

化学物質リスク評価における 体系的レビューの利用枠組み

WHOガイダンスに基づく包括的解説

京都府立大学

原田浩二

**Framework for the use
of systematic review in
chemical risk assessment**

今回紹介する資料

Framework for the use of systematic review in chemical risk assessment

ISBN 978-92-4-003448-8 (electronic version)

ISBN 978-92-4-003449-5 (print version)

© World Health Organization 2021

CC BY-NC-SA 3.0 IGO

WHO化学リスク評価ネットワークにより作成された

体系的レビューとは？

体系的レビュー（システマティックレビュー）

■当初、臨床医学および社会科学で用いられていたが、環境・健康科学の研究における応用への関心が高まってきた

■透明性を最大化し、バイアスや誤りを最小限に抑える方法で、研究の疑問に答えるために、利用可能な証拠を特定し、選定し、評価し、統合するための方法論

第1章：目的

この枠組みの狙い

■ 化学物質リスク評価における体系的レビュー（SR）の活用を促進する。

■ SRに不慣れな評価者に対し、規範的になりすぎずに指針を提供する。

■ 他機関による評価の理解を助け、導入時の課題や限界を明示する。

特定のツールを推奨するのではなく、SRの「基本原則」と「プロセス」の理解を主眼とするものである。

第2章：体系的レビュー（SR）とは

定義

研究課題への回答を得るために、利用可能なエビデンスを特定、選択、評価、統合する手法である。

核心的価値

レビュープロセスにおける透明性を最大化し、バイアスや誤りを最小化することにある。

第2章：リスク評価における重要性



証拠の矛盾解消

相反する結果が存在する場合や、不確実性が大きい場合に、意思決定の質を向上させる。



透明性の向上

「既知」と「未知」を明示し、全ての判断根拠を文書化することで、評価の信頼性を高める。



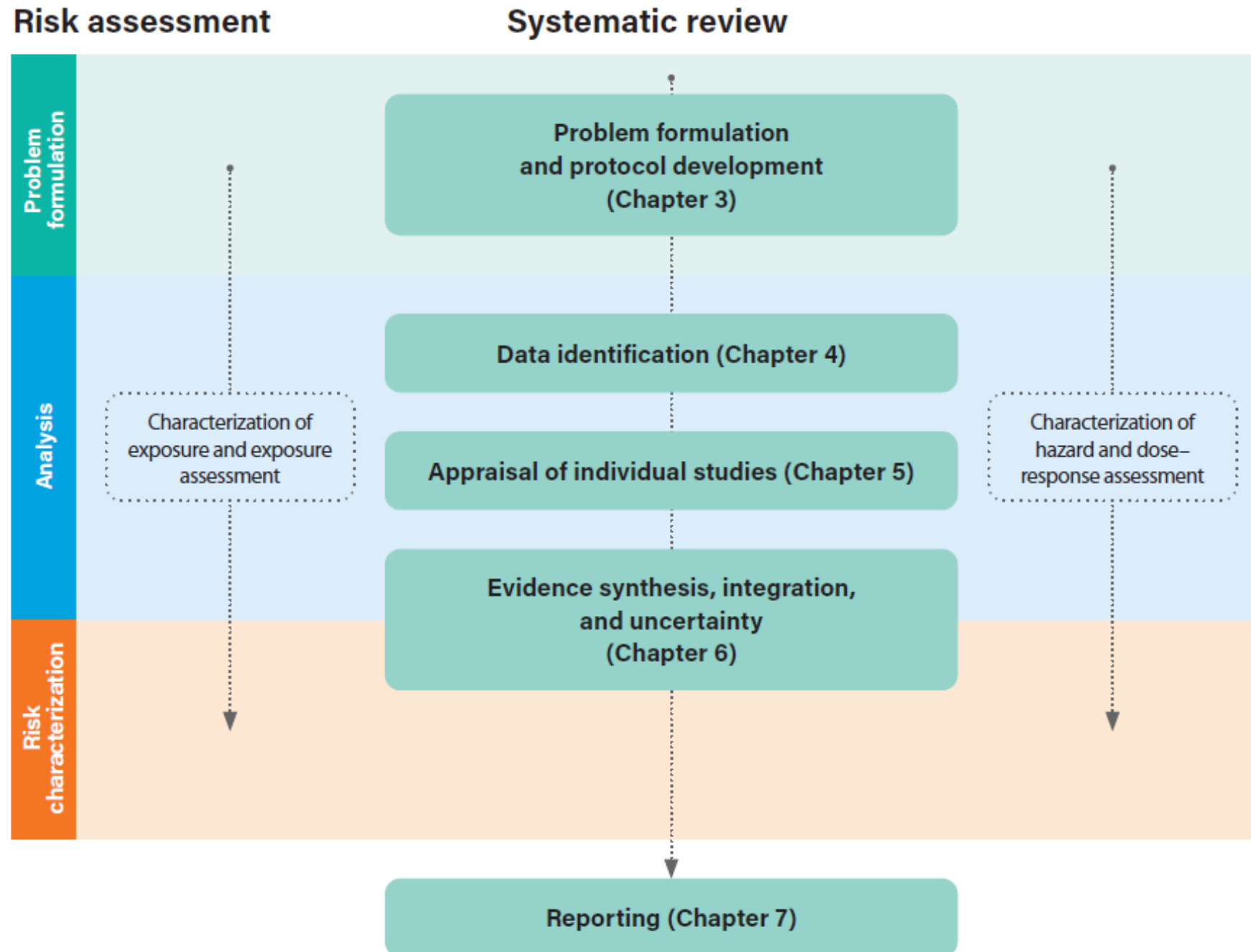
バイアスの低減

事前に定められた方法論に従うことで、チェリーピッキング（都合の良いデータのつまみ食い）を防ぐ。

第2章：典型的な手順

- 計画：問題の定式化とプロトコル作成
- 検索：包括的な文献検索
- 選択：基準に基づくスクリーニング
- 評価：個別研究の批判的評価（バイアスリスク等）
- 抽出：個別研究からのデータ（結果）の体系的な抽出
- 統合：エビデンスの統合と確実性の評価
- 報告：詳細かつ透明な文書化

Figure 2.1 How systematic review methods integrate with the overall risk assessment process



第3章：研究課題の構造化（PECO）

PECOとは

研究課題を具体的かつ検索可能な要素に分解するための枠組みである。

- P (Population): 対象集団（一般、労働者、臨床、動物・・・）
- E (Exposure): 曝露（どのようなPFASで、どの程度の高さか）
- C (Comparator): 比較対象（非曝露など）
- O (Outcome): アウトカム（健康影響、臨床的、無症状・・・）

第3章：プロトコルの開発

事前のルール作り

「どのように評価するか」を**事前に文書化**する。恣意的な意思決定や認知バイアスを防ぐために不可欠である。

必須要素

- 検索戦略
- 包含・除外基準
- データ抽出方法
- バイアスリスク評価手法
- 統合の方法

The image displays a multi-page research protocol template. It is organized into sections labeled 'CONFIDENTIAL' and 'PUBLIC'. The 'PUBLIC' section includes a 'RESEARCH PROTOCOL TEMPLATE' with fields for 'STUDY TITLE', 'STUDY OBJECTIVE', 'STUDY DESIGN', 'STUDY POPULATION', 'STUDY INTERVENTION', 'STUDY OUTCOMES', and 'STUDY RESULTS'. The 'CONFIDENTIAL' sections contain detailed instructions and tables for '1. SEARCH STRATEGY', '2. INCLUSION/EXCLUSION CRITERIA', '3. DATA EXTRACTION', '4. BIAS RISK ASSESSMENT', and '5. SYNTHESIS METHODS'. These sections include various forms, tables, and text boxes for detailing the research process.

第3章：プロトコルの公開と透明性

プロトコル公開の利点（特に臨床疫学で）



恣意性の排除

結果判明後のルール変更（後出し）を防ぎ、プロセスの公正さを担保する。



重複の回避

他の研究グループとの重複を避け、リソースの無駄を防ぐ。



外部レビュー

早期にフィードバックを得ることで、方法論の欠陥を修正できる。

第4章：文献のスクリーニング

段階的な絞り込み

- タイトル・抄録スクリーニング：明らかに無関係なものを除外。
- 全文スクリーニング：詳細な包含・除外基準に基づき判定。

この段階では、研究の質や結果は考慮されない

独立した二重評価

2名のレビューアが独立して作業を行い、不一致を協議することで、見落としやバイアスを防ぐ。

決定を文書化し、発生した相違点を解決するプロセスを設ける

第4章：グレー文献の取り扱い

未公表データの価値

学術誌に掲載されていない文献（グレー文献）の検索は、出版バイアスを低減するために重要である。

主な情報源

- 政府機関の技術報告書
- 規制当局への提出資料
- 学会抄録、学位論文

（汚染調査や曝露は論文化がされない場合もある）

第4章：データ抽出

標準化された抽出

選択された研究から、必要な情報を体系的に取り出すプロセス

抽出項目

研究デザイン、対象集団、
曝露詳細、結果（数値）、
交絡因子など。

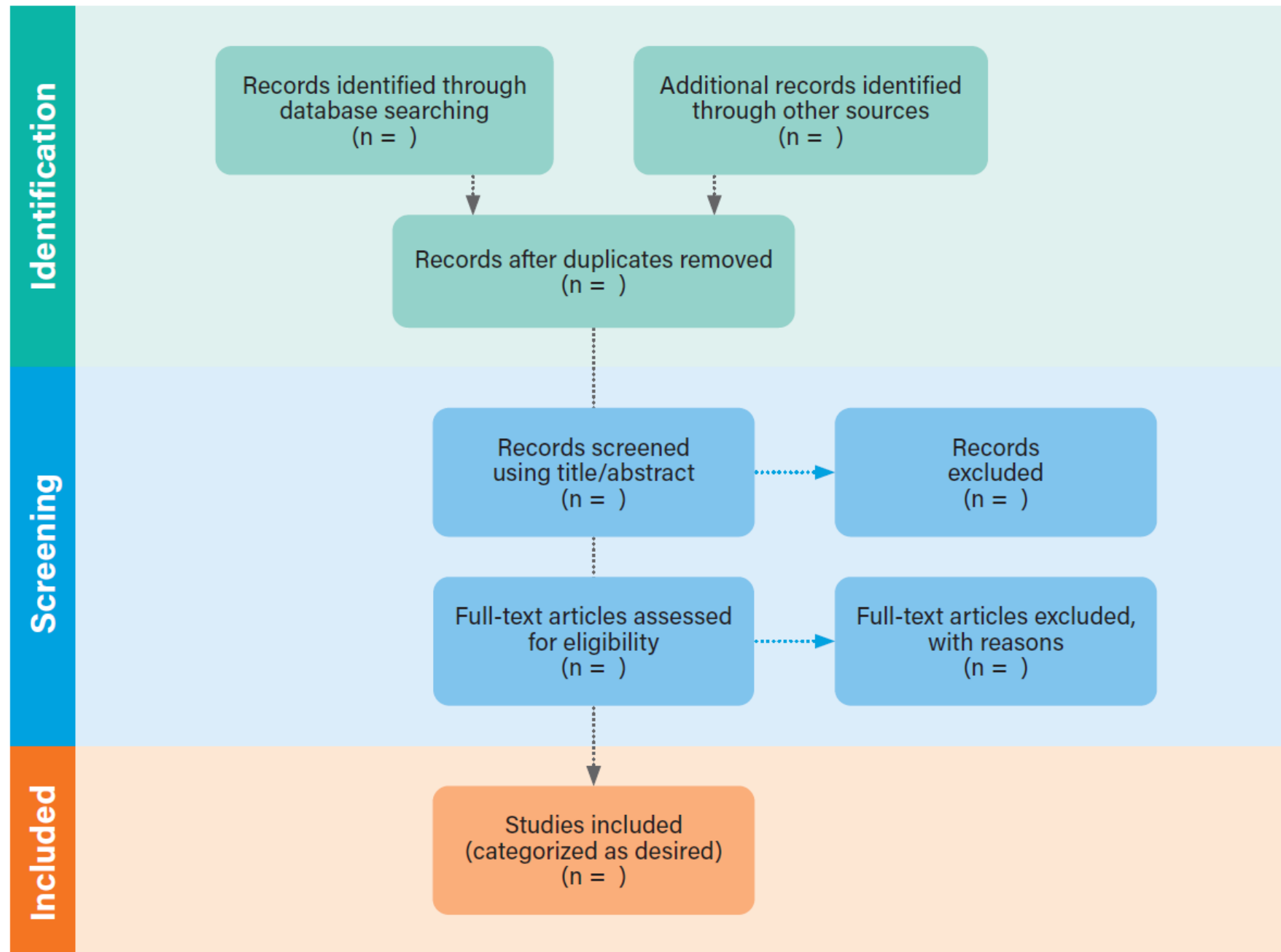
ツールの活用

HAWCやDistillerSRなどの専
用ソフトウェアを使用し、
管理と透明性を確保する。

品質管理

抽出者間のクロスチェック
を行い、入力ミスを最小限
に抑える。

Figure 4.2 Example of a literature flow diagram summarizing the results of the screening process



第5章：個別研究の評価

批判的評価（critical appraisal）の目的

これまでのリスク評価では一貫性なく適用され、透明性に欠ける場合があった。

SRに含まれる個々の研究の「強み」と「弱み」を体系的に評価する。

構造化され標準化されたアプローチを適用。

研究のデザインと実施に関連する側面と、研究の報告に関する側面

単なる「質のスコアリング」ではなく、結果の真実性に影響を与える

「バイアス」の特定に重点を置く。

第5章：妥当性の概念

内部妥当性 (Internal Validity)

研究結果が、その研究の対象集団においてどの程度「真実」に近い
か。系統的な誤差（バイアス）が
最小化されているか。

外部妥当性 (External Validity)

研究結果が、レビューの研究課題（ヒトや特定の曝露シナリオ）にどの程度
「適用可能」か。直接性や一般化可能性とも呼ばれる。

第5章：バイアスリスク（RoB）評価（特に疫学研究）

| | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| Best 2007 | + | + | - | + | + | + | + |
| Bossi 2004 | + | ? | - | - | + | + | ? |
| Burger 2003 | ? | ? | - | - | + | + | ? |
| Clevenbergh 2002 | + | + | - | - | - | + | - |
| Crommentuyn 2005 | ? | ? | - | - | + | + | ? |
| Fletcher 2002 | + | + | - | - | + | + | ? |
| Khoo 2006 | + | ? | - | - | + | - | - |
| Torti 2005 | + | ? | - | + | + | - | - |
| Key + Low risk of bias - High risk of bias ? Unclear risk of bias | | | | | | | |
| Random sequence generation Allocation concealment Blinding of participants and personnel Blinding of outcome assessment Incomplete outcome data Selective reporting Other bias | | | | | | | |

評価すべき領域

- 選択バイアス：被験者の割り付けや選択方法。
- 情報バイアス：曝露や結果の測定精度。
- 交絡：他の要因による影響の制御。
- 報告バイアス：選択的な結果報告の有無。

バイアスが全くない研究はありえない。

RoBを評価し、不確実性を踏まえる

第5章：エビデンス評価

エビデンス評価のプロセス

- (a) レビュープロトコルで事前に定義されていること
- (b) バイアス、ランダムエラー、主観性を最小化し、公平性を最大化するよう構造化されていること
- (c) 科学的に正当化可能であること
- (d) 徹底的に文書化され報告されていること

エビデンス評価の方法、前提、プロセス、結果は、レビュープロトコルからの逸脱を含め、**徹底的に文書化・報告されるべき**

第5章：評価ツールとプロセス

構造化されたアプローチ

事前に定義された質問項目（ドメイン）を持つツールを使用し、主観を排除する。

■ 評価の透明性：「高」「低」「不明」などの判定に対し、その根拠を必ず記述する。

■ ヒートマップ：研究ごとの評価結果を視覚的に一覧化し、エビデンス全体の質を把握しやすくする。

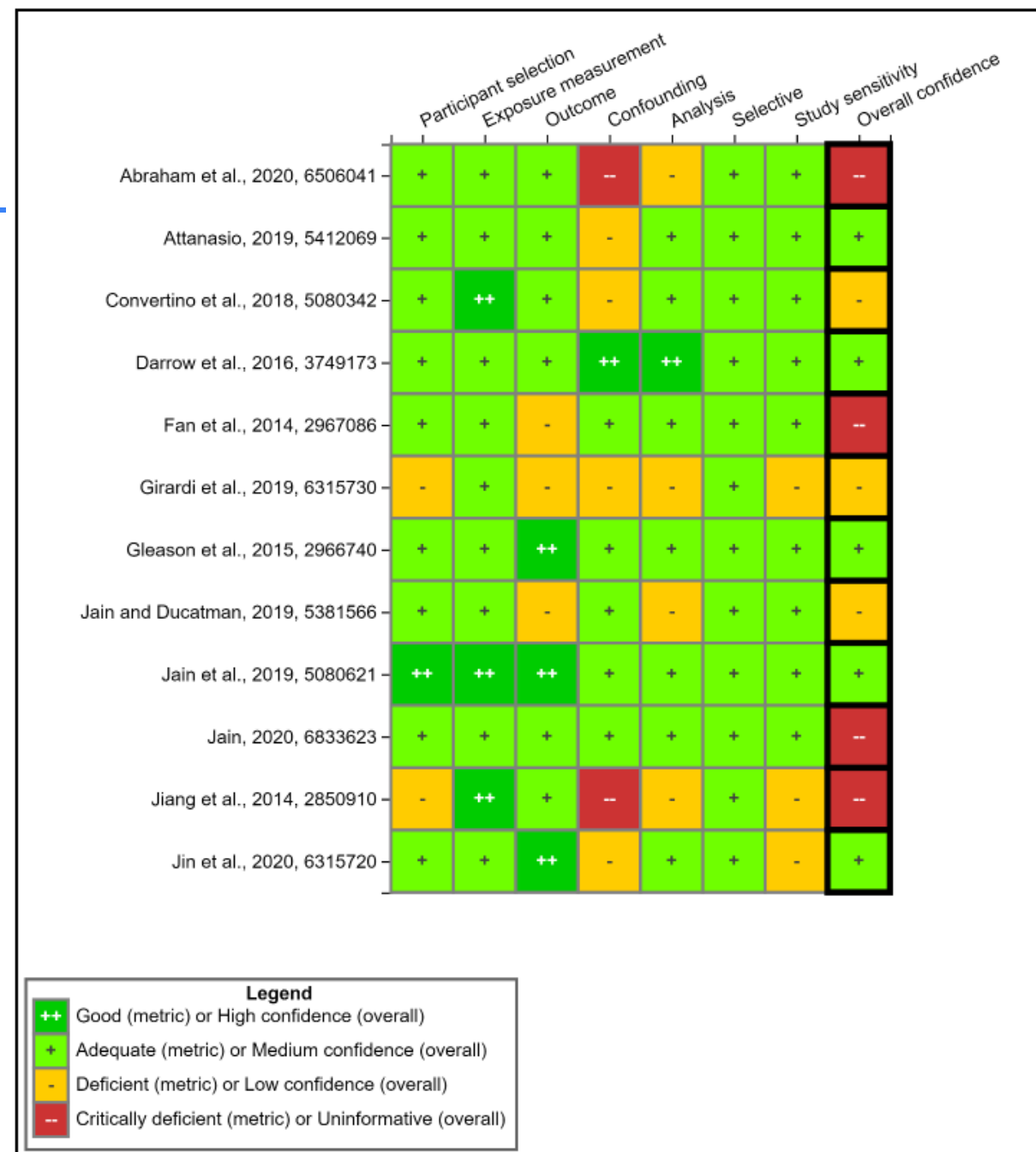


Figure 3-7. Summary of Study Quality Evaluation Results for Epidemiology Studies of PFOA Exposure and Hepatic Effects^a

第6章：エビデンスの生成(synthesis)と統合(integration)

統合のプロセス

個々の研究結果を組み合わせ、全体としての結論を導き出す段階である。



■(a)証拠の生成と信頼性評価

- エビデンスの要約 (Synthesis)

- 確実性の評価 (Confidence Rating)

■(b)証拠の統合

■(c)全体的な不確実性評価

第6章：定性的統合（記述的統合）

データが不均一な場合

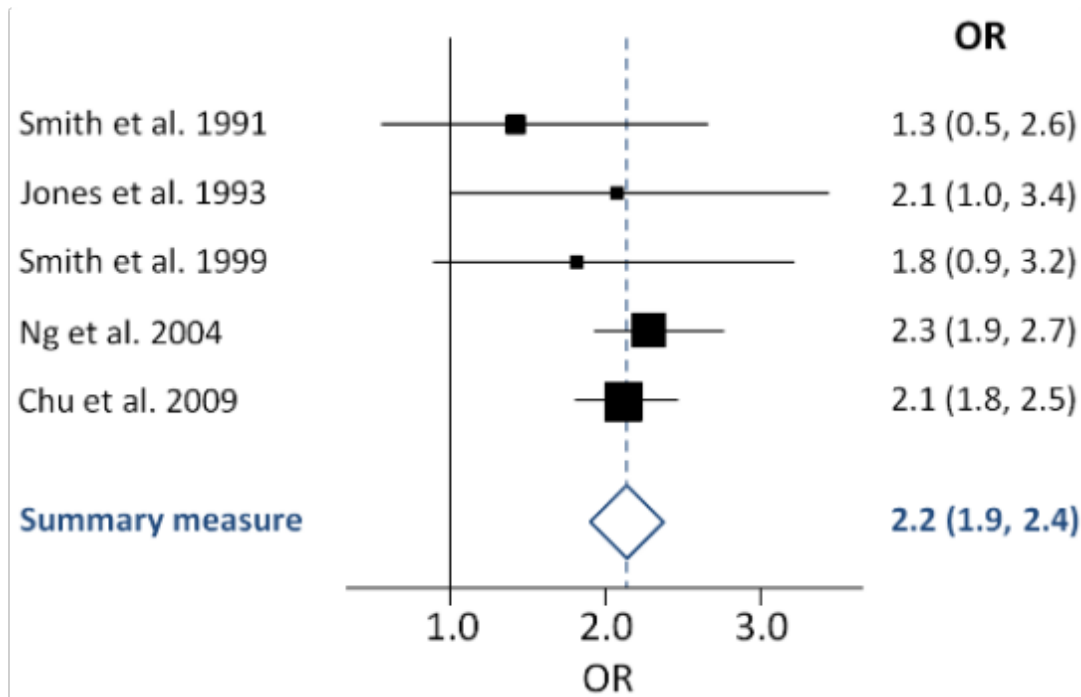
研究デザインや測定指標が多様であり、統計的な統合が困難な場合に用いられる。

- 記述的要約：エビデンスを表形式で整理し、パターンや一貫性を文章で記述する。
- 視覚化：データの傾向を把握するために、フォレストプロットなどの図を活用する（統計的結合を行わない場合でも有効）。

第6章：定量的統合（メタ分析）

統計的な結合

研究が十分に類似している場合、結果を数値的に統合する。



■ 効果推定値：より精密な全体のリスク推定値を算出する。

■ 異質性の評価：研究間の結果のばらつきを統計的に評価する。

■ 感度分析：バイアスリスクの高い研究を除外して結果が変化するか確認する。

第6章：確実性の評価

エビデンスの強さの格付け

構造化された基準に基づくアプローチが一般的にベストプラクティス
GRADEアプローチなどを応用し、エビデンス全体の信頼性を評価する。

評価を下げる要因

バイアスリスク、不精確さ
、非一貫性、間接性、出版
バイアス。

評価を上げる要因

大きな効果量、用量反応関
係、交絡因子による過小評
価の可能性。

結論の表現

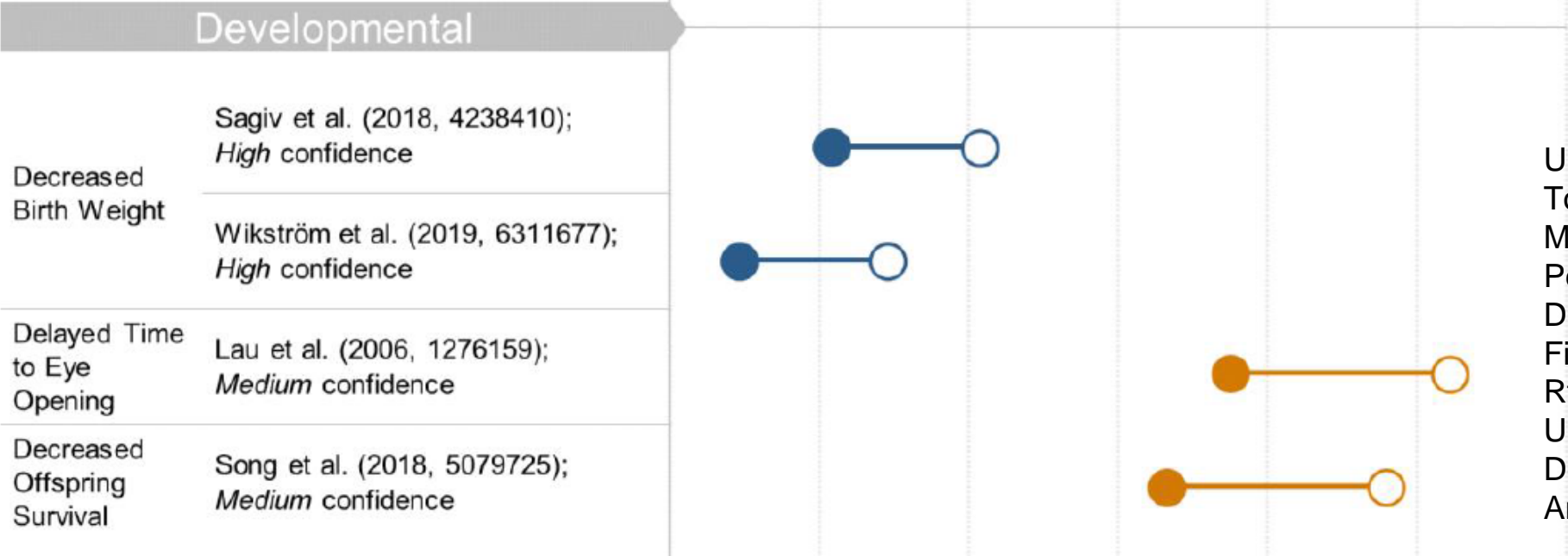
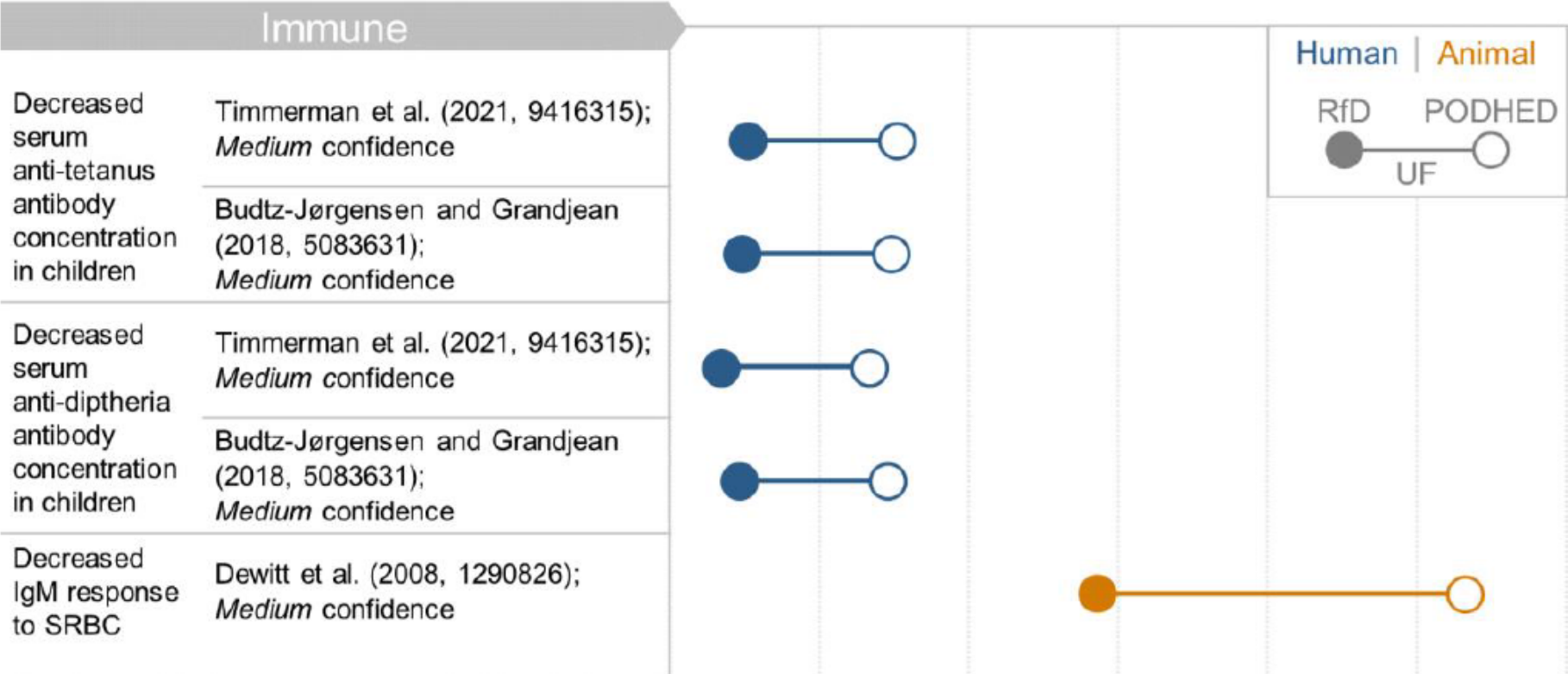
「高い」「中程度」「低い
」などの確信度で結論を表
現する。

第6章：それぞれのエビデンスの統合

異なる証拠源(evidence stream)の結合

化学物質リスク評価では、多様なデータソースを総合的に判断する必要がある。

- ヒト疫学研究：直接的な証拠を提供するが、交絡の制御が難しい場合がある。
- 動物実験：制御された実験系だが、種差の考慮が必要である。
- 機序データ（In vitro等）：生物学的妥当性を補強し、因果関係の理解を深める。



USEPA
Toxicity Assessment and Proposed
Maximum Contaminant Level Goal for
Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in
Drinking Water (2023)
Figure 4-4. Comparison of Candidate
RfDs Resulting from the Application of
Uncertainty Factors to PODHEDs
Derived from Epidemiological and
Animal Toxicological Studies

第6章：全体的な不確実性の評価

不確実性の記述

評価実施時点においてリスク評価者が利用可能な知識、および評価に割り当てられた時間と資源の範囲内で存在するあらゆる種類の制約

利用可能な知識の限界を評価し、結論への影響を考察する。

不確実性を隠すのではなく、透明性を持って報告することが、
リスク管理者の適切な意思決定を支援する。

第7章：体系的レビューの報告

報告の目的

読者がレビューの方法と結果を完全に理解し、その妥当性を検証できるようにすることである。

期待される水準

プロトコルからの逸脱を含め、実施された全ての手順を詳細に記述しなければならない。



第7章：主な報告項目

- 検索戦略：再現可能な詳細な検索式。
- 選択フロー図：PRISMAフローチャート（除外数と理由を含む）。
- 研究特性表：対象研究の詳細な要約。
- バイアス評価結果：各研究の評価とその根拠。
- 統合結果：要約推定量や定性的記述。
- 資金源と利益相反：潜在的なバイアスの開示。

経済的なものだけでなく、組織的、職業的COIもある。

第7章：報告ガイドラインの活用

標準化されたチェックリスト

報告の漏れを防ぐため、確立されたガイドラインに従うことが推奨される。

PRISMA

最も広く使用されている
SR報告のためのガイドラ
イン。

ROSES

環境分野のSRに特化した
報告基準。

NTP OHAT

毒性学・環境保健分野向
けの具体的なテンプレー
トを提供。

第8章：今後の方向性

リソースの課題

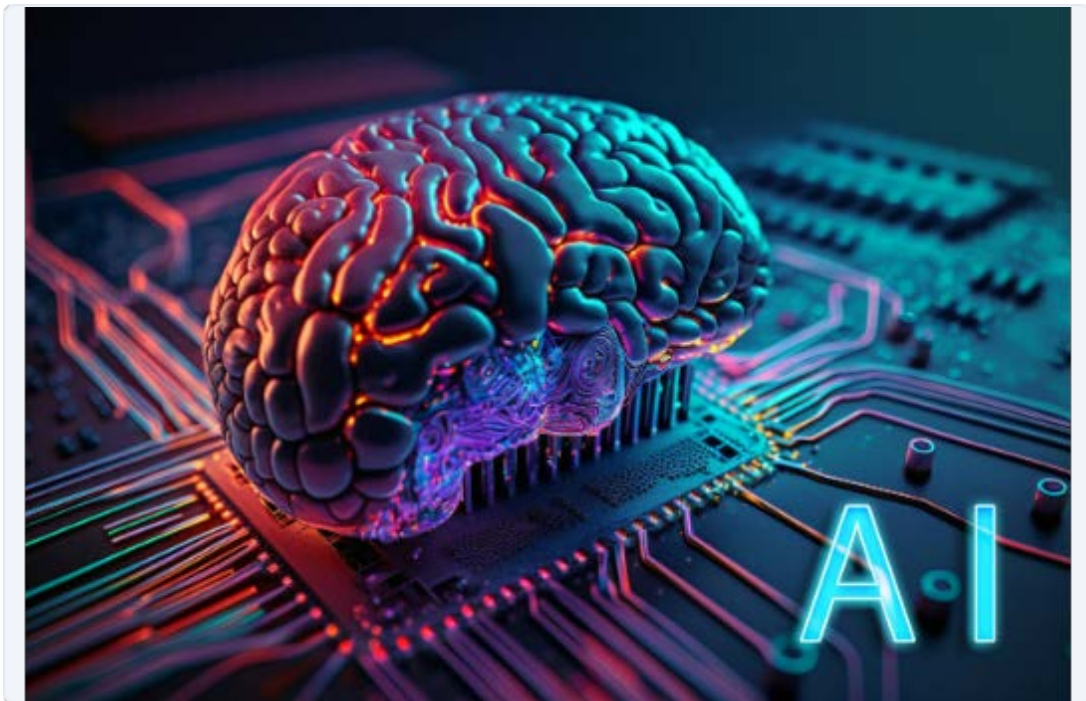
SRは多くの時間と人的資源を要するプロセスである。

特に低・中所得国や緊急時の対応において、効率化が課題となる。

対応策

- エビデンスマップ：既存の研究状況を視覚化し、優先順位付けを支援する。
- 共同作業：プロトコルやデータの共有により、重複作業を減らす。

第8章：自動化と技術革新



ツールの進化

機械学習やAI技術の活用が、SRの効率を劇的に向上させつつある。

- 自動スクリーニング：関連文献の優先順位付け
- データ抽出支援：定型的な情報の自動取得。
- 機械可読データ：出版形式の改善によるデータ利用の円滑化。

結論

体系的レビューは、化学物質リスク評価の科学的根拠を強化するための強力なツールである。

透明性、厳密性、再現性を確保したプロセスを通じて、より信頼性の高い意思決定を支援し、公衆衛生の向上に寄与するものである。

おさらい

透明性は、評価の信頼性と再現性を担保するための最重要課題

- バイアスと誤りの最小化:
レビュープロセスにおける透明性を最大化し、データの「つまみ食い」（チェリーピッキング）のようなバイアスや誤りを最小化する
- 信頼性と公正性の確保:
「既知」と「未知」（不確実性）を明示し、全ての判断根拠を文書化し、評価の信頼性を高める
恣意的な意思決定や認知バイアスを防ぎ、結果判明後のルール変更（後出し）を防ぐことで、プロセスの公正さを担保する
- ステークホルダーからの信頼:
評価プロセスにおける意思決定を可視化し、プロトコルを一般公開することで、ステークホルダー（利害関係者）からの信頼性を高める
- リスク管理の支援:
知識のギャップやデータの限界（不確実性）を隠さずに記述（透明な開示）することが、リスク管理者が適切な意思決定を行うために不可欠