 WHO
24	5.2.1.2 EPA
25	5.2.1.3 EFSA
26	5.2.1.4 查読文献等75
27	5.2.2 二値データを対象とした際の BMR の設定に係る情報の整理76
28	5.2.3 連続値データを対象とした際の BMR の設定に係る情報の整理83
29	5.2.3.1 連続値データ(個人)について83
30	5.2.3.2 連続値データ(サマリー)について88
31	5.2.3.3 ハイブリッド法を適用した事例93

別添 1: 資料のリスト

34 別添2:重要資料の概要

1 1. 調査の概要

- 2 本調査は、海外のリスク評価機関等が、疫学研究で得られたデータ(以下「疫学データ」)に BMD
- 3 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
- 4 資料等、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 BMD 法のさらな
- 5 る活用を図る上での基礎情報を得ることを目的としている。
- 6 本調査では、有識者からなる検討会を設置し、資料の検索手順や重要資料の選定方法、重要資
- 7 料について作成する概要のフォーマット等を検討し、その結果に基づき各種の作業を実施した。
- 8 疫学データへの BMD 法の適用に関する資料として、①文献データベースの検索により得られた文献、
- 9 ②海外評価機関等が作成した評価書等、③評価書等の引用文献を調査対象とし、情報源となるデー
- 10 タベース等から該当する資料を収集するとともに、そのリストを作成した。なお、①文献データベースの検索
- 11 により得られた文献については、サマリー情報を基に一次スクリーニングを行い調査対象以外の文献を除
- 12 外した上で、原著を収集した後、本調査の対象となる資料の選定、リストの作成を行った。
- 13 収集した各資料について、BMD法を適用する疫学データの情報及び取扱い、BMD等の算出手順、
- 14 BMDL の算出及び POD の決定等のカテゴリ別の情報を整理するとともに、疫学データに BMD 法を適
- 15 用し BMD 等を算出した資料については、事前に定めた条件に基づいて優先度整理を行った。
- 16 カテゴリ別の情報及び優先度を整理した結果等を基に、疫学データに BMD 法を適用する際の手順
- 17 等の標準化に当たって重要と考えられる資料(重要資料)を選定するとともに、選定した重要資料につ
- 18 いて概要を作成した。さらに、それらの内容も踏まえて、疫学データに BMD 法を適用する際の手順等に
- 19 関する情報を整理した上で、報告書をとりまとめた。

2. 検討会の設置・運営

- 2 本調査では、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、
- 3 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
- 4 法(特に BMD 法)等に関する有識者 5 名から構成される検討会を設置し、検討会での検討結果に
- 5 基づき各種の作業及び成果物のとりまとめを進めた。

6 7

1

2.1 検討会の構成

本検討会の有識者は、表 1 に示すとおりである。

8 9 10

表 1 検討会の委員(五十音順、敬称略)

	KUZOZA (II I II/K) WNI-II/	
氏名	所属	
川村 孝	京都大学名誉教授・非常勤研究員	
澤田 典絵	国立がん研究センター 社会と健康研究センター	
	コホート研究部 住民コホート研究室 室長	
祖父江 友孝	大阪大学大学院 医学系研究科 環境医学 教授	
西浦 博	京都大学大学院 医学研究科 教授	
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター	
	安全性予測評価部 部長	

11 12

13 **2.2 検討会の運営**

検討会の開催日時と主な議題については、表 2 に示すとおりである。

141516

表 2 検討会の開催日時と主な議題

開催日時	主な議題		
第1回検討会	・調査全体スキームについて		
	・ 資料の検索手順について		
(2020年10月12日)	・ 重要資料の選定条件について		
第2回検討会	・ 重要資料の選定結果について		
(2021年1月20日)	・ 重要資料について作成する概要のフォーマットについて		
(2021年1月20日)	・調査報告書骨子案について		
第3回検討会	- 国本却生事安について		
(2021年3月22日)	・ 調査報告書案について		

17

1 3. 疫学研究から得られた用量反応データ(疫学データ)への BMD 法の適用に関す

2 る資料の収集、整理

- 本調査では、以下に該当する資料を収集した。
 - ▶ 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等を算出している資料
 - ➤ 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資料

7 8 9

10

3

4 5

6

上記に該当する資料を収集するため、本調査では、文献データベースの検索により得られた文献、海外及び国際的なリスク評価機関(海外評価機関等)が作成した文書、海外評価機関等が作成した

- 11 評価書等の引用文献を収集対象とした。資料検索、収集、スクリーニングから重要資料の選定に至る
- 12 作業の流れは、図 1 に示すとおりである。

13

(1) 文献データベースの検索により 得られた文献

検索式の検討

キーワード、キーワードの組合せ、検索式を 検討

文献検索

•書誌情報とサマリーを整理

スクリーニング

・サマリー情報を基に調査対象外の文献を 除外

全文入手と確認

•スクリーニング後の文献の全文を入手、内容を基に調査対象外の文献を除外

(2) 海外評価機関等が作成した評価書等

• 国際機関や海外のリスク評価機関等が2000年以降に発行した評価書等のうち、疫学データへのBMD 法の適用に関する文書をリストアップ

(3)海外評価機関等が作成 した評価書等の引用文献

 本調査で特に情報すべきとされている手順等(BMR設定や用量反応 モデリング手順等)の部分で引用 されている文献をリストアップ

(4) 資料リストの作成

• (1)及び(3)で得られた資料をリスト化

カテゴリ別情報・優先度整理・重要資料の選定

- (1)~(3)で得られた資料について、あらかじめ設定したカテゴリ毎に情報を整理
- 「重要資料」としてその概要を作成する資料50件程度を選定

14

図 1 資料の検索、収集、スクリーニングから重要資料の選定に至る作業の流れ

3.1 文献データベースの検索により得られた文献

2 MEDLINE による全文検索の結果、表 3 に示すとおり、合計 1,379 件を抽出した。各文献のサマリ

-情報を基に、食品安全委員会事務局において、本調査の対象となる文献に該当しないことが明白な

4 ものを除外し、342件を抽出した。

この 342 件について全文を入手し、その内容を確認した結果、最終的に本調査の対象となる文献と

6 して、表 4に示す 162 件をリストアップした。

7 8

1

3

5

表 3 検索結果

No.	検索式	全文検索結果 (年数制限なし)
1	"benchmark dose" OR "benchmark concentration" OR "benchmark doses" OR "benchmark concentrations" OR" bench mark dose" Filters: Humans,	532
2	"benchmark analysis" OR "benchmark dose analysis" OR "benchmark calculation" OR "benchmark calculations" OR "benchmark dose calculation" OR "benchmark dose calculations" OR "benchmark dose approach" OR "BMD analysis" OR "BMD calculation" OR "BMD calculations" OR "BMD approach "Filters: Humans,	234
	BMDL Filters: Humans	140
3	(BMDL OR BMCL) AND (benchmark or "bench mark") Filters: Humans	130
4	"benchmark response" Filters: Humans	45
5	(BMDL OR BMCL) AND (exposure OR exposed OR intake OR consum*)	523
6	"toxicological risk assessment" Filters: Humans	135
7	"risk assessment" AND "Margin of exposure" Filters: Humans	218
サマ!	リー情報を確認した文献数(上記1から7の重複除外後)	1,379
サマ!	リー情報の確認結果をもとに全文入手した文献数	342
全文0	D確認結果をもとに本調査の対象とした文献数	162

9

表 4 全文の確認結果をもとに本調査の対象とした文献一覧

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
1	Jensen, Signe M	2019	A Review of Recent Advances in Benchmark	Risk analysis: an official publication of
	et al.		Dose Methodology	the Society for Risk Analysis. 2019;
				39(10): 2295-2315
2	Noble, Robert B	2009	Model-averaged benchmark concentration estimates for continuous	Risk analysis: an official publication of
	et al.		response data arising from epidemiological studies	the Society for Risk Analysis. 2009;
				29(4): 558-64
3	Kullar, Savroop	2019	A benchmark concentration analysis for manganese in drinking water and	Environment international. 2019; 130:
	S et al.		IQ deficits in children	104889
4	Murata,	2002	Benchmark Dose Calculations for Methylmercury-Associated Delays on	Risk analysis: an official publication of
	Katsuyuki et al.		Evoked Potential Latencies in Two Cohorts of Children	the Society for Risk Analysis. 2002;
				22(3): 465-74
5	van	2006	Benchmark concentrations for methyl mercury obtained from the 9-year	Neurotoxicology. 2006; 27(5): 702-9
	Wijngaarden,		follow-up of the Seychelles Child Development Study	
	Edwin et al.			
6	Kobayashi,	2008	Estimation of benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium,	Toxicology letters. 2008; 179(2): 108-12
	Etsuko et al.		based on excretion of β2-microglobulin in cadmium-polluted and non-	
			polluted regions in Japan	
7	Suwazono,	2006	Benchmark dose of working hours in relation to subjective fatigue	Annals of epidemiology. 2006; 16(9):
	Yasushi et al.		symptoms in Japanese male workers	726-32
8	Budtz-	2000	Benchmark dose calculations of methylmercury-associated	Toxicology letters. 2000; 112-113: 193-9
	Jorgensen, E et		neurobehavioural deficits	
	al.			
9	Crump, K S et	2000	Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychelles	Environmental health perspectives. 2000;
	al.		Child Development Study.	108(3): 257-63
10	Nogawa,	2015	Benchmark dose of cadmium concentration in rice for renal effects in a	Journal of applied toxicology. 2015;
	Kazuhiro et al.		cadmium-polluted area in Japan	35(1): 24-8

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
11	Budtz- Jørgensen, Esben et al.	2004	Effects of Exposure Imprecision on Estimation of the Benchmark Dose	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2004; 24(6): 1689-96
12	Suwazono, Yasushi et al.	2011	Application of hybrid approach for estimating the benchmark dose of urinary cadmium for adverse renal effects in the general population of Japan	Journal of applied toxicology. 2011; 31(1): 89-93
13	Rabovsky, J et al.	2001	A health risk benchmark for the neurologic effects of styrene: comparison with NOAEL/LOAEL approach	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2001; 21(1): 117-26
14	Hong, Feng et al.	2004	Calculation of the combined renal dysfunction risk in patients co-exposed to arsenicum and cadmium by using benchmark dose method	Zhonghua yu fang yi xue za zhi. 2004; 38(6): 374-8
15	Grandjean, Philippe et al.	2013	Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children	Environmental health. 2013; 12(1): 35
16	Suwazono, Yasushi et al.	2006	Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans	Environmental health perspectives. 2006; 114(7): 1072-6
17	Zhang, Guang- hui et al.	2016	Benchmark Doses Based on Abnormality of WBC or Micronucleus Frequency in Benzene-Exposed Chinese Workers	Journal of occupational and environmental medicine. 2016; 58(2): e39-44
18	Shimizu, Akane et al.	2006	Estimation of benchmark doses for urinary cadmium based on beta2-microglobulin excretion in cadmium-polluted regions of the Kakehashi River basin, Japan	International journal of environmental health research. 2006; 16(5): 329-37
19	Nishijo, Muneko et al.	2014	Risk assessment for Thai population: benchmark dose of urinary and blood cadmium levels for renal effects by hybrid approach of inhabitants living in polluted and non-polluted areas in Thailand	BMC public health. 2014; 14: 702
20	Suwazono, Yasushi et al.	2011	Application of the hybrid approach to the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal effects in cadmium polluted and non-polluted areas in Japan	Environmental research. 2011; 111(2): 312-4

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
21	Kubo, Keiko et	2017	Estimation of Benchmark Dose of Lifetime Cadmium Intake for Adverse	Risk analysis: an official publication of
	al.		Renal Effects Using Hybrid Approach in Inhabitants of an Environmentally	the Society for Risk Analysis. 2017;
			Exposed River Basin in Japan	37(1): 20-26
22	Yan, Jiuming et	2019	Benchmark dose estimation of urinary and blood cadmium as biomarkers of	Journal of applied toxicology. 2019;
	al.		renal dysfunction among 40-75-year-old non-smoking women in rural	39(10): 1433-1443
			areas of southwest China	
23	Aylward, Lesa L	2008	A margin-of-exposure approach to assessment of noncancer risks of dioxins	Environmental health perspectives. 2008;
	et al.		based on human exposure and response data	116(10): 1344-51
24	Clewell, Harvey	2003	Determination of an occupational exposure guideline for manganese using	Risk analysis: an official publication of
	J et al.		the benchmark method	the Society for Risk Analysis. 2003;
				23(5): 1031-46
25	Crump, Kenny S	2005	Benchmark calculations for perchlorate from three human cohorts	Environmental health perspectives. 2005;
	et al.			113(8): 1001-8
26	Frangos, John	2016	Derivation of an occupational exposure limit for an inhalation analgesic	Regulatory toxicology and pharmacology.
	et al.		methoxyflurane (Penthrox(®))	2016; 80: 210-25
27	Budtz-	2001	Benchmark dose calculation from epidemiological data	Biometrics. 2001; 57(3): 698-706
	Jørgensen, E et			
	al.			
28	Zou, Kaili et al.	2020	Benchmark dose estimation for coke oven emissions based on oxidative	Ecotoxicology and environmental safety.
			damage in Chinese exposed workers	2020; 202: 110889
29	Sun, Yi et al.	2008	Estimation of benchmark dose for bone damage and renal dysfunction in a	The Annals of occupational hygiene.
			Chinese male population occupationally exposed to lead	2008; 52(6): 527-33
30	Lv, Yingjian et	2017	Cadmium Exposure and Osteoporosis: A Population-Based Study and	Journal of bone and mineral research :
	al.		Benchmark Dose Estimation in Southern China	the official journal of the American
				Society for Bone and Mineral Research.
				2017; 32(10): 1990-2000

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
31	Sakuragi,	2012	Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of	International archives of occupational and
	Sonoko et al.		benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no	environmental health. 2012; 85(8): 941-
			anthropogenic exposure to cadmium	50
32	Lin, Tian et al.	2007	Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead	Environmental toxicology. 2007; 22(3):
				229-33
33	Kobayashi,	2006	Estimation of benchmark dose for renal dysfunction in a cadmium non-	Journal of applied toxicology. 2006;
	Etsuko et al.		polluted area in Japan	26(4): 351-5
34	Karita, Kanae et	2005	Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace	Risk analysis : an official publication of
	al.			the Society for Risk Analysis. 2005;
				25(4): 957-62
35	Wang, Qi et al.	2013	Estimation of benchmark dose for micronucleus occurrence in Chinese vinyl	International journal of hygiene and
			chloride-exposed workers	environmental health. 2013; 216(1): 76-
				81
36	Lei, Li-Jian et	2007	Estimation of benchmark dose for pancreatic damage in cadmium-exposed	Toxicological sciences : an official journal
	al.		smelters	of the Society of Toxicology. 2007; 97(1):
				189-95
37	Kobayashi,	2006	Estimation of benchmark dose as the threshold levels of urinary cadmium,	Environmental research. 2006; 101(3):
	Etsuko et al.		based on excretion of total protein, beta2-microglobulin, and N-acetyl-beta-	401-6
			D-glucosaminidase in cadmium nonpolluted regions in Japan	
38	Dakeishi,	2006	Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in	Risk analysis : an official publication of
	Miwako et al.		clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in	the Society for Risk Analysis. 2006;
			Japanese salesmen	26(1): 115-23
39	Lachenmeier,	2011	Epidemiology-based risk assessment using the benchmark dose/margin of	International journal of epidemiology.
	Dirk W et al.		exposure approach: the example of ethanol and liver cirrhosis	2011; 40(1): 210-8
40	Xiang, Quan-	2004	Study on the application of benchmark dose and biological monitoring	Zhonghua yu fang yi xue za zhi. 2004;
4.4	Yong et al.	2010	indexes of fluorides in drinking water	38(4): 261-4
41	Bi, Jian	2010	Using the benchmark dose (BMD) methodology to determine an	Journal of food science. 2010; 75(1): R9-
			appropriate reduction of certain ingredients in food products	16

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
42	Chen, Xiao et	2015	Benchmark dose estimation of cadmium reference level for hypertension in	Environmental toxicology and
	al.		a Chinese population	pharmacology. 2015; 39(1): 208-12
43	Chen, Chu-Chih	2019	A benchmark dose study of prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate	International journal of hygiene and
	et al.		and behavioral problems in children	environmental health. 2019; 222(6):
				971-980
44	Wu, Zhijun et	2017	A Comparative Benchmark Dose Study for N, N-Dimethylformamide	Toxicological sciences : an official journal
	al.		Induced Liver Injury in a Chinese Occupational Cohort	of the Society of Toxicology. 2017;
				158(1): 140-150
45	Shao, Kan et al.	2018	A Web-Based System for Bayesian Benchmark Dose Estimation	Environmental health perspectives. 2018;
				126(1): 17002
46	Niu, Yong et al.	2018	Exposure characterization and estimation of benchmark dose for cancer	Journal of exposure science &
			biomarkers in an occupational cohort of diesel engine testers	environmental epidemiology. 2018;
				28(6): 579-588
47	Hong, Feng et	2004	Risk assessment on renal dysfunction caused by co-exposure to arsenic and	Biometals : an international journal on
	al.		cadmium using benchmark dose calculation in a Chinese population	the role of metal ions in biology,
				biochemistry, and medicine. 2004; 17(5):
				573-80
48	Zendehdel,	2018	Estimation of formaldehyde occupational exposure limit based on genetic	Environmental science and pollution
	Rezvan et al.		damage in some Iranian exposed workers using benchmark dose method	research international. 2018; 25(31):
				31183-31189
49	Wang, Wei et	2019	Benchmark dose assessment for coke oven emissions-induced telomere	Ecotoxicology and environmental safety.
	al.		length effects in occupationally exposed workers in China	2019; 182: 109453
50	Chen, Xiao et	2018	The benchmark dose estimation of reference levels of serum urate for gout	Clinical rheumatology. 2018; 37(10):
	al.			2887-2891
51	Makinouchi,	2016	Benchmark dose of alcohol consumption for development of hyperuricemia	Alcohol (Fayetteville, N.Y.). 2016; 56: 9-
	Takashi et al.		in Japanese male workers: An 8-year cohort study	14
52	Haber, Lynne T	2018	Benchmark dose (BMD) modeling: current practice, issues, and challenges	Critical reviews in toxicology. 2018;
	et al.			48(5): 387-415

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
53	Wang, Yin-Han	2020	A probabilistic approach for benchmark dose of melamine exposure for a	Ecotoxicology and environmental safety.
	et al.		marker of early renal dysfunction in patients with calcium urolithiasis	2020; 200: 110741
54	Liu, CuiXia et al.	2016	Benchmark dose for cadmium exposure and elevated N-acetyl-β-D-	Environmental science and pollution
			glucosaminidase: a meta-analysis	research international. 2016; 23(20):
				20528-20538
55	Wang, Q et al.	2011	Benchmark dose approach for low-level lead induced haematogenesis	The Science of the total environment.
			inhibition and associations of childhood intelligences with ALAD activity and	2011; 409(10): 1806-10
			ALA levels	
56	Suwazono,	2010	Benchmark dose for cadmium-induced osteoporosis in women	Toxicology letters. 2010; 197(2): 123-7
	Yasushi et al.			
57	Budtz-	2007	Estimation of the benchmark dose by structural equation models	Biostatistics (Oxford, England). 2007;
	Jørgensen,			8(4): 675-88
	Esben			
58	Qian, Hai-lei et	2006	Application of benchmark dose (BMD) in a bone-effect study on a general	Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing
	al.		population environmentally exposed to cadmium	za zhi. 2006; 24(1): 23-6
59	Shao, Bo et al.	2006	Application of Benchmark dose (BMD) in estimating biological exposure	Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing
			limit (BEL)	za zhi. 2006; 24(1): 20-2
60	Tian, Lin et al.	2005	Application of benchmark dose on occupational epidemiology research in	Zhonghua yu fang yi xue za zhi. 2005;
			lead exposure	39(6): 406-8
61	Shao, Bo et al.	2007	Application of benchmark dose (BMD) in estimating biological exposure	Biomedical and environmental sciences.
			limit (BEL) to cadmium	2007; 20(6): 460-4
62	Suwazono,	2010	Recent applications of benchmark dose method for estimation of reference	Toxicology letters. 2010; 198(1): 40-3
	Yasushi et al.		cadmium exposure for renal effects in man	
63	Price, B et al.	1996	A benchmark concentration for carbon disulfide: analysis of the NIOSH	Regulatory toxicology and pharmacology.
			carbon disulfide exposure database	1996; 24(2 Pt 1): 171-6
64	Chen, Xiao et	2013	Benchmark dose for estimation of cadmium reference level for osteoporosis	Food and chemical toxicology. 2013; 55:
	al.		in a Chinese female population	592-5

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
65	Suwazono,	2007	Estimation of benchmark dose as the threshold amount of alcohol	Risk analysis : an official publication of
	Yasushi et al.		consumption for blood pressure in Japanese workers	the Society for Risk Analysis. 2007;
				27(6): 1487-95
66	Shao, Kan et al.	2014	Model Uncertainty and Bayesian Model Averaged Benchmark Dose	Risk analysis: an official publication of
			Estimation for Continuous Data	the Society for Risk Analysis. 2014;
				34(1): 101-20
67	Chen, Xiao et	2018	The association between dietary cadmium exposure and renal dysfunction -	Journal of applied toxicology. 2018;
	al.		the benchmark dose estimation of reference levels: the ChinaCad study	38(10): 1365-1373
68	Rager, Julia E et	2017	Benchmark Dose Modeling Estimates of the Concentrations of Inorganic	Chemical research in toxicology. 2017;
	al.		Arsenic That Induce Changes to the Neonatal Transcriptome, Proteome,	30(10): 1911-1920
			and Epigenome in a Pregnancy Cohort	
69	Dong, Q Y et al.	2016	Application of benchmark dose on renal injury in people chronically exposed	Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing
			to lead	za zhi. 2016; 34(7): 494-497
70	Ke, Shen et al.	2015	Benchmark Dose Estimation for Cadmium-Induced Renal Effects Based on	Biomedical and environmental sciences.
			a Large Sample Population from Five Chinese Provinces	2015; 28(5): 383-7
71	Chen, Chu-Chih	2014	Benchmark dose calculation for ordered categorical responses	Risk analysis : an official publication of
	et al.			the Society for Risk Analysis. 2014;
				34(8): 1435-47
72	Murata,	2011	Application of the benchmark dose approach to epidemiological endpoints	Sangyo eiseigaku zasshi. 2011; 53(3):
	Katsuyuki et al.		with clinical standards	67-77
73	Woo, Hae Dong	2015	Benchmark Dose for Urinary Cadmium based on a Marker of Renal	PloS one. 2015; 10(5): e0126680
	et al.		Dysfunction: A Meta-Analysis	
74	Jacobson,	2002	A benchmark dose analysis of prenatal exposure to polychlorinated	Environmental health perspectives. 2002;
	Joseph L et al.		biphenyls	110(4): 393-8
75	Wang, Xiaofeng	2016	Application of the Benchmark Dose (BMD) Method to Identify Thresholds of	PloS one. 2016; 11(8): e0161240
	et al.		Cadmium-Induced Renal Effects in Non-Polluted Areas in China	

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
76	Hu, Jia et al.	2014	Benchmark dose estimation for cadmium-induced renal tubular damage among environmental cadmium-exposed women aged 35-54 years in two counties of China	PloS one. 2014; 9(12): e115794
77	Jin, Taiyi et al.	2004	Environmental epidemiological study and estimation of benchmark dose for renal dysfunction in a cadmium-polluted area in China	Biometals: an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine. 2004; 17(5): 525-30
78	Ke, Shen et al.	2015	Estimation of the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal dysfunction: a large sample study in five cadmium polluted areas in China	BMC public health. 2015; 15: 656
79	Sand, Salomon et al.	2008	The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment	Journal of applied toxicology. 2008; 28(4): 405-21
80	Nogawa, Kazuhiro et al.	2017	Threshold limit values of the cadmium concentration in rice in the development of itai-itai disease using benchmark dose analysis	Journal of applied toxicology. 2017; 37(8): 962-966
81	Alexeeff, G V et al.	1993	Estimation of potential health effects from acute exposure to hydrogen fluoride using a "benchmark dose" approach	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 1993; 13(1): 63-9
82	Chen, Szu- Chieh et al.	2020	Risks of consuming cadmium-contaminated shellfish under seawater acidification scenario: Estimates of PBPK and benchmark dose	Ecotoxicology and environmental safety. 2020; 201: 110763
83	Budtz- Jørgensen, Esben et al.	2013	An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2013; 33(3): 450-61
84	Lachenmeier, Dirk W et al.	2012	What is a food and what is a medicinal product in the European Union? Use of the benchmark dose (BMD) methodology to define a threshold for "pharmacological action"	Regulatory toxicology and pharmacology. 2012; 64(2): 286-95
85	Jiao, Jie et al.	2012	Estimation of a safe level for occupational exposure to vinyl chloride using a benchmark dose method in central China	Journal of occupational health. 2012; 54(4): 263-70

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
86	Uno, Tsukasa et al.	2005	Health effects of cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium	Scandinavian journal of work, environment & health. 2005; 31(4): 307-15
87	Suwazono, Yasushi et al.	2007	Estimation of the number of working hours critical for the development of mental and physical fatigue symptoms in Japanese male workers - application of benchmark dose method	American journal of industrial medicine. 2007; 50(3): 173-82
88	Bailer, A J et al.	1997	Estimating benchmark concentrations and other noncancer endpoints in epidemiology studies	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 1997; 17(6): 771-80
89	Kobayashi, E et al.	2006	Tolerable level of lifetime cadmium intake estimated as a benchmark dose low, based on excretion of beta2-microglobulin in the cadmium-polluted regions of the Kakehashi River Basin, Japan	Bulletin of environmental contamination and toxicology. 2006; 76(1): 8-15
90	Wang, Kan et al.	2019	Determination of benchmark dose based on adduct and micronucleus formations in formaldehyde-exposed workers	International journal of hygiene and environmental health. 2019; 222(5): 738-743
91	Baumung, Claudia et al.	2016	Comparative risk assessment of tobacco smoke constituents using the margin of exposure approach: the neglected contribution of nicotine	Scientific reports. 2016; 6: 35577
92	Chaumont, Agnès et al.	2011	The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a reassessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers	Occupational and environmental medicine. 2011; 68(4): 257-64
93	Park, Robert M et al.	2006	Issues in neurological risk assessment for occupational exposures: the Bay Bridge welders	Neurotoxicology. 2006; 27(3): 373-84
94	Park, Robert M et al.	2009	Exposure-response relationship and risk assessment for cognitive deficits in early welding-induced manganism	Journal of occupational and environmental medicine. 2009; 51(10): 1125-36
95	Chen, Shaoxian et al.	2013	Change of urinary fluoride and bone metabolism indicators in the endemic fluorosis areas of southern China after supplying low fluoride public water	BMC public health. 2013; 13: 156

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
96	Wells, Ellen M et al.	2011	Low-level lead exposure and elevations in blood pressure during pregnancy	Environmental health perspectives. 2011; 119(5): 664-9
97	Grandjean, Philippe et al.	2007	Total imprecision of exposure biomarkers: implications for calculating exposure limits	American journal of industrial medicine. 2007; 50(10): 712-9
98	Stern, Bonnie Ransom et al.	2007	Copper and human health: biochemistry, genetics, and strategies for modeling dose-response relationships	Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews. 2007; 10(3): 157-222
99	Murata, Katsuyuki; Dakeishi, Miwako	2002	Impact of prenatal methylmercury exposure on child neurodevelopment in the Faroe Islands	Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal of hygiene. 2002; 57(3): 564-70
100	Weterings, Peter J J M et al.	2016	Derivation of the critical effect size/benchmark response for the dose- response analysis of the uptake of radioactive iodine in the human thyroid	Toxicology letters. 2016; 257: 38-43
101	Minto, Clara et al.	2017	Definition of a tolerable upper intake level of niacin: a systematic review and meta-analysis of the dose-dependent effects of nicotinamide and nicotinic acid supplementation	Nutrition reviews. 2017; 75(6): 471-490
102	Wang, Wei et al.	2011	Genotoxicity in vinyl chloride-exposed workers and its implication for occupational exposure limit	American journal of industrial medicine. 2011; 54(10): 800-10
103	Suwazono, Yasushi et al.	2011	Reassessment of the threshold of urinary cadmium by using hybrid approach in a cadmium non-polluted area in Japan	International journal of hygiene and environmental health. 2011; 214(2): 175-8
104	Suwazono, Yasushi et al.	2010	Calculation of the benchmark duration of shift work associated with the development of impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers	Occupational and environmental medicine. 2010; 67(8): 532-7
105	Suwazono, Yasushi et al.	2010	Estimation of the benchmark duration of alternating shift work associated with increased total cholesterol levels among male Japanese workers	Scandinavian journal of work, environment & health. 2010; 36(2): 142- 9

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
106	Mutti, A et al.	1998	Selective vulnerability of dopaminergic systems to industrial chemicals: risk	Toxicology and industrial health. 1998;
			assessment of related neuroendocrine changes	14(1-2): 311-23
107	Hattis, D et al.	1996	Risk assessment for neurobehavioral toxicity: SGOMSEC joint report	Environmental health perspectives. 1996;
				104 Suppl 2(): 217-26
108	Grandjean,	2019	Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review	Environmental health. 2019; 18(1): 110
	Philippe			
109	Budtz-	2018	Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures:	PloS one. 2018; 13(10): e0205388
	Jørgensen,		Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with	
	Esben et al.		immunotoxicity	
110	Chen, Xiao et	2018	The references level of cadmium intake for renal dysfunction in a Chinese	Scientific reports. 2018; 8(1): 9011
	al.		population	
111	Park, Robert M	2018	Pulmonary Impairment and Risk Assessment in a Diacetyl-Exposed	Journal of occupational and
	et al.		Population: Microwave Popcorn Workers	environmental medicine. 2018; 60(6):
				496-506
112	Bruce, Gretchen	2018	Determination of Thresholds of Radioactive Iodine Uptake Response With	Journal of occupational and
	M et al.		Clinical Exposure to Perchlorate: A Pooled Analysis	environmental medicine. 2018; 60(4):
				e199-e206
113	Daniels, Robert	2018	Occupational asthma risk from exposures to toluene diisocyanate: A review	American journal of industrial medicine.
	D		and risk assessment	2018; 61(4): 282-292
114	Wang, Haitao et	2018	Local and Systemic Inflammation May Mediate Diesel Engine Exhaust-	Toxicological sciences : an official journal
	al.		Induced Lung Function Impairment in a Chinese Occupational Cohort	of the Society of Toxicology. 2018;
				162(2): 372-382
115	Park, Robert M	2018	Manganese and neurobehavioral impairment. A preliminary risk assessment	Neurotoxicology. 2018; 64: 159-165
	et al.			
116	Murata,	2018	Dilemma of Environmental Health Research	Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal
	Katsuyuki et al.			of hygiene. 2018; 73(2): 148-155

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
117	Bolognesi, Claudia et al.	2017	The lymphocyte cytokinesis block micronucleus test in human populations occupationally exposed to vinyl chloride: A systematic review and meta-analysis	Mutation research. 2017; 774: 1-11
118	Hsieh, Nan- Hung et al.	2017	Anemia risk in relation to lead exposure in lead-related manufacturing	BMC public health. 2017; 17(1): 389
119	Eisenbrand, Gerhard et al.	2016	Assessing the potential impact on the thyroid axis of environmentally relevant food constituents/contaminants in humans	Archives of toxicology. 2016; 90(8): 1841-57
120	Wu, Yue et al.	2016	Dose-Response Relationship between Cumulative Occupational Lead Exposure and the Associated Health Damages: A 20-Year Cohort Study of a Smelter in China	International journal of environmental research and public health. 2016; 13(3):
121	Lucchini, Roberto G et al.	2014	Neurofunctional dopaminergic impairment in elderly after lifetime exposure to manganese	Neurotoxicology. 2014; 45: 309-17
122	Wang, Qi et al.	2014	Application of BMD approach to identify thresholds of cadmium-induced renal effect among 35 to 55 year-old women in two cadmium polluted counties in China	PloS one. 2014; 9(2): e87817
123	Pan, Shenling et al.	2014	Using fractional polynomials to estimate the safety threshold of fluoride in drinking water	Wei sheng yan jiu. 2014; 43(1): 27-31
124	Wu, Felicia et al.	2013	Risk assessment of upper tract urothelial carcinoma related to aristolochic acid	Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2013; 22(5): 812-20
125	Li, Wei-hua et al.	2010	Exposure to 1-bromopropane causes dose-dependent neurological abnormalities in workers	Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi. 2010; 28(7): 488-93
126	Winder, Bruce S et al.	2010	Inhalation of an essential metal: development of reference exposure levels for manganese	Regulatory toxicology and pharmacology. 2010; 57(2-3): 195-9
127	Zheng, Guang et al.	2010	Risk assessment of nerve conduction velocity in workers exposed to lead	Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi. 2010; 28(3): 164-9
128	Bailey, Lisa A et al.	2009	Proposal for a revised Reference Concentration (RfC) for manganese based on recent epidemiological studies	Regulatory toxicology and pharmacology. 2009; 55(3): 330-9

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
129	Kobayashi,	2009	Association of lifetime cadmium intake or drinking Jinzu River water with	Environmental toxicology. 2009; 24(5):
	Etsuko et al.		the occurrence of renal tubular dysfunction	421-8
130	Madsen, C B et	2009	Approaches to risk assessment in food allergy: report from a workshop	Food and chemical toxicology. 2009;
	al.		"developing a framework for assessing the risk from allergenic foods"	47(2): 480-9
131	Murata,	2009	Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ	Journal of occupational health. 2009;
	Katsuyuki et al.		between adults and children?	51(1): 1-12
132	Suwazono,	2008	Benchmark duration of work hours for development of fatigue symptoms in	Risk analysis: an official publication of
	Yasushi et al.		Japanese workers with adjustment for job-related stress	the Society for Risk Analysis. 2008;
				28(6): 1689-98
133	Nickmilder,	2007	Increase of exhaled nitric oxide in children exposed to low levels of ambient	Journal of toxicology and environmental
	Marc et al.		ozone	health. Part A. 2007; 70(3-4): 270-4
134	Chen, Liang et	2006	Critical exposure level of cadmium for elevated urinary metallothioneinan	Toxicology and applied pharmacology.
	al.		occupational population study in China	2006; 215(1): 93-9
135	Ting, David et	2006	Development of a health-protective drinking water level for perchlorate	Environmental health perspectives. 2006;
	al.			114(6): 881-6
136	Arts, Josje H E	2006	Inhaled formaldehyde: evaluation of sensory irritation in relation to	Regulatory toxicology and pharmacology.
	et al.		carcinogenicity	2006; 44(2): 144-60
137	Iwata, Toyoto	2005	Critical dose of lead affecting postural balance in workers	American journal of industrial medicine.
	et al.			2005; 48(5): 319-25
138	Murata,	2005	Neurodevelopmental effects from prenatal exposure to methylmercury in	Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal
	Katsuyuki et al.		the Seychellois and Faroes cohorts and the critical concentration: a review	of hygiene. 2005; 60(1): 4-14
139	Murata,	2004	Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in	International archives of occupational and
	Katsuyuki et al.		relation to the Madeiran study	environmental health. 2004; 77(8): 571-
				9
140	Zhang, X D et	2004	Study on OELs for enzyme-containing detergent in China	International journal of immunopathology
	al.			and pharmacology. 2004; 17(2 Suppl):
				25-30

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
141	Collins, James F	2004	Development of acute inhalation reference exposure levels (RELs) to	Journal of applied toxicology. 2004;
	et al.		protect the public from predictable excursions of airborne toxicants	24(2): 155-66
142	Strawson, Joan	2004	Reference dose for perchlorate based on thyroid hormone change in	Regulatory toxicology and pharmacology.
	et al.		pregnant women as the critical effect	2004; 39(1): 44-65
143	Murata,	2004	Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old	The Journal of pediatrics. 2004; 144(2):
	Katsuyuki et al.		children exposed to methylmercury	177-83
144	Dakeishi,	2004	Effects of alcohol consumption on hepatocellular injury in Japanese men	The Tohoku journal of experimental
	Miwako et al.			medicine. 2004; 202(1): 31-9
145	Sand, Salomon	2003	Benchmark calculations in risk assessment using continuous dose-response	Risk analysis: an official publication of
	J et al.		information: the influence of variance and the determination of a cut-off	the Society for Risk Analysis. 2003;
			value	23(5): 1059-68
146	Murata,	2003	Critical dose of lead affecting delta-aminolevulinic acid levels	Journal of occupational health. 2003;
	Katsuyuki et al.			45(4): 209-14
147	Rice, Deborah C	2003	Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury	Risk analysis: an official publication of
	et al.		by the U.S. EPA	the Society for Risk Analysis. 2003;
				23(1): 107-15
148	Crump, Kenny	2002	Critical issues in benchmark calculations from continuous data	Critical reviews in toxicology. 2002;
				32(3): 133-53
149	Davis, J M et al.	1998	The EPA health risk assessment of methylcyclopentadienyl manganese	Risk analysis: an official publication of
			tricarbonyl (MMT)	the Society for Risk Analysis. 1998;
				18(1): 57-70
150	Johansson, Mia	2016	Evaluation of the experimental basis for assessment factors to protect	Critical reviews in toxicology. 2016;
	K V et al.		individuals with asthma from health effects during short-term exposure to	46(3): 241-60
			airborne chemicals	
151	Benson, Robert	2015	Exposure-response modeling of non-cancer effects in humans exposed to	Regulatory toxicology and pharmacology.
	et al.		Libby Amphibole Asbestos; update	2015; 73(3): 780-9
152	Trnovec, Tomáš	2013	Relative effect potency estimates of dioxin-like activity for dioxins, furans,	Environmental health perspectives. 2013;
	et al.		and dioxin-like PCBs in adults based on two thyroid outcomes	121(8): 886-92

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報
153	Christensen,	2012	Localized pleural thickening: smoking and exposure to Libby vermiculite	Journal of exposure science &
	Krista Y et al.			environmental epidemiology. 2012;
				22(4): 320-3
154	Dourson,	2010	Dose response assessment for effects of acute exposure to methyl	Regulatory toxicology and pharmacology.
	Michael L et al.		isothiocyanate (MITC)	2010; 58(2): 181-8
155	Cain, William S	2010	Human chemosensory perception of methyl isothiocyanate: chemesthesis	Regulatory toxicology and pharmacology.
	et al.		and odor	2010; 58(2): 173-80
156	Collins, James F	2005	Development of a chronic inhalation reference level for respirable crystalline	Regulatory toxicology and pharmacology.
	et al.		silica	2005; 43(3): 292-300
157	Canale, Antonio	2018	Convex mixture regression for quantitative risk assessment	Biometrics. 2018; 74(4): 1331-1340
	et al.			
158	Wheeler, M W	2015	Historical Context and Recent Advances in Exposure-Response Estimation	Journal of occupational and
	et al.		for Deriving Occupational Exposure Limits	environmental hygiene. 2015; 12 Suppl
				1(): S7-17
159	Crump, K S et	1998	Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological	Risk analysis : an official publication of
	al.		test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort	the Society for Risk Analysis. 1998;
				18(6): 701-13
160	Tian, Li-ting et	2010	Risk assessment of renal dysfunction caused by occupational lead exposure	Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing
	al.			za zhi. 2010; 28(3): 170-4
161	Slob, Wout	2017	A general theory of effect size, and its consequences for defining the	Critical reviews in toxicology. 2017;
			benchmark response (BMR) for continuous endpoints	47(4): 342-351
162	Tanaka,	2010	Estimation of the benchmark duration of shiftwork associated with weight	Chronobiology international. 2010; 27(9-
	Kumihiko et al.		gain in male Japanese workers	10): 1895-910

3.2 海外評価機関等が作成した評価書等

- 2 調査対象とした機関は表 5に示すとおり計 25機関であり、2000年以降にこれらの機関が作成した
- 3 評価書等の文書を対象とした。各機関が発行している化学物質に関する評価書等を確認し、疫学デー
- 4 タの BMD 法への適用を扱う評価書等として、30 件をリストアップした。リストアップした評価書等は、表
- 5 6 に示すとおりである。また、疫学データの BMD 法への適用を扱う評価書等ではないが、化学物質のリ
- 6 スク評価における疫学データの取扱いに関する文書として3件をリストアップした。(表 7)

7 8

1

表 5 調査対象とする海外評価機関等の一覧

No. 機関名		衣 3 過且対象とする時代計画域対守の 見							
2 FAO/WHO合同食品添加物専門家会議: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) ※汚染物質に係るFood Additive Series (FAS) を中心に整理 3 コーデックス委員会: Codex Alimentarius Commission (CAC) 4 国際がん研究機関: International Agency for Research on Cancer (IARC) 5 米国環境保護庁: Environmental Protection Agency (EPA) ※飲料水の評価を中心に整理 6 米国食品医薬品庁: Food and Drug Administration (FDA) 7 米国毒性物質疾病登録機関: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 8 米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 9 米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 10 欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission (EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 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) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	No.	機関名							
Additives (JECFA) ※汚染物質に係るFood Additive Series (FAS) を中心に整理 3 コーデックス委員会: Codex Alimentarius Commission (CAC) 4 国際がん研究機関: International Agency for Research on Cancer (IARC) 5 米国環境保護庁: Environmental Protection Agency (EPA) ※飲料水の評価を中心に整理 6 米国食品医薬品庁: Food and Drug Administration (FDA) 7 米国毒性物質疾病登録機関: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 8 米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 9 米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 10 欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission (EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 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) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	1	世界保健機構:World Health Organization(WHO)							
※汚染物質に係るFood Additive Series(FAS)を中心に整理 3 コーデックス委員会:Codex Alimentarius Commission(CAC) 4 国際がん研究機関:International Agency for Research on Cancer(IARC) 5 米国環境保護庁:Environmental Protection Agency(EPA) ※飲料水の評価を中心に整理 6 米国食品医薬品庁:Food and Drug Administration(FDA) 7 米国毒性物質疾病登録機関:Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 8 米国疾病管理予防センター:Centers for Disease Control and Prevention(CDC) 9 米国産業衛生専門家会議:American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH) 10 欧州食品安全機関:European Food Safety Authority(EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会:European Commission(EC) 12 英国環境・環境・農村地域省:Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁:Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail(ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所:Bundesinstitut for Risikobewertung(BfR) 15 ヘルスカナダ:Health Canada 16 カナダ食品検査庁:Canadian Food Inspection Agency(CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	2	FAO/WHO合同食品添加物専門家会議: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food							
3 コーデックス委員会: Codex Alimentarius Commission(CAC) 4 国際がん研究機関: International Agency for Research on Cancer(IARC) 5 米国環境保護庁: Environmental Protection Agency(EPA) ※飲料水の評価を中心に整理 6 米国食品医薬品庁: Food and Drug Administration(FDA) 7 米国毒性物質疾病登録機関: Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR) 8 米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention(CDC) 9 米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH) 10 欧州食品安全機関: European Food Safety Authority(EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission(EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs(DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail(ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung(BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency(CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構		Additives (JECFA)							
4 国際がん研究機関:International Agency for Research on Cancer(IARC) 5 米国環境保護庁:Environmental Protection Agency(EPA) ※飲料水の評価を中心に整理 6 米国食品医薬品庁:Food and Drug Administration(FDA) 7 米国毒性物質疾病登録機関:Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 8 米国疾病管理予防センター:Centers for Disease Control and Prevention(CDC) 9 米国産業衛生専門家会議:American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH) 10 欧州食品安全機関:European Food Safety Authority(EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会:European Commission(EC) 2 英国環境・環境・農村地域省:Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁:Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail(ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所:Bundesinstitut for Risikobewertung(BfR) 15 ヘルスカナダ:Health Canada 16 カナダ食品検査庁:Canadian Food Inspection Agency(CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価研究機構		※汚染物質に係るFood Additive Series(FAS)を中心に整理							
5米国環境保護庁: Environmental Protection Agency (EPA) ※飲料水の評価を中心に整理6米国食品医薬品庁: Food and Drug Administration (FDA)7米国毒性物質疾病登録機関: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)8米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)9米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)10欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理11欧州委員会: European Commission (EC)12英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA)13仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)14独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR)15ヘルスカナダ: Health Canada16カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA)17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)18国立研究開発法人国立環境研究所19一般財団法人化学物質評価研究機構20独立行政法人製品評価技術基盤機構	3	コーデックス委員会: Codex Alimentarius Commission(CAC)							
※飲料水の評価を中心に整理 6 米国食品医薬品庁: Food and Drug Administration (FDA) 7 米国毒性物質疾病登録機関: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 8 米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 9 米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 10 欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission (EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	4	国際がん研究機関:International Agency for Research on Cancer(IARC)							
6 米国食品医薬品庁: Food and Drug Administration (FDA) 7 米国毒性物質疾病登録機関: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 8 米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 9 米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 10 欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission (EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	5	米国環境保護庁:Environmental Protection Agency(EPA)							
7 米国毒性物質疾病登録機関:Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) 8 米国疾病管理予防センター:Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 9 米国産業衛生専門家会議:American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 10 欧州食品安全機関:European Food Safety Authority (EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会:European Commission (EC) 12 英国環境・環境・農村地域省:Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁:Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所:Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ:Health Canada 16 カナダ食品検査庁:Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構		※飲料水の評価を中心に整理							
8 米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention(CDC) 9 米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH) 10 欧州食品安全機関: European Food Safety Authority(EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission(EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail(ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung(BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency(CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	6	米国食品医薬品庁:Food and Drug Administration(FDA)							
9 米国産業衛生専門家会議:American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH) 10 欧州食品安全機関:European Food Safety Authority(EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会:European Commission(EC) 12 英国環境・環境・農村地域省:Department for Environment, Food & Rural Affairs(DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁:Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail(ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所:Bundesinstitut for Risikobewertung(BfR) 15 ヘルスカナダ:Health Canada 16 カナダ食品検査庁:Canadian Food Inspection Agency(CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	7								
Hygienists (ACGIH) 10 欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission (EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	8	米国疾病管理予防センター: Centers for Disease Control and Prevention(CDC)							
欧州食品安全機関: European Food Safety Authority (EFSA) ※CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission (EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	9	米国産業衛生専門家会議: American Conference of Governmental Industrial							
**CONTAM Panelを中心に整理 11 欧州委員会: European Commission(EC) 12 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail(ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung(BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency(CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構		Hygienists (ACGIH)							
欧州委員会: European Commission(EC) 英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & 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 de l'alimentation, de l'environnement et du travail(ANSES) 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for 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) 国立研究開発法人国立環境研究所 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	10	欧州食品安全機関:European Food Safety Authority(EFSA)							
12英国環境・環境・農村地域省: Department for Environment, Food & Rural Affairs (DEFRA)13仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES)14独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR)15ヘルスカナダ: Health Canada16カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA)17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)18国立研究開発法人国立環境研究所19一般財団法人化学物質評価研究機構20独立行政法人製品評価技術基盤機構		※CONTAM Panelを中心に整理							
(DEFRA) 13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	11	欧州委員会:European Commission(EC)							
13 仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	12	英国環境・環境・農村地域省:Department for Environment, Food & Rural Affairs							
l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構		(DEFRA)							
travail (ANSES) 14 独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR) 15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	13	仏食品環境労働衛生安全庁: Agence nationale de sécurité sanitaire de							
14独連邦リスク評価研究所: Bundesinstitut for Risikobewertung (BfR)15ヘルスカナダ: Health Canada16カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA)17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)18国立研究開発法人国立環境研究所19一般財団法人化学物質評価研究機構20独立行政法人製品評価技術基盤機構		l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du							
15 ヘルスカナダ: Health Canada 16 カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA) 17 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) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構		travail (ANSES)							
16カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency (CFIA)17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)18国立研究開発法人国立環境研究所19一般財団法人化学物質評価研究機構20独立行政法人製品評価技術基盤機構	14	独連邦リスク評価研究所:Bundesinstitut for Risikobewertung(BfR)							
17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)18国立研究開発法人国立環境研究所19一般財団法人化学物質評価研究機構20独立行政法人製品評価技術基盤機構	15	ヘルスカナダ:Health Canada							
Zealand (FSANZ) 18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	16	カナダ食品検査庁: Canadian Food Inspection Agency(CFIA)							
18 国立研究開発法人国立環境研究所 19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	17	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							
19 一般財団法人化学物質評価研究機構 20 独立行政法人製品評価技術基盤機構		Zealand (FSANZ)							
20 独立行政法人製品評価技術基盤機構	18	国立研究開発法人国立環境研究所							
	19	一般財団法人化学物質評価研究機構							
21 公益社団法人日本産業衛生学会	20	独立行政法人製品評価技術基盤機構							
	21	公益社団法人日本産業衛生学会							

No.	機関名
22	オーストラリア農薬・動物用医薬品局:Australian Pesticides and Veterinary
	Medicines Authority (APVMA)
23	ニュージーランド第一次産業省:New Zealand Ministry for Primary Industries (NZ
	MPI)
24	デンマーク工科大学,国立食品研究所: Technical University of Denmark, National
	Food Institute
25	オランダ国立公衆衛生環境研究所:Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
	(RIVM)

表 6 本調査の対象とした海外評価機関等が作成した評価書等一覧

4.0	个 <u></u> 则且 ⁰	JNI家CUに海外評価機関寺が作成しに評価書寺一見
発行機関	発行年	タイトル
WHO	2009	Environmental Health Criteria 239
		Principles for modelling dose-response for the risk
		assessment of chemicals
	2020	EHC240: Principles and Methods for the Risk Assessment
		of Chemicals in Food
		CHAPTER 5. Dose–Response Assessment and Derivation
		of Health-Based Guidance Values Second edition (2020)
JECFA	2011	Safety evaluation of certain contaminants in food.
		Prepared by the Seventy-second meeting of the Joint
		FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
		WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs
		8. Perchlorate
	2011	Safety evaluation of certain contaminants in food Prepared
		by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO
		Expert Committee on Food Additives (JECFA) ARSENIC
		(addendum) (pages 153 – 316) WHO Food Additives
		Series: 63. FAO JECFA Monographs 8.
	2011	Safety evaluation of certain food additives and
		contaminants Prepared by the Seventy-third meeting of
		the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
		(JECFA) WHO Food Additives Series: 64
		Safety evaluations of groups of related flavouring agents,
		Contaminants Cadmium
	2007	Safety evaluation of certain food additives and
		contaminants. Prepared by the Sixty-seventh meeting of
		the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
		(JECFA) WHO Food Additives Series: 58
		Food additives, Food additives

発行機関	発行年	タイトル
	2004	Safety evaluation of certain food additives and
		contaminants
		Prepared by the Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO
		Expert Committee on Food Additives (JECFA)
		WHO Food Additives Series: 52
ED 4	2012	Methyl Mercury
EPA	2012	Benchmark Dose Technical Guidance
	2010	Fluoride: Dose-Response Analysis For Non-cancer Effects.
	2005	Health and Ecological Criteria Division Office of Water Guidelines for Carcinogen Risk Assessment
	2002	Toxicological Review of Benzene (Noncancer Effects) (CAS
		No. 71-43-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)
	2001	integrated Risk Information System (IRIS) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical
	2001	Assessment Summary
		Methylmercury (MeHg); CASRN 22967-92-6
	2001	Water Quality Criterion for the Protection of Human
		Health: Methylmercury Chapter 4: Risk Assessment for
		Methylmercury
FDA	2013	A Quantitative Assessment of Inorganic Arsenic in Apple
		Juice (DRAFT REPORT)
ATSDR	2012	Toxicological Profile for Cadmium
	2012	Toxicological Profile for Manganese
	2007	Toxicological Profile for Benzene
CDC/NIOSH	2016	Criteria for a Recommended Standard: Occupational
		Exposure to Diacetyl and 2,3-Pentanedione
NRC (National Research Council)	2000	Toxicological effects of methylmercury
EFSA	2020	SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the
		presence of perfluoroalkyl substances in food
	2020	Update of the risk assessment of nickel in food and
		drinking water
	2018	SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the
		presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfl
	2017	uorooctanoic acid in food
	2017	Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment
	2015	Scientific Opinion on the risks to public health related to
		the presence of nickel in food and drinking water
	2012	Scientific Opinion on the risk for public health related to
		the presence of mercury and methylmercury in food
	2010	SCIENTIFIC / TECHNICAL REPORT submitted to EFSA
		An international pooled analysis for obtaining a benchmark
		dose for environmental lead exposure in children

発行機関	発行年	タイトル	
	2010	Scientific Opinion on Lead in Food	
	2009	Scientific Opinion on Arsenic in Food	
	2009	SCIENTIFIC OPINION	
		Cadmium in food - Scientific opinion of the Panel on	
		Contaminants in the Food Chain	
	2009	TECHNICAL REPORT OF EFSA	
		Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for	
		Benchmark Dose Evaluation	

表 7 参考資料(化学物質のリスク評価における疫学データの取扱いに関する文書)

発行機関	発行年	タイトル
EFSA	2020	Draft for internal testing Scientific Committee guidance on appraising and integrating evidence from epidemiological studies for use in EFSA's scientific assessments
EPA	2018	Application of Systematic Review in TSCA Risk Evaluations
NTP	2019	Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration

3.3 海外評価機関等が作成した評価書等の引用文献

3.2 でリストアップした 30 件の評価書等 (表 6) において、本調査で特に情報収集すべきとされて いる BMR の設定の考え方等の記載部分で引用されている文献のうち、本調査の対象となる文献と考え られた 66 件 (うち 39 件は 3.1 と重複) を重要資料作成の候補として整理した。リストアップした引用 文献は表 8 に示すとおりである。

3.4 資料リストの作成

3.1~3.3 でリストアップした文献をとりまとめ、資料リストを作成した(附属資料 1 参照)。

表 8 海外評価機関等が作成した評価書等の引用文献一覧

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報	3.1 と重複
1	Crump KS.	1984	A new method for determining allowable daily intakes	Fundam Appl Toxicol.	
				1984 Oct;4(5):854-71	
2	Alexeeff GV et al.	1993	Estimation of potential health effects from acute exposure to	Risk Anal. 1993	有り
			hydrogen fluoride using a "benchmark dose" approach		
3	Crump K et al.	1995	Reanalysis of dose-response data from the Iraqi	Risk Anal. 1995	
			methylmercury poisoning episode Aug;15(4):523-32		
4	Crump KS	1995	Calculation of benchmark doses from continuous data		
5	Gearhart et al.	1995	Pharmacokinetic dose estimates of mercury in children and	Water, Air, and Soil	
			dose-response curves of performance tests in a large	Pollution volume 80,	
			epidemiological study	p49-58	
6	Bailer AJ et al.	1997	Estimating benchmark concentrations and other noncancer	Risk Anal. 1997	有り
			endpoints in epidemiology studies	Dec;17(6):771-80	
7	Crump KS et al.	1998	Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and	Risk Anal. 1998	有り
			psychological test performance: benchmark analysis of a New	Dec;18(6):701-13	
			Zealand cohort		
8	Gaylor DW et al.	1999	A unified approach to risk assessment for cancer and	Regul Toxicol Pharmacol.	有り
			noncancer endpoints based on benchmark doses and	1999 Apr;29(2 Pt 1):151-	
			uncertainty/safety factors	7	
9	Lucchini R et al.	1999	Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and	Neurotoxicology. 1999	
			neurofunctional changes in ferroalloy workers	Apr-Jun;20(2-3):287-97	
10	Budtz-Jorgensen E et al.	2000	Benchmark dose calculations of methylmercury-associated	Toxicol Lett. 2000 Mar	有り
			neurobehavioural deficits	15;112-113:193-9	
11	Budtz-Jørgensen E et al.	2001	Benchmark dose calculation from epidemiological data	Biometrics. 2001	有り
				Sep;57(3):698-706	

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報	3.1 と重複
12	Crump K.	2002	Critical issues in benchmark calculations from continuous data	Crit Rev Toxicol. 2002 May;32(3):133-53	有り
13	Jacobson JL et al.	2002	A benchmark dose analysis of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls	Environ Health Perspect. 2002 Apr;110(4):393-8	有り
14	Karagas MR et al.	2002	Assessment of cancer risk and environmental levels of arsenic in New Hampshire	Int J Hyg Environ Health. 2002 Mar;205(1-2):85- 94	
15	Sand S et al.	2002	Evaluation of the benchmark dose method for dichotomous data: model dependence and model selection	Regul Toxicol Pharmacol. 2002 Oct;36(2):184-97	
16	Clewell HJ et al.	2003	Determination of an occupational exposure guideline for manganese using the benchmark method	Risk Anal. 2003 Oct;23(5):1031-46	有り
17	Filipsson AF et al.	2003	The benchmark dose methodreview of available models, and Crit Rev Toxicol. recommendations for application in health risk assessment 2003;33(5):505		
18	Rice DC et al.	2003	Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the U.S. EPA	Risk Anal. 2003 Feb;23(1):107-15	有り
19	Sand SJ et al.	2003	Benchmark calculations in risk assessment using continuous dose-response information: the influence of variance and the determination of a cut-off value	Risk Anal. 2003 Oct;23(5):1059-68	有り
20	Murata K et al.	2004	Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14- year-old children exposed to methylmercury	J Pediatr. 2004 Feb;144(2):177-83	有り
21	Yoshida T et al.	2004	Chronic health effects in people exposed to arsenic via the drinking water: dose-response relationships in review Toxicol Appl Pharmacol 2004 Aug 1;198(3):243		
22	Piegorsch WW et al.	2005	Benchmark analysis: shopping with proper confidence	Risk Anal. 2005 Aug;25(4):913-20	有り

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報	3.1 と重複
23	Uno T et al.	2005	Health effects of cadmium exposure in the general environment in Japan with special reference to the lower limit of the benchmark dose as the threshold level of urinary cadmium	Scand J Work Environ Health. 2005 Aug;31(4):307-15	有り
24	Kobayashi E et al.	2006	Estimation of benchmark dose as the threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of total protein, beta2-microglobulin, and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in cadmium nonpolluted regions in Japan	Environ Res. 2006 Jul;101(3):401-6	有り
25	Park RM et al.	2006	Issues in neurological risk assessment for occupational exposures: the Bay Bridge welders	Neurotoxicology. 2006 May;27(3):373-84	有り
26	Shimizu A et al.	2006	Estimation of benchmark doses for urinary cadmium based on beta2-microglobulin excretion in cadmium-polluted regions of the Kakehashi River basin, Japan	Int J Environ Health Res. 2006 Oct;16(5):329-37	有り
27	Subramaniam RP et al.	2006	Comparison of cancer slope factors using different statistical approaches	Risk Anal. 2006 Jun;26(3):825-30	
28	Suwazono Y et al.	2006	Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans	Environ Health Perspect. 2006 Jul;114(7):1072-6	有り
29	van Wijngaarden E et al.	2006	Benchmark concentrations for methyl mercury obtained from the 9-year follow-up of the Seychelles Child Development Study	Neurotoxicology. 2006 Sep;27(5):702-9	有り
30	Wu, Y et al.	2006	Multiplicity-adjusted inferences in risk assessment: benchmark analysis with continuous response data	Environ Ecol Stat 13:125- 141	
31	Kobayashi E et al.	2008	Estimation of benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of beta2-microglobulin in cadmium-polluted and non-polluted regions in Japan	Toxicol Lett. 2008 Jun 30;179(2):108-12	有り
32	Sand S et al.	2008	The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment	J Appl Toxicol. 2008 May;28(4):405-21	有り

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報	3.1 と重複
33	Carlisle JC et al.	2009	A blood lead benchmark for assessing risks from childhood lead exposure	J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2009 Oct;44(12):1200-8	
34	Kobayashi E et al.	2009	Association of lifetime cadmium intake or drinking Jinzu River water with the occurrence of renal tubular dysfunction	Environ Toxicol. 2009 Oct;24(5):421-8	有り
35	Wheeler et al.	2009	Comparing model averaging with other model selection strategies for benchmark dose estimation	Environmental and Ecological Statistics, 16, 37–51	
36	Suwazono Y et al.	2010	Recent applications of benchmark dose method for estimation of reference cadmium exposure for renal effects in man	Toxicol Lett. 2010 Sep 15;198(1):40-3	有り
37	Davis JA et al.	2011	Introduction to benchmark dose methods and U.S. EPA's benchmark dose software (BMDS) version 2.1.1	Toxicol Appl Pharmacol. 2011 Jul 15;254(2):181- 91	
38	Suwazono Y et al.	2011	Reassessment of the threshold of urinary cadmium by using hybrid approach in a cadmium non-polluted area in Japan	Int J Hyg Environ Health. 2011 Mar;214(2):175-8	有り
39	Suwazono Y et al.	2011	Application of hybrid approach for estimating the benchmark dose of urinary cadmium for adverse renal effects in the general population of Japan	J Appl Toxicol. 2011 Jan;31(1):89-93	有り
40	Suwazono Y et al.	2011	Application of the hybrid approach to the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal effects in cadmium polluted and non-polluted areas in Japan	Environ Res. 2011 Feb;111(2):312-4	有り
41	Sand S et al.	2011	A signal-to-noise crossover dose as the point of departure for health risk assessment	Environ Health Perspect. 2011 Dec;119(12):1766- 74	
42	Budtz-Jørgensen E et al.	2013	An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children	Risk Anal. 2013 Mar;33(3):450-61	有り

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報	3.1 と重複
43	Grandjean P et al.	2013	Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children	Environ Health. 2013 Apr 19;12(1):35	有り
44	Slob W.	2017	A general theory of effect size, and its consequences for defining the benchmark response (BMR) for continuous endpoints	Crit Rev Toxicol. 2017 Apr;47(4):342-351.	有り
45	Gawkrodger DJ et al.	1986	lickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge Br J Dermatol. 1986 Jul;115(1):33-8		
46	Hindsén M et al.	2001	Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions	J Am Acad Dermatol. 2001 Apr;44(4):616-23	
47	Huang LS et al.	2003	Using measurement error models to assess effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure in the Seychelles Child Development Study	•	
48	Budtz-Jørgensen E et al.	2004	Effects of exposure imprecision on estimation of the benchmark dose	Risk Anal. 2004 Dec;24(6):1689-96	有り
49	Suwazono Y et al.	2010	Benchmark dose for cadmium-induced osteoporosis in women	Toxicol Lett. 2010 Aug 16;197(2):123-7	有り
50	Crawford-Brown D et al.	2012	Cumulative risk assessment framework for waterborne contaminants		
51	Chen X et al.	2013	Benchmark dose for estimation of cadmium reference level for osteoporosis in a Chinese female population	Food Chem Toxicol. 2013 May;55:592-5	有り
52	Kodell et al.	1995	Neurotoxicity modeling for risk assessment.	Regul Toxicol Pharmacol 22:24-29	
53	Gentry PR et al.	1998	Investigation of the potential impact of benchmark dose and pharmacokinetic modeling in noncancer risk assessment, II. Investigation of impact on MRLs for methylmercury, manganese, cadmium, perchloroethylene, chloroform, and metallic mercury vapor.	ICF Kaiser Report to ATSDR. KS Crump Group, ICF Kaiser, Ruston, LA. September, 1998.	

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報	3.1 と重複
54	Budtz-Jorgensen et al.	1999	Benchmark modeling of the Faroese methylmercury data	Final Report to USEPA, 1999; 1–13.	
55	Sand et al.	2002	Evaluation of the benchmark dose method for dichotomous data: model dependence and model selection.	Regulatory Toxicology and Pharmacology, 36, 184–197.	
56	Araya, M et al.	2003	Confirmation of an acute no-observed-adverse-effect and low-observed-adverse-effect level for copper in bottled drinking water in a multi-site international study.	Regul. Toxicol. Pharmacol., 38(3): 389- 399	
57	Jin et al.	2004	Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China.	Environ Res 96(3):353-359.	
58	Wheeler and Bailer	2007	Properties of model-averaged BMDLs: a study of model averaging in dichotomous response risk estimation	Risk Anal 27:659-670.	
59	Schuhmacher-Wolz et al.	2009	Oral exposure to inorganic arsenic: evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects.	Critical Reviews in Toxicology 39 (4),271- 298.	
60	Benford et al.	2010	Application of the Margin of Exposure (MOE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic.	Food Chem Toxicol. 48 Suppl 1: S2–S24.	有り
61	Bosgra et al.	2009	An integrated probabilistic framework for cumulative risk assessment of common mechanism chemicals in food: An example with organophosphorus pesticides.	Regulatory Toxicology and Pharmacology Journal, 54, 124–133.	有り
62	Haber et al.	2018	Benchmark dose (BMD) modeling: current practice, issues, and challenges	Crit Rev Toxicol. 48(5):387-415.	有り
63	Sand et al.	2005	Identification of a critical dose level for risk assessment: Developments in benchmark dose analysis of continuous endpoints	Tox Sci 90(1), 241-251	有り
64	Shao et al.	2014	Model uncertainty and Bayesian model averaged benchmark dose estimation for continuous data.	Risk Anal. 34(1):101–20. doi:10.1111/risa.12078.	有り

No.	著者	出版年	タイトル	書誌情報	3.1 と重複
65	Shao et al.	2018	A web-based system for Bayesian benchmark dose estimation	Environ Health Perspect.	有り
				126(1):017002-1-	
				017002-14.	
66	Slob et al.	2014	Shape and steepness of toxicological dose-response	Critical Reviews in	有り
			relationships of continuous endpoints.	Toxicology, 44, 270-297.	

4. 重要資料の選定と概要の作成

2 4.1 重要資料の選定の考え方、手順

- 3 全文入手した資料を対象として、カテゴリ毎に情報を整理した上で、次の①~③の考え方により、その
- 4 概要を作成する優先度が高い資料(重要資料)を選定した。
- ① 本調査の目的に鑑み、疫学データに BMD 法を適用する際の考え方・手順を整理することをテーマとした資料を、疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料に優先
- 7 ② 疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料は、表 9 に示した特定のカテゴリに対し 8 て設定した優先条件を基に、概要を作成する優先度を整理
 - ③ 資料作成のプロセス等を勘案し、海外評価機関等が作成した資料を、査読文献等に優先

9 10

1

- 11 具体的には、上記①~③の考え方を踏まえて、次の 4.1.1 及び 4.1.2 に示すとおり重要資料を選
- 12 定した。重要資料として選定した資料の一覧は、表 10 に示すとおりである。

13

14 4.1.1 ①及び③の考え方に基づく選定

- 15 以下の資料を重要資料として選定した(以下、これらの資料をまとめて「疫学データに BMD 法を適
- 16 用する際の考え方等を整理した資料」とする)。

17

- 18 (ア) 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方・手順の整理を直接のテーマとした 4 資料 [表 10 19 の No.1~4]
- 20 (イ) 海外評価機関等が作成し、化学物質のリスク評価で BMD 法を活用する際の考え方等を整理した文書のうち、疫学データへの BMD 法の適用に関する記載がある 5 資料 [同 No.5~9]
- 22 (ウ) (ア)及び(イ)に該当しないものの、以下のいずれかに該当し、疫学データへの BMD 法の適用手順 33 等を標準化する検討の際に有用と考えられた 16 資料
- 24 a) 食品安全に関するリスク評価で取り扱う疫学データの評価の考え方等を整理した資料 [同No.10、11]
 - b) 統計学的な観点等から BMR の設定の考え方を整理した資料 [同 No.22]
- 27 c) 連続値データの用量反応モデリングやベイズ統計学を用いた用量反応モデリングの考え方等を 28 整理した資料「同 No.12~21、23、24、51]

29

26

30 4.1.2 ②及び③の考え方に基づく選定

- 31 疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料として、海外評価機関が作成した資料から
- 32 24 資料 [同 No.25~43、46~50] を、査読論文から 8 資料 [同 No.44、52~58] の計 32
- 33 資料を重要資料として選定した。

表 9 資料のカテゴリ分類と優先条件の考え方

大カテゴリ	中カテゴリ	カテゴリ概要	分類	優先条件
I 資料のデ	マ (内容)	疫学データへの BMD 法の適用に関して、資	01:疫学データに BMD 法を適用する	【優先条件】
		料が取り扱っている内容	際の考え方・手順の整理	疫学データに BMD 法を適用する際
			02:疫学データへの BMD 法の適用	の考え方・手順を整理した資料を優
			03:01 及び02の両方	先する
Ⅱ 資料の分	分類	資料が、①海外評価機関等の作成文書、②	01:海外評価機関等の作成文書	【優先条件】
		①での引用された文献、③査読文献のいずれ	02:海外評価機関等の作成文書での	海外評価機関等の作成文書を優
		に該当するか	引用文献	先する
			03:査読文献	
Ⅲ BMD法	を適用する疫学データの情報及び	取扱い [I の 01 に該当する資料については、名	ろカテゴリについて整理された考え方、手順 <i>の</i>)概要をテキスト入力、以下同]
	A 研究デザイン	当該文献で BMD 法を適用した疫学データが	01: コホート研究	
		得られた疫学研究のデザイン	02:症例対照研究	
			03:横断研究	
			04: メタアナリシス	
			05:プールドアナリシス	
			06:その他	
			(介入研究は別途分類)	
	В ハザード	当該文献で健康事象(障害、疾病等)の要	テキスト入力	
		因とした化学物質		
	C エンドポイント	当該文献で対象とした健康影響(障害、疾	 テキスト入力	
		病等)		
	D 対象集団	当該文献で対象とした各集団に関する情報。	 テキスト入力	【優先条件(Ιが02の資料、以下
		人数、属性(性別、年齢、人種、職域等)、		同)】
		地域		BMD 法を適用した集団に関する各
				情報が明確であるものを優先する。

大カテゴリ	中カテゴリ	カテゴリ概要	分類	優先条件
	E 研究実施時期	当該文献の研究が実施された時期	テキスト入力	
	F データ収集期間	追跡期間	テキスト入力	
	G ば露			【優先条件】
	G1 ばく露経路	当該文献で対象としたハザードのばく露経路	01:経口	①ばく露に関する各情報(ばく露期
			02:経気道	間については、慢性ばく露による
			03:経皮	健康影響を調査対象としている
			04:経胎盤	場合は記載されていることが望ま
			05:不明(バイオマーカー等)	しい)が明確であるものを優先す
			06:記載なし	る
	G2 ばく露形態	ばく露形態 (ばく露状況)	01:日常生活でのばく露	
			02:職業性ば〈露	【優先条件】
			03:事件、事故でのばく露	②食品、飲料水からのばく露を対象
			04:不明	としているものを優先する
	G3 ばく露期間	対象集団におけるハザードへのばく露期間	テキスト入力	
	G4 ばく露指標	ハザードのばく露量の指標(血中・尿中・毛髪	テキスト入力	
		中等の濃度、バイオマーカー等)		
	G5 ばく露量の推定方法	ハザードの一定期間当たりのばく露量を推定し	テキスト入力	
		ている場合はその推定方法		
		ばく露量の推計を行う際に用いている調査方		
		法(質問票、バイオマーカー等)		
	G6 ばく露量の範囲	ばく露量の範囲	テキスト入力	
	G7 ばく露量の区分	ばく露量を区分している場合はその内容	テキスト入力	
	H1 当該文献で用いた疫学デ	BMD 法の適用以前に毒性評価等に使用可	テキスト入力	【優先条件】
	- タ及びそれが得られた研究内	能な研究の質か否かという観点からの評価・選		得られた用量反応データについて、
	容の質に関する評価項目、手順	定		特にハザードのばく露指標とエンドポ
	に関する記載			イントとの因果関係について交絡調

大カテゴリ	中カテゴリ	カテゴリ概要	分類	優先条件
		当該文献で用いた疫学データ及びそれが得ら		整含めて丁寧に検討されているもの
		れた研究内容の妥当性の確認項目、手順に		を優先する
		関する記載。		
		交絡調整含めた因果関係の確認等。		
	H2 (H1で妥当性が確認され	BMD 法を適用する観点から疫学データの評	テキスト入力	
	た疫学データに対する)BMD	価·選定。		
	法の適用性に関する評価、手順			
IV BMD等	の算出手順			
	I 疫学データの種類	BMD 法を適用した疫学データにおけるエンドポ	01: 二値データ	
		イントのデータの種類。	02:連続値データ	
		二値データ、連続値データ、順序カテゴリデータ	03:順序カテゴリデータ	
		等。	04:その他	
	J BMR の設定			
	J1 BMR の設定の考え方	BMR を設定する際の考え方、根拠等	テキスト入力	【優先条件】
				BMR を設定する際の考え方、根拠
				等が明確なものを優先する
	J2 BMR の種類	BMR のリスクの種類。	01:過剰リスク	
		過剰リスク、追加リスク等。	02:追加リスク	
			03:その他	
	J3 BMR の値	BMR の値(エンドポイント別の値)	テキスト入力(文献の場合は、モデリング	
			に使用した BMR を全て記載、評価書等	
			で多数の疫学データでモデリングを行って	
			いる場合は、POD の検討に用いられたモ	
			デリング結果に係るものを記載)	
	K 用量反応モデリング			

大カテゴリ	中カテゴリ	カテゴリ概要	分類	優先条件
	K1 用量反応モデリング手法	BMD 等算出に当たり用いた用量反応関係の	01:モデルの外挿(フィッティング)	【優先条件】
		モデリング手法。	02:反応の分位を使用したモデリング法	・用量反応モデリングに関する各情
		用量反応関係に直接関数(モデル)を外挿	のうちハイブリッド法	報が明確なものを優先する
		(フィッティング)する方法、反応(健康影	03: 反応の分位を使用したモデリング法	
		響)の分位を使用した方法(ハイブリッド法	のうちベイズ分位点回帰手法	【優先条件】
		等)等	04:その他	・(K4: モデル選択を行っている場
	K2 使用したモデル	使用したモデルの名称	テキスト入力	合)採用した選択方法の根拠が
	K3 パラメータ推定法	モデルのパラメータ推定で用いた手法。	01:最尤推定法	明確であるものを優先する
		最尤推定法、ベイズ推定法等。	02:ベイズ推定法	
			03:その他	
			04:不明	
	K4 モデル選択方法	複数のモデルをフィッティング等している場合のモ	01:個別モデルの選択(選択基準をテ	
		デルの選択方法	キスト入力)	
			02: モデル平均化	
	L 使用ソフトウェア	BMD 等算出に当たり用いた統計解析ソフトウ	テキスト入力	
		ェアや BMD 計算ソフトウェア等の名称、バージ		
		ョン。		
IV BMDL	D算出及び POD の決定			
	M BMDLの算出方法	BMDL の算出方法。	テキスト入力	
		BMDL の算出に用いた信頼区間(信頼係		
		数)、信用区間の統計学的算出方法		
	N POD			【優先条件(POD を決定している
	N1 POD 決定の考え方	得られた BMD 等の中から、HBGV 設定や	テキスト入力	もの)】
		MOE 算出に用いられた又はそれらが企図され		得られた BMD 等の中から POD を
		る値:POD を決定した際の考え方、根拠		決定した際の考え方、根拠等が明
				確なものを優先する

大カテゴリ	中カテゴリ	カテゴリ概要	分類	優先条件
	N2 PODの概要	当該文献で POD とした BMD 等	テキスト入力	
		(例:BMDの90%信頼区間下限値である		
		BMDL)		
その他		その他特筆すべき事項	テキスト入力	

表 10 重要資料の一覧

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
疫学データにBMD	1	Budtz-Jørgensen	2001	Benchmark dose	水銀へのばく露量と連続値データからなる反応データとの関連を調査した疫学	Biometrics. 2001;
法を適用する際の		et al.		calculation from	研究で得られたデータにBMD法を適用し、リスク評価機関等が許容可能なばく	57(3): 698-706
考え方・手順の整				epidemiological data	露量を設定する目的から疫学データにBMD法を適用することの妥当性	
理を直接のテーマと					(validity)を検証している。	
した論文						
	2	Budtz-Jørgensen,	2007	Estimation of the	本研究では、多変量のばく露と多変量の反応の両方に対応可能な	Biostatistics
		Esben		benchmark dose by	「structural equation models」を紹介している。当該モデルは、ベンチマー	(Oxford, England).
				structural equation models	クドーズの観測変数における測定誤差を考慮したものである。	2007; 8(4): 675-
						88
	3	Murata,	2011	Application of the	本研究では、EFSAにより推奨されたBMD法と古典的BMD法(ハイブリッド	Sangyo eiseigaku
		Katsuyuki et al.		benchmark dose approach	法)を比較するため、臨床基準が存在するエンドポイントを対象とした疫学デー	zasshi. 2011;
				to epidemiological	タを用いて、両方の方法によりBMDとBMDLを算出している。その結果、BMD	53(3): 67-77
				endpoints with clinical	の95%信頼下限は、ハイブリッド法のそれより低い傾向であったとしている。	
				standards		
	4	Bailer, A J et al.	1997	Estimating benchmark	本研究では、疫学データを用いて、非発がん影響に関連するハザードを評価す	Risk analysis: an
				concentrations and other	る方法を考察している。石炭粉塵にばく露された鉱山労働者のコホートを用い	official publication
				noncancer endpoints in	て、重回帰でモデリングされた連続的で表される非がん性反応と、ロジスティック	of the Society for
				epidemiology studies	回帰でモデリングした二値で表される非がん性反応のリスク評価方法を検討し	Risk Analysis.
					ている。	1997; 17(6): 771-
						80

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
海外評価機関等が	5	EFSA	2017	Update: use of the	BMRの設定に係る課題、数理モデルの選択方法等を整理したガイダンス。本	https://efsa.onlineli
作成し、化学物質				benchmark dose approach	文書は、2009年に発行されたBMD法のガイダンスの更新版であり、以下の内	brary.wiley.com/do
のリスク評価でBMD				in risk assessment	容を含む。	i/full/10.2903/j.efs
法を活用する際の					✓ ハザードの特定方法(重要なエンドポイントの選択方法)を説明	a.2017.4658
考え方等を整理し					✓ ハザードの特性評価における用量反応データ(NOAEL法及びBMD	
た文書のうち、疫学					法)の使用方法と解釈を説明。	
データへのBMD法					✓ ハザードの特性評価(遺伝毒性及び発がん物質のリスク評価、食品添	
の適用に関する記					加物と残留農薬の許容一日摂取量(ADI)、ばく露マージン	
載があるもの					(MOE)、耐用一日摂取量(TDI)、耐容週間摂取量(TWI))	
					の設定方法を説明	
					✓ BMD法の適用方法を説明	
					なお、BMD法は試験動物データや疫学データに用いることが可能だが、本ガイ	
					ダンスでは疫学データに関して扱っておらず、EFSAの別のガイダンスの対象であ	
					వ 。	
	6	EPA	2012	Benchmark Dose Technical	化学物質へのばく露に対するリスク評価にBMD法を適用するためのガイダンスで	https://www.epa.g
				Guidance	あり、以下の内容を含む。	ov/sites/production
					✓ BMD法に使用する疫学研究から得た情報(研究デザイン、モデリングす	/files/2015-
					る研究及びエンドポイント、BMDを算出するためのデータセット)の選択	01/documents/ben
					方法を説明	chmark_dose_guid
					✓ 使用するデータ(二値データ、連続値データ)に適したBMRの選択方	ance.pdf
					法を説明	
					✓ 疫学研究から得た情報を用いたモデリング手法(モデルの選択方法、モ	
					デルが使用したデータセットに適応しているか評価する方法、BMDLを取	
					得するための信頼限界の算出方法、PODの算出に使用するモデルの選	
					択方法)を説明	
					このガイダンスでは、ヒトの毒性学データをモデリングする機会は限られており、ヒト	
					を対象とした研究は動物試験ほど標準化されていないとしている。したがって、疫	
					学データのモデリングは個別に行われる必要がある。また疫学データをモデリング	
					する際には共変量の調整を行う必要もある。	

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
海外評価機関等が	7	EPA	2005	Guidelines for Carcinogen	発がん物質のリスク評価ガイドライン。ハザード分析を行うために必要な条件や	https://www.epa.g
作成し、化学物質				Risk Assessment	分析方法を整理しており、以下の内容を含む。	ov/risk/guidelines-
のリスク評価でBMD					✓ ハザードの評価方法(特性評価の概要、評価に使用する疫学研究又	carcinogen-risk-
法を活用する際の					は動物試験から得た情報の精査、作用機序の評価、証拠の重み付	assessment
考え方等を整理し					け)を説明	
た文書のうち、疫学					✓ リスク評価における用量反応評価(用量の分析方法、観察範囲の解	
データへのBMD法					析、低用量へ外挿する方法、様々なヒトへのばく露における外挿)を説	
の適用に関する記					明。ここではBMD法を用いて算出したBMDLをPODに設定することを検	
載があるもの					討している。	
					✓ 発がん性リスク評価に関連する問題に重点を置いて、ばく露評価の原則	
					を説明	
	8	WHO	2009	Environmental Health	用量反応評価において、用量反応データに数理モデルを当てはめる際の考え	https://apps.who.i
				Criteria 239	方や手順を解説したガイダンス。本文書は以下の内容を含む。	nt/iris/handle/1066
				Principles for modelling	✓ リスクの分析方法及び評価方法の概説	5/43940
				dose-response for the risk	✓ 用量反応モデリングの基本概念の説明	
				assessment of chemicals	✓ 用量反応モデリングの歴史的展望や考慮すべき事項を説明	
					✓ 用量反応モデリングを行う際の原則(選択するデータの種類、モデルの種	
					類、使用するデータの分布の検討、モデルの適合とパラメータの推定、モデ	
					ルの比較、不確実性の確認)について説明	
					✓ 算出した結果の報告	
	9	WHO	2020	EHC240: Principles and	食品中の化学物質のリスク評価を示したガイダンスの第5章であり、用量反応	http://www.inche
				Methods for the Risk	評価について示している。本文書は以下の内容を含む。	m.org/documents/
				Assessment of Chemicals	✓ 用量反応評価の基本概念の説明	ehc/ehc/ehc240_in
				in Food	✓ BMD法の実施方法、特にモデリング方法(使用するデータの適合性の	dex.htm
				CHAPTER 5. DOSE-	確認、モデルの選択、モデルの仮定、モデルのフィッティング及びパラメータ	
				RESPONSE ASSESSMENT	の推定、モデルの不確実性と平均化、モデルパラメータの制約、適合した	
				AND DERIVATION OF	モデルの評価)について説明	
				HEALTH-BASED	✓ モデルに使用する研究デザイン及びデータの妥当性を確認する方法を整	
				GUIDANCE VALUES	理	
				Second edition (2020)	✓ NOAEL法及びBMD法からPODを算出する方法を説明	
					✓ HBGVを確立する方法を説明	
					✓ MOEアプローチを説明	

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
食品安全に関する	10	EFSA	2020	Draft for internal testing	EFSAの評価において、疫学研究から得られるエビデンスの評価、統合の考え	https://www.efsa.e
リスク評価で取り扱				Scientific Committee	方等を整理したガイダンスであり、以下の内容を含む。	uropa.eu/en/efsajo
う疫学データの評価				guidance on appraising	・デザイン別疫学研究の概要(典型的なバイアス含む)の紹介	urnal/pub/6221
の考え方等を整理				and integrating evidence	・エビデンスの評価に関連する重要な疫学上の概念の説明	
した資料				from epidemiological	・研究の信頼性(の評価)に関して、関連性の尺度、ばく露評価、統計学的	
				studies for use in EFSA's	推論、systematic error及びeffect modificationの解説	
				scientific assessments	・研究の適用可能性(の評価)に関して、外部妥当性の概念の解説	
					・疫学研究の評価の原則を提示するとともに、内的妥当性の評価及び研究内	
					容の批判を行うためのrisk of bias (RoB) toolを用いた評価の手順(ディ	
					シジョンツリー)の概説	
					・RoB toolを使用した介入研究及び観察研究の評価の例示	
	11	Bi, Jian	2010	Using the benchmark dose	本研究では、BMD法を用いて、食品中のナトリウム、砂糖、脂肪等特定の成	Journal of food
				(BMD) methodology to	分の適切な削減量を検討しており、BMDとBMDLの片側下限値を算出してい	science. 2010;
				determine an appropriate	る。また、補正ベータ二項モデルに基づくBMDとBMDLの算出方法についても	75(1): R9-16
				reduction of certain	述べており、USEPAのBMDSを用いてS-Plusプログラムを開発している。	
				ingredients in food		
				products		
統計学的な観点等	22	Slob, Wout	2017	A general theory of effect	本研究では、連続値データにおけるBMRの適切な設定方法について述べてお	Critical reviews in
からBMRの設定の				size, and its consequences	り、最大反応に拡大されたパーセント変化及び/又はグループ内変動(研究間	toxicology. 2017;
考え方を整理した				for defining the benchmark	の平均)の観点からBMRを使用することが推奨されるとしている。	47(4): 342-351
資料				response (BMR) for		
				continuous endpoints		
連続値データの用	12	Noble, Robert B	2009	Model-averaged	本研究では、モデル特異的BMCの加重平均からモデル平均BMCを構築するこ	Risk analysis: an
量反応モデリングや		et al.		benchmark concentration	とにより、連続反応に対するばく露の影響を評価している。石炭粉塵にばく露さ	
ベイズ統計学を用い				estimates for continuous	れた鉱山労働者のコホートに、異なるモデルに基づく推定値を組み合わせる方	•
た用量反応モデリン				response data arising from	法を適用して検討している。	Risk Analysis.
グの考え方等を整				epidemiological studies		2009; 29(4): 558-
理した資料						64

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
連続値データの用	13	Murata,	2018	Dilemma of Environmental	国内外の環境保健研究、特に先行する出生コホート研究のうち、メチル水銀と	Nihon eiseigaku
量反応モデリングや		Katsuyuki et al.		Health Research	鉛による神経系への影響を扱った研究を概観し、それら研究で見られた問題点	zasshi. Japanese
ベイズ統計学を用い					を読み取り、今後の環境保健研究の成果発表において吟味されるべき点を検	journal of hygiene.
た用量反応モデリン					討している。併せて、環境疫学データから化学物質の臨界濃度を推定する方	2018; 73(2): 148-
グの考え方等を整					法案を述べている。	155
理した資料						
	14	Budtz-Jørgensen,	2004	Effects of Exposure	本研究では、BMD法におけるばく露量の測定誤差を考慮する必要性について	Risk analysis: an
		Esben et al.		Imprecision on Estimation	述べている。BMD法の利点は観測値に適用できることであるが、ばく露に関する	official publication
				of the Benchmark Dose	値が誤差なく測定されることはほとんどない。ばく露誤差を無視すると、BMD法	of the Society for
					は偏った結果を示すとしており、BMD算出に際しては、ばく露量の測定誤差を	Risk Analysis.
					考慮に入れることが重要であるとしている。	2004; 24(6):
						1689-96
	15	Shao, Kan et al.	2018	A Web-Based System for	本研究では、Bayes BMD(BBMD)推定のためのオンラインシステムを開発	
				Bayesian Benchmark Dose	し、このシステムによる計算結果をEPAのBMDSと比較している。当該システム	health
				Estimation		perspectives.
					(MCMC) を実装している。	2018; 126(1):
						17002
	16	Shao, Kan et al.	2014	Model Uncertainty and		Risk analysis: an
				Bayesian Model Averaged	BMD算出方法を、連続データに対する現在のBMD算出方法の代替として提	·
				Benchmark Dose	案している。実際の連続値データを、Crumpによって提案されたハイブリッド法	•
				Estimation for Continuous	と、BMAの2つの戦略、最尤推定に基づく方法、マルコフ連鎖モンテカルロ法に	•
				Data	基づく方法の3つに適用している。また、シミュレーションを行い、BMAによる	, , ,
					BMD算出方法の精度を評価している。	20
	17	Chen, Chu-Chih	2014	Benchmark dose		Risk analysis: an
		et al.		calculation for ordered	ることにより、BMDアプローチを順序化カテゴリ反応に拡張するためのCATREG	·
				categorical responses	モデルを提案している。提案した方法をアルジカルブとウレタンを用いて検証し、	of the Society for
					BMDとBMDLを算出している。	Risk Analysis.
						2014; 34(8):
						1435-47

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
連続値データの用	18	Sand, Salomon et	2008	The current state of	本レビューでは、NOAELと比較してBMDを支持する多くの研究を紹介し、二値	Journal of applied
量反応モデリングや		al.		knowledge on the use of	データ及び連続値データのBMD法への適用の手順を概観しているほか、BMD	toxicology. 2008;
ベイズ統計学を用い				the benchmark dose	とBMDLの定義や用量反応モデルの選択の考え方、研究デザインの問題等に	28(4): 405-21
た用量反応モデリン				concept in risk assessment	ついて述べている。	
グの考え方等を整						
理した資料						
	19	Sand, Salomon J	2003	Benchmark calculations in	本研究では、連続値データを用いてBMDを算出するハイブリッドアプローチを検	Risk analysis: an
		et al.		risk assessment using	討しており、カットオフ値を決定する2つの方法について(カットオフ値を分布の特	official publication
				continuous dose-response	定のテール比率に対応させる場合、連続値データのあるレベルをカットオフ値とす	of the Society for
				information: the influence	る場合)BMDの精度を比較するシミュレーションを行い、ハイブリッドモデルに対	Risk Analysis.
				of variance and the	する分散の影響はカットオフ値の選択に依存することを示している。	2003; 23(5):
				determination of a cut-off		1059-68
				value		
	20	Crump, Kenny	2002	Critical issues in	本研究では、疫学データのBMD法への適用に重点を置き、ハイブリッドアプロー	Critical reviews in
				benchmark calculations	チの特徴を検討し、ハイブリッドアプローチを適用するためのモデルの選択、追加	toxicology. 2002;
				from continuous data	リスクの値の選択について提案している。連続値データを二値データに変換する	32(3): 133-53
					場合のBMDへの影響を定量化したり、モデルの不確実性を検討し、不確実性	
					を制御する必要性を検証している。	
	21	Canale, Antonio	2018	Convex mixture regression	本研究では、健康に関連するアウトカムの分布が未知、かつ用量に応じて変化	Biometrics. 2018;
		et al.		for quantitative risk	することを可能にするBayesian convex mixture regression modelを提	74(4): 1331-1340
				assessment	案している。妊娠期間中のDDTばく露が及ぼす影響に関する研究を用いてシミ	
					ュレーションを行い、当該モデルの利点を示している。	
	23	Crump KS	1995	Calculation of benchmark	連続値データからBMDとBMDLを算出する方法を開発し、方法論を説明して	
				doses from continuous	いる。(ハイブリッドアプローチの基礎となる論文)	79–89.
				data		
	24	Wu, Y et al.	2006	Multiplicity-adjusted	本研究では、環境リスク評価における低用量推定のための多重性の調整を開	
				inferences in risk	発している。複数のベンチマークリスクがある場合、多重度の限界を調整するた	13:125-141
				assessment: benchmark	めに補正を行う必要があり、連続的な反応データを用いて調整を行うためのアプ	
				analysis with continuous	ローチを検討している。	
				response data		

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
連続値データの用	51	Jensen, Signe M	2019	A Review of Recent	本レビューでは、最近のBMD法の方法論等を要約している。具体的には、	Risk analysis: an
量反応モデリングや		et al.		Advances in Benchmark	BMDの算出手順、BMRの設定、用量反応モデルの選択、BMDLの算出方	official publication
ベイズ統計学を用い				Dose Methodology	法等の最近の動向を紹介している。	of the Society for
た用量反応モデリン						Risk Analysis.
グの考え方等を整						2019; 39(10):
理した資料						2295-2315
疫学データにBMD	25	ATSDR	2012	TOXICOLOGICAL PROFILE	カドミウムに関する利用可能な毒性学的情報及び疫学に関する情報を基に、	https://www.atsdr.
法を適用しBMD等				FOR CADMIUM	ヒトの健康に重大なリスクをもたらすばく露レベルを含む毒性学的情報及びヒト	cdc.gov/ToxProfiles
を算出した資料					の健康への影響に関する情報を整理・評価したもの。本文書は、カドミウムへの	/tp5.pdf
(海外評価機関					長期経口ばく露に伴う労働者の健康影響に関して、尿中のカドミウム濃度と腎	
作成)					機能の低下(尿細管性低分子タンパク尿)に係る生体指標との関連を調査	
					した疫学研究から、生体指標がカットオフ値を上回る確率が10%上昇	
					(excess risk)する尿中のカドミウム濃度(urinary cadmium dose,	
					UCD10) 及びその片側95%信頼下限値UCDL10を整理又は自ら算出し、	
					検出可能なリスクを生じないとされる一日摂取量:Minimum Risk	
					Level(MRL)を設定している。また評価に用いた各研究でBMD等の算出に使	
					用しているモデルがATSDRでの評価に妥当か検討している。	
	26	ATSDR	2012	TOXICOLOGICAL PROFILE	マンガンに関する利用可能な毒性学及び疫学に関する情報を基に、ヒトの健	https://www.atsdr.
				FOR MANGANESE	康に重大なリスクをもたらすばく露濃度を含む毒性学的情報及びヒトの健康へ	cdc.gov/ToxProfiles
					の影響に関する情報を整理・評価したもの。本文書は、マンガンへの長期経気	/tp151.pdf
					道ばく露(職業ばく露)に伴う労働者の健康影響に関して、職場環境中のマ	
					ンガン濃度と眼及び手の異常の発生(abnormal eye-hand	
					coordination scoresにて判断)との関連を調査した疫学研究から、異常な	
					スコアの過剰リスク(extra risk)が5%又は10%である環境中のマンガン濃	
					度及びその95%信頼下限値(BMCL10及びBMCL05)を整理又は自ら算	
					出し、MRLを設定している。	

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
	27	ATSDR	2007	TOXICOLOGICAL PROFILE	ベンゼンに関する利用可能な毒性学及び疫学に関する情報を基に、ヒトの健	https://www.atsdr.
				FOR BENZENE	康に重大なリスクをもたらすばく露濃度を含む毒性学的情報及びヒトの健康へ	cdc.gov/ToxProfiles
					の影響に関する情報を整理・評価したもの。この文書では、ベンゼンへの長期経	/tp3.pdf
					気道ばく露(職業ばく露)に伴う労働者の健康影響に関して、血中のベンゼ	
					ン濃度とB細胞数の減少との関連を調査した疫学研究から、B細胞数が対照	
					群の平均値より0.25SD低くなる血中ベンゼン濃度及びその95%信頼下限を	
					算出し、MRLを設定している。	
疫学データにBMD	28	CDC/NIOSH	2016	Criteria for a	ジアセチルと2,3-ペンタンジオンに関する全ての関連文献を基に、ばく露特性の	https://www.cdc.g
法を適用しBMD等				Recommended Standard:	研究とばく露低減技術について説明し、適切なリスク管理の推奨事項を確立す	ov/niosh/docs/201
を算出した資料				Occupational Exposure to	るための理論的根拠と基準を整理したもの。この文書では、ジアセチルと2,3-ペ	6-111/default.html
(海外評価機関				Diacetyl and 2,3-	ンタンジオンへの長期経気道ばく露(職業ばく露)に伴う労働者の健康影響	
作成)				Pentanedione	について、職場環境中のジアセチルと2,3-ペンタンジオン濃度と肺機能低下	
					(FEV1で比較)との関連を調査した疫学研究から、10年後及び45年後の	
					EEV_1 有病率がカットオフ値上回る可能性が 0.1% 上昇する($1/1000$	
					excess prevalence after 45 years) ジアセチルと2,3-ペンタンジオン濃度	
					を算出している。	
	29	NRC	2000	Toxicological effects of	メチル水銀に関する利用可能な毒性学及び疫学に関する情報を基に、許容	1 ''
				methylmercury	可能なばく露濃度を含む毒性学的情報及びヒトの健康への影響に関する情報	nlm.nih.gov/books/
					を整理・評価。この文書ではメチル水銀への経胎盤ばく露に伴う小児への健康	NBK225778/
					影響について、母親のメチル水銀への長期経口ばく露(母親の毛髪及び臍帯	
					血中のメチル水銀濃度)と出生後の小児の神経発達との関連を調査した出	
					生コホート研究から、神経発達のリスクが5%増加するメチル水銀濃度及びその	
					95%信頼下限を算出し、参照用量を検討している。	
	30	EFSA	2020	SCIENTIFIC OPINION Risk	複数の化合物への複合ばく露を評価するための最近のガイダンスに従い、主な	https://www.efsa.e
				to human health related to	パーフルオロアルキル化合物(PFAS)の耐容週間摂取量(TWI)を含む毒	uropa.eu/en/efsajo
				the presence of	性学的情報及び健康への影響に関する情報を整理・評価。食品中のPFAS	urnal/pub/6223
				perfluoroalkyl substances	への長期経口ばく露に伴う小児の健康影響について、血清中のPEAS濃度と	
				in food	ジフテリア、破傷風、及びヘモフィルス・インフルエンザ菌(b型)に対する抗体	
					価の低下との関連を調査した疫学研究から、対照群と比較して抗体価が	
					10%低下する血清中のPFAS濃度とその90%信頼区間を算出し、健康影響	
					に基づく指標値(HBGV)を設定している。	

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
	31	EFSA	2020	Update of the risk	ニッケルに関する利用可能な毒性学及び疫学に関する新たな情報・ガイダンス	https://www.efsa.e
				assessment of nickel in	を基に、慢性及び急性の、食事を介したばく露量を含む毒性学的情報及びと	uropa.eu/en/efsajo
				food and drinking water	トの健康への影響に関する情報を整理・評価。ニッケルへの短期経口ばく露に	urnal/pub/6268
					伴う成人の健康影響に関して、ニッケルの経口摂取と全身性接触皮膚炎の発	
					症との関連を調査した介入研究から、全身性接触皮膚炎の発症率が10%増	
					加するニッケルのばく露量とその95%信頼下限を算出している。算出した95%	
					信頼下限をReference pointとするか検討されたが、最終的に	
					NOAEL/LOAEL法に基づきReference pointが設定された。	
疫学データにBMD	32	EFSA	2018	SCIENTIFIC OPINION Risk	パーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)とパーフルオロオクタン酸(PFOA)に	=
法を適用しBMD等				to human health related to	関する食品試料分析とヒトの疫学研究を基に、耐容週間摂取量(TWI)を	
を算出した資料				the presence of perfl	含む毒性学的情報及びヒトの健康への影響に関する情報を整理・評価。この	urnal/pub/5194
(海外評価機関				uorooctane sulfonic acid	文書ではパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)及びパーフルオロオクタン酸	
作成)				and perfluorooctanoic acid	(PFOA) への長期ばく露(経口ばく露、経気道ばく露、経胎盤ばく露)に伴	
				in food	う成人及び小児の健康影響について、血漿中のPFOSと総コレステロールの増	
					加、出生体重の低下、小児におけるワクチン接種後の抗体価の減少、又は	
					PFOA濃度と総コレステロールの増加、血清ALT値の増加、出生体重の減少と	
					の関連を調査した疫学研究から、アウトカムを5%変化させる血漿中のPFOS	
					及びPFOA濃度とその95%信頼下限を算出し、HBGVを設定している。	
	33	EFSA	2015	Scientific Opinion on the	ニッケルに関する食品・飲料水試料分析、ヒト及び試験動物における毒性デー	https://efsa.onlineli
				risks to public health		
				related to the presence of	の影響に関する情報を整理・評価。この文書では、食品及び飲料水に含まれ	
				nickel in food and drinking	るニッケルへの短期経口ばく露に伴う成人の健康影響について、血清中及び尿	sa.2015.4002
				water	中のニッケル濃度と全身性接触皮膚炎の発症との関連を調査した疫学研究か	
					ら、全身性皮膚炎を発症する確率が10%増加するニッケル濃度とその95%信	
					頼下限を算出し、Reference pointを設定している。	
	34	EFSA	2012	Scientific Opinion on the	水銀に関する食品試料分析結果を基に、許容可能なばく露濃度を含む毒性	• • •
				risk for public health	学的情報及びヒトの健康への影響に関する情報を整理・評価。本文書は、メ	
				related to the presence of		urnal/pub/2985
				mercury and	メチル水銀濃度と出生後の小児の神経系への影響(言語力、記憶力、運動	
				methylmercury in food	能力、知覚運動、行動機能)との関連を調査した疫学研究から、神経系への	
					影響が5%増加する母親の毛髪中のメチル水銀とその95%信頼下限を算出	
					し、耐容週間摂取量(TWI)を算出している。	

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
	35	EFSA	2010	SCIENTIFIC / TECHNICAL	7つのコホート研究を用いてプール解析を実施し、低用量の鉛へのばく露が小児	https://efsa.onlineli
				REPORT submitted to EFSA	の知的機能に及ぼす影響を調査。この文書では鉛への経口ばく露に伴う健康	brary.wiley.com/do
				An international pooled	影響について、鉛へのばく露と小児の知能指数の低下(Full Scale IQ score	i/epdf/10.2903/sp.
				analysis for obtaining a	を測定)の関連を調査したプール解析から、IQスコアを1%変化させる鉛濃度	efsa.2010.EN-47
				benchmark dose for	とその95%信頼下限を算出している。	
				environmental lead		
				exposure in children		
疫学データにBMD	36	EFSA	2010	Scientific Opinion on Lead	成人及び小児において、食事を介してばく露する鉛が重大な健康リスクを引き	https://www.efsa.e
法を適用しBMD等				in Food	起こすか評価しており、リスク評価の重大な影響として、小児の発達神経毒性	
を算出した資料					と成人の心血管系及び腎臓への影響を特定している。この文書では、鉛へのば	urnal/pub/1570
(海外評価機関					く露に伴う小児の健康影響について、血中の鉛濃度と小児の神経発達への影	
作成)					響(Full Scale IQ scoreを測定)、鉛への経口ばく露及び経気道ばく露に	
					伴う成人の健康影響について、血中の鉛濃度と心血管系への影響(血圧の	
					上昇)及び腎臓への影響(タンパク尿)との関連を調査した疫学研究から、	
					IQスコアを1%減少させる鉛濃度とその95%信頼下限、血圧を1%上昇させ	
					る鉛濃度とその95%信頼下限、CKDの有病率を10%上昇させる鉛濃度とそ	
					の95%信頼下限を算出している。これらの信頼下限からReference pointを	
				_	設定している。	
	37	EFSA	2009	Scientific Opinion on		-
				Arsenic in Food	がヒトの健康に及ぼすリスク評価を実施、平均的な住民のばく露量を推定し、	uropa.eu/en/efsajo
					暫定耐容週間摂取量(PTWI)を設定している。この文書ではヒ素への経口	urnal/pub/1351
					ばく露に伴う成人の健康影響について、飲料水中のヒ素濃度と健康への悪影	
					響(皮膚病変、膀胱がん、肺がん)との関連を調査した疫学研究から、健康	
					への悪影響が発生する確率が1%上昇する(excess risk)飲料水中のヒ素	
					濃度とその95%信頼下限を算出し、reference pointを設定している	
	38	EFSA	2009	SCIENTIFIC OPINION	本文書は、食品を介するカドミウムへのばく露と尿中のカドミウム濃度に関する	
				Cadmium in food -	最新の疫学研究を用いて、食品中のカドミウムにばく露することによるヒトの健康	uropa.eu/en/efsajo
				Scientific opinion of the	リスクを評価している。この文書ではカドミウムへの経口ばく露に伴う成人の健康	urnal/pub/980
				Panel on Contaminants in	影響について、尿中のカドミウム濃度と腎機能の低下に係る生体指標	
				the Food Chain	(urinary beta-2-microglobulin) との関連を調査した疫学研究から、生	
					体指標がカットオフ値を上回る確率を5%増加させる(extra risk)尿中のカ	
					ドミウム濃度とその95%信頼下限を算出している。	

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
	39	EFSA	2009	TECHNICAL REPORT OF	尿中のカドミウム濃度とカドミウムの毒性を示す腎臓又は骨の生体指標との関	https://efsa.onlineli
				EFSA	連を調査した科学的文献のシステマティックレビューを実施している。カドミウムへ	brary.wiley.com/do
				Meta-analysis of Dose-	のばく露に伴う健康影響評価について、尿中のカドミウム濃度と腎機能の低下	i/epdf/10.2903/j.ef
				Effect Relationship of	に係る生体指標(β2-MG concentration in urine)との関連を調査し、	sa.2009.254r
				Cadmium for Benchmark	生体指標がカットオフ値を上回る確率が5%又は10%上昇する(excess	
				Dose Evaluation	risks)尿中のカドミウム濃度とその片側95%信頼下限を算出している。	
疫学データにBMD	40	EPA	2010	Fluoride: Dose-Response	2006年のNational Research Council (NRC)の報告に応え、フッ素化物	https://www.epa.g
法を適用しBMD等				Analysis For Non-cancer	に関する入手可能な疫学研究を使用し、飲料水中のフッ素化物がヒトの健康	ov/sdwa/fluoride-
を算出した資料				Effects. Health and	に及ぼす用量を再評価している。この文書はフッ素化合物への経口ばく露に伴	exposure-and-
(海外評価機関				Ecological Criteria Division	う小児の健康影響について、飲料水中のフッ素化合物と重度のフッ素症発症と	relative-source-
作成)				Office of Water	の関連を調査した疫学研究から、フッ素症を発生する確率が0.5%、1%、	contribution-
					5%増加する飲料水中のフッ素化合物濃度とその95%信頼下限を算出して	analysis-
					いる。	documents
	41	EPA	2002	TOXICOLOGICAL REVIEW	本文書は、公開された関連する科学文献をレビューし、主要な研究を評価する	https://cfpub.epa.g
				OF BENZENE	ことで、ベンゼンのばく露による非がん影響を定性的及び定量的に特徴づけ、参	ov/ncea/iris/iris_do
				(NONCANCER EFFECTS)	照用量及び参照濃度を設定している。この文書ではベンゼンへの長期経口ばく	cuments/document
				(CAS No. 71-43-2) In	露及び経気道ばく露に伴う労働者の健康影響について、職場環境中のベンゼ	s/toxreviews/0276t
				Support of Summary	ン濃度と血液毒性に係る生体指標(リンパ球数)との関連を調査した疫学研	r.pdf
				Information on the	究から、リンパ球数が対照群の平均値より1SD低くなる職場環境中のベンゼン	
				Integrated Risk	濃度とその95%信頼下限を算出し、参照用量に使用されるPODを設定して	
				Information System (IRIS)	いる。	
	42	EPA	2001	integrated Risk	メチル水銀のヒトの健康に対する影響評価であり、経口参照用量の算出と発	https://cfpub.epa.g
				Information System (IRIS)	がん性評価を実施している。経口参照用量は疫学研究から得られたデータに	ov/ncea/iris/iris_do
				Chemical Assessment	BMD法を適用して算出している。	cuments/document
				Summary	本文書は、メチル水銀への経胎盤ばく露に伴う小児の健康影響について、母	s/subst/0073_sum
				Methylmercury (MeHg);	親の毛髪中又は臍帯血中のメチル水銀濃度と小児の出生後の神経発達への	mary.pdf
				CASRN 22967-92-6	影響を調査した疫学研究から、神経発達への悪影響が5%増加する母親の	
					毛髪中又は臍帯血中のメチル水銀濃度とその95%信頼下限を算出、参照用	
					量を設定している。	

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
	43	EPA	2001	Water Quality Criterion for	メチル水銀の環境水質基準(Ambient Water Quality Criterion	https://clu-
				the Protection of Human	(AWQC)) の基礎であり、ヒトの健康を保護するための環境水質基準の方法	in.org/download/co
				Health: Methylmercury	論(Methodology for Deriving ambient Water Quality Criteria for	ntaminantfocus/me
				Chapter 4: Risk	the Protection of Human Health. 2000 Human Health	rcury/water-
				Assessment for	Methodology, U.S. EPA) に記載されている新しい方法と新たに入手した	quality-criterion-
				Methylmercury	情報を使用して水質基準を設定している。本文書は、メチル水銀への経胎盤	methyl-
					ばく露に伴う小児の健康影響について、母親の毛髪中又は臍帯血中のメチル	mercury.pdf
					水銀濃度と出生後の小児の神経発達への影響を調査した疫学研究から、小	
					児の神経発達への悪影響を5%増加させる母親の毛髪中又は臍帯血中のメ	
					チル水銀濃度とその95%信頼下限を算出し、参照用量を設定している。	
疫学データにBMD	46	JECFA	2011	Safety evaluation of certain	第72回JECFA会合における過塩素酸塩のリスク評価結果を基に整理された	https://apps.who.i
法を適用しBMD等				contaminants in food.	モノグラフである。	nt/iris/bitstream/h
を算出した資料				Prepared by the Seventy-	本文書は、飲料水等を介した過塩素酸塩の短期経口ばく露に伴う成人の健	andle/10665/4452
(海外評価機関				second meeting of the	康影響について、飲料水中のヒ素濃度と甲状腺への影響(甲状腺のヨウ素の	0/9789241660631
作成)				Joint FAO/WHO Expert	取込み量を測定)との関連を調査したと介入研究から、ヨウ素の取込みを	_eng.pdf?sequence
				Committee on Food	50%阻害する飲料水中のヒ素濃度とその95%信頼下限を算出している。	=1
				Additives (JECFA).		
				WHO Food Additives		
				Series: 63. FAO JECFA		
				Monographs 8.		
				Perchlorate		
	47	JECFA	2011	Safety evaluation of certain	第72回JECFA会合におけるヒ素のリスク評価結果を基に整理されたモノグラフ	https://apps.who.i
				contaminants in food	である。本文書は、飲料水を介したと素への長期経口ばく露に伴う成人の健康	nt/food-additives-
				Prepared by the Seventy-	影響について、飲料水中のヒ素濃度と泌尿器がん、肺がん、皮膚病変との関	contaminants-
				second meeting of the	連を調査した疫学研究から、発症率が5%増加する飲料水中のヒ素濃度とそ	jecfa-
				Joint FAO/WHO Expert	の95%信頼下限を算出している。	database/chemical.
				Committee on Food		aspx?chemID=186
				Additives (JECFA) WHO		3
				Food Additives Series: 63.		
				FAO JECFA Monographs 8.		
				ARSENIC		

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
	48	JECFA	2011	Safety evaluation of certain	本文書は、第73回JECFA会合におけるカドミウムのリスク評価を基に整理され	https://apps.who.i
				food additives and	たモノグラフである。カドミウムへの経口ばく露に伴う成人の健康影響について、	nt/iris/bitstream/h
				contaminants Prepared by	尿中のカドミウム濃度と腎機能障害(低分子タンパク質)の生体指標との関	andle/10665/4452
				the Seventy-third meeting	連を調査した疫学研究から、生体指標がカットオフ値を上回る確率が5%又は	1/9789241660648
				of the Joint FAO/WHO	10%となる尿中のカドミウム濃度とその95%信頼下限を算出し、ブレイクポイン	_eng.pdf?sequence
				Expert Committee on Food	ト(breakpoint)を設定している。	=1
				Additives (JECFA) WHO		
				Food Additives Series: 64		
				Safety evaluations of		
				groups of related		
				flavouring agents,		
				Contaminants Cadmium		
疫学データにBMD	49	JECFA	2007	Safety evaluation of certain	第67回JECFA会合におけるメチル水銀のリスク評価結果を基に整理されたモ	https://apps.who.i
法を適用しBMD等				food additives and	ノグラフである。	nt/iris/bitstream/h
を算出した資料				contaminants. Prepared by	本文書は、メチル水銀への経胎盤ばく露に伴う小児の健康影響について、母	andle/10665/4364
(海外評価機関				the Sixty-seventh meeting	親の毛髪中及び臍帯血中のメチル水銀濃度と脳幹聴覚誘発電位	5/9789241660587
作成)				of the Joint FAO/WHO	(brainstem auditory evoked potentials (BAEP))の関連を調査した	_eng.pdf?sequence
				Expert Committee on Food	疫学研究から、BAEPを発症する確率が5%増加する母親の毛髪中及び臍帯	=1
				Additives (JECFA)	血中のメチル水銀濃度とその95%信頼下限を算出した研究を紹介している。	
				WHO Food Additives		
				Series: 58		
				Food contaminants,		
				Methylmercury		

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
	50	JECFA	2004	Safety evaluation of certain	本文書は第61回JECFA会合におけるメチル水銀のリスク評価結果を基に整	https://apps.who.i
				food additives and	理されたモノグラフである。本文書は、メチル水銀への経胎盤ばく露に伴う小児	nt/iris/bitstream/h
				contaminants	の健康影響について、母親の毛髪中及び臍帯血中のメチル水銀濃度と小児の	andle/10665/4303
				Prepared by the Sixty-first	神経発達との関連を調査した疫学研究より、神経発達への影響(異常の増	8/924166052X.pdf
				meeting of the Joint	加率)が2%、5%、10%となる母親の毛髪中のメチル水銀濃度とその95%	?sequence=1&isAll
				FAO/WHO Expert	信頼下限を算出した研究を紹介している。	owed=y
				Committee on Food		
				Additives (JECFA)		
				WHO Food Additives		
				Series: 52		
				Methyl Mercury		
疫学データにBMD	44	Budtz-Jorgensen	1999	Benchmark modeling of	1986年から1987年の間にデンマーク自治領フェロー諸島で行われたメチル水	https://www.acade
法を適用しBMD等		et al.		the Faroese	銀への経胎盤ばく露に伴う小児の健康への影響を調査したコホート研究に関す	mia.edu/7553400/
を算出した資料				methylmercury data: Final	る報告書。本文書は、母親の毛髪中の水銀濃度又は臍帯血中の水銀濃度	Benchmark_Modeli
(論文)				report to U.S. EPA	と出生後の小児の脳機能への影響を調査した疫学研究から、脳機能へ影響	ng_of_the_Faroese
					(異常の増加率)が2%、5%、10%となる母親の毛髪中の水銀濃度又は	_Methylmercury_D
					臍帯血中の水銀濃度とその95%信頼下限を算出している。	ata
	52	Kullar, Savroop S	2019	A benchmark	本研究では、カナダの小児630名を対象とした2つの研究データを用いて、水道	Environment
		et al.		concentration analysis for	水中のマンガン濃度と小児の認知障害の用量反応関係を分析し、BMD法を	international.
				manganese in drinking	適用して、Bayesian Benchmark Dose Analysis Systemを用いてBMC	2019; 130:
				water and IQ deficits in	とBMCLを算出している。	104889
				children		
疫学データにBMD	53	Kubo, Keiko et al.	2017	Estimation of Benchmark	本研究では、梯川周辺のカドミウム汚染地域と非汚染地域の住民3,013名を	Risk analysis: an
法を適用しBMD等				Dose of Lifetime Cadmium	対象とした研究を用いて、腎機能障害と生涯カドミウム摂取量(LCd)の関	official publication
を算出した資料				Intake for Adverse Renal	連を分析、BMRを5%の追加リスクとして設定し、本データにハイブリッドアプロー	of the Society for
(論文)				Effects Using Hybrid	チを適用してBMDとBMDLを算出している。	Risk Analysis.
				Approach in Inhabitants of		2017; 37(1): 20-
				an Environmentally		26
				Exposed River Basin in		
				Japan		

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
	54	Lachenmeier,	2011	Epidemiology-based risk	本研究では、アルコール摂取量と肝硬変罹患率・死亡率に関する最新のシス	International
		Dirk W et al.		assessment using the	テマティックレビューやメタアナリシスで用いられている疫学データを収集してBMD	journal of
				benchmark dose/margin of	法を適用し、BMRを1.5%としてBMDとBMDLを算出している。	epidemiology.
				exposure approach: the		2011; 40(1): 210-
				example of ethanol and		8
				liver cirrhosis		
	55	Chen, Chu-Chih	2019	A benchmark dose study of	本研究では、台湾の母子コホート研究のデータ(122の母子ペア、8歳、11	International
		et al.		prenatal exposure to di(2-	歳、14歳にフォローアップを実施)を用いて、出生前のDEHPへのばく露量と小	journal of hygiene
				ethylhexyl) phthalate and	児の行動障害の用量反応関係を分析し、BMD法を適用してBMDとBMDLを	and environmental
				behavioral problems in	算出している。	health. 2019;
				children		222(6): 971-980
	56	Nogawa,	2017	Threshold limit values of	本研究では、イタイイタイ病及び/又はその疑いのある疾患に対するコメ中カドミ	Journal of applied
		Kazuhiro et al.		the cadmium	ウム(Cd)濃度のBMDを算出している。Cdのばく露量の指標は、1971年か	toxicology. 2017;
				concentration in rice in the	ら1976年の間に神通川流域の2,446村落の合計88のコメ試料の平均Cd濃	37(8): 962-966
				development of itai-itai	度とし、エンドポイントは55の村落から得られたイタイイタイ病及び/又は疑い疾	
				disease using benchmark	患の発生率とした。イタイイタイ病及び/又はその疑いのある疾患に対するコメ中	
				dose analysis	のCd濃度のBMDLを、BMRを1%又は2%として、ロジスティックモデルを用いて	
					推定している。	
	57	Weterings, Peter	2016	Derivation of the critical	甲状腺活性化学物質に関する最近のリスク評価では、ヨウ素取込み阻害に焦	Toxicology letters.
		J M et al.		effect size/benchmark	点をあてており、EFSAとJECFAによって選択されたBMRの値は5%と50%とな	2016; 257: 38-43
				response for the dose-	っている。本研究では、ヨウ素取込みの個体内変動が5%よりはるかに大きいこ	
				response analysis of the	とを実証しており、radioactive iodine(RAIU)値には固有のばらつきがあ	
				uptake of radioactive	り、用量反応分析を実施する際に考慮する必要があるとしている。相対的	
				iodine in the human	RAIUの固有の変動を考慮すると、甲状腺のヨウ素取込みのBMD分析で	
				thyroid	20%のBMRを提案している。	
疫学データにBMD	58	Budtz-Jørgensen,	2018	Application of benchmark	本研究では、フェロー諸島の1,146人の小児を対象とした2つの前向きコホート	PloS one. 2018;
法を適用しBMD等		Esben et al.		analysis for mixed	研究のデータを用いてBMDを算出している。ばく露量は出生時と5歳における5	13(10): e0205388
を算出した資料				contaminant exposures:	つの主要なPFASsの血清中濃度とし、エンドポイントは5歳と7歳における破傷	
(論文)				Mutual adjustment of	風とジフテリアに対する特異的IgG抗体の血清中濃度としている。	
				perfluoroalkylate		
				substances associated with		
				immunotoxicity		

資料の種類	No.	発行機関/著者	発行年	資料タイトル	評価書等/論文の概要	URL/書誌情報
その他参考となる資	45	FDA	2013	A Quantitative Assessment	米国の全国健康栄養調査(NHANES)による食事摂取量データや、リンゴ	https://www.fda.g
料(重要資料では				of Inorganic Arsenic in	ジュースからサンプリングした無機ヒ素を分析したデータを基に、リンゴジュース中	ov/media/86075/d
ないが、概要を作				Apple Juice (DRAFT	の無機ヒ素による長期的ながんリスクを定量・推定している。この文書では、井	ownload
成)				REPORT)	戸水中のヒ素濃度と発がん(肺がん、尿路がん)との関連を調査した疫学研	
					究から、発症率が増加するヒ素濃度とその信頼区間(5%及び95%)を算	
					出している。	

4.2 重要資料の概要作成

- 2 重要資料として選定した資料については、①疫学データに BMD 法を適用する際の考え方等を整理
- 3 した資料、②疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料の別に、以下の情報を含む形で
- 4 概要を作成した(附属資料2参照)。

5

1

6 4.2.1 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方等を整理した資料の整理項目

- 0) 資料の基礎情報
 - 発行機関・著者、発行年、資料の分類等
- 1) 主旨等
 - 当該資料の目的や位置づけを含めた記載内容を簡潔に整理
- 2) BMD法を適用する疫学データの収集、評価等について
 - リスク評価に用いる疫学データ(疫学研究の情報)を収集する際の手順・考え方
 - 収集した疫学データ(疫学研究)を評価、選択する際の考え方・手順
 - 研究設計(対象集団、実施期間、ばく露量の推定・区分方法ほか)の評価
 - データの信頼性、妥当性の確認(交絡調整を含めた因果関係の確認等)
 - 用量反応評価の対象としたエンドポイントとハザードとの関連をどのように評価、選択したのか
 - エンドポイントの重篤性、鋭敏性の評価
 - 用量反応評価へのBMD法適用の可否の評価
 - 複数の疫学データを統合する場合の考え方、手順、個体データの取扱い 等
- 3) BMRの設定について [データのタイプ別 (連続値データ、二値データ等)]
 - 設定の考え方
 - 臨床上の観点
 - 公衆衛生上の観点等
 - エンドポイントの発現機序や重篤性等の観点
 - (バックグラウンド等における) 反応量のばらつきの観点
 - ハイブリッドアプローチや連続値データの二値化を行う場合のカットオフ値の考え方 等
- 4) 用量反応モデリングについて
 - 用量反応モデリングの考え方・手順
 - 使用モデル(モデリング手法)の選択
 - パラメータ推定 (Restriction)
 - 使用ソフトウェア
 - モデリング結果の評価の考え方・手順
 - BMD及びその信頼区間/信用区間の算出手順 等
- 5) PODの決定について
 - POD決定の考え方

- 精査・考慮すべき情報 (BMD及びその信頼区間/信用区間の値、エンドポイントの重篤 性等)
- PODとして採用するBMD等(BMD/BMDL/BMDの信頼区間等)の考え方
- 6) その他特筆すべき事項

2 4.2.2 疫学データに BMD 法を適用した資料の整理項目

- 0)資料の基礎情報
 - 発行機関・著者、発行年、資料の分類等
- 1) 主旨等
 - 当該資料の目的や位置づけを含めた記載内容を簡潔に整理

【海外評価機関等が作成した評価書等は、以下の情報があれば併せて整理】

- 当該資料におけるリスク評価結果をもとに規制等の管理措置を行う分野(食品安全対策、 環境汚染防止対策等)
- リスク評価の対象となる化学物質(ハザード)を評価の過程で特定している場合は、特定に 至る考え方や手順
- 2) BMD法を適用する疫学データの情報とその取扱い方
- ①海外評価機関等が作成した評価書等の場合
 - リスク評価に用いる疫学データ(疫学研究の情報)を収集した際の手順・考え方
 - 収集した疫学データ(疫学研究)を評価、選択する際の考え方・手順
 - 研究設計(対象集団、実施期間、ばく露量の推定・区分方法ほか)の評価
 - データの信頼性、妥当性の確認(交絡調整を含めた因果関係の確認等)
 - 用量反応評価の対象としたエンドポイントとハザードとの関連をどのように評価、選択したのか
 - エンドポイントの重篤性、鋭敏性の評価
 - 用量反応評価へのBMD法適用の可否の評価
 - リスク評価に用いた疫学データに関する情報(研究デザイン、ハザード、エンドポイント(連続値をアウトカムとしている場合はその詳細を整理)、対象集団、研究実施時期、データ収集期間等)
 - リスク評価に用いた疫学データのうちばく露に関する情報 ばく露の経路、ばく露の種類(日常での食品経由/日常での環境経由/職業ばく露/事故での ばく露)、ばく露の期間(一時的/恒常的)、ばく露指標、ばく露量の推定方法、ばく露量の範 囲、ばく露量領域の広さ(定性的な記述)、ばく露量の区分方法 等
 - (複数の疫学データを統合している場合は) その考え方、手順、個体データの入手等

②査読論文の場合

- 疫学データに関する情報(研究デザイン、ハザード、エンドポイント(連続値をアウトカムとしている場合はその詳細を整理)、対象集団、研究実施時期、データ収集期間 等)
- 疫学データのうちばく露に関する情報

ばく露の経路、ばく露の種類(日常での食品経由/日常での環境経由/職業ばく露/事故でのばく露)、ばく露の期間(一時的/恒常的)、ばく露指標、ばく露量の推定方法、ばく露量の範囲、ばく露量領域の広さ(定性的な記述)、ばく露量の区分方法 等

- (複数の疫学データを統合している場合は)その考え方、手順、個体データの入手等
- 3) BMRの設定について
 - BMRを設定した際の考え方、根拠等
 - BMRの種類(過剰リスク・追加リスク)
 - BMRの値(エンドポイント別の値) 等
- 4) 用量反応モデリングについて
 - 用いた用量反応モデリング手法
 - モデリング手法(モデルの外挿(フィッティング)、ハイブリッド法等)
 - 使用モデル
 - パラメータ推定 (Restrictionの有無含む)
 - 使用ソフトウェア
 - 特定又は少数のモデルのみを利用している場合は、その選択理由
 - モデリング結果の評価(複数のモデリング結果からの代表モデリング結果の選択方法等)
 - BMD及びその信頼区間/信用区間の算出
- 5) PODの決定について
- ①海外評価機関等が作成した評価書等の場合
 - PODとして採用したば〈露量/投与量(BMD、BMDL等)
 - 複数のBMD等が得られた場合のPODの決定手順及び基準
 - 試験動物での研究結果やin silico評価方法による評価結果との比較等からその妥当性を検討している場合は、その内容
- ②査読論文の場合
 - (PODとして提案したば、露量等があれば) 当該ば、露量/投与量 (BMD、BMDL等)
 - 試験動物での研究結果やin silico評価方法による評価結果との比較等からその妥当性を検討している場合は、その内容
- 6) その他特筆すべき事項

1 5. 疫学データに BMD 法を適用する際の手順等に関する情報整理

- 2 疫学データに BMD 法を適用する際の手順等を標準化する上で、特に重要と考えられた以下の内
- 3 容について、本調査で収集した資料のうち、重要資料に記載された内容を中心に、関連する情報を整
- 4 理した。
- 5 収集した疫学研究から BMD 法を適用するデータを選定する手順、考え方
- 6 BMR の設定の考え方

なお、和訳については、参考のための仮訳であるため、正確な内容については原文を参照すること。

| また、以降[]で示すページ番号は、当該節で扱う評価書等や査読文献中のページ番号を示している。

8 9

7

- 10 5.1 BMD 法を適用する疫学データの選定について
- 11 5.1.1 収集した多数の疫学研究(原著)から、化学物質のリスク評価(特に毒性評価等)に用
- 12 いる研究を選定する/した手順や考え方 (規準・根拠)

13

- 14 5.1.1.1 疫学研究で得られたデータを化学物質のリスク評価に用いる場合の評価・選定の手順や
- 15 考え方
- 16 **5.1.1.1.1 EPA**
- 17 (1) Application of Systematic Review in TSCA Risk Evaluations (EPA, 2018)
- 18 本文書は、Toxic Substances Control Act (TSCA) に基づくリスク評価プロセスにおいて、EPA
- 19 がシステマティックレビューを行う場合の内部向けガイダンスである。
- 20 具体的には、システマティックレビューのプロセスとして、プロトコル(データの収集、評価及び統合の過
- 21 程で用いる基準、方法論等を事前に整理したもの)の開発、データの収集(データの探索、スクリーニン
- 22 グ及び抽出)、データの評価、データの統合及び科学的エビデンスに基づく試験結果の要約について、そ
- 23 れぞれの手順を整理している。

24

- 25 1) データの探索
- 26 データの探索については、リスク評価を行う分野に合わせた文献検索の戦略のもと実施される。ここで
- 27 は、公開されている文献データベース(PubMed)及び、未公開又は非公開のデータを含む情報源に
- 28 よるデータを検索し、区別するための戦略を開発することも含まれている。[p.19]

29

- 30 2) データのスクリーニング及び抽出
- 31 データのスクリーニング及び抽出については、リスク評価に関連する可能性のある情報を特定するために、
- 32 タイトル、アブストラクト、全文のスクリーニングの際の包含基準・除外基準を作成し適用している。ここで
- 33 は、文献をカテゴリに分類して、システマティックレビュープロセスにおける情報の分類を容易にしている。デ
- 34 ータ抽出は、定量的及び定性的な情報を各情報源から識別し、フォーム又はテンプレートを使用して抽
- 35 出するプロセスとなっている。[p.22、25]

- 1 3) データの評価
- 2 データの評価については、化学物質の物理的、化学的な性質に関するデータ、ばく露に関するデータ、
- 3 試験動物での毒性データ等のデータの種類別に、データ評価に当たってのドメインや質の基準、重み付け
- 4 に用いるスコア等を整理している。疫学研究から得られたデータの評価については、Appendix Hに整理
- 5 されており、データの質を評価する際のドメインとして、研究参加者に係る評価、ばく露の特性評価、アウ
- 6 トカムの評価、潜在的な交絡とばらつきのコントロールに係る評価、分析を挙げるとともに、各ドメインにつ
- 7 いて 2 から 7 つの metric を設定した上で、それぞれの評価基準とスコア及び重み付け係数等を整理し
- 8 ている。そして、これらの評価結果を基に研究(必要に応じてエンドポイント)毎に最終的なデータの質
- 9 を評価又はデータを除外している。[p.26、223]

- 11 4) データの統合及び科学的エビデンスに基づく試験結果の要約
- 12 データの統合及び科学的エビデンスに基づく試験結果の要約については、品質、一致性、関連性、整
- 13 合性、生物学的妥当性を評価することによって、データの分析、統合が行われる段階となっている。化学
- 14 物質のリスク評価のために、科学的エビデンスのウェイトにより、複数のエビデンスを評価し統合している。
- 15 [p.26]

16

17 **5.1.1.1.2 NTP**

- 18 (1) Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT
- 19 Approach for Systematic Review and Evidence Integration (NTP, 2019)
- 20 本文書は、NTP のもとに設置された The Office of Health Assessment and Translation
- 21 (OHAT)が、環境中の化学物質等によるヒトの健康への有害影響に関するエビデンスの評価等を行
- 22 う際に実施するシステマティックレビューの手引き、あるいは標準作業手順書 (SOP) としての役割を果
- 23 たすことを企図した資料である。
- 24 具体的には、OHAT の評価プロセスにおけるシステマティックレビューとエビデンスの統合の作業を以下
- 25 の7つのステップに分け、各ステップについてその手順や評価すべき要素やその基準等が整理している。
- Step1: Formulate Problem and Develop Protocol (問題の定式化とプロトコルの開発)
- Step2: Search For and Select Studies for Inclusion (評価に用いる研究の探索と選択)
- 28 Step3: Extract Data from Studies (研究から抽出するデータ)
- Step4: Assess Internal Validity of Individual Studies (個々の研究の内部妥当性の
- 30 評価)
- Step5: Synthesize Evidence and Rate Confidence in Body of Evidence (エビデン
- 32 スの集約とエビデンスの信頼性評価)
- Step6: Translate Confidence Ratings into Level of Evidence for Health Effect (I
- 34 ビデンスの信頼性の格付け結果を健康影響におけるエビデンスのレベルに変換)
- Step7: Integrate Evidence to Develop Hazard Identification Conclusions(ハザー
- 36 ド特定の結論を得るためのエビデンス統合)

- 1 Step2 での研究の探索と選択に当たっては、研究の選択のための選択基準及び除外基準は、
- 2 PECO ステートメントに基づく。個々の研究を評価する前に、重要な問題を扱う上での主な限界(例え
- 3 ば、ばく露又は健康上の結果を評価する信頼性の低い方法、ヒト以外の動物モデルの外部妥当性が不
- 4 明であるか非常に限定されている、又は作用メカニズムに基づくエンドポイント(mechanistic
- 5 endpoints))が分かっている場合には、スクリーニング時にこれらの因子を、研究を除外するための根
- 6 拠として用いることができる。タイトルと要約のスクリーニング段階及び全文のスクリーニング段階の両方で
- 7 関連性及び適格性(eligibility)について論文を選別するために使用される包含及び除外基準の例
- 8 を詳述している。全文レビュー段階での除外の主な理由は、注釈が付けられ、研究フローダイアグラム上
- 9 に報告される。[p.17]
- 10 Step4 での個々の研究の内部妥当性の評価では、実験研究(ヒトや動物)及び観察研究で考慮
- 11 されたバイアスのタイプを示し、特定の RoB (Risk of Bias) 評価ツールでどのようにバイアスのタイプに
- 12 対処するかを紹介している。[p.34]

14 **5.1.1.1.3 EFSA**

- 15 (1) Draft for internal testing Scientific Committee guidance on appraising and
- integrating evidence from epidemiological studies for use in EFSA's scientific
- 17 assessments 重要資料 No.10 (EFSA 2020)
- 18 本文書は、疫学研究の評価の方針、評価と RoB (risk of bias) ツール、個々の研究を評価する
- 19 ための RoB ツールの使用、バイアスのリスクの全体評価について以下のとおり説明している。

20

- 21 1) 疫学研究の評価の方針
- 22 個別の試験評価は以下のように構成される。
- 23 研究課題の主要要素の特定
- 25 試験結果の要約

- 27 研究課題の主要な要素を明確にすることが、研究評価プロセスの出発点である。主要要素を特定す
- 28 るための戦略として、介入研究のために実施された、PICO(T)(集団、介入、比較者、結果、時間)
- 29 アプローチがある。観察の証拠として、PICO(T)は、集団の記述、ばく露、比較、エンドポイント、追跡期
- 30 間を含めるように調整されている。他の関連する質問については、PO(集団とアウトカム:記述研究)
- 31 と PIT (母集団、指標試験、目標条件:精度研究)を同じ目的に使用することができる。PICO(T)と
- 32 そのバリエーションは、以下の事項を提供する。
- 33 (ア) 文献検索戦略をデザイン
- 34 (イ) リスク評価の必要性に最も適した研究デザインを特定
- 35 (ウ) 重要な集団特性とサブグループを明確化
- 36 (エ) ばく露スペクトルを広げたり狭めたりして、異なるばく露層を定義
- 37 (オ) 通常行われる多数の比較の中から最良の比較を選択

1 (カ) 関連するエンドポイントを整理して優先順位を付け、そのフォローアップ時点を設定する。

2

- 3 内部妥当性とは、あるエビデンスが、ばく露とアウトカムとの因果関係について偏りのない推定値を与え
- 4 る程度、すなわち研究結果が集団の「真実」を反映する程度である。ある研究における内部妥当性の評
- 5 価とは、バイアスの可能性や大きさ及び方向に関する評価を指す。例えば、ばく露の分類、意図されたば
- 6 〈露からの逸脱、欠損データ、結果の確認を実施する際に、選択バイアス、情報バイアス及び交絡を含め
- 7 るべきである。
- 8 研究結果を批判的に見ることは、影響の大きさと基準点の推定の精度に関係する。研究の主な結果
- 9 が何であるかを明らかにする一方で、様々な定量的パラメータが重要となる。例えば、ばく露と非ばく露の
- 10 比率、使用された影響の測定基準とその妥当性、絶対的及び相対的関連の測定における影響の大き
- 11 さ等、調整前後の効果推定値の両方の報告が、調整された交絡因子の影響の評価に役立つ。
- 12 [p.24]

13

- 14 2) 評価と RoB (risk of bias) ツール
- 15 一次研究の評価のためのツールは、研究の目的、対象集団、及び研究デザインによって層別化されて
- 16 おり、特定の評価に利用可能なツールを識別することができる。特定のツールが利用できない場合には、
- 17 別のツールを特定の評価のニーズをカバーするように適合させることができる。[p.25]

18

- 19 3) 個々の研究を評価するための RoB ツールの使用
- 20 既存の RoB ツールの多くは、ランダム化比較試験(RCT)を評価するために設計されている。そのた
- 21 め、これらのツールを利用する前にカスタマイズ(又は調整)を行う必要がある。また、通常は「決定的な」
- 22 研究はなく、異なる研究は異なる長所・短所を持ち、異なる方向に潜在的なバイアスを持つかもしれない。
- 23 そのため、因果関係を評価する際には、常に全てのエビデンスを考慮すべきである。これらの原則に基づい
- 24 て利用される RoB ツールは、エビデンスの統合と不確実性の評価のための重要な情報となる、異なるタイ
- 25 プのバイアスを考慮するための透明性のある方法を提供する。[p.31]

- 27 4) バイアスのリスクの全体評価
- 28 RoB ツールを使用して各研究を評価した後、評価ツールにより入力された各質問に対する査読者の
- 29 判断が文書化され、全体的な評価に用いられる。例えば以下の形式がある。
- 30 短いテキストの要約
- 31 ・ 起こりうるバイアスの種類に応じた研究のグループ化
- 32 階層(バイアスのリスクが低いものから高いものへ)に応じた研究のランキング
- 34 ここでのスコアリングとは、バイアスに関する質問の各リスクに数値を割り当て、それを何らかの方法(重
- 35 み付け等)で要約して総合的なスコアにするアプローチのことである。バイアスの質又はリスクを評価するた
- 36 めのスコア(又はスケール)の使用は、現在 Cochrane ハンドブックでは明確に推奨されていない。スケ
- 37 ーリングシステムは、利便性と単純さにもかかわらず、スケールの様々な項目への重み付けに依存している。

- 1 スコアリングには3つの大きな制限がある。再現が困難であり、リスク評価の最終使用者にとって透明性が
- 2 なく、研究の妥当性を正確に反映していないことである(Emerson et al., 1990; Schulz et al.,
- 3 1995; Juni et al., 1999).
- 4 一般的に、層別にランク付けして研究の質を評価する方が望ましい。これは通常、全体的な評価を決
- 5 定するいくつかの明確に定義された属性(バイアスに関する質問)が事前に選択されていないことに依
- 6 存するため、より透明性が高いと考えられる。順位付け又はスコアリングによる要約の評価を使用する利
- 7 点は、個々の研究の単純な要約が得られ、エビデンス全体を比較しやすいことである。このような要約は、
- 8 ヒートマップ、表又は他のフォーマットの形で表現することができる。これにより、利用者による迅速な評価
- 9 が可能となり、バイアスのリスクに関して複数の研究の全体的な質を評価することができる。このような形
- 10 式で一連のエビデンスを提示することは、後のリスク評価においてそのエビデンスをどのように使用するかを
- 11 決定するという点で透明性があり、かつ有用である。
- 12 層別にランク付けしたサマリー評価に依存することの潜在的な問題は、異なる研究間で同定された潜
- 13 在的バイアスの種類や方向、大きさを考慮することによって、常にエビデンス全体に対する判断が必要とな
- 14 ることである。層別にバイアスのリスクをまとめる、又はスコアリングすると、重要な属性が隠される傾向があ
- 15 る。ほとんどの研究が同じタイプのバイアスを受けている場合は、各研究の個々の層を調べることによってエ
- 16 ビデンス全体を評価する方がより正当化される。その他の場合には、バイアスの種類と方向を並行して評
- 17 価しなければならない。[p.34]

- 19 5.1.1.2 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方等を整理した資料のうち収集した疫学研究
- 20 から評価に用いる研究を選定した手順や基準等(作成者別、関連する記載があったもの)
- 21 **5.1.1.2.1 WHO**
- 22 (1) EHC240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food
- 23 CHAPTER 5. Dose–Response Assessment and Derivation of Health-Based
- 24 Guidance Values Second edition (2020) (2020、重要資料 No.9)
- 25 本文書は、疫学研究で得られた観察データのモデリングに関して以下のとおり説明している。
- 26 (コホート研究や症例対照研究等の観察研究から得られるデータを用量反応評価に用いる場合、
- 27 因果関係の推論や用量反応評価に用いることへの適合性について判断されていることを前提としつつ、)
- 28 観察的疫学研究のデザインに関する議論での焦点となるのは、3 つの主要な条件、交換可能性
- 29 (Exchangeability)、正値性 (Positivity)、一致性 (Consistency) である。
- 30 交換可能性(Exchangeability)については、介入研究では、ばく露群と非ばく露群の交換可能
- 31 性は、ばく露群又は治療群への無作為な割り当てによって得られる。無作為化は疾患のリスクに影響を
- 32 与えるその他の要因について、ばく露群間でのバランスをとることにつながる。しかし観察研究では対象者
- 33 の無作為化は行われていない。無作為化を実施しない場合、ばく露群は関心のある主要な作用以外の
- 34 要因が異なる可能性がある。これらの要因が評価対象の疾病にも関連している場合、疾患リスクに対す
- 35 る観察された効果は、他の疾患リスク要因による効果と混合される可能性がある。これは交絡と呼ばれ、
- 36 交絡を説明しなければ、ばく露と疾患のとの関連にバイアスが生じる可能性がある。交絡は回帰モデルの
- 37 制限、マッチング、標準化、又は条件付けによって制御することができる。正値性(positivity)は実験

- 1 的な治療の割り当ての仮定と呼ばれ、調査中の母集団の共変量レベル間でばく露又は治療の確率がゼ
- 2 口ではないことを意味する。介入研究はばく露が研究者の管理下にある。薬剤の投与量が研究者の管
- 3 理下である場合、研究者は研究デザインにより対象者がばく露する確率がゼロではないことを保証するこ
- 4 とができる。しかし観察研究では、これらは保証されていない。ばく露群又は治療群の割り当ては、一部の
- 5 交絡因子によって完全に決定される可能性がある。例として、臨床現場では治療を受ける患者は治療
- 6 を受けない患者と異なる場合がある。しかし、疫学者がばく露による影響を推定したい場合、共変量全
- 7 体でばらつきがある必要がある。観察研究では交絡因子間で正値性(positivity)がない可能性があ
- 8 り、非正値性の領域での補間や平滑化することが必要である。一致性(Consistency)については、
- 9 対照的なばく露レベルがどのように対象者へ割り当たられたか、明確であることを指す。これは関心のある
- 10 因果関係を明確に指定するために必要である。明確に定義されたばく露は因果推定の必要条件である。
- 11 研究者が薬剤の用量を制御する介入研究では、例えば観察研究よりも測定誤差が少なく、ばく露量又
- 12 は投与した用量について明確である。しかし、観察研究では、ばく露時間及びばく露量の測定、定量化
- 13 について不確実性を伴う場合がある。したがって、観察研究では、推定された影響の一致性を確保する
- 14 ために、ばく露条件を可能な限り明確に定義すべきである。[p.5-35]

16 **5.1.1.2.2 EPA**

- 17 (1) Benchmark Dose Technical Guidance (2012、重要資料 No.6)
- 18 データ評価における有害性の判定プロセスの最初のステップは、特定の化合物又はばく露状況に関連
- 19 する有害性を特定し、特性を明らかにするために、ある物質について利用可能な毒性データをレビューす
- 20 ることである。これには、利用可能な全てのデータ及び NOAEL 又は BMD の基となる最も関連性の高い
- 21 エンドポイントから、有害影響又は有害影響の前兆を決定することが含まれる。有害性判定のためのエン
- 22 ドポイントのデータのレビューに関するガイダンスとしては、EPA が、発がん性、発生毒性、神経毒性、及び
- 23 その他の健康影響に焦点をあてて多くの出版物を提供している。(EPA 1991 Guidelines for
- 24 developmental toxicity risk assessment EPA 1996 Guidelines for reproductive
- 25 toxicity risk assessment, EPA 1998 Guidelines for neurotoxicity risk assessment,
- 26 EPA 2005 Guidelines for carcinogen risk assessment) [p.12 ほか]

- 28 (2) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (2005, 重要資料 No.7)
- 29 ヒトにおけるエビデンス全体を評価する際には、結果が陽性であっても陰性であっても、あるいは、発が
- 30 ん作用を示唆するものであっても、許容可能な質と想定される全ての研究を考慮すべきである。ヒトを対
- 31 象とした入手可能な研究から得られた発がん性の全体的なエビデンスについての結論は、不確実性と知
- 32 識のギャップに関する考察とともに要約すべきである。観察された正又は負の関連のエビデンスの強固性
- 33 (strength of the evidence) に関する結論、並びに因果関係の判断を支持するエビデンスを明確
- 34 に記述すべきである。エビデンスの総合的なウェイトの範囲内でヒトのデータを評価する場合、疫学的エビ
- 35 デンスの強固性についての決定は、観察された関連性がバイアス又は交絡を含む他の因子によって説明
- 36 され得る程度を明確に同定すべきである。

- 1 疫学研究に望ましい特性として、(1)研究目的又は仮説の明確な表明、(2)対照群の適切な選択
- 2 及び特性解析(ばく露群と非ばく露群、症例群と対照群)、(3)ばく露の適切な判定、(4)発症までの
- 3 十分な経過観察期間、(5)がん罹患率及び死亡率の原因の妥当な確認、(6)バイアス及び交絡因子
- 4 の適切な考慮、(7)影響を把握するための適切な被験者数、(8)データ収集及び分析のための明確か
- 5 つ十分に文書化された適切な方法論、(9)欠測値に対する適切な応答率及び対応方法、及び(10)
- 6 結果の完全かつ明確な文書化の 10 点が挙げられる。 [p.2-4]
- 7 観察された関連性(リスク)が疑似的ではなく因果関係にあるかどうかを判断するには、いくつかの要
- 8 素を考慮する必要がある。Sir Bradford Hill (Hill, 1965) は、2004年の喫煙に関する公衆衛生
- 9 総監の報告書(CDC, 2004) やその他の文書(Rothman and Greenland 1998; IPCS,
- 10 1999 等)のような因果関係の議論と併せて使用できる、疫学的な関連性を評価するための一連のガ
- 11 イドラインを作成した。疫学的証拠の批判的評価は、観察された関連性の因果関係の重要性に関する
- 12 基本的な判断を下すために、顕著な関連性の証拠を検討することに概念的に基づいている。その際、
- 13 Hill の古典的なモノグラフ (Hill, 1965) で最初に提示され、科学界がこのようなエビデンスに基づくレビ
- 14 ューを行う際に広く使用している事実を利用することが適切である。以下のリストは、因果関係を判断す
- 15 るための一助として、Hill のガイドラインから引用したものである。[p.2-11]
- 16 (a)Consistency of the observed association (観察された関連の一致性)
- 17 (b)Strength of the observed association (観察された関連の強固性)
- 18 (c)Specificity of the observed association (観察された関連の特異性)
- 19 (d)Temporal relationship of the observed association (観察された関連の時間的関係)
- 20 (e)Biological gradient (exposure-response relationship)
- 21 (生物学的勾配(ばく露-反応関係))
- 22 (f)Biological plausibility(生物学的妥当性)
- 23 (g)Coherence (整合性)
- 24 (h)Experimental evidence (from human populations)
- 25 (実験的エビデンス(ヒトの集団からの))
- 26 (i)Analogy (類似性)

- 28 5.1.1.3 疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料のうち収集した疫学研究から評
- 29 価に用いる研究を選定した手順や基準等(作成者別、関連する記載があったもの)
- 30 **5.1.1.3.1 JECFA**
- 31 (1) Safety evaluation of certain contaminants in food Prepared by the Seventy-
- 32 second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
- 33 (JECFA) WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8. ARSENIC
- 34 (2011、重要資料 No.47)
- 35 重要な研究は、無機ヒ素へのばく露との正の関連性を報告している疫学研究、及び因果関係のエビ
- 36 デンスの強固性が最も大きい有害影響から同定された。

- 1 尿路がんについては、台湾北東部における前向きコホート研究が重要な研究として選定された。前向
- 2 きコホート研究の利点は、疾患発症前のばく露に関してコホートを分類し、それによってばく露の誤分類の
- 3 可能性を低減することである。オッズ比のみを推定する症例対照研究とは異なり、この研究デザインから
- 4 標準化された罹患率を推定することもできる。
- 5 膀胱がんについては、「喫煙歴のない」被験者と「喫煙歴のある」被験者を解析した症例対象研究が
- 6 あり、喫煙者では足の爪のヒ素濃度と膀胱がんの関連が報告されているが、非喫煙者では関連がなかっ
- 7 た。当該研究は、足の爪のヒ素濃度と食品及び飲料水からのヒ素のばく露との関係が不確実であるため、
- 8 用量反応モデルには選択されなかった。
- 9 肺がんについては、台湾北東部で実施された肺がんの最新の前向きコホート研究が、重要な研究とし
- 10 て選定された。
- 11 皮膚がんについては、ばく露のバイオマーカーとして爪のヒ素濃度を用い、飲料水中の低濃度ヒ素ばく
- 12 露に関連して皮膚がんの有意な増加を報告した 3 件の研究があった。しかしながら、膀胱がんと同様に
- 13 足の爪のヒ素濃度と食品及び飲料水からのヒ素のばく露との関係が不確実であるため、用量反応モデル
- 14 には選択されなかった。
- 15 皮膚障害については、ヒ素による皮膚障害を定義するための均一な診断基準が確立されている研究
- 16 が選定された。[p.260-262]

- 18 (2) Safety evaluation of certain food additives and contaminants Prepared by the
- 19 Seventy-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
- 20 Additives (JECFA) WHO Food Additives Series: 64 Safety evaluations of groups
- 21 of related flavouring agents, Contaminants Cadmium (2011、重要資料 No.48)
- 22 本文書は、コクラン方法論を用いて、包括的・系統的な文献レビューを実施している。具体的には、
- 23 35 の研究について一致性と正確性を確認している。[p.359]

24

- 25 **5.1.1.3.2 EPA**
- 26 (1) Fluoride: Dose-Response Analysis For Non-cancer Effects. Health and
- 27 Ecological Criteria Division Office of Water (2010、重要資料 No.40)
- 28 本文書は、選定した研究 (Dean 1942) の長所として、1)データセットが十分に大きいこと、2)フッ
- 29 化物濃度の範囲が広いこと、3)プロトコルが適切であること、4)研究が実施された時点では市販されてい
- 30 るフッ化物の代替供給源がほとんどなかったこと、5)用量反応関係はフッ化物濃度の増加に伴って重度
- 31 のフッ素症のリスクが明らかに増加することを示していること、6)調査結果はいくつかの異なるコミュニティで
- 32 一貫していることを挙げている。一方、短所として、1)調査には白人の小児のみが含まれていたこと、2)
- 33 異なる町のサンプル集団間の潜在的な社会経済的及び文化的相違は記録されなかったこと、3)研究
- 34 実施当時と現在の小児との間の文化的及び生理的な差異を挙げている。[p.87]

35

36 **5.1.1.3.3 ATSDR**

37 (1) Toxicological Profile for Cadmium (2012、重要資料 No.25)

- 1 以下の定性的な基準に基づき、本解析に含める試験を選択している。
- 2 試験では尿中カドミウムを体内用量の指標として測定。
- 3 試験では低分子量 (LMW) タンパク尿の信頼できる指標を測定。[p.35]

5 **5.1.1.3.4 FDA**

- 6 (1) A Quantitative Assessment of Inorganic Arsenic in Apple Juice (DRAFT
- 7 REPORT) (2013、重要資料 45)
- 8 本文書は、用量反応のモデリングに台湾の研究が最も適している理由を、無機ヒ素による病気の発生
- 9 率に統計学的に有意である変化が 2 つのばく露レベルで観察され、肺がんと膀胱がんはより重篤な影響
- 10 であるとしている。[p.10]

11

12 **5.1.1.3.5 EFSA**

- 13 (1) Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water(2020、重要
- 14 資料 No.31)
- 15 検索された論文等の情報は、CONTAM Panel に設置された食品中のニッケルに関するワーキンググ
- 16 ループの関連分野の専門家が選定及び評価し、今回の評価に使用した。その際の論文の選択は、得ら
- 17 れた結果に関係なく、当該研究が本リスク評価に関連する程度又は一般的な研究の質(例えば、研
- 18 究方法、結果、ばく露量、研究対象とした物質及び投与経路の詳細な記載並びに結果の統計学的記
- 19 述) の考察結果に基づいて行った。[p.14]

- 21 (2) SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of
- 22 perfluoroalkyl substances in food (2020、重要資料 No.30)、SCIENTIFIC
- OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane
- 24 sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food (2018、重要資料 No.32)
- 25 EFSA は、試験動物及びとりにおける PFAS、その前駆物質及び代替物質の経口毒性に関する広範
- 26 な文献調査を委託している。本委託の目的は、PFOS 及び PFOA を含む PFAS に関する全ての関連
- 27 文献を特定し収集することであり、調査は 2013 年 3 月、2008~2013 年に PFOS 及び PFOA につ
- 28 いて実施している。方法及び結果の詳細は、Bull et al. (2014)に記載されている。
- 29 本調査は、次の領域がカバーされている。
- 領域 1:in vitro 試験、試験動物及びヒトにおけるトキシコキネティクス(吸収・分布・代謝・排泄)
- 31 に関するデータ
- 32 ・ 領域 2:試験動物における毒性に関するデータ(急性及び反復投与毒性、免疫毒性、発生及び
- 33 生殖毒性、神経毒性、発がん性及びその他の影響)
- 34 領域 3:疫学、症例報告、及びばく露と影響のバイオマーカーを含む、ヒトにおける観察に関するデー
- 35 タ
- 36 現在のリスク評価については、レビュー、関連する科学的評価及び国内又は国際機関による評価も
- 37 検討された。リスク評価の過程で関連文書が特定された場合(例えば他の研究やレビューから)、それ

- 1 らも検討された。得られた文献は、関連文献を同定するために、タイトルとアブストラクトを用いて選別した。
- 2 得られた情報は、その後、食品中の PFAS に関する CONTAM ワーキンググループによりレビューされ、専
- 3 門家の判断に基づく現在の評価に使用されている。科学論文を含めるか除外するかのための選択は、そ
- 4 の研究が評価及び一般的な研究の質の考察にどの程度関連しているかの考察に基づいている。「重要
- 5 資料 30 p.33-34][重要資料 32 p.23-24]

- 7 (3) SCIENTIFIC OPINION Cadmium in food Scientific opinion of the Panel on
 8 Contaminants in the Food Chain(2009、重要資料 No.38)、TECHNICAL REPORT
 9 OF EFSA、Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark
- 10 Dose Evaluation (2009、重要資料 No.39)
- 11 本文書は、5,000 以上の抄録を検索し、とトの尿中カドミウム濃度と腎臓や骨密度に関するバイオマ
- 12 -カー (β2-MG 等) との関連を報告する研究を、2 人の異なる研究者により個別にチェックしている。
- 13 具体的には、国際的な査読誌に公表されているか、指標として尿中カドミウム(µg/g クレアチニン単位)
- 14 を測定するとともに、腎臓・骨密度に関するバイオマーカーを連続値として測定しているか、以前の研究に
- 15 おいてデータが用いられていないか、データが複数の研究で用いられている場合は、最も完全で詳細な情
- 16 報が得られる研究が選択されているか等について確認している。また、用量反応に影響を及ぼす可能性
- 17 のある共変量に関する情報や、研究方法、発表年、ばく露の種類(環境/職業ばく露)、他の物質へ
- 18 の同時ばく露の有無等の情報も合わせて収集している。「重要資料 38 p.90]「重要資料 39 p.12]

19 20

21

- (4) Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food (2012、重要資料 No.34)
- 22 本文書は、CONTAM Panel が、メチル水銀へのばく露による、神経発達系への影響以外のエンドポ
- 23 イント、特に心血管疾患との関連を慎重に検討している。検討の結果、心血管疾患に関連した観察は
- 24 潜在的には重要であるが決定的ではないため、メチル水銀へのばく露と出生前ばく露による神経発達系
- 25 への影響の関連性が、メチル水銀の基準値を算出するための適切なエビデンスになると結論付けている。
- 26 フェロー諸島及びセイシェルのコホート研究で報告されているよりも低い濃度での神経発達系への影響
- 27 が確認された研究は、情報が不十分なこと、魚の摂取量も関係することから、フェロー諸島及びセイシェル
- 28 における研究よりも用量反応評価のためのより良いエビデンスは提供できていない。「p.4 ほか]

- 1 5.1.2 疫学データから、BMD 法を適用する疫学データを選定する/した手順や考え方 (規準・根拠)
- 2 5.1.2.1 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方等を整理した資料のうち疫学データから、
- 3 BMD 法を適用するデータを選定する手順等(作成者別、関連する記載があったもの)
- 4 **5.1.2.1.1 WHO**
- 5 (1) Environmental Health Criteria 239 Principles for modelling dose-response for
- 6 the risk assessment of chemicals (2009、重要資料 No.8)
- 7 本文書は、疫学データを用いた場合の用量反応モデリングに際して考慮すべき点として、用量推定の
- 8 不正確さ、真の対照群がないこと(ばく露が全くない被験者は存在しない可能性がある)、低用量にお
- 9 ける用量反応曲線の形状(ほとんどの汚染物質について情報が不十分であり、不確実性の影響を考
- 10 慮する必要がある)、交絡要因の調整が必要でありどの交絡要因を用量反応モデリングに含めるか決
- 11 定する必要があること、複数の研究が利用可能であればメタアナリシスにより用量反応モデリングに関する
- 12 情報を改善できること、を挙げている。[p.10]

- 14 (2) EHC240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food
- 15 CHAPTER 5. Dose–Response Assessment and Derivation of Health-Based
- 16 Guidance Values Second edition (2020) (2020、重要資料 No9)

17

- 18 1) DRM (dose-response modeling) の主なステップ
- 19 最初のステップは、データがモデリングに適しているか検討することである。これらの考慮事項には、以下
- 20 が含まれる。
- 21 ・ 十分な用量群があるか (例えば、用量群と対照群が1つのみの可能性がある)
- 22 ・ エンドポイントに生物学的又は統計学的に有意な傾向があるか
- 明確な用量反応関係があるか(例えば、試験が実施された最高用量でも悪影響がない可能性、
- 24 又は非単調な用量反応関係が見られる可能性がある)
- 最初の非ゼロ用量(the first non-zero dose)での反応は BMR(ベンチマーク反応)の範
- 26 囲内にあるか
- 27 上記の考慮事項のいずれかに対する回答が「いいえ」である場合、データは適合性の基準を満たして
- 28 いない。[p.5-21]

- 30 2) データの選択
- 31 化学物質に関する一連の利用可能な毒性試験から、どのデータを用いるか検討する場合、各試験で
- 32 観察されたエンドポイント毎に DRM (dose-response modeling) を実施する必要はない。 NOAEL
- 33 又は BMD 法がリスク評価に使用されるかに関わらず、目的はヒトに有害影響をもたらす最低レベルのば
- 34 〈露を決定することである。
- 35 したがって、最初のステップは重症度が著しく異なることのないエンドポイントで、他の研究よりもはるかに
- 36 高い用量で有害影響が発生する研究(これらの他の研究の質が高いと仮定)を除外することである。
- 37 場合によっては、そのリスクの特徴付けを可能とするために、最も感度の高いエンドポイントは感度が低くな

- 1 るが、依然としてその BMDL 又は NOAEL を決定することが望ましいことがある。データを目視で確認した
- 2 際に用量反応関係を明確に示さないエンドポイントも省略することができる。用量反応関係が存在する
- 3 か不明確である場合、EFSA プラットフォーム(EFSA Shiny Proxy)は、1回の実行で複数のパラメ
- 4 タによる DRM を許容する。実行には時間を要するが、用量反応関係が存在するエンドポイントと用量
- 5 反応関係が存在しないエンドポイントを特定するためのより良い科学的根拠を提供する。次のステップは、
- 6 毒性学的影響と反応の見かけの大きさに基づき、DRM の候補としてエンドポイントを選択する。関連す
- 7 る可能性があるエンドポイントを選択した後、用量反応分析のため、各用量反応データのデータセットの
- 8 適合性を検討する。
- 9 用量反応モデリングを行うためには、用量及び各用量における反応量が異なる用量群が、対照群を
- 10 含め 3~4 群あることが推奨される。BMD 法は 2 つ以上の類似した研究を組み合わせて分析に使用す
- 11 ることも可能である。例えば、用量反応曲線の異なる部分をテストした、化学物質について同じ実験から
- 12 デザインした 2 つの研究等である。ただし、BMD 法が適切でないと考えられる場合、NOAEL 法を使用
- 13 し、厳密な基準を満たす研究を組み合わせて分析を行い、全体的な NOAEL を算出することができる。
- 14 [p.5-39]

16 **5.1.2.1.2 EPA**

- 17 (1) Benchmark Dose Technical Guidance (2012、重要資料 No.6)
- 18 本文書は、疫学データを含む研究データ全てについて、モデルに用いる研究の選択と、BMD を算出す
- 19 るための最低限のデータセット、BMD を算出するためのデータの統合について説明している。

20

- 21 1) モデリングに用いる研究の選択
- 22 毒性データの全体評価に続いて、リスク評価者は、ヒトのばく露状況、研究の質、報告の妥当性、及
- 23 びエンドポイントの関連性に基づいて、BMD 分析のための研究を選択する。BMD 分析用の研究選択プ
- 24 ロセスは、BMD を計算できるよう、モデリングが実行可能な研究の特定を目的としている。関連する全て
- 25 の研究は、モデリングのために検討されるべきある。場合によっては、選択の過程で、計算が適切な単一
- 26 の研究又はごく少数の研究が特定されることがある。他のケースでは、多数の研究又は多数のエンドポイ
- 27 ントが報告されている研究があり、多数の BMD の計算が必要となる場合がある。このような場合には、
- 28 対象となる臓器や研究における影響を代表するエンドポイントのサブセットを選択することが可能である。
- 29 エンドポイントの選択は、感度や重症度に基づいて行うことができ、同じ標的臓器を対象とした 1 つの研
- 30 究の中では、複数の研究の中で比較するよりも簡単に行うことができる。場合によっては、複数のデータセ
- 31 ットを組み合わせることも可能である。[p.14]

32

- 33 2) BMD を算出するための最低限のデータセット
- 34 重要なエンドポイント(critical endpoints)を選択した後、データセットの BMD 分析の実現性に
- 35 ついて調べる。BMD モデリングのために推奨している最低限のデータセット基準は次のとおりである。

36 37

選択したエンドポイントには、少なくとも統計学的又は生物学的に有意な用量依存傾向があること。

• データセットに、対照レベルの極値(extremes)と実測最大反応との間の用量反応関係に関する情報を含むこと。理想的な状況は、BMR の近くにデータ点があることである。以下の例は、この最低減のデータセット基準を満たさない可能性があるケースを示す。:

3 4 5

6 7

8 9

10

1112

13

14

15

16

1 2

- ▶ 最大用量でのみ反応を示すデータセットは、低い用量で BMD を囲むが、用量反応関係の形状に関する限られた情報を提供する場合がある。このような場合、BMRの実測反応レベルへの近さと用量の間隔は、BMD 推定値の不確かさに影響を与える。複数のモデルをデータセットに適合させると、この不確かさの大きさ評価に役立つ。モデリングの試行(exercise)自体が、BMD 推定に関する不確実度を洞察する場合がある。
- 全ての非対照用量が本質的に同じ反応レベルを持つデータセットは、バックグラウンドから最大までの反応の全範囲が最低用量未満のどこかで発生するため、用量反応関係に関する情報が限られる。したがって、BMD は最初の用量をわずかに下回るか、桁違いに低くなる可能性がある。このような状況が発生した場合、べき乗パラメータに制限のないワイブル等のモデルを使用しがちである(非連続データでは特に最大反応が 100%未満の場合)。ただし、これにより、低用量領域でモデルが急勾配になる可能性がある。そのような状況ではデータは低用量での用量反応関係についてほとんど有用な情報を提供しない。理想的な解決策は、手元の研究で不足している用量範囲のデータを収集することである。[p.15]

171819

- 3) BMD を算出するためのデータ統合
- 20 統計学的及び生物学的に互換性のあるデータセットを用量反応モデリングの前に組み合わせると、
- 21 BMD の統計学的及び生物学的信頼性が向上する。複数のデータセットが用量反応の均一な状況
- 22 (例えば、2 つ以上のデータセットに共通する用量での反応は本質的に同じであり、統計学的に区別で
- 23 きない)を表していると考えられる場合には、これは正当なアプローチである。[p.18]

2425

5.1.2.1.3 EFSA

- 26 (1) Draft for internal testing Scientific Committee guidance on appraising and integrating evidence from epidemiological studies for use in EFSA's scientific assessments (2020、重要資料 No.10)
- 29 リスクの特定に関して、ヒトを対象とした疫学研究から指針値を算出するために、ベンチマークドーズモ
- 30 デリングが用いられることが多くなっており、伝統的に使用されてきた動物での管理された毒性試験と比較
- 31 して、変動性、デザイン、実施の違いに対処するための特別なガイダンスが必要である。[p.36]

32 33

5.1.2.1.4 査読文献

- 34 BMD 法の臨床的基準を持つ健康影響評価への適用の際に、疫学データについて注意すべき事項を
- 35 挙げている文献、環境疫学研究における BMD 法の適用の可否を判断する方法を提案している文献を
- 36 以下に整理した。

- 1 (1) Application of the benchmark dose approach to epidemiological endpoints with clinical standards(Murata, Katsuyuki et al. 2011、重要資料 No.3)
- 3 本論文では、POD を算出する疫学データについて注意すべき事項として、研究の標本数、ばく露量の
- 4 範囲、交絡因子(共変量)を挙げている。本文書は、多くの疫学者は様々な交絡因子を持つ疫学研
- 5 究の標本数が大きいほど、その結果はより強固かつ確証的であると考えているとしている。実際、発症頻
- 6 度の低い 2 値データ (例えば、冠動脈疾患の有無) に対する鉛の BMDL を算出する際、大きな標本
- 7 数が必要となろう。一方、大きな標本を用いるならば、狭い範囲の血中鉛データからでも基準点を数理
- 8 統計学的に算出できる。この場合、算出された基準点が社会的及び生物学的に妥当性を持つのかどう
- 9 かを吟味する必要があるとしている。[p.74]

- 11 (2) Dilemma of Environmental Health Research(Murata, Katsuyuki et al. 2018、重 12 要資料 No.13)
- 13 本論文では、数百人以上を対象者とする環境疫学研究における BMD 法の適用の可否を判断する
- 14 手順の試案として、以下を提案している。[p.153]

15

- 16 ① 意味のあるばく露濃度毎に 5 群以上のサブグループを作る(こうすれば、BMDS ソフトに存在する
- 17 当てはめ関数のいずれにも適合する)。この場合、サブグループ間で人数が大きく異なることはありう
- 18 る。特に、ばく露レベルが低い群では研究対象者数が大きくなり、一方高い群では研究対象者数が
- 19 小さくなる(1 群のサンプル数は最低でも、アウトカム指標が連続量ならば 10 名以上、二値変数
- 20 ならば有所見を10名以上含むような研究対象者数が望まれる)。
- 21 ② 濃度勾配に従ってサブグループのアウトカム指標が上昇又は低下傾向を示すことを確認(=傾向
- 22 分析) する。
- 23 ③ ②の傾向分析で統計学的に有意であれば、BMD 法を行う。
- 24 ④ ②の傾向分析で統計学的に有意でない場合、BMD法への適用は止め、BMD法の代わりに上述
- 25 のばく露濃度を基にダミー変数を作り、多重ロジスティック回帰分析を行うことも考慮する。このように
- 26 すると、交絡変数の調整も容易となる。しかしながら遺伝的素因の異なる集団は数理統計学的方
- 27 法では調整できないため、層別化して別々に解析することが望まれる。

- 29 5.1.2.2 疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料のうち収集した疫学データから、
- 30 BMD 法を適用する疫学データを選定した手順等(作成者別、関連する記載があったもの)
- 31 **5.1.2.2.1 JECFA**
- 32 (1) Safety evaluation of certain food additives and contaminants Prepared by the
- 33 Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
- 34 (JECFA) WHO Food Additives Series: 52 Methyl Mercury (2004、重要資料
- 35 No.50)
- 36 本文書は、ニュージーランドでの研究における 1 人の小児(237 人中)の母親の毛髪水銀濃度が
- 37 86mg/kgと、研究サンプル中で次に高い濃度の4倍以上であり、この値は、BMDLに大きな影響を及

- 1 ぼし、この値を含めた場合と含めなかった場合のどちらの BMDL が最も妥当であったかが不確実であるた
- 2 め、ニュージーランドの研究結果を評価の対象から除外している。[p.135、136]

5.1.2.2.2 EPA

- 5 (1) Fluoride: Dose-Response Analysis For Non-cancer Effects. Health and
- 6 Ecological Criteria Division Office of Water (2010、重要資料 No.40)
- 7 本文書は、用量反応分析に用いる疫学研究で考慮すべき点として、研究デザイン(懸念される集団
- 8 (小児)を含むか否か、適切な選択基準、適切なモニタリング指標、飲料水中の複数のフッ化物濃度、
- 9 適切な分析・統計学的方法)、研究規模(全体的に十分な参加者がいたか、各ばく露レベルで十分
- 10 な参加者がいたか)、エンドポイントの定義(フッ素症の定義、重度のフッ素症は明確化、スコアリングに
- 11 一貫性のある/広く受け入れられている指標を用いたか)、飲料水を介したフッ素ばく露量に関する情報
- 12 (最も影響を受けやすい時期に地域社会に継続的に居住、又はその期間中に試料又は濃度に関する
- 13 情報を収集したか)、用量(用量反応分析に適した濃度となっているか)、統計学的有意差と信頼
- 14 区間 (統計解析の実施有無、p値・信頼区間が含まれているか) を挙げている。[p.87、137]

15

16 **5.1.2.2.3 ATSDR**

- 17 (1) Toxicological Profile for Cadmium (2012、重要資料 No.25)
- 18 以下の定性的な基準に基づき、本解析に含める試験を選択している。
- 用量反応関係が詳細に報告されており、独立して用量反応関数を再現できる。
- 試験が用量反応モデルパラメータの推定値に統計学的強固性を提供するのに妥当な規模である。
- 21 (すなわち、選択したほとんどの試験は数百人から数千人の被験者を対象としている)
- 12 用量反応関係に影響を及ぼす可能性のある主要な共変数(例えば、年齢、性別)をデザインに23 よって測定又は制約し、用量反応分析に含めている。[p.35]

24

- 25 (2) Toxicological Profile for Benzene (2007、重要資料 No.27)
- 26 本文書は、ベンゼンのばく露量といくつかの血液因子について用量反応関係が認められ、その中でベン
- 27 ゼンが誘導する B 細胞数の低下が最も影響の程度が大きかったため(すなわち、最高ばく露群の B 細
- 28 胞数は対照群より約 36%低かった)、B 細胞数の低下を、ベンチマークドーズモデリングを行うクリティカ
- 29 ルエフェクトとして選択した。[p.26]

30

31 **5.1.2.2.4 EFSA**

- 34 CONTAM パネルは、2015 年の意見書で、3 つの研究を用量反応分析に適していると特定した。本
- 35 文書は、これら 3 つの研究のうち2つの研究は、説明のつかないプラセボ反応の発生率の高さや、対照
- 36 群 1 群に対してばく露群が 2 群しかないことから、これらの研究を BMD の算出に用いるには限界がある
- 37 ため、上記に該当しない研究を BMD の算出に用いることを決定した。CONTAM パネルは、二値データ

- 1 のバックグラウンドリスクと比較して 10%の追加リスクとして BMR を選択した。モデル平均を用いた場合、
- 2 臨床的皮膚反応の発生率に対する BMDL₁₀-BMDU₁₀ の間隔は、2.66×10⁻⁵-1.63mgNi/人であ
- 3 った。CONTAM パネルは、BMDL₁₀ から BMDU₁₀ までの間隔が大きく、BMDL₁₀ の値が非常に低い
- 4 (<0.00001mgNi/人) ことを、4 つのモデルについて指摘した。新しい BMD ガイダンス (EFSA
- 5 Scientific Committee, 2017) は、モデルの傾き/形状パラメータを制約することを推奨していない。
- 6 したがって、用量反応曲線の形状が BMR 内のデータ自体によって十分に制約されていない場合(用量
- 7 群の数が少ないこと、用量間隔が狭いこと、被験者数が限られていること)、結果として BMD 信頼区間
- 8 が大きくなる可能性がある。
- 9 この分析に基づき、CONTAM パネルは、1 つの研究のみで BMD を算出することは適切でないと結論
- 10 付け、異なる研究のデータセットを組み合わせる可能性を検討した。2 つの研究が再燃反応の発生率を
- 11 報告しており、両研究グループが検討した集団は同程度(年齢、性別、ばく露の種類、試験地域の比
- 12 較に基づく) であったことから、CONTAM パネルは、BMD の算出のため、2 つの研究のデータセットを組
- 13 み合わせることを決定した。[p.49-50]

- 15 (2) Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel 16 in food and drinking water(2015、重要資料 No.33)
- 17 CONTAM パネルは、Ni に感受性のある患者において、全身性接触皮膚炎を引き起こす可能性のあ
- 18 る Ni 用量の閾値を推定するために実施された、Ni ばく露調査に関するメタアナリシス (Ni への経口ばく
- 19 露に対する用量反応関係を研究するために17の研究を同定)を、Niの急性ばく露に対する健康影響
- 20 に基づく指針値 (Health-based guidance value) を算出するエビデンスとして受け入れることの困
- 21 難さを指摘した。このメタアナリスは、明らかな用量反応関係を示す研究を除外し、用量反応関係を評
- 22 価できない研究(1 つのばく露レベルのみが用いられている場合)を含めていた。陽性の用量反応関係
- 23 を示した研究を除外した理由は、ゼロに等しい用量で陽性作用が認められたことによる。CONTAM パネ
- 24 ルは、用量反応分析にはバックグラウンド反応を伴う研究を含めることが原則であることから、これに該当
- 25 する研究を含めることが適切であると考えた。さらに、非常に感受性の高い群、感受性が中程度の群、
- 26 感受性の低い群における研究集団のメタアナリシスは恣意的であり、科学的議論によって裏付けられな
- 27 かったとしている。[p.89-90]
- 28 CONTAMパネルは、上記のメタアナリスは、健康に基づくガイダンス値を算出するのに適していないと判
- 29 断した。これにより、CONTAM パネルは、上記メタアナリシスで用いられた研究のうち、3 つの研究を用量
- 30 反応評価に適していると同定し、これらの研究を用いて BMD を算出している。[p.101]

- 32 (3) TECHNICAL REPORT OF EFSA Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of
- 33 Cadmium for Benchmark Dose Evaluation (2009、重要資料 No.39)
- 34 本文書は、BMD法の適用のため、尿中のカドミウムとβ2-MGのデータベースを調和させ、妥当性を確
- 35 認するために、以下のように、いくつかのさらなるチェックと変換を行っている。[p.14]

- 原中カドミウム及び/又はβ2-MGの記録が同じである2列を再チェックして比較した。これにより、
 異なる論文でデータが使用された可能性がある事例を検出可能となった。そのような場合、最も多くの情報を提供する論文、例えば、より多い母集団又は用量サブグループを選択した。

7 無効値には、1 未満の幾何平均値、所定範囲[最小値、最大値]外の平均値、標準偏差・平均 8 値・範囲の不適合値(incompatible values)が含まれる。これらの再チェックは、データ収集の誤り及び (標準偏差代わりに報告された標準誤差、及び幾何平均の代わりの算術平均のような)潜在的な誤 10 値の検出を可能にした。

1112

5.1.3 BMD 法が適用されたエンドポイントについて

- 13 本調査で収集した資料のうち、疫学データに BMD 法を適用した資料を対象に、エンドポイントとされ
- 14 る頻度が高い疾病名(アウトカム)を整理した。その結果、BMD 法を適用したエンドポイントとしては、
- 15 神経系、心血管系及び腎臓への影響等が散見された。
- 16 メチル水銀の場合は、神経発達や脳機能に関する影響をエンドポイントにしている場合が多く、神経
- 17 発達に関するテスト(運動速度、反応時間、空間認識、言語能力、短期記憶等)のスコアや、聴覚
- 18 脳幹誘発電位がエンドポイントとなっている。
- 19 カドミウムの場合は、腎機能障害をエンドポイントとしている場合が多く、尿中の総タンパク質、尿中β2
- 20 ミクログロブリン、尿中β-D-N アセチルグルコサミニダーゼ(NAG)、尿中アルブミン等がエンドポイントとな
- 21 っている。その他のエンドポイントとしては、血圧、骨粗しょう症等がある。
- 22 鉛の場合は、神経発達や心血管疾患、貧血、腎機能障害をエンドポイントとしている場合が多く、神
- 23 経発達に関するテストや血圧、腎機能障害に関するバイオマーカー等がエンドポイントとなっている。
- 24 ヒ素の場合は、膀胱がん、尿路がん、腎機能障害、肺がん、皮膚病変がエンドポイントとなっていること
- 25 が多い。
- 26 マンガンの場合は、神経行動学的なエンドポイントが多く、IQ テストや目と手の協調テスト等がエンドポ
- 27 イントとなっている。
- 28 パーフルオロアルキル化合物の場合は、免疫毒性をエンドポイントとしていることが多く、ジフテリアや破
- 29 傷風、インフルエンザに対する抗体価等がエンドポイントとなっている。PFOA については、血清中の総コレ
- 30 ステロールの増加や、血清中のアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)濃度の増加、出生体重の低下
- 31 等がエンドポイントとなっている。PFOS については、血清中の総コレステロールの増加や、出生体重の低
- 32 下、ワクチン接種時の抗体反応の低下がエンドポイントとなっている。
- 33 ニッケルの場合は、皮膚病変をエンドポイントとしている場合が多く、接触皮膚炎や湿疹等がエンドポイ
- 34 ントとなっている。
- 35 過塩素酸塩では、ヨウ素取込み阻害や、血清中の T3、T4、TSH 濃度をエンドポイントとしている。
- 36 フッ化物では、歯のフッ素症をエンドポイントとしている。

5.2 BMR の設定について

5.2.1 BMR の設定の考え方について

3 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方等を整理した資料では、BMR の設定の考え方について

4 以下のとおり整理されている(関連する記載があったもの)。

5

1

6 **5.2.1.1 WHO**

- 7 (1) Environmental Health Criteria 239 Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals (2009、重要資料 No.8)
- 9 BMR の選択には技術的側面と政策的側面の両方がある。技術的側面は BMR がどのように表現さ
- 10 れるかに関係し、二値のエンドポイントや連続値のエンドポイント等、エンドポイントの種類によって異なる。
- 11 また、共変量がモデリングに用いられているような複雑な状況では、BMD は、BMR 及び場合によっては
- 12 共変量の値によって決定する。政策課題が関連するのは、BMR が用量反応曲線上でどの程度高く又
- 13 は低くあるべきかということである。[p.73]
- 14 二値のエンドポイント: BMR は通常バックグラウンドについて補正する方法で表現される。
- 連続値のエンドポイント:平均反応レベルの変化量をもって直接的に、又はある臨界値を超える (又は下回る)試験動物の割合を持って間接的に示すことができる。[p.74-75]

17 18

19

20

- (2) EHC240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food CHAPTER 5. Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values Second edition (2020)(2020、重要資料 No.9)
- 21 1) 二値データ
- 22 二値データの場合、BMR は実験反応の観測範囲内であり、この範囲の下限に近い値である必要が
- 23 ある。例えば、最初の投与では反応が 0%増加し 2 回目の投与で 7%増加する場合、BMR は 2 回
- 24 目の投与に近いと予想される。選択された BMR は、BMD が低レベルのばく露に関する効果量と関連す
- 25 ると考えられている。BMD が試験動物データ (腫瘍の発生率等) に基づく場合、試験動物を用いた研
- 26 究の典型的なサンプルサイズに基づき、10%の過剰リスクがデフォルト値として使用されていることが多い。
- 27 ただし、このデフォルト値から逸脱する理由がある場合には、その他の BMR 値が提供された適切な科学
- 28 的根拠を示した上で、共に使用される場合がある。様々な研究から、NOAEL での過剰リスクの上限値
- 29 の中央値は 10%に近いと推定されており、10%の過剰リスク (BMDL₁₀) は二値データの適切なデフ
- 30 ォルト値である可能性がある。

- 32 2) 連続値データ
- 33 連続値データの場合は、生物学的に意味のある BMR はエンドポイントの種類に依存して変化する。
- 34 理想的には、BMR がヒトの健康に影響を及ぼし始める値を反映するように設定する。すなわち、BMR を
- 35 超える反応はヒトの健康に有害であると見なされる。米国国家毒性プログラム(NTP)による継続的な
- 36 研究から得られたデータを用いた再分析では、BMDLos が同じデータセットから得られた NOAEL に近い
- 37 値を示し、おおよその個々のデータセットでは BMDL₀₅と NOAEL の差異は 1 桁以内である。

- 1 連続値データの BMR を設定する場合、以下の手順で階層的なアプローチに従う必要がある。
- 2 第1段階:検討するエンドポイントに生物学的に関連する BMR が既にあるかどうかを確認、
- 第 2 段階:生物学的に関連する BMR が存在しない場合は有害性の定義を決定するための専門家の判断を下すことができるかどうかを確認
- 第3段階:BMD以外のアプローチの利用 [p.5-23]

- 7 生物学的に関連するとされる BMR が存在しない場合、有害物質の種類と重症度、背景の変動性、
- 8 影響に関連する MOA (Mode of Action) を考慮し、専門家(リスク評価者、統計学者、毒性学
- 9 者、臨床医による協力を含む)による決定を下し、有害物質に対して定量的な定義を決定することがで
- 10 きるか検討する必要がある。BMR は生物学的な関連を考慮し、文献から利用可能な任意の方法を使
- 11 用し、定義することができる。値の性質から BMR の適切な定義(例、臨界効果(critical effect)、
- 12 相対偏差、標準偏差、ポイント又はハイブリッド法(point or hybrid approaches))が決定され
- 13 る。バックグラウンドデータからの変化率である場合、この方法論では想定する偏差の定義を使用して
- 14 BMR を定義する。ヒトの健康への悪影響の大きさをカットポイントとする場合、この方法論は BMR の
- 15 point 又はハイブリッド法 (point or hybrid approaches) を使用して BMD を定義する。[p.5-
- 16 23]
- 17 動物試験における対照群の設定と比較して、ヒトの観察研究のばらつきが大きいことは、動物試験で
- 18 頻繁に適用される BMR が必ずしも適用可能でないことを意味する。ヒトの研究で使用される BMR は、
- 19 臨床的観点から正常又は異常と考えられるもの、あるいは公衆衛生の観点から許容できるもの又は許
- 20 容できないものに基づくべきである。[p.5-38]

21

22 **5.2.1.2 EPA**

- 23 (1) Benchmark Dose Technical Guidance (2012、重要資料 No.6)
- 24 1) 二値データ
- 25 エンドポイント間の比較を目的とする場合は、発がんに関する大部分のバイオアッセイ及び非発がんに
- 26 関する一部のバイオアッセイにおける検出感度の限界をもって、10%の過剰リスクを推奨するが、POD の
- 27 決定等を目的とする場合この値はデフォルトではない。疫学データについては、10%の追加リスクの反応
- 28 率が上方への外挿を伴う場合にはより低いレベルを用いることが望ましく、1%の追加リスクが BMR として
- 29 用いられる。

- 31 2) 連続値データ
- 32 エンドポイントにおける最小レベルの変化が、一般的に生物学的に有意な影響と見なされる場合は、
- 33 その変化量を BMR として設定するアプローチが望ましい。個別のデータが利用可能であり、合理的に有
- 34 害と見なされる反応レベルを決定できる場合は、当該カットオフ値に基づきハイブリッド法の適用又は二値
- 35 化を行い、BMR を二値データと同様に設定することが可能であり、情報の損失を伴わない前者がより望
- 36 ましい。有害とされる反応レベルが不明の場合は、BMR として対照群の 1SD (より重度の影響の場合
- 37 は 0.5SD 以下)に等しい平均値からの変化レベルを用いるべきである。 [p.19-24]

5.2.1.3 EFSA

- 3 (1) Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment (2017、重要 4 資料 No.5)
- 5 (BMD 法は動物試験で得られたデータと同様に疫学データの用量反応評価にも利用可能とした上で、
- 6 疫学データへの BMD 法の適用に関しては本文書とは別のガイダンスが必要としている。)
- 7 動物試験で得られた二値データ:様々な研究で NOAEL における過剰リスクの上限の中央値が
- 8 10%近辺と推計されていることをもって、BMR のデフォルト値として 10%を提案している。
- 9 動物試験で得られた連続値データ: (BMR は様々な方法で定義できるとした上で)、多数の動物
- 10 試験のデータを用いて NOAEL との比較した結果をもって、平均反応量における 5%の変化をデフォルト
- 11 値として提案する。また、デフォルト値は、毒性学的又は統計学的な考察に基づいて変更可能である。
- 12 連続値データにおける例は以下のとおりである。
- 毒性学的な考察に基づく例:血清中の肝臓由来酵素濃度をエンドポイントとした場合、毒性学的に Rerference Point (POD と同義) の算出には、20%の変化でも十分に小さい変化量とする場合あり。
- 統計学的な考察に基づく例:同一用量群内での反応量のばらつきが相対的に大きい、加えて/又は、相対的に最大反応量が大きいエンドポイントでは、5%を超える BMR を選択する場合あり。
- 18 [p.18-19]

1920

5.2.1.4 査読文献等

- 21 疫学研究で得られた連続値データにハイブリッド法を適用する場合の BMR と、EFSA がガイダンスで
- 22 提案した BMR を比較した文献、環境疫学研究で得られたデータに BMD 法を適用する場合の BMR
- 23 について述べた文献について、以下に整理した。また、用量反応関係における、最大反応 (M) と群内
- 24 の標準偏差(s)の関係を予測する効果の大きさと BMR について述べた文献についても以下に整理し
- 25 た。

26

- 27 (1) Application of the benchmark dose approach to epidemiological endpoints with clinical standards (Murata, Katsuyuki et al. 2011、重要資料 No.3)
- 29 疫学研究で得られた連続値データにハイブリッド法を適用した複数の研究結果において、用量反応モ
- 30 デリングにより得られる非ばく露群の反応量の分布に、異常率 P₀=5%を用いることで定義されるハイブリ
- 31 ッド法上のカットオフ値が、臨床的基準にほぼ一致する値をとることをもって、当該カットオフ値は、臨床的
- 32 基準に近い意味を持ち、ハイブリッド法は、その臨床的基準値を超える(割合の)増加率を BMR で示
- 33 す。これに対して、EFSAが2009年のガイダンスで提案した(モデリングにより得られた用量反応曲線上
- 34 におけるバックグラウンド反応値からの増減幅を用いた) BMR の設定方法は、個々人の反応量が BMR
- 35 分増減する可能性をモデルに当てはめて推計しているものであり、その毒性学的意義付けが曖昧である。
- 36 [p.72]

- 1 (2) Dilemma of Environmental Health Research (Murata, Katsuyuki et al. 2018、重2 要資料 No.13)
- 3 数百人以上を対象者として擁する環境疫学研究における、BMD 法の BMR の値(すなわち、1%、
- 4 5%、10%のいずれを用いるか)については、使用するアウトカム指標のデータ精度(及び生物学的意
- 5 義)を深慮する必要がある。対象者数が多いから 1%を使うという考えに科学的根拠はない。[p.153]
- 6
- 7 (3) A general theory of effect size, and its consequences for defining the
- 8 benchmark response (BMR) for continuous endpoints (Slob, Wout 2017、重要資
- 9 料 No.22)
- 10 用量反応関係における、最大反応 (M) と群内の標準偏差 (s) の関係を予測する効果の大きさ
- 11 に関する ES 理論(effect size theory)を説明している。効果の大きさをどのように比較し解釈する
- 12 のかは、リスク評価における BMR の取扱いに直接関係する。ES 理論では、2 つの異なる BMR 指標で
- 13 ある BMR_{SD} (「自然変動」を考慮に入れる) と CES (critical effect size) (「自然変動」を無視
- 14 する)を調和させる。BMR_{SD}が ES 理論によって支持されるのは、用量反応分析が対数変換後に実施
- 15 される場合のみである。(生物学的データは理論的にも実験的にも対数正規分布であることが期待でき
- 16 る)対数スケールでの解析による利点は、群内分散が均一になる傾向があることである。したがって、s は
- 17 対照群だけでなく完全な用量反応データセットから推定できる。
- 18 ES 理論は、BMRspの背後にある理論的根拠が適切であることを明らかにしているが、それは、反応デ
- 19 タが対数変換され、SDの値(対数目盛、すなわちs)が長期的にそのエンドポイントの典型的な値を
- 20 表す場合に限られる。BMR に対応する好ましい方法は、M と s に関する情報を使用することによって特
- 21 定のエンドポイントの「表現力」に調整された CES の値を使用することであり、ここで s は一連の異なる研
- 22 究における典型的な値である。

5.2.2 二値データを対象とした際の BMR の設定に係る情報の整理

- 25 5.2.1 で整理したとおり、重要資料 No.9 (WHO 2020) では、二値データを対象とした際の BMR
- 26 の設定について、BMD が試験動物データ (腫瘍の発生率等) に基づく場合、試験動物を用いた研究
- 27 の典型的なサンプルサイズに基づき、10%の過剰リスクがデフォルト値として使用されていることが多いとし
- 28 ている。現時点では、疫学データに基づく場合の標準的な考え方は国際的に整理されていない。
- 29 表 11 に重要資料のうち疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料において、二値デー
- 30 夕に BMD 法を適用した際に設定された BMR の情報を整理した。
- 31 BMR 値の設定根拠について、重要資料 No.31 (EFSA 2020) は、EFSA のガイダンス (EFSA
- 32 2017 重要資料 No.5) に基づき、重要資料 No.33 (EFSA 2012) 及び重要資料 No.36
- 33 (EFSA 2010) は、EFSA のガイダンス (Use of the benchmark dose approach in risk
- 34 assessment 2009※重要資料 No.5 (EFSA 2017) の前のバージョン) に基づき、いずれも BMR
- 35 値を 10%に設定している。重要資料 No.37 (EFSA 2009) は、NRC の評価書 (Arsenic in
- 36 Drinking Water、2001) に基づき、BMR 値を 1%に設定している。 重要資料 No.56 (Nogawa,

- 1 Kazuhiro et al. 2007) は、エンドポイントとなるイタイイタイ病の発症率が低いため、BMR 値を 1~
- 2 2%に設定している。
- 3 BMR 値を 10%に設定している事例と、BMR 値を 5%以下に設定している事例を比較すると、BMR
- 4 値を10%に設定している事例では、重要資料 No.4 (Bailer, A J et al. 1997) と重要資料 No.36
- 5 (EFSA 2010) を除き、研究対象者数が 200 人以下であった。 重要資料 No.4 (Bailer, A J et
- 6 al. 1997) は、エンドポイントを FEV₁ とし、研究対象者数 8,146 人、重要資料 No.36 (EFSA
- 7 2010) ではエンドポイントを慢性腎臓病とし、研究対象者数 14,778 人であった。腫瘍性病変におけ
- 8 る BMR 値は、重要資料 No.37 (EFSA 2009) では 1%、重要資料 No.47 (JECFA 2012) で
- 9 は 0.5%、5%と設定されている。

表 11 二値データを対象とした場合の BMR の設定

			<u> </u>	<u> </u>	KCUに場合の DIMR の設力				
重要資料 No.	発行機関/著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠
4	Bailer, A J et al.	1997	Estimating benchmark concentrations and other noncancer endpoints in epidemiology studies	coal mine dust	forced expiratory volume in one second (FEV ₁)	8,146	過剰リスク、 追加リスク	0.1%、 1%、 2%、 10%	_
25	ATSDR	2012	TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CADMIUM		Low molecular weight proteinuriatt-Effect biomarker: human complex forming glycoprotein:pHC, β2-microglobulin: β2M	15,743	過剰リスク	10%	_
26	ATSDR	2012	TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MANGANESE	manganese	score in the eye-hand coordination test	193	過剰リスク	5%、 10%	_
31	EFSA	2020	Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water		systemic contact dermatitis (SCD, eczematous flame-up reactions in the skin) /clinically cutaneous reactions	86	過剰リスク	10%	EFSA のガイダンス (EFSA 2017、重要 資料 No.5)に基づく
32	EFSA	2018	SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food		increased prevalence of abnormal serum levels of ALT	47,092	記載なし	3%	_

重要資料 No.	発行機関/著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠
33	EFSA	2015	Scientific Opinion on the risks	nickel	Systemic contact	94	過剰リスク	10%	EFSA のガイダンス
			to public health related to the		dermatitis elicited in Ni-				(Use of the
			presence of nickel in food and		sensitive humans after				benchmark dose
			drinking water		oral exposure seen as				approach in risk
					flare-up reactions,				assessment
					worsening of allergic				2009)に基づく
					reactions (e.g. hand				
					eczema, body				
					erythema)				
36	EFSA	2010	' '	lead	,	14,778	過剰リスク	10%	EFSA のガイダンス
			Food		below 60mL/1.73 m ²				(Use of the
					body surface/min)				benchmark dose
									approach in risk
									assessment
									2009) に基づく
37	EFSA	2009	Scientific Opinion on Arsenic in	arsenic	bladder cancer	8,102	過剰リスク	1%	NRC の評価書
			Food						(Arsenic in
									Drinking Water、
			_						2001) に基づく
37	EFSA	2009	Scientific Opinion on Arsenic in	arsenic	arsenic-induced skin	12,334	記載なし	1%	CONTAMI パネルは、
			Food		lesions				5%又は10%の過剰
									リスクを推定することも
									可能であるが、1%の
									過剰リスクは観察され
									たデータの範囲内であ
									ると結論し、1%の過
									剰リスクを用量反応モ
									デルに用いることとした

重要資料 No.	発行機関/著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠
37	EFSA		Scientific Opinion on Arsenic in Food	arsenic	lung cancer	570	記載なし	1%	NRC の評価書 (Arsenic in Drinking Water、 2001) に基づく
40	EPA		Fluoride: Dose-Response Analysis For Non-cancer Effects. Health and Ecological Criteria Division Office of Water		severe dental fluorosis (severe enamel fluorosis)	5,854	過剰リスク	0.5%、 1%、5%	_
47	JECFA		Safety evaluation of certain contaminants in food Prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) ARSENIC (addendum) (pages 153 – 316) WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8.		urinary cancer	6,888	追加リスク	0.50%	_

重要資料 No.	発行機関/著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠
47	JECFA		Safety evaluation of certain contaminants in food Prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) ARSENIC (addendum) (pages 153 – 316) WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA		lung cancer	6,888	追加リスク	0.50%	_
47	JECFA	2011	Monographs 8. Safety evaluation of certain contaminants in food Prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) ARSENIC (addendum) (pages 153 – 316) WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8.		skin lesions	14,080	追加リスク	0.5%、	
55	Chen, Chu-Chih et al.		A benchmark dose study of prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and behavioral problems in children	di (2- ethylhexyl) phthalate (DEHP)	child behavior checklist (CBCL) and IQ scores	122	記載なし	5%、 10%	_

重要資料 No.	発行機関/著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠
56	Nogawa, Kazuhiro et al.		cadmium concentration in rice		disease and/or	405	追加リスク		イタイイタイ病の発症 率が低いため、BMR
			in the development of itai-itai disease using benchmark dose analysis		suspected disease				を 1%、2%に設定

5.2.3 連続値データを対象とした際の BMR の設定に係る情報の整理

- 2 5.2.1 で整理したとおり、重要資料 No.9 (WHO 2020) では、連続値データを対象とした際の
- 3 BMR の設定について、生物学的に意味のある BMR はエンドポイントの種類に依存して変化するとして
- 4 いる。理想的には、BMR がヒトの健康に影響を及ぼし始める値を反映するように設定する、すなわち、
- 5 BMR を超える反応はヒトの健康に有害であると見なされるとしている。

6 7

1

5.2.3.1 連続値データ(個人)について

- 8 表 12 に重要資料のうち疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料において、連続値
- 9 (個人)データに BMD 法を適用した際に設定された BMR の情報を整理した。
- 10 BMR 値の設定根拠について、重要資料 No.27 (ATSDR 2012) では、0.25SD の値が、統計
- 11 学的に有意な平均 B細胞数の減少が観察された最低ばく露群の平均ばく露レベルよりも低いため BMR
- 12 値を 0.25SD に設定している。 重要資料 No.29 (NRC 2000) では、公衆衛生をより保護するため
- 13 に BMR 値を 5%に設定している。 重要資料 No.30(EFSA 2020)では、 反応の変動が大きいこと
- 14 を考慮し、BMR 値をデフォルトの 5%ではなく 10%に設定している。 重要資料 No.36 (EFSA 2010)
- 15 では、血圧をエンドポイントとした場合は、対象集団における指標の年平均 1%の上昇が健康上の懸念
- 16 と見なされたため、BMR 値を 1%に設定している。また、フルスケールの IQ スコアをエンドポイントとした場
- 17 合は、1IQ ポイントに対応しており、1IQ ポイントの低下が社会経済的状態とその生産性に影響を与え
- 18 ることから、BMR 値を 1%に設定している。重要資料 No.43 (EPA 2001) 及び重要資料 No.49
- 19 (JECFA 2007) では、NRC の評価書(重要資料 No.29 NRC 2000) に基づき、BMR 値を
- 20 5%に設定している。 重要資料 No.58 (Budtz-Jørgensen, Esben et al. 2018) では EFSA の
- 21 評価書 (重要資料 No.32 EFSA 2018) を参考とし BMR 値を 5%に設定している。

表 12 連続値データ (個人) を対象とした場合の BMR の設定

重要資	発行機関	発行年	タイトル	12 注が値)	エンドポイント	研究対象		BMR 値	BMR 値の	ハイブリッド法
料 No.	/著者	7013 —	21176	713 1	エントバーント	者数	おれて作業人気	DITIVIE	設定根拠	適用有無
27	ATSDR	2007	TOXICOLOGICAL	benzene	Benzene-	250	記載なし	0.25SD	0.25SD の値が、統計学	なし
			PROFILE FOR		induced				的に有意な平均 B 細胞	
			BENZENE		decreased B cell				数の減少が観察された最	
					count				低ばく露群の平均ばく露し	
									ベルよりも低いため	
28	CDC/NI	2016	Criteria for a	Diacetyl	FEV1 and	719	記載なし	0.10%	_	なし
	OSH		Recommended	and 2,3-	FEV1/FVC					
			Standard: Occupational	Pentanedio						
			Exposure to Diacetyl	ne						
			and 2,3-Pentanedione							
29	NRC	2000	Toxicological effects of	methylmerc	Neurodevelopme	1,022	追加リスク	5%	公衆衛生をより保護するた	あり
			methylmercury	ury	ntal effects				めに BMR を 5%とした	
30	EFSA	2020	Risk to human health	perfluoroalk	reduction in	101	記載なし	10%	反応の変動が大きいことを	なし
			related to the presence	yl	antibody titres				考慮し、BMR をデフォルト	
			of perfluoroalkyl	substances	(against				の 5%ではなく 10%に変	
			substances in food		diphtheria ,tetan				更	
					us , influence					
					type b (Hib))					
34	EFSA	2012	Scientific Opinion on	methylmerc	neurological	2,524	追加リスク	5%、10%	_	なし
			the risk for public	ury	functions					
			health related to the							
			presence of mercury							
			and methylmercury in							
			food							

重要資料 No.	発行機関 /著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象 者数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠	ハイブリッド法 適用有無
35	EFSA	2010	TECHNICAL REPORT submitted to EFSA An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead		Full Scale IQ score	1,333	記載なし	1 IQ point	_	なし
36	EFSA	2010	exposure in children Scientific Opinion on Lead in Food	lead	blood pressure, SBP (cardiovascular effects)	519	過剰リスク	1%	対象とした集団における SBPの年平均1%の上昇が健康上の懸念と見なされたため(SBPの年平均1%の上昇は、高血圧症の治療を受けた集団の割合を3.1%増加させ、脳卒中又は心筋梗塞による年間死亡率をそれぞれ2.6%、2.4%増加させると推定)	なし
36	EFSA	2010	Scientific Opinion on Lead in Food	lead	Full Scale IQ score (neurotoxicity in young children)	1,333	過剰リスク	1%	BMR= 1 %は 1IQ ポイントに対応しており、1IQ ポイントの低下が社会経済的 状態とその生産性に影響	

重要資料 No.	発行機関 /著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象 者数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠	ハイブリッド法 適用有無
42	EPA		Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary Methylmercury (MeHg); CASRN 22967-92-6	methylmerc ury	Developmental neuropsychologi cal impairment	1,916	記載なし	5%	_	あり
43	EPA		Water Quality Criterion for the Protection of Human Health: Methylmercury Chapter 4: Risk Assessment for Methylmercury	methylmerc ury	nervous system	1,099	記載なし		NRC の評価書 (NRC2000、重要資料 No.29) に基づく	あり
44	Budtz- Jørgens en, E et al.		Benchmark modeling of the Faroese methylmercury data: Final report to U.S. EPA	methylmerc ury	Deficits in several domains of brain function	1,022	追加リスク	10%	BMD と BMR の関係を調 べるために、10%の他に、 2%、5%についても BMR とした	あり
46	JECFA		WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8. Perchlorate	perchlorate	50% inhibition of iodide uptake		3ウ素取込みの 50%阻害を BMR として設定		健康な成人から得られた 過塩素酸塩への短期及び 長期ばく露後のヒトの臨床 データから、ヨウ素取込みの 50%阻害が、TSH 又は 甲状腺ホルモンのレベルの 変化とは関連しないことが 示されたため	なし

重要資料 No.	発行機関 /著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象 者数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠	ハイブリッド法 適用有無
49	JECFA	2007	WHO Food Additives Series: 58 Food contaminants, Methylmercury	ury	neurodevelopme nt (brainstem auditory evoked potentials)	878	記載なし	5%	NRC の評価書(NRC 2000、重要資料 No.29)に基づく	あり
50	JECFA	2004	WHO Food Additives Series: 52 Methyl Mercury	methylmerc ury	fetal neurotoxicity	1,628	記載なし	2%、5%、 10%	_	あり
53	Kubo, Keiko et al.		Estimation of Benchmark Dose of Lifetime Cadmium Intake for Adverse Renal Effects Using Hybrid Approach in Inhabitants of an Environmentally Exposed River Basin in Japan	cadmium	renal dysfunction (Glucose, protein, aminonitrogen, metallothionein, and β2- microglobulin in urine)	3,178	追加リスク	5%	従来の研究の BMR 値を 利用	あり
58	Budtz- Jørgens en, Esben et al.	2018	Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity	[immunotoxicity	853	記載なし		EFSA の評価書(EFSA 2018、重要資料 No.32)に基づく	なし

5.2.3.2 連続値データ(サマリー)について

表 13 に重要資料のうち疫学データに BMD 法を適用し BMD 等を算出した資料において、連続値(サマリー)データに BMD 法を適用した際に設定された BMR の情報を整理した。

BMR 値の設定根拠について、重要資料 No.41 (EPA 2002) では、EPA のガイダンス (Benchmark Dose Technical Guidance Document、2000) を参考とし、対照の平均からの 1SD の変化を BMR としている。 重要資料 No.52 (Kullar, Savroop S et al. 2019) では、NRC の評価書(NRC 2000、重要資料 No.29)等を参考とし、BMR 値を 1%、2%、5%に設定している。 重要資料 No.57 (Weterings, Peter J M et al. 2016) では、当該研究デザインでは、相対的な radioactive iodine (RAIU) データで 20%未満の変化を観察できないため、BMR 値を 20%に設定している。

表 13 連続値データ(サマリー)を対象とした場合の BMR の設定

重要 資料 No.	発行機関/	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠	ハイブリッド法適用 有無
32	EFSA		SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfl uorooctanoic acid in food	PFOA	increased serum cholesterol	46,294	記載なし	5%	_	なし
32	EFSA		SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfl uorooctanoic acid in food	PFOA	decreased birth weight	1,400	記載なし	5%	_	なし

重要 資料 No.	発行機関/	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠	ハイブリッド法適用 有無
32	EFSA		SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfl uorooctanoic acid in food	PFOS	increased serum cholesterol	46,294	記載なし	5%	_	なし
32	EFSA		SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfl uorooctanoic acid in food	PFOS	decreased birth weight	901	記載なし	5%	_	なし
32	EFSA		SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfl uorooctanoic acid in food	PFOS	decreased antibody response after vaccination	431	記載なし	5%	_	なし
38	EFSA		SCIENTIFIC OPINION Cadmium in food - Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain	cadmium	Tubular damage (urinary β-2- microglobulin (β 2M))	30,000	過剰リスク	5%	_	あり

重要 資料 No.	発行機関/ 著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠	ハイブリッド法適用 有無
39	EFSA		TECHNICAL REPORT OF EFSA Meta-analysis of Dose- Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation	cadmium	β2– microglobulinuria (β2–MG) for renal effects	· ·	過剰リス ク、追加リ スク	5%、 10%	_	あり
41	EPA	2002		benzene	Reduction in ALC (absolute lymphocyte count)		change from the	standard deviation change from the	EPA のガイダンス (Benchmark Dose Technical Guidance Document、2000) に基 づき、対照の平均からの 1 SD の変化を BMR とした	なし
	Kullar, Savroop S et al.		A benchmark concentration analysis for manganese in drinking water and IQ deficits in children	_	performance IQ scores	630	追加リスク	2%、5%	従来の研究の BMR 値を利 用(NRC2000、重要資料 No.29 他)	なし

重要 資料 No.	発行機関/ 著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠	ハイブリッド法適用 有無
54	Lachenme ier, Dirk W et al.		Epidemiology-based risk assessment using the benchmark dose/margin of exposure approach: the example of ethanol and liver cirrhosis		liver cirrhosis morbidity and mortality	1,477,887	過剰リスク	1.5%	_	なし
57	Weterings , Peter J M et al.	2016	Derivation of the critical effect size/benchmark response for the doseresponse analysis of the uptake of radioactive iodine in the human thyroid	iodine	the inhibition of thyroidal iodine uptake	100	記載なし		本研究デザインでは、相対的 な RAIU データで 20%未満 の変化を観察できないため、 BMR 値を 20%とした	
	Bailer, A J et al.	1997	Estimating benchmark	coal mine dust	forced expiratory volume in one second (FEV1)		過剰リス ク、追加リ スク	0.1%、 1%、 2%、 10%	_	なし

重要 資料 No.	発行機関/ 著者	発行年	タイトル	ハザード	エンドポイント	研究対象者 数	BMR 種類	BMR 値	BMR 値の 設定根拠	ハイブリッド法適用 有無
25	ATSDR	2012	TOXICOLOGICAL	cadmium	Low molecular	15,743	過剰リスク	10%	_	なし
再掲			PROFILE FOR		weight					
			CADMIUM		proteinuriatt-					
					Effect biomarker:					
					human complex					
					forming					
					glycoprotein:pHC					
					, β2-					
					microglobulin: β					
					2M					

5.2.3.3 ハイブリッド法を適用した事例

1

- 2 表 12 に示すとおり、ハイブリッド法を適用した事例は 9 事例あった。ハイブリッド法を適用した事例の
- 3 BMR 値は、重要資料 No.29 (NRC 2000)、重要資料 No.38 (EFSA 2009)、重要資料
- 4 No.42 (EPA 2001)、重要資料 No.43 (EPA 2001)、重要資料 No.49 (JECFA 2007)及
- 5 び重要資料 No.53 (Kubo, Keiko et al. 2017) では5%、重要資料 No.39 (EFSA 2009)
- 6 では、5%、10%、重要資料 No.44 (Budtz-Jørgensen, E et al. 1999) 及び重要資料 No.50
- 7 (JECFA 2004) では 2%、5%、10%となっている。
- 8 カットオフ値は、非ばく露群の分布のテール 5%としているものがある (重要資料 No.43 EPA
- 9 2001)。そのほか、重要資料 No.38 (EFSA 2009) 及び重要資料 No.39 (EFSA 2009) では、
- 10 BMD 及び BMDL を得るために、生物学的指標に基づく二つのカットオフ値(300 及び 1000μgβ
- 11 2M/g クレアチニン)及び統計学的なカットオフ値(バックグラウンドの尿中カドミウム濃度におけるβ2M
- 12 分布の 95 パーセンタイルに相当する値) の 3 つのカットオフ値について検討している。 重要資料 No.53
- 13 (Kubo, Keiko et al. 2017) では、尿中β2-MG のカットオフ値を男性<45 歳、男性≥45 歳、女
- 14 性全年齢でそれぞれ 365μg/g クレアチニン、2,500μg/g クレアチニン、500μg/g クレアチニンとしてい
- 15 る。また、重要資料 No.42 (EPA 2001) では、カットオフ値は小児の IQ の最小値 5% (5パーセン
- 16 タイル) に設定している。