

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ーツ株式会社

目次

1		
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）に	
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・選定の手	
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疫学	
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も	
31	の）	60
32	5.1.1.2.1 WHO	60
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） ..	62
36	5.1.1.3.1 JECFA	62

1	5.1.1.3.2 EPA	63
2	5.1.1.3.3 ATSDR	63
3	5.1.1.3.4 FDA	64
4	5.1.1.3.5 EFSA.....	64
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	
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	
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 WHO.....	66
10	5.1.2.1.2 EPA	67
11	5.1.2.1.3 EFSA.....	68
12	5.1.2.1.4 査読文献	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	
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 JECFA	69
17	5.1.2.2.2 EPA	70
18	5.1.2.2.3 ATSDR	70
19	5.1.2.2.4 EFSA.....	70
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	73
24	5.2.1.2 EPA.....	74
25	5.2.1.3 EFSA	75
26	5.2.1.4 査読文献等.....	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
32		
33	別添 1：資料のリスト	
34	別添 2：重要資料の概要	
35		

1. 調査の概要

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 法を適用する際の考え方や手順等を整理した資料や、疫学データに BMD 法を適用した事例に関する資料等、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。

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。

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、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。

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、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。

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関する情報を整理した上で、報告書を取りまとめた。

2. 検討会の設置・運営

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、調査成果物の科学的妥当性を確保するため、疫学（統計学全般含む）、化学物質のリスク評価方法（特に BMD 法）等に関する有識者 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基づき各種の作業及び成果物のとりまとめを進めた。

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。

表 1 検討会の委員（五十音順、敬称略）

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

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。

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 (2020 年 10 月 12 日)	- 調査全体スキームについて - 資料の検索手順について - 重要資料の選定条件について
第 2 回検討会 (2021 年 1 月 20 日)	- 重要資料の選定結果について - 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 - 調査報告書骨子案について
第 3 回検討会 (2021 年 3 月 22 日)	調査報告書案について

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、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

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作業の流れは、図 1 に示すとおりである。

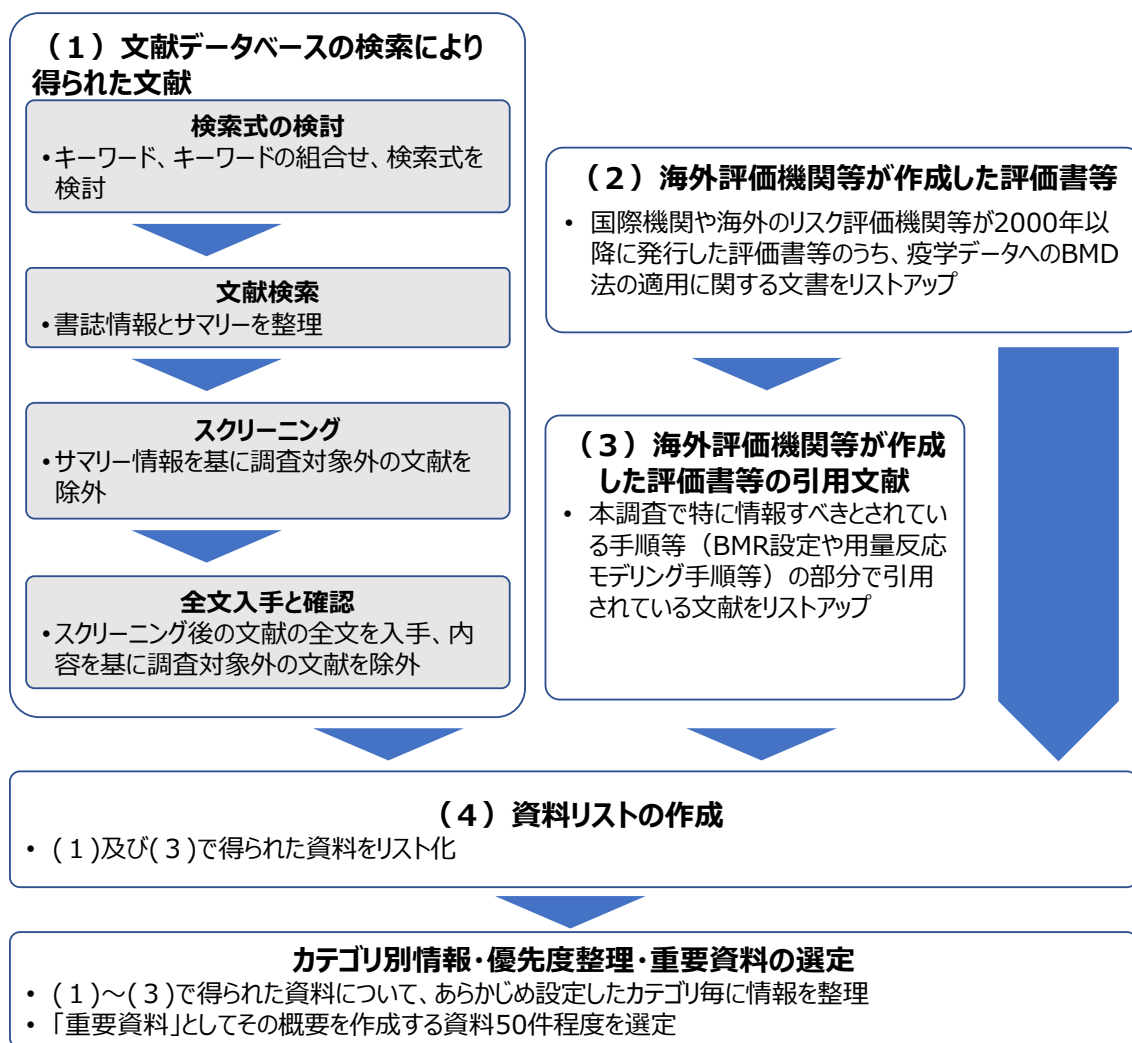


図 1 資料の検索、収集、スクリーニングから重要資料の選定に至る作業の流れ

3.1 文献データベースの検索により得られた文献

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。各文献のサマリー情報を基に、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して、表 4 に示す 162 件をリストアップした。

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
3	BMDL Filters: Humans	140
	(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
全文の確認結果をもとに本調査の対象とした文献数		162

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 et al.	2019	A Review of Recent Advances in Benchmark Dose Methodology	Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2019; 39(10): 2295-2315
2	Noble, Robert B et al.	2009	Model-averaged benchmark concentration estimates for continuous response data arising from epidemiological studies	Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2009; 29(4): 558-64
3	Kullar, Savroop S et al.	2019	A benchmark concentration analysis for manganese in drinking water and IQ deficits in children	Environment international. 2019; 130: 104889
4	Murata, Katsuyuki et al.	2002	Benchmark Dose Calculations for Methylmercury-Associated Delays on Evoked Potential Latencies in Two Cohorts of Children	Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2002; 22(3): 465-74
5	van Wijngaarden, Edwin et al.	2006	Benchmark concentrations for methyl mercury obtained from the 9-year follow-up of the Seychelles Child Development Study	Neurotoxicology. 2006; 27(5): 702-9
6	Kobayashi, Etsuko et al.	2008	Estimation of benchmark doses as threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of β 2-microglobulin in cadmium-polluted and non-polluted regions in Japan	Toxicology letters. 2008; 179(2): 108-12
7	Suwazono, Yasushi et al.	2006	Benchmark dose of working hours in relation to subjective fatigue symptoms in Japanese male workers	Annals of epidemiology. 2006; 16(9): 726-32
8	Budtz-Jorgensen, E et al.	2000	Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits	Toxicology letters. 2000; 112-113: 193-9
9	Crump, K S et al.	2000	Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychelles Child Development Study.	Environmental health perspectives. 2000; 108(3): 257-63
10	Nogawa, Kazuhiro et al.	2015	Benchmark dose of cadmium concentration in rice for renal effects in a cadmium-polluted area in Japan	Journal of applied toxicology. 2015; 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 al.	2017	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	Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2017; 37(1): 20-26
22	Yan, Jiuming et al.	2019	Benchmark dose estimation of urinary and blood cadmium as biomarkers of renal dysfunction among 40-75-year-old non-smoking women in rural areas of southwest China	Journal of applied toxicology. 2019; 39(10): 1433-1443
23	Aylward, Lesa L et al.	2008	A margin-of-exposure approach to assessment of noncancer risks of dioxins based on human exposure and response data	Environmental health perspectives. 2008; 116(10): 1344-51
24	Clewell, Harvey J et al.	2003	Determination of an occupational exposure guideline for manganese using the benchmark method	Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2003; 23(5): 1031-46
25	Crump, Kenny S et al.	2005	Benchmark calculations for perchlorate from three human cohorts	Environmental health perspectives. 2005; 113(8): 1001-8
26	Frangos, John et al.	2016	Derivation of an occupational exposure limit for an inhalation analgesic methoxyflurane (Penthrox(®))	Regulatory toxicology and pharmacology. 2016; 80: 210-25
27	Budtz-Jørgensen, E et al.	2001	Benchmark dose calculation from epidemiological data	Biometrics. 2001; 57(3): 698-706
28	Zou, Kaili et al.	2020	Benchmark dose estimation for coke oven emissions based on oxidative damage in Chinese exposed workers	Ecotoxicology and environmental safety. 2020; 202: 110889
29	Sun, Yi et al.	2008	Estimation of benchmark dose for bone damage and renal dysfunction in a Chinese male population occupationally exposed to lead	The Annals of occupational hygiene. 2008; 52(6): 527-33
30	Lv, Yingjian et al.	2017	Cadmium Exposure and Osteoporosis: A Population-Based Study and Benchmark Dose Estimation in Southern China	Journal of bone and mineral research : 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, Sonoko et al.	2012	Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium	International archives of occupational and environmental health. 2012; 85(8): 941-50
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, Etsuko et al.	2006	Estimation of benchmark dose for renal dysfunction in a cadmium non-polluted area in Japan	Journal of applied toxicology. 2006; 26(4): 351-5
34	Karita, Kanae et al.	2005	Benchmark dose of lead inducing anemia at the workplace	Risk analysis : an official publication of 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 chloride-exposed workers	International journal of hygiene and environmental health. 2013; 216(1): 76-81
36	Lei, Li-Jian et al.	2007	Estimation of benchmark dose for pancreatic damage in cadmium-exposed smelters	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology. 2007; 97(1): 189-95
37	Kobayashi, Etsuko 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	Environmental research. 2006; 101(3): 401-6
38	Dakeishi, Miwako et al.	2006	Relation between benchmark dose and no-observed-adverse-effect level in clinical research: effects of daily alcohol intake on blood pressure in Japanese salesmen	Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2006; 26(1): 115-23
39	Lachenmeier, Dirk W et al.	2011	Epidemiology-based risk assessment using the benchmark dose/margin of exposure approach: the example of ethanol and liver cirrhosis	International journal of epidemiology. 2011; 40(1): 210-8
40	Xiang, Quan-Yong et al.	2004	Study on the application of benchmark dose and biological monitoring indexes of fluorides in drinking water	Zhonghua yu fang yi xue za zhi. 2004; 38(4): 261-4
41	Bi, Jian	2010	Using the benchmark dose (BMD) methodology to determine an appropriate reduction of certain ingredients in food products	Journal of food science. 2010; 75(1): R9-16

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

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

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

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 re-assessment 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 assessment of related neuroendocrine changes	Toxicology and industrial health. 1998; 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, Philippe	2019	Developmental fluoride neurotoxicity: an updated review	Environmental health. 2019; 18(1): 110
109	Budtz-Jørgensen, Esben et al.	2018	Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity	PloS one. 2018; 13(10): e0205388
110	Chen, Xiao et al.	2018	The references level of cadmium intake for renal dysfunction in a Chinese population	Scientific reports. 2018; 8(1): 9011
111	Park, Robert M et al.	2018	Pulmonary Impairment and Risk Assessment in a Diacetyl-Exposed Population: Microwave Popcorn Workers	Journal of occupational and environmental medicine. 2018; 60(6): 496-506
112	Bruce, Gretchen M et al.	2018	Determination of Thresholds of Radioactive Iodine Uptake Response With Clinical Exposure to Perchlorate: A Pooled Analysis	Journal of occupational and environmental medicine. 2018; 60(4): e199-e206
113	Daniels, Robert D	2018	Occupational asthma risk from exposures to toluene diisocyanate: A review and risk assessment	American journal of industrial medicine. 2018; 61(4): 282-292
114	Wang, Haitao et al.	2018	Local and Systemic Inflammation May Mediate Diesel Engine Exhaust-Induced Lung Function Impairment in a Chinese Occupational Cohort	Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology. 2018; 162(2): 372-382
115	Park, Robert M et al.	2018	Manganese and neurobehavioral impairment. A preliminary risk assessment	Neurotoxicology. 2018; 64: 159-165
116	Murata, Katsuyuki et al.	2018	Dilemma of Environmental Health Research	Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal 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, Etsuko et al.	2009	Association of lifetime cadmium intake or drinking Jinzu River water with the occurrence of renal tubular dysfunction	Environmental toxicology. 2009; 24(5): 421-8
130	Madsen, C B et al.	2009	Approaches to risk assessment in food allergy: report from a workshop "developing a framework for assessing the risk from allergenic foods"	Food and chemical toxicology. 2009; 47(2): 480-9
131	Murata, Katsuyuki et al.	2009	Lead toxicity: does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children?	Journal of occupational health. 2009; 51(1): 1-12
132	Suwazono, Yasushi et al.	2008	Benchmark duration of work hours for development of fatigue symptoms in Japanese workers with adjustment for job-related stress	Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2008; 28(6): 1689-98
133	Nickmilder, Marc et al.	2007	Increase of exhaled nitric oxide in children exposed to low levels of ambient ozone	Journal of toxicology and environmental health. Part A. 2007; 70(3-4): 270-4
134	Chen, Liang et al.	2006	Critical exposure level of cadmium for elevated urinary metallothionein--an occupational population study in China	Toxicology and applied pharmacology. 2006; 215(1): 93-9
135	Ting, David et al.	2006	Development of a health-protective drinking water level for perchlorate	Environmental health perspectives. 2006; 114(6): 881-6
136	Arts, Josje H E et al.	2006	Inhaled formaldehyde: evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity	Regulatory toxicology and pharmacology. 2006; 44(2): 144-60
137	Iwata, Toyoto et al.	2005	Critical dose of lead affecting postural balance in workers	American journal of industrial medicine. 2005; 48(5): 319-25
138	Murata, Katsuyuki et al.	2005	Neurodevelopmental effects from prenatal exposure to methylmercury in the Seychellois and Faroes cohorts and the critical concentration: a review	Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal of hygiene. 2005; 60(1): 4-14
139	Murata, Katsuyuki et al.	2004	Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to the Madeiran study	International archives of occupational and environmental health. 2004; 77(8): 571-9
140	Zhang, X D et al.	2004	Study on OELs for enzyme-containing detergent in China	International journal of immunopathology 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 et al.	2004	Development of acute inhalation reference exposure levels (RELs) to protect the public from predictable excursions of airborne toxicants	Journal of applied toxicology. 2004; 24(2): 155-66
142	Strawson, Joan et al.	2004	Reference dose for perchlorate based on thyroid hormone change in pregnant women as the critical effect	Regulatory toxicology and pharmacology. 2004; 39(1): 44-65
143	Murata, Katsuyuki et al.	2004	Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury	The Journal of pediatrics. 2004; 144(2): 177-83
144	Dakeishi, Miwako et al.	2004	Effects of alcohol consumption on hepatocellular injury in Japanese men	The Tohoku journal of experimental medicine. 2004; 202(1): 31-9
145	Sand, Salomon J 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 analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 2003; 23(5): 1059-68
146	Murata, Katsuyuki et al.	2003	Critical dose of lead affecting delta-aminolevulinic acid levels	Journal of occupational health. 2003; 45(4): 209-14
147	Rice, Deborah C et al.	2003	Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the U.S. EPA	Risk analysis : an official publication of 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 tricarbonyl (MMT)	Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis. 1998; 18(1): 57-70
150	Johansson, Mia K V et al.	2016	Evaluation of the experimental basis for assessment factors to protect individuals with asthma from health effects during short-term exposure to airborne chemicals	Critical reviews in toxicology. 2016; 46(3): 241-60
151	Benson, Robert et al.	2015	Exposure-response modeling of non-cancer effects in humans exposed to Libby Amphibole Asbestos; update	Regulatory toxicology and pharmacology. 2015; 73(3): 780-9
152	Trnovec, Tomáš et al.	2013	Relative effect potency estimates of dioxin-like activity for dioxins, furans, and dioxin-like PCBs in adults based on two thyroid outcomes	Environmental health perspectives. 2013; 121(8): 886-92

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

3.2 海外評価機関等が作成した評価書等

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 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）

表 5 調査対象とする海外評価機関等の一覧

No.	機関名
1	世界保健機構：World Health Organization（WHO）
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 de l'alimentation, de l'environnement et du travail（ANSES）
14	独連邦リスク評価研究所：Bundesinstitut für 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
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)

1

2

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

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 Methyl Mercury
EPA	2012	Benchmark Dose Technical Guidance
	2010	Fluoride: Dose-Response Analysis For Non-cancer Effects. Health and Ecological Criteria Division Office of Water
	2005	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) Chemical 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 perfluorooctanoic 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）。

1

2

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 hydrogen fluoride using a "benchmark dose" approach	Risk Anal. 1993 Feb;13(1):63-9	有り
3	Crump K et al.	1995	Reanalysis of dose-response data from the Iraqi methylmercury poisoning episode	Risk Anal. 1995 Aug;15(4):523-32	
4	Crump KS	1995	Calculation of benchmark doses from continuous data	Risk Anal, 15(1): 79-89.	
5	Gearhart et al.	1995	Pharmacokinetic dose estimates of mercury in children and dose-response curves of performance tests in a large epidemiological study	Water, Air, and Soil Pollution volume 80, p49-58	
6	Bailer AJ et al.	1997	Estimating benchmark concentrations and other noncancer endpoints in epidemiology studies	Risk Anal. 1997 Dec;17(6):771-80	有り
7	Crump KS et al.	1998	Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort	Risk Anal. 1998 Dec;18(6):701-13	有り
8	Gaylor DW et al.	1999	A unified approach to risk assessment for cancer and noncancer endpoints based on benchmark doses and uncertainty/safety factors	Regul Toxicol Pharmacol. 1999 Apr;29(2 Pt 1):151-7	有り
9	Lucchini R et al.	1999	Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers	Neurotoxicology. 1999 Apr-Jun;20(2-3):287-97	
10	Budtz-Jorgensen E et al.	2000	Benchmark dose calculations of methylmercury-associated neurobehavioural deficits	Toxicol Lett. 2000 Mar 15;112-113:193-9	有り
11	Budtz-Jørgensen E et al.	2001	Benchmark dose calculation from epidemiological data	Biometrics. 2001 Sep;57(3):698-706	有り

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 method--review of available models, and recommendations for application in health risk assessment	Crit Rev Toxicol. 2003;33(5):505-42	
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):243-52	
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	Nickel 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	Environ Res. 2003 Oct;93(2):115-22	
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	J Environ Protect 2012; 3: 400-13.	
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. 126(1):017002-1- 017002-14.	有り
66	Slob et al.	2014	Shape and steepness of toxicological dose-response relationships of continuous endpoints.	Critical Reviews in Toxicology, 44, 270-297.	有り

1

4. 重要資料の選定と概要の作成

4.1 重要資料の選定の考え方、手順

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
- 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

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。

4.1.1 ①及び③の考え方に基づく選定

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 法を適用する際の考え方等を整理した資料」とする）。

- (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 の No.1～4]
- (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]
- (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 法の適用手順等を標準化する検討の際に有用と考えられた 16 資料
 - 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]
 - 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整理した資料 [同 No.12～21、23、24、51]

4.1.2 ②及び③の考え方に基づく選定

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 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 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 資料のテーマ（内容）		疫学データへの BMD 法の適用に関して、資料が取り扱っている内容	01：疫学データに BMD 法を適用する際の考え方・手順の整理 02：疫学データへの BMD 法の適用 03：01 及び 02 の両方	【優先条件】 疫学データに BMD 法を適用する際の考え方・手順を整理した資料を優先する
II 資料の分類		資料が、①海外評価機関等の作成文書、②①での引用された文献、③査読文献のいずれに該当するか	01：海外評価機関等の作成文書 02：海外評価機関等の作成文書での引用文献 03：査読文献	【優先条件】 海外評価機関等の作成文書を優先する
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、各カテゴリについて整理された考え方、手順の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得られた疫学研究のデザイン	01：コホート研究 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)	
	B ハザード	当該文献で健康事象（障害、疾病等）の要因とした化学物質	テキスト入力	
	C エンドポイント	当該文献で対象とした健康影響（障害、疾病等）	テキスト入力	
	D 対象集団	当該文献で対象とした各集団に関する情報。人数、属性（性別、年齢、人種、職域等）、地域	テキスト入力	【優先条件（I が 02 の資料、以下同）】 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 ばく露			【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 02：経気道 03：経皮 04：経胎盤 05：不明（バイオマーカー等） 06：記載なし	①ばく露に関する各情報（ばく露期間については、慢性ばく露による健康影響を調査対象としている場合は記載されていることが望ましい）が明確であるものを優先する 【優先条件】 ②食品、飲料水からのばく露を対象としているものを優先する
	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：職業性ばく露 03：事件、事故でのばく露 04：不明	
	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・毛髪中等の濃度、バイオマーカー等）	テキスト入力	
	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）	テキスト入力	
	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ータ及びそれが得られた研究内容の質に関する評価項目、手順に関する記載	BMD 法の適用以前に毒性評価等に使用可能な研究の質か否かという観点からの評価・選定	テキスト入力	【優先条件】 得られた用量反応データについて、特にハザードのばく露指標とエンドポ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れた研究内容の妥当性の確認項目、手順に関する記載。 交絡調整含めた因果関係の確認等。		整含めて丁寧に検討されているものを優先する
	H2 (H1 で妥当性が確認された疫学データに対する) BMD 法の適用性に関する評価、手順	BMD 法を適用する観点から疫学データの評価・選定。	テキスト入力	
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イントのデータの種類。 二値データ、連続値データ、順序カテゴリデータ等。	01：二値データ 02：連続値データ 03：順序カテゴリデータ 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。 過剰リスク、追加リスク等。	01：過剰リスク 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モデリング手法。 用量反応関係に直接関数（モデル）を外挿（フィッティング）する方法、反応（健康影響）の分位を使用した方法（ハイブリッド法等）等	01：モデルの外挿（フィッティング） 02：反応の分位を使用したモデリング法のうちハイブリッド法 03：反応の分位を使用したモデリング法のうちベイズ分位点回帰手法 04：その他	【優先条件】 ・用量反応モデリングに関する各情報が明確なものを優先する 【優先条件】 ・（K4：モデル選択を行っている場合）採用した選択方法の根拠が明確であるものを優先する
	K2 使用したモデル	使用したモデルの名称	テキスト入力	
	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。 最尤推定法、ベイズ推定法等。	01：最尤推定法 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デルの選択方法	01：個別モデルの選択（選択基準をテキスト入力） 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ェアや BMD 計算ソフトウェア等の名称、バージョン。	テキスト入力	
IV BMDL の算出及び POD の決定				
	M BMDL の算出方法	BMDL の算出方法。 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	テキスト入力	
	N POD			【優先条件（POD を決定しているもの）】 得られた BMD 等の中から POD を決定した際の考え方、根拠等が明確なものを優先する
	N1 POD 決定の考え方	得られた BMD 等の中から、HBGV 設定や MOE 算出に用いられた又はそれらが企図される値：POD を決定した際の考え方、根拠	テキスト入力	

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 (例：BMD の 90%信頼区間下限値である BMDL)	テキスト入力	
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論文	1	Budtz-Jørgensen et al.	2001	Benchmark dose calculation from epidemiological data	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（validity）を検証している。	Biometrics. 2001; 57(3): 698-706
	2	Budtz-Jørgensen, Esben	2007	Estimation of the benchmark dose by structural equation models	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「structural equation models」を紹介している。当該モデルは、ベンチマー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。	Biostatistics (Oxford, England). 2007; 8(4): 675-88
	3	Murata, Katsuyuki et al.	2011	Application of the benchmark dose approach to epidemiological endpoints with clinical standards	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。	Sangyo eiseigaku zasshi. 2011; 53(3): 67-77
	4	Bailer, A J et al.	1997	Estimating benchmark concentrations and other noncancer endpoints in epidemiology studies	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ている。	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 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もの	5	EFSA	2017	Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment	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、以下の内容を含む。 ✓ 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 ✓ 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法）の使用方法和解釈を説明。 ✓ 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、食品添加物と残留農薬の許容一日摂取量（ADI）、ばく露マージン（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る。	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.4658
	6	EPA	2012	Benchmark Dose Technical Guidance	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あり、以下の内容を含む。 ✓ 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）の選択方法を説明 ✓ 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には共変量の調整を行う必要もある。	https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf

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もの	7	EPA	2005	Guidelines for Carcinogen Risk Assessment	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分析方法を整理しており、以下の内容を含む。 ✓ 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、証拠の重み付け）を説明 ✓ 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	https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment
	8	WHO	2009	Environmental Health Criteria 239 Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals	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。 ✓ リスクの分析方法及び評価方法の概説 ✓ 用量反応モデリングの基本概念の説明 ✓ 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の、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	https://apps.who.int/iris/handle/10665/43940
	9	WHO	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)	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、用量反応評価について示している。本文書は以下の内容を含む。 ✓ 用量反応評価の基本概念の説明 ✓ 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、適合したモデルの評価）について説明 ✓ 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理 ✓ 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	http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_index.htm

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	10	EFSA	2020	Draft for internal testing Scientific Committee guidance on appraising and integrating evidence from epidemiological studies for use in EFSA's scientific assessments	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、統合の考え方等を整理したガイダンスであり、以下の内容を含む。 ・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 ・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 ・研究の信頼性（の評価）に関して、関連性の尺度、ばく露評価、統計学的推論、systematic error及びeffect modificationの解説 ・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	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6221
	11	Bi, Jian	2010	Using the benchmark dose (BMD) methodology to determine an appropriate reduction of certain ingredients in food products	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。	Journal of food science. 2010; 75(1): R9-16
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	22	Slob, Wout	2017	A general theory of effect size, and its consequences for defining the benchmark response (BMR) for continuous endpoints	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。	Critical reviews in toxicology. 2017; 47(4): 342-351
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整理した資料	12	Noble, Robert B et al.	2009	Model-averaged benchmark concentration estimates for continuous response data arising from epidemiological studies	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法を適用して検討している。	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2009; 29(4): 558-64

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整理した資料	13	Murata, Katsuyuki et al.	2018	Dilemma of Environmental Health Research	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法案を述べている。	Nihon eiseigaku zasshi. Japanese journal of hygiene. 2018; 73(2): 148-155
	14	Budtz-Jørgensen, Esben et al.	2004	Effects of Exposure Imprecision on Estimation of the Benchmark Dose	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考慮に入れることが重要であるとしている。	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2004; 24(6): 1689-96
	15	Shao, Kan et al.	2018	A Web-Based System for Bayesian Benchmark Dose Estimation	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。当該システムは、ベイズフレームワーク上に構築されており、マルコフ連鎖モンテカルロ法 (MCMC) を実装している。	Environmental health perspectives. 2018; 126(1): 17002
	16	Shao, Kan et al.	2014	Model Uncertainty and Bayesian Model Averaged Benchmark Dose Estimation for Continuous Data	本研究では、モデルの不確実性を考慮したベイズモデル平均化 (BMA) 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。	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2014; 34(1): 101-20
	17	Chen, Chu-Chih et al.	2014	Benchmark dose calculation for ordered categorical responses	本研究では、標準正規分布の区間打ち切りとして重症度レベルをモデリングすることにより、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、BMDとBMDLを算出している。	Risk analysis: an official publication of the Society for 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整理した資料	18	Sand, Salomon et al.	2008	The current state of knowledge on the use of the benchmark dose concept in risk assessment	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ついて述べている。	Journal of applied toxicology. 2008; 28(4): 405-21
	19	Sand, Salomon J 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	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。	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2003; 23(5): 1059-68
	20	Crump, Kenny	2002	Critical issues in benchmark calculations from continuous data	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。	Critical reviews in toxicology. 2002; 32(3): 133-53
	21	Canale, Antonio et al.	2018	Convex mixture regression for quantitative risk assessment	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することを可能にするBayesian convex mixture regression modelを提案している。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。	Biometrics. 2018; 74(4): 1331-1340
	23	Crump KS	1995	Calculation of benchmark doses from continuous data	連続値データからBMDとBMDLを算出する方法を開発し、方法論を説明している。（ハイブリッドアプローチの基礎となる論文）	Risk Anal, 15(1): 79-89.
	24	Wu, Y et al.	2006	Multiplicity-adjusted inferences in risk assessment: benchmark analysis with continuous response data	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ローチを検討している。	Environ Ecol Stat 13:125-141

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を整理した資料	51	Jensen, Signe M et al.	2019	A Review of Recent Advances in Benchmark Dose Methodology	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、BMDの算出手順、BMRの設定、用量反応モデルの選択、BMDLの算出方法等の最近の動向を紹介している。	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2019; 39(10): 2295-2315
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（海外評価機関作成）	25	ATSDR	2012	TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CADMIUM	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、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, UCD ₁₀ ）及びその片側95%信頼下限値UCDL ₁₀ 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。	https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp5.pdf
	26	ATSDR	2012	TOXICOLOGICAL PROFILE FOR MANGANESE	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（BMCL ₁₀ 及びBMCL ₀₅ ）を整理又は自ら算出し、MRLを設定している。	https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp151.pdf

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 FOR BENZENE	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。	https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp3.pdf
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（海外評価機関作成）	28	CDC/NIOSH	2016	Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Diacetyl and 2,3-Pentanedione	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（FEV ₁ 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。	https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-111/default.html
	29	NRC	2000	Toxicological effects of methylmercury	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。	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225778/
	30	EFSA	2020	SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food	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PFAS濃度とジフテリア、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。	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6223

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 assessment of nickel in food and drinking water	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ヒ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。	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6268
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（海外評価機関作成）	32	EFSA	2018	SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food	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（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。	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5194
	33	EFSA	2015	Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water	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タを基に、急性・慢性のばく露量レベル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を整理・評価。この文書では、食品及び飲料水に含まれ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。	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4002
	34	EFSA	2012	Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food	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、母親の毛髪中の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。	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2985

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 REPORT submitted to EFSA An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children	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%変化させる鉛濃度とその95%信頼下限を算出している。	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2010.EN-47
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（海外評価機関作成）	36	EFSA	2010	Scientific Opinion on Lead in Food	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。	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1570
	37	EFSA	2009	Scientific Opinion on Arsenic in Food	食品中のヒ素に関する100,000件以上の実態データを考慮し、食品中のヒ素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、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	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1351
	38	EFSA	2009	SCIENTIFIC OPINION Cadmium in food - Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain	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（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。	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/980

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 EFSA Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation	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に係る生体指標（ β 2-MG concentration in urine）との関連を調査し、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 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。	https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.254r
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（海外評価機関作成）	40	EPA	2010	Fluoride: Dose-Response Analysis For Non-cancer Effects. Health and Ecological Criteria Division Office of Water	2006年のNational Research Council (NRC)の報告に応え、フッ素化合物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合物がヒトの健康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%、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いる。	https://www.epa.gov/sdwa/fluoride-exposure-and-relative-source-contribution-analysis-documents
	41	EPA	2002	TOXICOLOGICAL REVIEW OF BENZENE (NONCANCER EFFECTS) (CAS No. 71-43-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)	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を設定している。	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/document s/toxreviews/0276tr.pdf
	42	EPA	2001	integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary Methylmercury (MeHg); CASRN 22967-92-6	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BMD法を適用して算出している。 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。	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/document s/subst/0073_summary.pdf

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 the Protection of Human Health: Methylmercury Chapter 4: Risk Assessment for Methylmercury	メチル水銀の環境水質基準（Ambient Water Quality Criterion (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論（Methodology for Deriving ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health. 2000 Human Health 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。	https://clu-in.org/download/contaminantfocus/methylmercury/water-quality-criterion-methylmercury.pdf
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（海外評価機関作成）	46	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	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モノグラフである。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。	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44520/9789241660631_eng.pdf?sequence=1
	47	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. ARSENIC	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である。本文書は、飲料水を介したヒ素への長期経口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泌尿器がん、肺がん、皮膚病変との関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の95%信頼下限を算出している。	https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/chemical.aspx?chemID=1863

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 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	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、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、ブレイクポイント（breakpoint）を設定している。	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44521/9789241660648_eng.pdf?sequence=1
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（海外評価機関作成）	49	JECFA	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 contaminants, Methylmercury	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脳幹聴覚誘発電位（brainstem auditory evoked potentials (BAEP)）の関連を調査した疫学研究から、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。	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43645/9789241660587_eng.pdf?sequence=1

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 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 Methyl Mercury	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%信頼下限を算出した研究を紹介している。	https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43038/924166052X.pdf?sequence=1&isAllowed=y
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（論文）	44	Budtz-Jorgensen et al.	1999	Benchmark modeling of the Faroese methylmercury data: Final report to U.S. EPA	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（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臍帯血中の水銀濃度とその95%信頼下限を算出している。	https://www.academia.edu/7553400/Benchmark_Modeling_of_the_Faroese_Methylmercury_Data
	52	Kullar, Savroop S et al.	2019	A benchmark concentration analysis for manganese in drinking water and IQ deficits in children	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法を適用して、Bayesian Benchmark Dose Analysis Systemを用いてBMCとBMCLを算出している。	Environment international. 2019; 130: 104889
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（論文）	53	Kubo, Keiko et al.	2017	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	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チを適用してBMDとBMDLを算出している。	Risk analysis: an official publication of the Society for Risk Analysis. 2017; 37(1): 20-26

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, Dirk W et al.	2011	Epidemiology-based risk assessment using the benchmark dose/margin of exposure approach: the example of ethanol and liver cirrhosis	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法を適用し、BMRを1.5%としてBMDとBMDLを算出している。	International journal of epidemiology. 2011; 40(1): 210-8
	55	Chen, Chu-Chih et al.	2019	A benchmark dose study of prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and behavioral problems in children	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を算出している。	International journal of hygiene and environmental health. 2019; 222(6): 971-980
	56	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	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。	Journal of applied toxicology. 2017; 37(8): 962-966
	57	Weterings, Peter 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	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とを実証しており、radioactive iodine（RAIU）値には固有のばらつきがあり、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20%のBMRを提案している。	Toxicology letters. 2016; 257: 38-43
疫学データにBMD法を適用しBMD等を算出した資料（論文）	58	Budtz-Jørgensen, Esben et al.	2018	Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity	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。	PloS one. 2018; 13(10): e0205388

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料（重要資料ではないが、概要を作成）	45	FDA	2013	A Quantitative Assessment of Inorganic Arsenic in Apple Juice (DRAFT REPORT)	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。	https://www.fda.gov/media/86075/download

4.2 重要資料の概要作成

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概要を作成した（附属資料 2 参照）。

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

1

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として採用したばく露量/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として提案したばく露量等があれば）当該ばく露量/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

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

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、関連する情報を整理した。

- 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
- 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。

5.1 BMD 法を適用する疫学データの選定について

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）に用いる研究を選定する/した手順や考え方（規準・根拠）

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・選定の手順や考え方

5.1.1.1.1 EPA

(1) Application of Systematic Review in TSCA Risk Evaluations (EPA, 2018)

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 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。

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、それぞれの手順を整理している。

1) データの探索

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]

2) データのスクリーニング及び抽出

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、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出するプロセスとなっている。[p.22、25]

3) データの評価

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、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を評価又はデータを除外している。[p.26、223]

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

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。[p.26]

5.1.1.1.2 NTP

(1) Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration (NTP、2019)

本文書は、NTP のもとに設置された The Office of Health Assessment and Translation (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う際に実施するシステムティックレビューの手引き、あるいは標準作業手順書 (SOP) としての役割を果たすことを企図した資料である。

具体的には、OHAT の評価プロセスにおけるシステムティックレビューとエビデンスの統合の作業を以下の 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)
- 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評価)
- Step5 : Synthesize Evidence and Rate Confidence in Body of Evidence (エビデン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 (エ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 (ハザード特定の結論を得るためのエビデンス統合)

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、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 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に報告される。[p.17]

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対処するかを紹介している。[p.34]

5.1.1.1.3 EFSA

(1) Draft for internal testing Scientific Committee guidance on appraising and integrating evidence from epidemiological studies for use in EFSA's scientific assessments 重要資料 No.10（EFSA 2020）

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。

1) 疫学研究の評価の方針

個別の試験評価は以下のように構成される。

- 研究課題の主要要素の特定
- 内部妥当性の評価（バイアスのリスク）
- 試験結果の要約

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）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）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)とそのバリエーションは、以下の事項を提供する。

- (ア) 文献検索戦略をデザイン
- (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
- (ウ) 重要な集団特性とサブグループを明確化
- (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
- (オ) 通常行われる多数の比較の中から最良の比較を選択

(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。

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、意図されたばく露からの逸脱、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るべきである。

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。
[p.24]

2) 評価と RoB (risk of bias) ツール

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、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]

3) 個々の研究を評価するための RoB ツールの使用

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」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。そのため、因果関係を評価するには、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]

4) バイアスのリスクの全体評価

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。

- 短いテキストの要約
- 起こりうるバイアスの種類に応じた研究のグループ化
- 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
- 数値的なスコアリング

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。スケールシステムは、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。

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., 1995; Juni et al., 1999)。

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、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決定するという点で透明性があり、かつ有用である。

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価しなければならない。[p.34]

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）

5.1.1.2.1 WHO

(1) 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)

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。

（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、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、）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（Exchangeability）、正值性（Positivity）、一致性（Consistency）である。

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、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。正值性（positivity）は実験

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ロ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、共変量全体でばくつきがある必要がある。観察研究では交絡因子間で正值性（positivity）がない可能性があり、非正值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、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。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]

5.1.1.2.2 EPA

(1) Benchmark Dose Technical Guidance (2012, 重要資料 No.6)

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 developmental toxicity risk assessment、EPA 1996 Guidelines for reproductive toxicity risk assessment、EPA 1998 Guidelines for neurotoxicity risk assessment、EPA 2005 Guidelines for carcinogen risk assessment）[p.12 ほか]

(2) Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (2005, 重要資料 No.7)

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（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され得る程度を明確に同定すべきである。

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)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]

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総監の報告書（CDC, 2004）やその他の文書（Rothman and Greenland 1998; IPCS, 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、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]

(a)Consistency of the observed association（観察された関連の一致性）

(b)Strength of the observed association（観察された関連の強固性）

(c)Specificity of the observed association（観察された関連の特異性）

(d)Temporal relationship of the observed association（観察された関連の時間的關係）

(e)Biological gradient (exposure-response relationship)

（生物学的勾配（ばく露-反応関係））

(f)Biological plausibility（生物学的妥当性）

(g)Coherence（整合性）

(h)Experimental evidence (from human populations)

（実験的エビデンス（ヒトの集団からの））

(i)Analogy（類似性）

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）

5.1.1.3.1 JECFA

(1) 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. ARSENIC (2011、重要資料 No.47)

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つ
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]

17
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)

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。

- 試験では尿中カドミウムを体内用量の指標として測定。
- 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]

5.1.1.3.4 FDA

(1) A Quantitative Assessment of Inorganic Arsenic in Apple Juice (DRAFT REPORT) (2013、重要資料 45)

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であるとしている。[p.10]

5.1.1.3.5 EFSA

(1) Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water (2020、重要資料 No.31)

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述）の考察結果に基づいて行った。[p.14]

(2) SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food (2020、重要資料 No.30) 、SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food (2018、重要資料 No.32)

EFSA は、試験動物及びヒトにおける 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。

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）に関するデータ
- 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、発生及び生殖毒性、神経毒性、発がん性及びその他の影響）
- 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タ

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]

6
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、ヒ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 ーカー (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 (4) Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of
21 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エ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エル
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]

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）

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、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）

5.1.2.1.1 WHO

(1) Environmental Health Criteria 239 Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals (2009、重要資料 No.8)

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情報を改善できること、を挙げている。[p.10]

(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 No9)

1) DRM (dose-response modeling) の主なステップ

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、以下が含まれる。

- 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）
- 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、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）の範囲内にあるか

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いない。[p.5-21]

2) データの選択

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 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く露を決定することである。

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。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

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ータによる 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、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適合性を検討する。

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 法を使用し、厳密な基準を満たす研究を組み合わせる分析を行い、全体的な NOAEL を算出することができる。[p.5-39]

5.1.2.1.2 EPA

(1) Benchmark Dose Technical Guidance (2012、重要資料 No.6)

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。

1) モデリングに用いる研究の選択

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。関連する全ての研究は、モデリングのために検討されるべきである。場合によっては、選択の過程で、計算が適切な単一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、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。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、複数のデータセットを組み合わせることも可能である。[p.14]

2) BMD を算出するための最低限のデータセット

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。

- 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。：

➤ 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 推定に関する不確か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]

3) BMD を算出するためのデータ統合

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、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（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]

5.1.2.1.3 EFSA

(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)

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デリングが用いられることが多くっており、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]

5.1.2.1.4 査読文献

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以下に整理した。

(1) Application of the benchmark dose approach to epidemiological endpoints with clinical standards (Murata, Katsuyuki et al. 2011、重要資料 No.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かを吟味する必要があるとしている。[p.74]

(2) Dilemma of Environmental Health Research (Murata, Katsuyuki et al. 2018、重要資料 No.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手順の試案として、以下を提案している。[p.153]

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）。

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（＝傾向分析）する。

③ ②の傾向分析で統計学的に有意であれば、BMD 法を行う。

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。

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、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）

5.1.2.2.1 JECFA

(1) 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 Methyl Mercury (2004、重要資料 No.50)

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 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 ばし、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]

3 4 **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。

- 19 • 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。
- 20 • 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）
- 22 • 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**

32 (1) Update of the risk assessment of nickel in food and drinking water (2020、重要
33 資料 No.31)

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]

14 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。このメタアナリシスは、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、上記のメタアナリシスは、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]

31 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]

• 尿中カドミウム及び/又は $\beta 2$ -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。

• 異常値・無効値(impossible values)をダブルチェックした。異常値としては、濃度が他の全ての濃度の 10 倍高い又は 10 分の 1 であること、変動係数が他の 10 倍大きい又は 10 分の 1 であること、幾何平均が 10 を超えることが含まれる。

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)潜在的な誤値の検出を可能にした。

5.1.3 BMD 法が適用されたエンドポイントについて

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、神経系、心血管系及び腎臓への影響等が散見された。

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、聴覚脳幹誘発電位がエンドポイントとなっている。

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 $\beta 2$ 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。

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。

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が多い。

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イントとなっている。

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。

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ントとなっている。

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。

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

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）。

5.2.1.1 WHO

(1) Environmental Health Criteria 239 Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals (2009、重要資料 No.8)

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。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は低くあるべきかということである。[p.73]

- 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]

(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)

1) 二値データ

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に関連す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。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ォルト値である可能性がある。

2) 連続値データ

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。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）による継続的な研究から得られたデータを用いた再分析では、BMDL₀₅ が同じデータセットから得られた NOAEL に近い値を示し、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。

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。

- 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]

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、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)、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 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 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.5-23]

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、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容できないものに基づくべきである。[p.5-38]

5.2.1.2 EPA

(1) Benchmark Dose Technical Guidance (2012、重要資料 No.6)

1) 二値データ

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 として用いられる。

2) 連続値データ

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、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

(1) Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment (2017、重要資料 No.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、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。)

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 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。

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。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 Reference 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。
[p.18-19]

5.2.1.4 査読文献等

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 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た。

(1) Application of the benchmark dose approach to epidemiological endpoints with clinical standards (Murata, Katsuyuki et al. 2011、重要資料 No.3)

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 $P_0=5\%$ を用いることで定義されるハイブリ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 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。
[p.72]

(2) Dilemma of Environmental Health Research (Murata, Katsuyuki et al. 2018、重要資料 No.13)

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%、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]

(3) A general theory of effect size, and its consequences for defining the benchmark response (BMR) for continuous endpoints (Slob, Wout 2017、重要資料 No.22)

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。

ES 理論は、 BMR_{SD} 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、反応データが対数変換され、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

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 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。

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.31（EFSA 2020）は、EFSA のガイダンス（EFSA 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（EFSA 2010）は、EFSA のガイダンス（Use of the benchmark dose approach in risk 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 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 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

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	cadmium	Low molecular weight proteinuria-Effekt biomarker: human complex forming glycoprotein:pHC, β 2-microglobulin: β 2M	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	nickel	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	PFOA	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 to public health related to the presence of nickel in food and drinking water	nickel	Systemic contact dermatitis elicited in Ni-sensitive humans after oral exposure seen as flare-up reactions, worsening of allergic reactions (e.g. hand eczema, body erythema)	94	過剰リスク	10%	EFSA のガイダンス (Use of the benchmark dose approach in risk assessment 2009) に基づく
36	EFSA	2010	Scientific Opinion on Lead in Food	lead	CKD (defined as a GFR below 60mL/1.73 m ² body surface/min)	14,778	過剰リスク	10%	EFSA のガイダンス (Use of the benchmark dose approach in risk assessment 2009) に基づく
37	EFSA	2009	Scientific Opinion on Arsenic in Food	arsenic	bladder cancer	8,102	過剰リスク	1%	NRC の評価書 (Arsenic in Drinking Water, 2001) に基づく
37	EFSA	2009	Scientific Opinion on Arsenic in Food	arsenic	arsenic-induced skin lesions	12,334	記載なし	1%	CONTAMI パネルは、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	2009	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	2010	Fluoride: Dose-Response Analysis For Non-cancer Effects. Health and Ecological Criteria Division Office of Water	fluoride	severe dental fluorosis (severe enamel fluorosis)	5,854	過剰リスク	0.5%、1%、5%	－
47	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) ARSENIC (addendum) (pages 153 – 316) WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8.	arsenic	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	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.	arsenic	lung cancer	6,888	追加リスク	0.50%	－
47	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) ARSENIC (addendum) (pages 153 – 316) WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8.	arsenic	skin lesions	14,080	追加リスク	0.5%、5%	－
55	Chen, Chu-Chih et al.	2019	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.	2017	Threshold limit values of the cadmium concentration in rice in the development of itai-itai disease using benchmark dose analysis	cadmium	incidence of itai-itai disease and/or suspected disease	405	追加リスク	1%、2%	イタイタイ病の発症率が低いため、BMR を 1%、2%に設定

1

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

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 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している。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、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。

5.2.3.1 連続値データ（個人）について

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（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。

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いため BMR 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) 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 (JECFA 2007) では、NRC の評価書 (重要資料 No.29 NRC 2000) に基づき、BMR 値を 5%に設定している。重要資料 No.58 (Budtz-Jørgensen, Esben et al. 2018) では EFSA の評価書 (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
27	ATSDR	2007	TOXICOLOGICAL PROFILE FOR BENZENE	benzene	Benzene-induced decreased B cell count	250	記載なし	0.25SD	0.25SD の値が、統計学的に有意な平均 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	なし
28	CDC/NIOSH	2016	Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Diacetyl and 2,3-Pentanedione	Diacetyl and 2,3-Pentanedione	FEV1 and FEV1/FVC	719	記載なし	0.10%	—	なし
29	NRC	2000	Toxicological effects of methylmercury	methylmercury	Neurodevelopmental effects	1,022	追加リスク	5%	公衆衛生をより保護するために BMR を 5%とした	あり
30	EFSA	2020	Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food	perfluoroalkyl substances	reduction in antibody titres (against diphtheria ,tetanus , influenza type b (Hib))	101	記載なし	10%	反応の変動が大きいことを考慮し、BMR をデフォルトの 5%ではなく 10%に変更	なし
34	EFSA	2012	Scientific Opinion on the risk for public health related to the presence of mercury and methylmercury in food	methylmercury	neurological functions	2,524	追加リスク	5%、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
35	EFSA	2010	SCIENTIFIC / TECHNICAL REPORT submitted to EFSA An international pooled analysis for obtaining a benchmark dose for environmental lead exposure in children	lead	Full Scale IQ score	1,333	記載なし	1 IQ point	—	なし
36	EFSA	2010	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	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
42	EPA	2001	Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary Methylmercury (MeHg); CASRN 22967-92-6	methylmercury	Developmental neuropsychological impairment	1,916	記載なし	5%	—	あり
43	EPA	2001	Water Quality Criterion for the Protection of Human Health: Methylmercury Chapter 4: Risk Assessment for Methylmercury	methylmercury	nervous system	1,099	記載なし	5%	NRC の評価書 (NRC2000、重要資料 No.29) に基づく	あり
44	Budtz-Jørgensen, E et al.	1999	Benchmark modeling of the Faroese methylmercury data: Final report to U.S. EPA	methylmercury	Deficits in several domains of brain function	1,022	追加リスク	2%、5%、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	2011	WHO Food Additives Series: 63. FAO JECFA Monographs 8. Perchlorate	perchlorate	50% inhibition of iodide uptake	37	ヨウ素取込みの50%阻害を BMR として設定	50%	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	methylmercury	neurodevelopment (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	methylmercury	fetal neurotoxicity	1,628	記載なし	2%、5%、10%	—	あり
53	Kubo, Keiko et al.	2017	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 β 2-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-Jørgensen, Esben et al.	2018	Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity	perfluoroalkylate substances	immunotoxicity	853	記載なし	5%	EFSA の評価書 (EFSA 2018、重要資料 No.32) に基づく	なし

1
2

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/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
32	EFSA	2018	SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food	PFOA	increased serum cholesterol	46,294	記載なし	5%	—	なし
32	EFSA	2018	SCIENTIFIC OPINION Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic 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/ 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
32	EFSA	2018	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	2018	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	2018	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	2009	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	2009	TECHNICAL REPORT OF EFSA Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation	cadmium	β 2-microglobulinuria (β 2-MG) for renal effects	30,000	過剰リスク、追加リスク	5%、10%	—	あり
41	EPA	2002	TOXICOLOGICAL REVIEW OF BENZENE (NONCANCER EFFECTS) (CAS No. 71-43-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)	benzene	Reduction in ALC (absolute lymphocyte count)	88	one standard deviation change from the control mean	one standard deviation change from the control mean	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
52	Kullar, Savroop S et al.	2019	A benchmark concentration analysis for manganese in drinking water and IQ deficits in children	manganese	performance IQ scores	630	追加リスク	1%、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	Lachenmeier, Dirk W et al.	2011	Epidemiology-based risk assessment using the benchmark dose/margin of exposure approach: the example of ethanol and liver cirrhosis	ethanol	liver cirrhosis morbidity and mortality	1,477,887	過剰リスク	1.5%	ー	なし
57	Weterings, Peter 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	radioactive iodine (RAIU)	the inhibition of thyroidal iodine uptake	100	記載なし	20%	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	なし
4 再掲	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 (FEV1)	8,146	過剰リスク、追加リスク	0.1%、1%、2%、10%	ー	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 再掲	ATSDR	2012	TOXICOLOGICAL PROFILE FOR CADMIUM	cadmium	Low molecular weight proteinuriatt- Effect biomarker: human complex forming glycoprotein:pHC , β2- microglobulin: β 2M	15,743	過剰リスク	10%	ー	なし

5.2.3.3 ハイブリッド法を適用した事例

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 BMR 値は、重要資料 No.29 (NRC 2000)、重要資料 No.38 (EFSA 2009)、重要資料 No.42 (EPA 2001)、重要資料 No.43 (EPA 2001)、重要資料 No.49 (JECFA 2007) 及び重要資料 No.53 (Kubo, Keiko et al. 2017) では 5%、重要資料 No.39 (EFSA 2009) では、5%、10%、重要資料 No.44 (Budtz-Jørgensen, E et al. 1999) 及び重要資料 No.50 (JECFA 2004) では 2%、5%、10%となっている。

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 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、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 1000 μ g β 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 β 2M 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 (Kubo, Keiko et al. 2017) では、尿中 β 2-MG のカットオフ値を男性<45 歳、男性 $\geq$ 45 歳、女性全年齢でそれぞれ 365 μ g/g クレアチニン、2,500 μ g/g クレアチニン、500 μ g/g クレアチニンとしている。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 パーセンタイル) に設定している。