

詳細リスク評価テクニカルガイダンス  
- 詳細版 -

その1

動物実験データのヒト評価への外挿

2005年2月

## 要 約

- 1 . 化学物質のヒト健康影響リスク評価において、動物実験データをヒトの健康リスク評価に外挿するための各種要因を調査して現状をまとめ、今後の方向を考察した .
- 2 . 最大の問題は、動物実験データからヒトの安全量を推算する際に必要な、いわゆる不確実性係数 UFs の問題である . 当面はデフォルト値として使用されてきたもの(×10 が中心)の利用が基本であるが、個々の物質につき具体的なデータが利用可能な場合は、物質固有の調整係数(CSAFs)の採用が勧奨されている .
- 3 . 特に定量的リスク評価のためには、確率分布 probabilistic distribution による定量的評価を進める努力が、米国とオランダを中心に進められている .
- 4 . 今後も、物質固有の調整係数の採用と確率分布解析による、リスク評価の定量性向上が目指すべき方向であることは確かであるから、必要なデータの収集に注力するとともに、その実行に必要な各種統計処理・BMD 法・モンテカルロ法・PB-PK 法などの解析法を使いこなし、実践に役立てる必要がある .

詳細リスク評価 テクニカルガイダンス

詳細版 - 1

- 動物実験データのヒト評価への外挿 -

目 次

要約

0 . はじめに - この調査報告の位置付けと経過

1 . 外挿とは - 問題の全体像

2 . 現状のまとめ

2.1 これまでの議論

2.2 外挿手法の変遷

2.3 各評価機関の考え

2.4 代表的研究者の経過

3 . 関連問題の補足説明

3.1 NOAEL の lowest/highest の問題

3.2 BMR のレベル

3.3 体重によるスケールリング  $BW^{3/4}$  へ

3.4 RfD 値とリスク表現

3.5 adversity の定義

3.6 8つのモデルの比較検討

3.7 発がん と 非がん の評価の調和

4 . CRM 詳細リスク評価書での考え方

5 . まとめと今後のあり方

5.1 まとめ

5.2 今後のありかた

引用文献・参考資料一覧

略語表

## 補足資料

## A. 追加要因

1. NOAEL は lowest か highest か
2. BMR(10% , 5% , 1% ?)
3. 体重によるスケーリング BW<sup>3/4</sup>
4. 8つのモデルの比較検討

## B. UFs 一覧表

レビュー論文にまとめられた不確実性係数の一覧表

## C. UFs 設定事例

- . Dourson et al(1996) DEHP
- . Renwick ら B に関する CSAFs
- . 確率分布 -1 Baird et al アセトン
- 2 Slob et al 概念
- 3 Vermeire et al DBP

## 別添資料 - 主なレビュー資料の抄録

番号	内 容	頁
1	Dourson et al(1983) はじめのまとめ 分布データあり	2
2	Dourson et al(1996) 5 機関の一覧表 ケーススタディ	4
3	Dourson et al(2003) 20 年を振り返って	6
4	EPA(2002) RfV へ まとめ 3/4 乗	8
5	WHO(2001) CSAFs 解説	12
6	Dourson et al(2002) HERA の debate	14
7	Lewis(1990) LLN 法	16
8	ECETOC(2003)	18
9	Vermeire et al(1999)	20
10	Kalberlah et al(2003)	23
11	松尾(2005)	25
	以下 Probabilistic Risk Assessment	28
12	Baird et al(1996)	29
13	Swartout et al(1998)	32
14	Slob et al(1998)	34
15	Edler et al(2002)	37
16	中西(2003)	39

# 詳細リスク評価テクニカルガイダンス 詳細版 - 1

- 動物実験データのヒト評価への外挿 -

## 0 . はじめに

この報告書の目的，位置付け，調査の進め方，結果の概要について述べる

### 0 . 1 目的

健康影響評価における動物実験データのヒトへの外挿に関係する多くの要因について現状(国内外・CRM内)を整理し，解説する．

いわゆるヒトの健康に関する化学物質のリスク評価においては，望ましくは評価に使用できる信頼性の高いヒトのデータ(例えば critical effect(重要影響)に関する長期毒性試験のNOAEL(無有害影響値))が入手できればよいが，一般には不可能であり動物実験データから推定する必要がある．

動物実験データをヒトの評価に利用すると言ってもいくつかの問題がある．その最大は，例えば閾値のある毒性評価で，動物実験のNOAELからヒトに関する基準量あるいは参照量(TDI・ADI・RfDなど)を推定する際の，いわゆるUFs(Uncertainty Factors：不確実性係数あるいは安全係数)の問題である．ここ20～30年の欧米におけるリスク管理の歴史の中でいくつかの要因につき×10をデフォルト値として設定する手法が標準的に重用されてきたが，今やMOE(Margin Of Exposure)による判定にその位置を譲りそうである．とは言え，MOEにより判定する場合でもmarginの大きさからリスクを判定する際にクライテリアとなるのはUFsに相当する数値であり，その値の大きさと内容に関する議論を避けては通れない．

したがって，UFsを具体的にどの値に設定するかという問題を中心に，関連する技術要素も含めて現状をまとめ，考え方を整理しておくことは重要である．

なお，詳細リスク評価テクニカルガイダンス - 概要版 - では，  
第7章 健康影響評価 7.4 従来の評価法 の節で簡単に状況を述べた．  
第11章 不確実性 で，リスク評価における不確実性全般について一般的な考え方を解説した．  
この文書は，特に7.4で述べた内容を詳細に解説するものである．

### 0 . 2 実施経過

以下の手順で実施した．

#### 0.2.1 関連資料の収集と参照

すでに入手していた主要関連文献資料から出発し，PubMedなどの文献検索システムを利用して，関連用語と代表研究者名(Dourson，Renwick，Gaylor，Rhombert，Vermeire，Slobら)から検索した結果を集めた．引用文献の重複度から判断して主要な文献はほぼ集められたと考えられる．関連資料を次のように利用した． は一部， は例外的である．

原文を入手したもの(コピーあり)

原文を参照したもの(JETOC，東大農・医図書館，東京都環境科学研究所などで参照した)

孫引きのもの

内容として総説的なものと個別論文的なものがある．

参照した文献資料は，引用資料+参考資料一覧にまとめた．

## 0.2.2 情報の整理

資料を以下の観点でまとめた。

問題の範囲と関連

動物実験データの取得 ヒト影響データ(NOEL~基準参照値)までにはいくつかの問題が存在する。それらの問題点の関係を、本文図1にまとめて示す。

多くの問題が存在するので、この解説書でそのすべてを扱うことは不可能である。以下の考えで切り分けた。

- ・信頼性・データフィッティング・統計解析の中身にまでは入りこまない  
= 信頼できる NOEL あるいは LOEL が得られているとして出発する
- ・体重補正・感度補正その他の UF に関する議論を中心に、関連問題についてまとめる
- ・いわゆる POD(Point Of Departure)としてなにを選ぶか。Critical effect の問題。

UFs に関して

- ・種間差：動物 ヒト allomerism TK と TD
- ・種内差：個人差 感度差 平均的ヒト 感受性の高いヒト 乳児・子供 弱者
- ・LOEL NOEL：低濃度域への外挿も含む
- ・期間差：短期 長期 (急性・)亜急性・亜慢性 慢性
- ・経路差：経口 吸入・経皮
- ・データベースの充実度
- ・その他

発がん性評価では、そのメカニズム・モデルなどに関して詳しい議論がなされてきているが、この解説ではその具体的内容には触れない。閾値のある非発がん性評価を中心に議論して、関連がある場合に発がん性評価にも言及するにとどめる。

各手法検討のこれまでの経過のまとめ

上記 の であげる各要因に関して議論の経過をまとめる。

各評価機関等の考え方のまとめ

行政機関と所属研究者：EPA, WHO, オランダ RIVM(TNO), ドイツ FEA, など

民間組織と所属研究者：ECETOC, Lewis et al, など

代表的研究者たちの経過フォロー

- ・M.Dourson(EPA)：米国 EPA で RfD 評価法を中心になってまとめた研究者であろう。現在は TERA に所属。
- ・A.Renwick(英国 Southampton 大)：食品安全の分野。種間と種内の不確実性係数各 10 を TK と TD に分けることを提案(1991)。これは現在 WHO の CSAFs という考え方としてまとめられている。
- ・T.Vermeire, W.Slobら(オランダ RIVM および TNO の人たち)：EC の TGD あるいは EUSES の内容に指導的影響。1999 年ごろから UF に確率分布を取り入れた手法を主唱。
- ・David W.Gaylor(FDA)：×10 のデフォルト UF と確率分布による手法とのつなぎに努力している。

関連問題のまとめ

- ・NOEL から critical effect へ
- ・BMR 5%か 10%か

- ・ 体重補正の 3/4 乗
- ・ RfD 値とリスク表現
- ・ adversity 重篤度の定義
- ・ 8 つのモデルの比較検討
- ・ 発がん と 非がん の 評価 の 調和

### 0.3 考察

#### 1. 現状のまとめ

実際の面では EPA の default 値 10X が主流である。その理由は、慣れている、これまで説明してきた、など。

その中での全体的見直し。例えば RfV 体系へのまとめ

WHO Renwick 以降の TK・TD 分解から CSAFs へ。カテゴリ分けの試み  
データがあれば、より具体的・定量的・確率的に求めていく

LLN, WHO, ECETOC。そして、Harvard, RIVM, など確率分布へ。

#### 2. 今後のありかた

確率分布 Probabilistic distribution を活用した外挿を進めるにあたっては、必要なデータの入手とともに、以下の手法をマスターし使いこなすことが必須であろう。

統計処理手法。幾何平均。標準偏差の扱い

BMD 法

PBPK 法

モンテカルロ法

### 0.4 関連資料

・ 引用資料・参考資料一覧

・ 略語集

・ 補足資料

本文中では簡単にしか触れなかったものの、経過・関連資料など

・ UFs 値一覧表

代表的なレビュー文献で一覧表として提示されたもの

・ UFs 設定事例集

古典的なデフォルト UFs 設定から、CSAFs 検討・確率分布検討例など

・ 別添資料 - 別冊とする

主なレビュー資料の抄録メモ

Dourson et al(1983)から中西(2003)まで全 16 件の内容メモ

## 1. 外挿とは - 問題の全体像

いわゆるヒトの健康に関する化学物質のリスク評価においては、望ましくは評価に使用できる信頼性の高いヒトのデータ(例えば critical effect に関する長期毒性の NOAEL 値)が入手できればよいが、一般には不可能なことが多いので動物実験データから推定する必要がある。これが「動物データのヒトへの外挿」の問題である。

動物実験データをヒトの評価に利用するにはいくつかの観点について検討する必要がある。最大の問題は動物実験の無有害影響量 NOAEL からヒトに関する基準量(TDI・ADI・RfD など)を推定する際に適用されるいわゆる「UFs(Uncertainty Factors: 不確実性係数あるいは安全係数)」の問題である。ここ 20 年の欧米におけるリスク管理の歴史の中で標準的な手法として重用されてきたこの手法は、今や MOE(Margin Of Exposure)による判定にその位置を譲りつつあるが、MOE によるリスクの判定においても、NOAEL データそのものと暴露量との比較における margin(余地)の大きさからリスクを判断する基準は UFs に相当する数値である。したがって「不確実性係数」の具体的な意味の検討が不必要になるわけではない。

このように「外挿」の問題は、いわゆる不確実性係数 UF<sub>s</sub> の問題を中心に、関連するいくつかの項目について検討することとなる。関連する技術要素も含めて、関係を図 - 1 にまとめた。

### 図 - 1 の説明

#### 1. 動物実験に関するもの

実験そのもの、および得られるデータの信頼性：客観的に信頼できる組織・管理・手順で実施され、まとめられたデータでなければならない。GLP 基準に則った実験などが期待される。

実験計画：動物のグループ数、グループの動物数、グループ間の投与量の設定間隔などにより、検出される最小影響のレベルや、NOAEL・LOAEL の値が決まってくる。

統計解析：実験結果のバラツキなどから意味のあるデータを算出するために、当てはめモデル・曲線・統計処理手法の選択も重要である。

影響反応の選択：いろいろな影響・症状の種類があり得る中で、どの影響項目に着目して評価するかは判断の問題となる。

NOAEL・LOAEL の決定：用量のどれがこれらに相当するかの選択は、実験計画で決める条件と影響の検出力に左右される。

critical effect(重要影響)の決定：影響の内容と NOAEL・LOAEL の判定可能性の状況、およびシナリオの暴露状況から、そのリスク評価で採用すべき重要影響が決められる。

#### 2. 動物データからヒトへの外挿

種間差：動物での毒性影響値をヒトに当てはめる。種のちがいを評価する。体内における化学物質の動態(摂取から標的組織・臓器における濃度まで)を評価する TK 部分と、標的組織・臓器における反応性を評価する TD 部分とがある。数値としての定量的な問題の前に、組織・臓器の存否・機能などの異同という定性的な問題も無視できない。

種内差：平均的なヒトに関する毒性影響値を、感受性の高いヒト(例えば、乳幼児あるいは高齢者・妊婦など)の場合に外挿するために個人差を評価する。これにも TK と TD の部分がある。



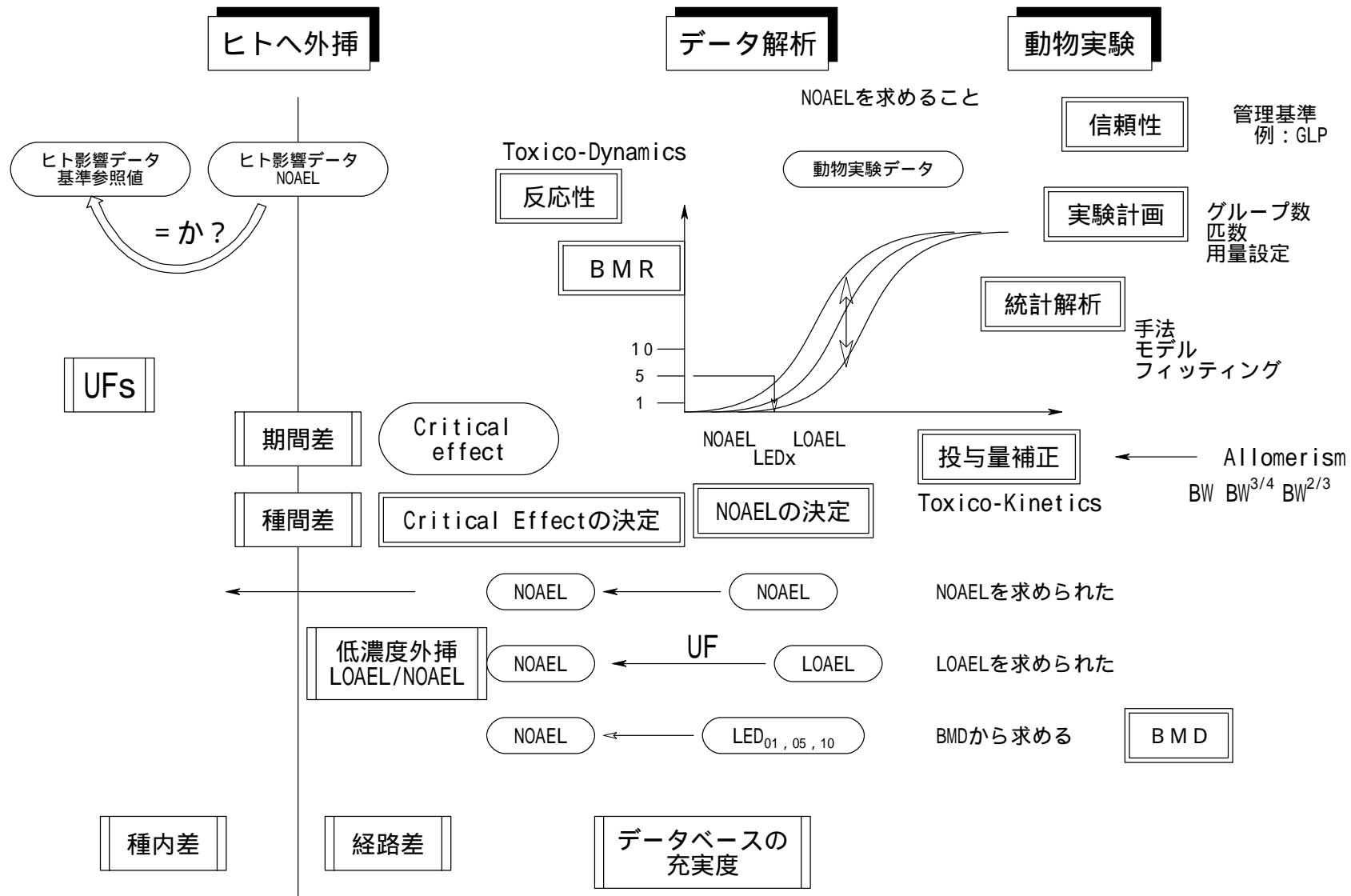


図 - 1 動物実験データからヒトへの外挿 - 全体の問題

低濃度外挿：閾値の存在が予想される影響に関する実験で LOAEL しか得られない場合は、NOAEL に外挿する必要がある。また、閾値の存在が予想されない発がん性評価では、低濃度域での評価のために外挿するモデル(直線外挿など)を選択する。

期間差：動物実験は、その寿命に比べて短期間で行われることが多い。ヒトの慢性影響を評価するためには、急性(単回)・亜急性(1か月未満)・亜慢性(3か月未満)のデータを長期慢性(2年)の場合に外挿しなければならないことになる。

経路差：動物実験は、その多くが経口投与で行われる。評価すべきシナリオのヒトの暴露は、吸入あるいは経皮である場合が多い。データの不足を補うため、あるいは複合経路暴露によるリスクを評価するためには経路間(主として経口から吸入あるいは経皮へ)の外挿が必要となる。

データベースの充実度：暴露シナリオが多岐にわたるときは、一般毒性項目だけでなく生殖・発生毒性や神経毒性・免疫毒性なども無視できない場合がある。そういう場合に利用できるデータベースがどの程度充実しているかは、不確実性を検討するときに重要である。

## 図 - 2 の説明

とりあげるべき一般的な不確実性係数を別の観点から見る(図 - 2)(花井(2003)より)。

化学物質固有の毒性データそのものとして決められるもの(1から4)と、評価暴露シナリオとの関係から決められるもの(5と6)とがある。

- ・ハザードに関する - 化学物質だけで決まる
    1. 種内差(個体差) - ヒト集団内の感度のちがひ、乳幼児・高齢者・妊婦などの差
    2. 種間差 - 実験動物とヒトの差
    3. 低濃度域への外挿 - 一般的に動物実験濃度域 評価すべき暴露濃度域
    4. データの不完全性 - 必要なデータが揃っているか、測定結果は信頼できるか
  - ・暴露シナリオとの関係で決まる
    5. 暴露期間の差 - 比較的短期の実験結果 繰返し長期暴露による慢性影響へ
    6. 経路差 - 実験は経口投与が多い ヒト暴露は吸入・経皮。経口は事故的・食品
- 他に、乳幼児 children, あるいは影響の重篤度 severity に対して追加因子を設定する場合もある。前者はシナリオとの関係で決まり、後者は毒性データそのもので決まる。

## 図 - 3 の説明

図 - 3 は、図 - 2 の不確実性係数 1, 2, 3 のイメージ図である。

- ・ 2 の種間差は、平均的な動物の NOAEL から、平均的なヒトの NOAEL の推定である。
- ・ 1 の種内差は、平均的なヒトの NOAEL から、高感受性のヒトへの外挿である。  
一般には、これらにそれぞれ 10 の値がデフォルト値として与えられ、全体で 100 を用いる。
- ・ 3 の LOAEL から NOAEL の外挿では、用量 - 反応曲線の傾きによって変化する。
- ・ 別の関連した問題として、ベンチマーク用量法を用いるときには、BMR(反応レベル)として、1, 5, 10%などからどのレベルを選ぶかの問題がある。

ここまでの議論は、それぞれのデータがひとつの数値で代表されることを前提にしているが、実際には、ヒトの、あるいは実験動物の heterogeneity 異質性・多様性・変動性の分布は大きく、動物データを外挿してヒトの集団のリスクあるいは平均的個人のリスクを定量的に評価するには、データの分布を考えた解析が必要になる。

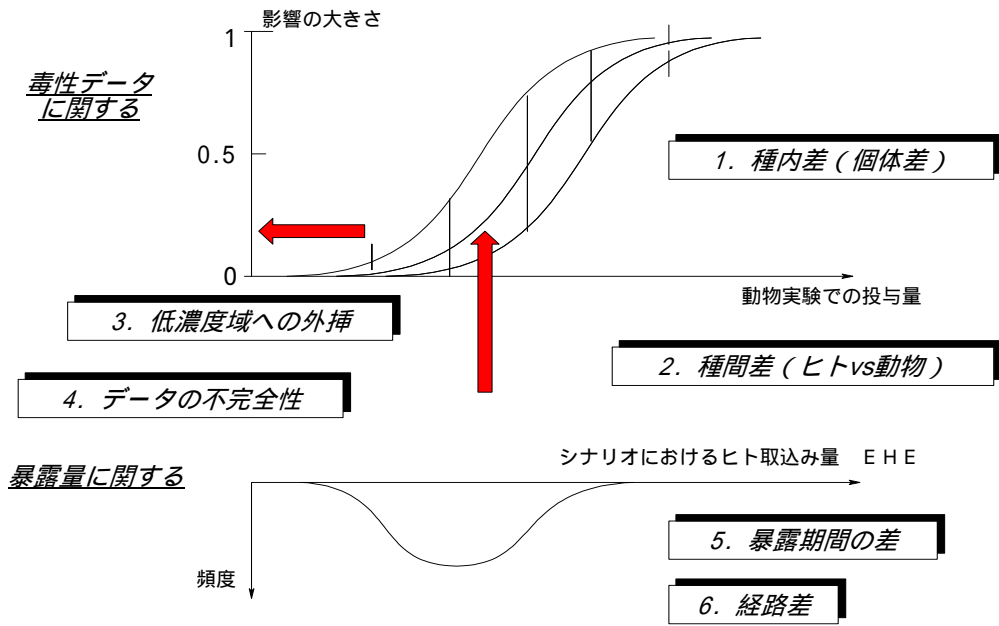


図 2 一般的な不確実性係数

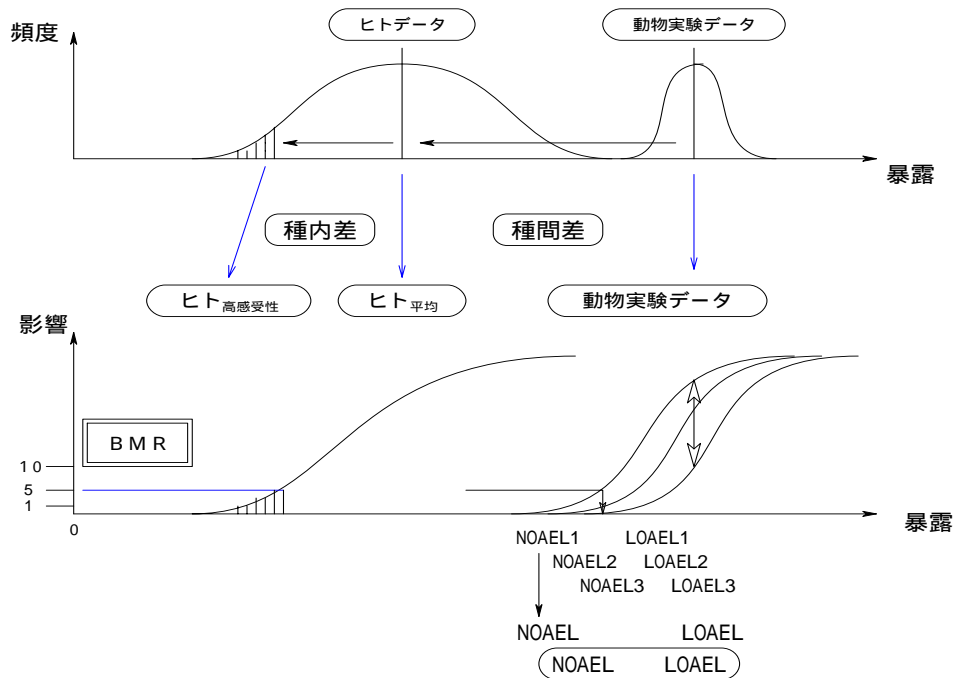


図 3 種間差，種内差，LOAEL から NOAEL へ

## 2. 現状のまとめ

### 2.1 これまでの議論

調査のために集めた資料を引用資料・参考資料一覧にまとめた。この一覧表の一部(頭に\*を付したものは、入手困難なため内容を確認できなかったが、この分野の参考資料として敢えて一覧に残す。

日本語のもの約 25 件、英語のもの約 130 件である。日本語のものは、状況を簡単にまとめた紹介記事がほとんどで詳しい論考は少ない。ここでもわが国の立ち遅れが如実に現れている。

論文誌としては、Risk Analysis(11)、Regulatory Toxicology & Pharmacology(24) と Human and Ecological Risk Assessment(16)の 3 誌で計 51 件をカバーしている。この合計は、全体から、米国 EPA(16)、WHO・IPCS(4)、EU・EC(5)、ECETOC(2)、NRC(2)などの公機関からの文書(計 45 件)を除いた約 85 件の 6 割程度にあたる。

#### 2.1.1 国内での議論

不思議なことに 1980 年前後に国内で、「動物からの外挿」に関して少しまとまった著作が刊行されているが、内容は毒性学的な定性的知見の記述が中心で、定量的なリスク評価の観点からのものではない。

リスク評価における外挿という意味では、90 年代後半に、大前ら(1999)がそれまでの不確実性係数設定の論理フローをまとめたものがある。他には海外で使われている手法を簡単に紹介したものが多いが、最近の蒲生(2002,2003)、岸田(2003)、松尾(2005)などの総説は、この分野の概況を知るのに適している。

個々の論理の提案・展開という点では、米国 EPA、WHO・IPCS、オランダ RIVM・TNO、ECETOC などの具体的活動に比べ、国内からの発信は少ない。分布データと不確実性係数の関係に関する定量的・具体的な議論の理解には、中西(2003)の解説が有用である。

#### 2.1.2 参考資料のまとめ

不確実性係数の検討の概況は以下のとおりである。

1954 年に米国 FDA で食品添加物の安全性評価に安全係数 100 を使った(Lehman et al(1954))のが定量的評価のはじまりとされる。

米国 EPA は、非発がん性に関して 1983 年の報告(Dourson et al(1983))で、種間・種内・亜慢性・慢性・LOAEL・NOAEL の 4 種の不確実性を定式化した。デフォルト値として、はじめの 3 つが 10、最後はデータにより 1 ~ 10 を提案した。その後 RfD、RfC の定式化を通して標準デフォルト値 10 が確立され、さらにデータの充実度などを MF(Modifying Factor)で評価することが導入された。伝統的に発がん性評価と非発がん性評価は別の路線で進んできていたが、最近の全体的見直し(EPA(2002c))では、閾値のある影響評価では、体重の 3/4 乗による用量補正なども含めて評価の枠組みを統一しようとしている。

英国の Renwick は、1990 年ごろから、それまで食品添加物の安全性評価に関してデフォルト値 10 が用いられてきた種間差と種内差の UF を、ともに TK と TD に 2 分割する考えを展開した。WHO・IPCS が採用するところとなり、種間差については 4 と 2.5、種内差については 3.16 と 3.16 に細分することになった。あくまでもその物質固有のデータがない場合のために使

用するものであり、物質固有のデータがある場合には、その(CSAFs：Chemical-Specific Adjustment Factors)使用が優先される。

欧州大陸では、オランダの RIVM・TNO の研究者たちとドイツの活動がある。オランダは、90年代後半から、いわゆる確率分布による定量的評価を推進している。これは90年代の中ごろから米国でも Dourson らが提案してきたものであり、今後の方向として期待されるが、具体的・定量的な物質固有のデータ・分布データの入手がカギである。

欧州の化学関連企業が連合して運営している ECETOC から特徴のあるガイドラインが1995年と2003年の2回にわたり公表されている。2003年の技術報告書では、動物からヒトへの TK 外挿に体重<sup>3/4</sup>による考えが示されている他、従来の10を基盤とした不確実性係数よりかなり小さい値が提案されている。

## 表の説明

「外挿・UFs 等に関する資料一覧」

この表では、主要な文献を時代順にまとめた。

主要なポイントを関連分野ごとにまとめて示す。主なもの16件の抄録を添付資料とするので必要に応じて参照されたい。

## 全般的

・Rodricks et al(1997)(2001) 毒性学教科書での「リスクアセスメント」の解説中の記述。具体的なデータなどは多くはないが、毒性学の背景の中で歴史的経緯が語られる点などが興味深い。

## 米国 EPA

- ・Dourson et al(1983) UF<sub>s</sub> に関するはじめのまとめ。取上げた観点は、種内・種間・期間・LOAEL/NOAEL であるが、値を10とする根拠として、具体的な分布のデータにつき議論している。このあとの EPA の RfD, RfC の枠組み設定の出発点となった。
- ・EPA(1992) 発がん評価における BW<sup>3/4</sup> 補正の導入に関する Federal Register。FDA・CPSC と協議してとりまとめた。過去の評価に遡及してやり直することはしない。非発がん評価に関しては全く言及なし。
- ・Dourson et al(1996) 5 機関(Health Canada, IPCS, RIVM, ATSDR, EPA)で使用するデフォルト UF<sub>s</sub> の一覧表。デフォルト値でなく個々の化合物に関しデータから得られる UF 検討の今後の方向として、Lewis et al(1990), Renwick(1993), Baird et al(1996)をあげ、さらに、DEHP など5物質につきケーススタディをしている。
- ・Dourson et al(2002a) 学術誌 HERA が主催した debate の記録。デフォルト値派とデータより得られる値派の2つに分かれて論戦した。デフォルト値擁護派の理由付けが述べられていて面白いが、大きな流れとしてはデータから誘導する考えが優勢である。
- ・EPA(2002c) RfD・RfC 設定の体系的見直し。RfV へ。これまで、非発がん性評価は、長期暴露に関する RfD・RfC を設定する枠組みだったが、できるだけ統一した観点でまとめていく方向を打ち出した。例えば、種間外挿は TK 部分を BW<sup>3/4</sup> で補正し、TD 部分は3をデフォルト値とする。暴露期間(Acute, Short-term, Longer-term, Chronic)・経路(Oral, Dermal, Inhalation)を組合せた RfV(Reference Value)あるいは RfC(Reference Concentration)として、RfV<sub>AO</sub>, RfC<sub>CI</sub> などの表記とする。いわゆる不確実性係数 UF<sub>s</sub> の設定に関する考え方もまとめ

て示し、今後の方向として、CSAFs(物質固有の係数)と確率分布法の2つを明示している。事例も含めていろいろな観点から議論しているのので、有害性評価を進めるにあたっては必読の資料と言えよう。

- Dourson et al(2003) この分野の20年の回顧。今後の4つの方向を示唆している。NOAELに代るBMDとCategorical Regression, CSAFs, Probabilistic Safe Dose

### Renwick・WHO・IPCS

- Renwick et al(1991), (1993) はじめは、種間差と種内差について10という数字に拘らず、実際のデータを議論しながら柔軟に考えよう、10をTKとTDに分割すれば3.16になるという提案。ついで、環境化学物質のTDIと食品添加物のADIに関して、種間と種内のTKとTDを4と2.5に分割することを提案した。
- IPCS(1994,1999) EHC170と210。Renwickの提案をWHOが採用して枠組みを決めた。種内差はRenwickのはじめの提案にもどして、TK,TDともに3.16(3.2)とする。
- WHO(2001) CSAFs設定のためのガイダンス。種間A,種内H,TKのK,TDのDで組合せたAF: Adjustment Factors  $AK_{AF}, AD_{AF}, HK_{AF}, HD_{AF}$ の体系。各種生理学的パラメータからの導出法のガイダンスである。別に、Meek et al(2002)のガイダンスもある。

### 産業界からの提案

- Lewis et al(1990) 産業界からの議論。デフォルト値10の批判と、根拠があれば10に拘る必要はないという主張。科学と政治の分離を強調している。著者3人の頭文字からLLNシステムと呼ばれることが多い。
- ECETOC(2003) データに基づくUFの検討(ECETOC(1995))の見直し。種間差は $BW^{3/4}$ のアロメトリによる補正のあと、種間差の残分を含む種内差5(一般公衆)と3(作業員)で補正するなどの値を提案した。Annex, およびAppendixで、これまでの歴史、各機関の現状、などが解説されている。

### 確率分布による評価

- Baird et al(1996) 不確実性の各要因について、実際のデータがもつ分布特性を定量的に評価することにより、UFsによる保護の範囲を明確にする手法を提案した。基本的な枠組みと、アセトンの場合の具体例につき報告。
- Slob et al(1998) オランダRIVMからの確率分布法の提案。Baird et al(1996)と異なり、NOAEL(本来は $NAEL_{true}$ でなければならない)にも分布を考慮し、BMDから出発してすべての要因に分布を考えて基準値TDIなどを算出する。後にEdler et al(2002)のモデル比較でもその特質が検討された。

$$NAEL_{sens, human} = \frac{NAEL_{animal}}{EF_{int\ erspec} \times EF_{int\ raspec}}$$

- Vermeire et al(1999)  
1998年にRIVMの技術報告としてまとめられたものを外の雑誌に報告したもの。オランダのRIVMとTNOの共同研究である。HLV(Human Limit Value)の導出のための他の一般的UF設定手法の解説から始めて、上のSlobの方法(完全な確率法と自負)を詳しく解説している。この分野の全体を知るには好適である。以下の3つのレベルを比較している。

従来法 各 AF<sub>i</sub> の掛け合わせと NOAEL

$$ADI, TDI, RfD = \frac{NOAEL}{AF_1 \times AF_2 \times AF_3 \dots}$$

AF の分布考慮 NOAEL はそのまま

$$NAEL_{sens.human} = \frac{NOAEL}{EF_{int\ erspec} \times EF_{int\ raspec}}$$

NOAEL 値でなく分布をもつ CED を用いる

$$NAEL_{sens.human} = \frac{CED_{animal}}{EF_{int\ erspec} \times EF_{int\ raspec}}$$

- ・Kalberlah(2003) 非発がんリスクアセスメントにおける WHO, EPA, ATSDR, ECETOC, ドイツ FEA の 5 機関の UF 値を一覧表にまとめた総説 . 確率論の利用で評価の過程の透明性を上げ, よりよい推定が必要であることを強調している . データの分布に関するデータベースの整備が重要であるとしている .

## その他

- ・松尾(2005) 日化協のリスクアセスメント新システム RiskManager の技術解説書の 1 章として書かれたもの . 発がんも非がんも含めたヒト健康影響リスクアセスメントの過程を詳しく解説している .

- ・Edler et al(2002) 欧州の研究者たちが, 現在欧州で使用されている 8 つの推算モデルを並列に並べて評価した .

モデルは以下の 8 つ .

SAR と TTC(活性相関と毒性懸念閾値) 閾値 カテゴリ回帰 CSAF  
非閾値 BMD 確率的リスクアセスメント 生理学に基づくモデル化

観点は以下の 9 つ .

主な特性 部分集団 必要なデータ 長所 限界と短所 応用性  
計算の複雑性・ソフト 受入れ易さ 不足分と必要な研究

共著者として, Dourson, Renwick に Slob までも顔を揃えており, この分野のオールスターが集結したものとして興味深い .

外挿関係資料一覧 - 1

論文・総説の発表者は第一著者のみ

発表年	総説として触れるべき			種間				種内			高 低用量	期間差		経路差		その他				発表年	発がん・非がん調和		
	Review	簡単なもの	提案	全般	Allometry	TK	TD	全般	TK	TD	LOAEL NOAEL	亜慢性	慢性	経口	BMD	LEDx	NOAEL	不確実性 そのもの	確率分布 評価				
1954			1954 Lehman et al:FDA																			1954	
1966																						1966	
1973		Bigwood 根拠																				1976	
1976		Krasovskii 100の根拠																				1979	
1977																							
1978	EHC 6 松岡初版																						
1979																							
1980	松岡改版																						
1981																							
1983	Calabrese	種間種内TKTD																					
1984	<b>Dourson &amp; Stara</b> 戸部・堀内編																						
1985		松岡らCalabrese訳																					
1985			Hertzberg et al(Cat.Reg)																				
1986			Davidson et al		発がん:0.67~0.75																		
1987																							
1988	<b>Barns Durson RfD</b>		safe reference MF: 0~10を提案		Travis et al 3/4乗を提案 亜急性																		
1989			Hertzberg(Cat.Reg)																				
1990	毒性試験講座 <b>Morgan et al</b>		<b>Lewis et al(LLN)</b> Jarabek et al		Travis 生物時間 0.75	Feron(TNO) 3/4乗であるべし																	
1991			<b>Renwick(TK・TD)</b> 3.16を4つ		Travis 麻酔 3/4追加	Renwick 3.16																	
1992	EPA+FDI+CPSC FR																						
1993	<b>Renwick(TK・TD)</b>		DBと重篤度も		EPA (+ FDA,CPSC) 発がんでの補正 2/3 3/4	Renwick 4																	
1994	Hattis et al(Hayes 3rd) <b>WHO(EHC170)</b>		Swartout 確率			Renwick 2.5																	
1995	<b>ECETOC TR68(日化協訳あり)</b> Kadry RfD Renwick Pohl(ATSDR)				Scaling: 日本語版																		
1996	<b>Dourson 一覧表 事例</b>		影響の種類 重篤度で追加を Defからズレの例 Baird 確率		10																		
1997	Rodrics et al(CT 衛生試(RA))		Guth(Cat.Reg) Dourson(Cat.Reg)例																				
1998	Vermeire(RIVMrep) <b>Slob</b> Renwick Lazarus		Swartout(RfD) Slob 確率		Rhomberg et al BW LD50は3/4でなく1乗 繰返しと差あり	Kalberlah & Schneider																	
1999	<b>chemPHESA(大前ら)</b> <b>Vermeire(CRT)</b> <b>WHO(EHC210)</b> <b>Gaylor CF</b> FQPA SF s		Speijers 問題点  Gaylor: unified approach			Vermeire et al																	



外挿関係資料一覧 - 2

発表年	全般			種間				種内			高 低用量	期間差	経路差	その他				発表年	発がん・非がん 調和	
	Review	簡単なもの	提案	全般	Allometry	TK	TD	全般	TK	TD	LOAEL NOAEL EL	亜慢性 慢性	経口	BMD	LEDx	NOAEL	不確実性そのもの			確率的分布評価
2000	EPA Dioxin EPA AWQC Gaylor	加藤	Sielken MOEtotal 3の規則					Renwick 子供・乳児必要か Scheuplein 子供農薬			内山 モデル紹介	Gaylor Haber's law C*T=const					Suter	Gaylor 確率RfD Rule of 3s	2000	
2001	HERA fog WHO(CSAFs) Rodrics et al(Hayes) Vermeire・Jager(DBP) Faustman et al(Klaassen) Evans/Rhomberg	関澤		Gillooly BW3/4と温度 Vermeire 3/4			Bogdanfy dosimeter開発を Beckら HERA WS 経路と代謝特性で分類 Renwick,Walton 10と4の間にcategoricalなdef?	EPA発がんにはないNRC(94) p.219, Rhodricks et al Renwick et al (CSAFsカテゴリー) pathway関連で分類				Brand et al Spielmann & Gebracht	Renwick et al	Brand et al BMD比				Vermeire et al DBP事例 Evans EO ED50	2001	
2002	Dourson HERAdebate def vs data FQPA(Q&A) Meek CSAFs設定ガイドライン EPA(RfV) 全体整理 Edler モデル8種の比較 Haber 金属UF一覧	蒲生(科学)		Clewell et al Kuo 発がん 3/4 絶対か相対か Dybing 食餌中添加物 難しい ケースバイケースで EPA RfV DAF3/4			Rhomberg 年齢差 scalingだけでは 子供高感受性 とは言えない Stern MeHg : PBPKの有用性	FQPAまとめ 10X Stern MeHg : 2~3は過少か Dourson 子供で2 報拡大版 Felter 経皮アレルギー 1~10の提案 Gaylor RfD近辺保護			Alexeeff 吸入 局所影響 連続エンドポイント 6:95% 10:99%	Kalberlah 吸入局 所 亜急 亜慢 慢 3.2 2.7	Felter 経皮アレルギー	Gaylor EPAが x=10			Dourson dabate Gaylor 確率RfD	2002	Clewell consistency PBPKが重要	
2003	Dourson(20年) Renwick 食品添花井 Kalberlah まとめ表 ECETOC TR86	蒲生(RM)	Dourson 今後:BMD/CatReg,CSAF,確率	ECETOC 3/4			Greim 共有結合性	10で1/1000,33で1/10000 Greim 共有結合性									Greim 共有結合 TKで内部量を	Kalberlah et al 中西 MeHg	2003	
2004	Collins		加ガルにEPA 急性Inh RELs BMCはUF下げる	Schneider 3/4 LD50を除き LD50以外は3			Rhomberg TKとTDの分割 PBPKでTKを知れば可能	Dourson 簡潔版 子供 6か月以上は 大人と同じ Abernathy <10の条件 Levin TCE '73- Rice メチル水銀 10	Pelekis さらに3分割 吸収/代謝/分布		Renner ホルメ	Groeneveld 経口 亜急 亜慢 慢95% 11 18 30	Rennen 経口 吸入 成立の条件 TNO 局所影響の寄与大				Levin(指標 表現) TCE '73~	Matthies 暴露 環境パラメータ	2004	
2005	松尾(日化協TGD)																		2005	

## 2.2 外挿手法の変遷

動物実験データからヒト影響評価への外挿は、例えば慢性影響の NOAEL について以下の過程の量的関係を議論する。

動物の平均的毒性値	ヒトの平均的毒性値	感受性の高いヒトの毒性値
NOAEL <sub>a,average</sub>	NOAEL <sub>h,average</sub>	NOAEL <sub>h,sensitive</sub>

さらに、動物実験で信頼できる NOAEL 値が得られたか、期間・経路がシナリオの暴露条件と合致しているか、影響データの種別は十分かなどの観点の問題となる。全般的問題、不確実性係数 6 種(種間・種内・LOAEL・NOAEL・期間・経路・データベースの充実度)に関する議論の流れの概要を簡単にまとめてみる。

### 全般

現時点での全体的な状況は、Dourson et al(2003)の 20 年の回顧、ECETOC(2003)の記述、Kalberlah et al(2003)の一覧表などで判断できる。表の左端のカラムで太字で示したものは、その時点までのまとめとして有用である。

1980 年代は EPA の主導でデフォルト値 10 を採用するのが主流であった。90 年代にはいって、英国の Renwick が種間と種内のデフォルト値 10 を TK と TD に分けて考え、かつ具体的な物質についてデータがあれば個々に推算することを提案したが、その考えは WHO・IPCS で CSAFs の枠組みとして組み込まれている。

この議論の過程を経て、いろいろなパラメータにつき実測のデータの分布を確率統計的に扱う考えが 90 年代の中ごろから出てきた。米国・オランダの研究者が推進している。米国の Dourson ,Gaylor とも EPA あるいは FDA で規制の基準制定を推進してきた立場として従来のデフォルト 10x を否定するわけではないが、徐々に確率分布の評価による手法へ向かいつつあるように伺える。

### 種間差外挿

動物データ(例えば NOAELmg/kg/day)からヒト用量への外挿に関しての従来のデフォルト値は、用量を体重 kg あたりの数値で表現した場合で 10 であった。EPA の基準値システム全体の見直し案(EPA(2002))では、非がん影響評価で、TK 分は体重の 3/4 乗で用量補正し、TD 分は 3 とすることを提案している。この代謝速度等の補正に用いられる allometric scaling の考え方は、オランダの報告(Vermeire et al(1999))と ECETOC(2003)でも採用されており、全体として、この線でまとまると考えてよい。

発がん評価における 3/4 乗による補正は Travis et al(1988)の提案が最初のものである。米国 EPA は 1992 年に、それまで体重の 2/3 乗で補正したものを 3/4 乗による補正に訂正した(EPA(1992)の Federal Register)。これは、80 年代に BW<sup>2/3</sup> で補正した EPA と BW 1 乗で補正していた FDA が折り合せて決めたものであり、協議には CPSC も参加した。TD の面は補正しないようである。また、この Federal Register では非がん影響評価には全く触れていない。

Renwick は 1991 年から、TK と TD への分割を提案してきた。当初は、デフォルト 10 をふたつの 3.16 に分割するというものであったが、1993 年に 4 と 2.5 に訂正した。これは 1994 年に WHO・IPCS が採用するところとなった(IPCS(1994))。

### 種内差外挿

一般的・平均的個人に見られる特性分布と、やや特殊な条件にあるもの(乳幼児・高齢者・妊婦などの弱者)の特性には差がある。一般的にはデフォルト値 10 が用いられる。作業者の場合は、健康体で勤務をしている・ベネフィットを享受している・職場で安全管理は実施されているといった理由で 1～3 の小さい UF が用いられることが多い。

90 年代の後半の米国で、いわゆる children's health が問題になり、FQPA 法では乳幼児評価にさらに 10X の不確実性係数の追加が提案された。1999 年の具体的ガイダンスの公表などを経て、特に米国内で大いなる議論を呼んだが、大勢は必要でないという論議が勝っているようである。子供といっても 6 ヶ月児以上では大人と大差ない、6 ヶ月未満では発達途段階への影響は具体的に検討する必要があるといった議論(Dourson et al(2002b)(2004))がある。

この場合のように UF の具体的な値は、影響を受ける部位や影響の種類に応じてきめ細かく検討する必要があるということであろう。その点は、Lewis et al(1990)、あるいは ECETOC((1995)、(2003))でも強調され、その中で 10 より小さい値が提案されている。

Renwick は、種間外挿と同じく当初(1991 年)に TK と TD に各 3.16 を提案し、後(1993)に 4 と 2.5 と改訂したが、WHO・IPCS(1994)が採用したのは、はじめの各 3.16 であった。詳しい経緯はわからない。

### LOAEL から NOAEL への外挿

動物実験で NOAEL が得られない場合は、LOAEL の値を外挿して NOAEL を導く。NOAEL と LOAEL の比は、実験で設定される用量の比(公比)に依存するのでランダムではない。

EPA のデフォルト値は 10 であるが、過去のデータを解析していろいろな考えが提案されている。

- ・ Dourson et Stara(1983)： 1～10。分布をみると UF=5 で 95%は保護される
- ・ Lewis et al(1990)：ふつうは 2 でよい
- ・ ECETOC(1995)： 3 を推奨
- ・ ECETOC(2003)：(種間外挿寄与分の一部も含めて)一般人 5，作業者 3

NOAEL そのものにも以下のような問題が指摘され、ベンチマーク用量 BMD の使用が推奨されつつある。

- ・ 動物での影響発現に真の閾値があるとしても、実験で見出される NOAEL は投与量の設定で決まる量なので厳密には閾値そのものではない。
- ・ 実験のグループ内動物数を多くすれば、影響が検出される確率が高くなり NOAEL としては低い値になる。
- ・ NOAEL の値だけを利用するが、用量 - 反応曲線の傾きも重要な意味をもつ。

### 期間差の外挿 - 短期から長期・慢性へ

動物実験の期間は、以下の 4 つに分けられることが多い(EPA(2002c)の見直し)。

急性：acute	単回投与	(acute)
亜急性：subacute	30 日未満	(short)
亜慢性：subchronic	90 日未満	(longer)
慢性：chronic	2 年	(chronic)

実験データが比較的多い急性毒性値 LD<sub>50</sub> や亜急性・亜慢性毒性値 NOAEL から、慢性毒性値 NOAEL を外挿できれば好都合である。

以下のような値が提案・推奨されている。

- Dourson et Stara(1983) : UF=2 で 50% , 10 で 96%は保護される
- Lewis et al(1990) : Q2 として 1 ~ 10 . 1 ~ 3 がもっとも確か
- Kramer et al(1996) : 急性 慢性で 17,000 , 亜急性 慢性で 87 . 亜急性データがあれば , 急性データより優先して使えばよい .
- Gaylor(2000)は , 吸入暴露におけるいわゆる Haber の 法則について検証している . 標的部位における分子の数で影響が決まるような場合は , 濃度 C と暴露時間 T の間に次の反比例式が成立する .

$$C \times T = const$$

これはあくまでも原則であって実際はデータの細かい検討が必要であろう .

#### 経路差の外挿

動物実験の多くは経口投与で実施される . ヒトの(食品安全問題を除けば)環境健康リスクを評価するシナリオにおいて , 経口暴露は誤飲誤食による例外的なものである . 一般公衆でも作業場暴露でも大気の吸入経路の場合が多い . 吸入あるいは経皮暴露の影響評価は簡単ではないので , 経口実験で得られる毒性値を他の経路での暴露に外挿できれば好都合である .

経口暴露による毒性値を吸入経路に外挿するための条件は Rennen et al(2004)が論じている .

- (1)利用可能データが良質 adequate & reliable
- (2)critical effects が全身性 . 吸収と発現が local な影響に左右されない
- (3)毒性影響が経路に依存しない
- (4)吸収効率(経路間)が同じ , あるいは差がわかっている
- (5)物質の半減期が長い
- (6)hepatic 肝臓の初回パス効果が小さい
- (7)intestinal microflora 腸内微生物や pulmonary macrophages 肺胞大食細胞で変化しない
- (8)物質が生体液に比較的良く溶ける

経皮暴露の基準値設定の難しさは McDougal et al(2002)が詳しく論じているところである .

EPA は当初から経路間外挿に関しては触れていない . これは , 吸収率あるいはバイオアベイラビリティが関係する複雑な問題であり , 有害影響データの外挿ではなく , シナリオの特性に応じて暴露量の評価において検討するという姿勢なのかも知れない .

いずれにしろ , 一般的なデフォルト値の議論は不可能である .

#### データベースの充実度

当初の Dourson et al(1983)では , データの質と量の問題は議論されなかった .

以降 , 次のような経緯で使用するデータの量と質が不確実性の検討の対象となった .

• Barnes et al(1988)

0 < MF ≤ 10 MF : modifying factor の導入

データベースの完全性・実験の動物数など , 他でカバーされない要因を専門家が判断

• Lewis et al(1990)

Q1 : その物質がたしかに影響するという確信 0.1 ~ 1

C : 非科学的修正因子 社会政治的価値観も入れられる

. Dourson et al(1996)

不完全データベース . 一般毒性以外に生殖・発生毒性 , 神経毒性などのデータの有無 .

観点を変えれば評価の対象とするデータには次の問題がある .

・データの信頼性 :

実験室の実験・管理・報告等の体制は十分なものが否か . GLP 基準に準拠しているか .

・データの豊富さ :

critical effect を決めるには , できるだけ多くの NOAEL あるいは LOAEL が揃っていることが望ましい . それらを同じ尺度で比較検討してエンドポイントを決める .

・必要不可欠なデータ :

一般毒性だけでなく , 発がん性 , 生殖・発生毒性 , 神経毒性 , 免疫毒性などの特殊毒性もシナリオによっては評価に不可欠な場合がある . 例えば , 発達過程にある 6 か月未満の新生児の場合には , 暴露シナリオと影響の内容を勘案して適切なエンドポイントを設定する必要があるが , 評価を実施するためには , そのデータが必要となる .

これらを総合的に勘案して Modifying Factor MF を決定する .

CSAFs の考え方 - デフォルト値からの脱却

具体的な化学物質について TK あるいは TD のデータがあれば , それを使って個々に不確実性係数を決めるという考え方がある . 1990 年代のはじめに Renwick が data-derived uncertainty factors(データから導かれる UF)という概念で導入したが , WHO で採用するにあたって CSAFs : Chemical-Specific Adjustment Factors という表現になった . できるだけデータに基づいた科学的なリスク評価をしたいという意味では , この方向は今後も追及される .

データがなければ種間差については TK 分 4 と TD 分 2.5 をデフォルトとする . 種内差については TK,TD 分とも 3.16 である .

実際にどのようなデータをどう処理して値を得るかは , 補足資料 C の事例を参照されたい .

現実には具体的なデータの入手は簡単ではないため , Renwick et al(2001) , Beck et al(2001a) , Walton et al(2001)で , 動物種あるいは代謝物の活性 , 経路などの組合せでカテゴリを決め , 同じカテゴリ内の他物質のデータを活用する考えが提案されている . ただ , 実際は簡単ではないようである .

確率分布によるアプローチ

閾値のある有害影響データに関する基準値の導出法にはいくつかの可能性がある . はじめに導入された古典的な方法は , いくつかの観点の不確実性係数  $UF_i$  の単純な積で割って基準値とするものである .

$$ADI, TDI, RfD = \frac{NOAEL}{\prod_i UF_i}$$

これらの NOAEL ,  $UF_i$  の値 , および結果としての参照値は , Lehman et al(1954)以降それぞれが 1 点データであるとして計算されてきた . しかし , これではリスクの判定においてハザード比のような形で暴露量との対比を算出しても , 定量的なリスク管理への応用が難しい .

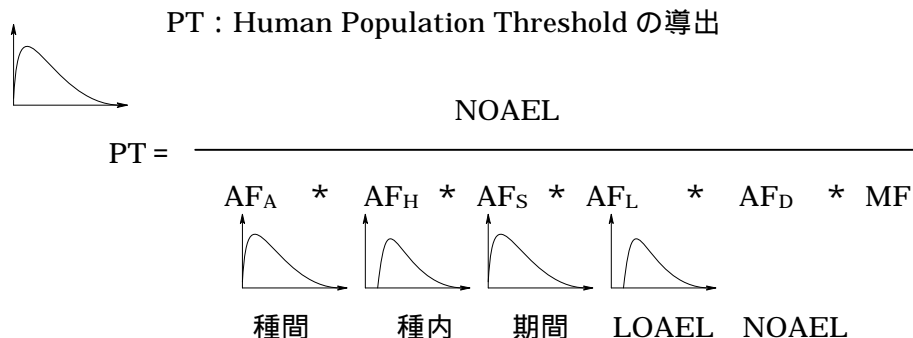
ヒトの多様性・変動性・heterogeneity を考えると , ヒト集団のリスク評価には , 分布を考慮した参照値を検討することによって , 対象とするヒト集団の分布のどこまでを保護できるの

かといったリスク管理に応用可能な定量的評価への道が開ける。

Baird et al(1996)以来、動物データをヒトへ外挿する際の不確実性係数の検討にデータの分布を考慮する手法が提案されている。

・ **Baird et al(1996)** (Harvard のグループ)

下図にイメージを示すように、各 AFs に分布を考慮することによって、ヒトの集団に対する閾値を推定する。実際のデータの検討から、それぞれの分布は対数正規型とすることができる。



実際の解析の例として、アセトンで、種間差・ラットとヒトとの種内分布の差・亜慢性データと慢性データの差の3つの観点の分布を計算した。EPA の従来の UF=1000 による RfD 値 0.1mg/kg/day は分布の 4%tile に相当する(ヒト集団の 4%はこの RfD では保護されない)。

・ **Swartout et al(1998)** (Dourson も)

Baird et al(1996)の実際の・具体的な議論の一般化・概念化を試みている。EPA の RfD 設定の枠組みの中で(各 UF は 1 以上最大 10)、対数正規分布と仮定する不確実性係数の分布をモンテカルロ法で解析する。結果として得られる分布(generic あるいは reference 分布と呼ぶ)と、単純な積としてとして得られる合計 UF との差は 10 の 2 ~ 4 乗の差となる。

・ **Slob et al(1998)** (RIVM のグループ)

さらに概念化を進めて、NOAEL + UFs に代って BMD + UF 分布を評価する。実験で得られる NOAEL は真の(存在するはずだが厳密には検出不可能な下式の  $NAEL_{sens, human}$ ) 閾値ではない。BMD 法で得た CED の分布を評価する。この低率側%が RfD に相当する。Baird et al(1996) は、NOAEL の分布を考慮していない。Slob らの考えを Vermeire et al(1999)と Edler et al (2002)の記述で補って示す。

$$NAEL_{sens, human} = \frac{CED_{animal}}{EF_{interspec} \times EF_{intraspec}}$$

一点の NOAEL 値でなく NOAEL 相当 BMD データ CED の分布を bootstrap 法で解析する。

CES : Critical Effect Size (例 20%)

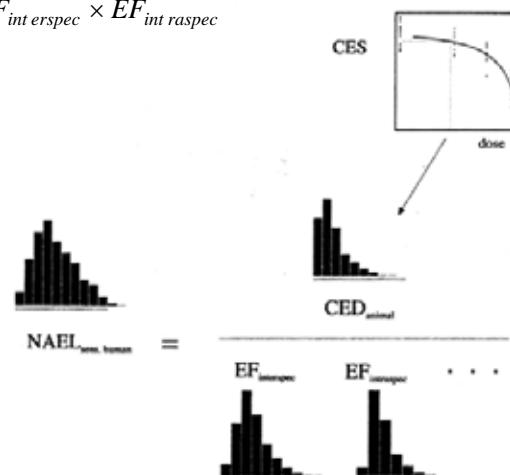
BMD 法で

CED : Critical Effect Dose

EF : Extrapolation Factor

$EF_{intraspec}$  : 種内  $EF_{interspec}$  : 種間

EF 分布はモンテカルロ法で解析。



デフォルト UF による 1 点評価からの脱却の方向

から は従来の UF 値による外挿であった． の CSAFs と の確率分布法の導入により，デフォルト値による 1 点データ評価をいかにデータに基づく定量評価にもっていくかの努力が理解できる．

それらを次のように整理できる．

- 1) 一般的・汎用的なデフォルト値か，物質固有な値か
  - ・デフォルト値を用いる : generic, reference, default
  - ・物質固有のデータを用いる : Chemical-specific

Renwick による TK と TD 成分の分解へ，  
さらに種間  $UF_{AH-TK}$  を 3 つの成分に細分 (Pelekis et al(2004))  
TOT ABS 吸収 + MET 代謝 + DIS 分布
- 2) 1 点データか，分布を考慮するか
  - ・ 1 点データによる
  - ・ 分布データの評価

表 動物データからヒト影響評価へ

	デフォルト	物質固有
1 データ	. Dourson et al × 10	. IPCS CSAFs Renwick から発展
分布データ	. Baird et al : NOAEL Slob et al : BMD の CED Vermeire et al : NOAEL も CED として分布解析	

物質固有のデータに分布を反映させた解析が今後の方向であることは確かであろう .しかし，問題はそこまでのデータが入手できるか否かにかかる．

メチル水銀の場合のようにヒトのデータが多く存在すれば，中西(2003)のような定量的なリスク解析が可能である．しかし一般には，EPA(2002)が言うように，動物からヒトへの種間差に関するデータはかなり得られても，ヒト個人差などのデータの入手は困難が予想される．Hattis et al(1999)のようなデータ集積が重要である．

## 2.3 各評価機関の考え

化学物質のリスクアセスメントは、全般的なリスク管理の責任をもつ行政機関が中心に実施していることは国際的にも同じことである。各機関の概況をまとめた。

### 行政機関

#### 米国 EPA :

- ・ 1980 年代から  $\times 10$  の UF<sub>s</sub> を主導してきた。
- ・ その過程で、BMD・体重 3/4 乗補正・モンテカル口法など外部で開発された発想を取り入れて評価手法を発展させてきた。
- ・ 各物質についての具体的評価結果が IRIS データベース(EPA(IRIS))に公表されている。
- ・ 発がんガイドラインの改訂(EPA(1996, 2003))は 1996 年に提案されてまもなく 10 年になるが最終的な決着がついていない。
- ・ いわゆる reference 値として決める過程を RfV として統一的に扱う方向である。今後の方向として CSAF<sub>s</sub> と確率分布によるアプローチの 2 つを挙げている(EPA(2002))。
- ・ UF<sub>s</sub> に関しては、 $\times 10$  の方向を堅持しつつ徐々に確率分布をとりいれる方向であろう。

#### WHO :

- ・ 食品安全分野における Renwick の種間・種内外挿の TK・TD 分離の考えを CSAF として取り込んで、IPCS の EHC(Environmental Health Criteria)170(IPCS(1994))、210(IPCS(1999))で公表している。

#### オランダ RIVM・TNO :

- ・ 欧州のリスクアセスメントシステム化の拠点である。SimpleBox・CONSEXPO・USES などの評価モデルのシステム化を進めてきた。
- ・ UF に関しては、minimalMOS(ある実験データを MOS : Margin Of Safety による判定に使う際には、そのデータの内容から考えて、MOS が少なくともある値以上確保される必要があるという考え)の発想(EC(2000),EU(2000))もあるが、90 年代の後半から W.Slob を中心に確率分布法の推進へ向かっている。

### 民間組織など

#### ECETOC :

- ・ 欧州化学業界のデータ情報センターとして、各企業の研究者が手弁当で参加する WG 等を組織し、現実的・具体的な考えをまとめて提案している。ECETOC(1995,2003)。

#### Lewis et al :

- ・ 産業界からの寄与である(Lewis et al(1990))。
- ・ ECETOC と同じように、総括的デフォルト値でなく、データにもとづく具体的検討を経て実際の UF の考えを提案している。



## 2.4 代表的研究者の経過

多くの研究者が活躍している分野であるが、主な人物について発表論文からその経過を追うのも興味ある問題である。

いわゆる EPA の 10 を基調とする UF デフォルト値の体系は、Dourson によって主導されてきたと言ってよかろう。1990 年ごろから英国の Renwick が、TK と TD に分割する案を出し、WHO が採用して CSAFs の体系になった。このふたりは、21 世紀にはいつてから、CSAFs のガイドラインの設定(Meek et al(2002))、8 つの推算モデルの比較評価プロジェクト(Edler et al(2002))で共著者として名前を連ねている。

Dourson はまた、早くから(Swartout et al(1994))確率分布法による定量的評価にも積極的に取り組んでいる。確率分布法は、オランダの RIVM の Vermeire や Slob も少し遅れて主張しており、今後の主流となることが予想される。

**Michael L. Dourson**(EPA から現在は TERA に所属)：米国 EPA で RfD 評価法を中心になってまとめた。

主な関連論文

- 1983 10X のデフォルト UF の体系化
- 1988 RfD 設定の枠組み。Modifying Factor MF 導入(Barnes et al(1988))
- 1994 SRA 年会で確率分布による評価の口頭発表(Swartout et al(1994))
- 1996 まとめ。事例検討
- 1998 確率分布手法の概念(Swartout et al(1998))
- 2002 HERA での debate：デフォルト値側で論ずるが、本心ではないと
- 2003 20 年の回顧。データによる。確率分布への方向性

**Andrew G. Renwick**(英国 Southampton 大学)：食品安全の分野

- 1991 種間と種内の不確実性係数各 10 を TK と TD に分けることを提案。なんとなく 3.16
- 1993 改訂案 とともに 4 と 2.5 に修正。
- 1994 WHO IPCS(EHC170) 種間は 4 と 2.5。種内は 3.16 と 3.16 に戻った。
- 1999 WHO IPCS(EHC210) リスクアセスメント手法概説
- 2001 WHO(2001)では CSAF(Chemical-Specific Adjustment Factors)という用語でまとめられている。
- 1998～動物種・経路・物質の代謝生成物の活性の大小等でカテゴリーに分けた UF の検討  
データの不足を補う。が簡単ではないという結果 Walton et al(2001)

**Theo Vermeire , Wout Slob**ら(RIVM・TNO)：オランダのシステム USES から EUSES へ。  
確率分布による評価を推進する。

- 1990 Feron 3/4 乗補正に言及
- 1994 USES [USES\(1994~\)](#)
- 1996 EUSES EC(1996a , 1996b)) , Vermeire et al(1997)
- 1998 Slob et al(1998) 確率分布法。CED(NOAEEL 相当)にも分布を考慮
- 1999 Vermeire et al(1999) 総説。確率分布法を明確に打出す
- 2001 TBP(リン酸トリブチル)の事例を報告(Vermeire et al(2001))

**David W.Gaylor (FDA)** : 10×の実用性を主張しつつ確率分布へという姿勢 . Rodricks(2001) と共著も .

1999 発がんとは非がんを同じ土俵で統一的に評価したい unified approach  
子供の×10 重篤度の×10 も

1999 Kodell et al(1999)で . 各要因の分布を解析して , 結合(combined)UF の見積もり . 過大に安全ではない

2000 Haber の法則  $C \times t = \text{一定}$  の利用

2000 確率的 RfD “ 3 の法則 : Rule of Threes ” 提案 . 33 , 100 , 300 , 900 分布データ

2002 リスク評価にもとづく RfD(レビュー)

**Lorenz R.Rhomberg** (EPA から , 現在は Gradient Corp.) : EPA にいた後はボストンの周辺にいてやや斜めに見た ? 発言が多い .

1992 EPA(1992)で発がん用量補正の 3/4 乗化を FDA・CPSC とまとめたときの担当窓口

1995 ? 各規制当局のリスクアセスメント手法まとめ

1997 ~ 具体的なそれぞれの手法に意見具申 - 以下に項目

1998 経口単回急性毒性値  $LD_{50}$  の種間差補正は BW 1 乗

1999 NOAEL 比で議論するのに意味があるか ? ([Brand et al\(1999\)](#))

2001 BMD の比をとって解析することの限界 ([Brand et al\(2001\)](#))

2002 種内差 年齢差

2004 経験的な UF 設定における TK と TD の分離

#### その他

- ・ Dale Hattis(米国 Clark 大学)は , 各要因(特にヒト個人差)の統計データ蓄積に取り組んできた . (Hattis et al(1994 , 1999))
- ・ Curtis C.Travis は , 体重の 3/4 乗による種間補正をはじめて(1988 年)主張した . SRA の初期のリーダー
- ・ K.S.Crump は言わずと知れた BMD 法の発案者 . 1997 年にも「発がんとは非発がんのリスクアセスメントは調和をとるべきだ」という論文の共著者になっている .
- ・ F.Kalberlah のドイツからの最近の 2,3 報が目立つが所属の FoBiG(Research and Advisory Institute on Hazardous Substances)は , 民間の調査研究機関であろうか .

### 3. 関連問題の補足説明

動物実験データをヒトの評価に外挿する技術に関するいくつかの問題点について述べる。ここでは結論を簡単に述べ、詳しくは補足資料とする。

#### 3.1 NOAEL の lowest/highest の問題 - 補足資料 A . 1

リスク評価に用いる NOAEL 値は、「highest dose」か「lowest dose」かという問題である。ある詳細評価書の案に、「最も高い NOAEL を採用する」という記述があったことに問題を感じて、これまでの文献資料の記述を拾ってみた。

ひとつの実験の中で決まる NOAEL は影響を与えない highest dose であるが、いくつかの実験で得られる各種症状の NOAEL 値から critical effect を決める段階では、lowest NOAEL を選択するというのが一般的であろう。

広く資料を集めてみると、Dourson et al(1983)でも、「highest」に近い表現があるので、意外に混乱している問題かも知れない。結局は、なんらかの影響が発現するレベルを POD とすべきであろうから、BMD の積極的採用が望まれるということであろう。

#### 3.2 BMR(Benchmark Response)のレベル - 補足資料 A . 2

ADI・TDI・RfD 等の各種基準値の設定、あるいは MOE によるリスク評価には NOAEL に相当する値が必要である。BMD ベンチマークドーズ法がその候補であるが、その結果を NOAEL 相当値として用いる場合 BMR(Bench-Mark Response)は、どのレベルをとるべきか？ 10%か、5%か、1%か？

EPA(BMD)の解説によれば、実験の検出力によるというのが解のようである。対象となる影響の種類・動物実験の匹数・検出力などにより決まる。一般的には 10%。しかし感度が高い生殖・発生毒性では 5%。一義的な決定は難しく個別に検討する問題だろう。

#### 3.3 体重によるスケーリング - $BW^{3/4}$ へ - 補足資料 A . 3

種間外挿の TK 部分の scaling factor  $BW^n$  の n は 1 か、 $2/3$  か、 $3/4$  か？

これからは  $3/4$  乗とするのが一般的であろう。EPA は 1980 年代には、発がんに対して  $2/3$  乗による補正をした。1992 年に発がんに関して、FDA・CPSC と協議し  $3/4$  乗を採用することに変更した。2002 年の Reference Value 全体の体系的見直しの中で非がん影響評価にも  $3/4$  乗による補正を使うことを提案している。

RIVM(Vermeire et al(1999))・ECETOC(2003)でも推奨しているので、 $3/4$  乗による用量補正でよいだろう。

#### 3.4 RfD 値とリスク表現

RfD/ADI/TDI などと暴露量を比較する際に、暴露量 RfD であれば、問題にする必要のないリスクと判断できても、比の値が 1 に近い場合にはリスク判定ができないという問題があった。「その判定はすべきでない」というのが本来的な考え方も知れないが、この点に関しての提案がある。

##### ・ Categorical Regression

1980 年代の半ばに EPA の Hertzberg らが提案した(Hertzberg et al(1985) ,Hertzberg(1989) など)。貴重な試験データを有効利用するために、in vivo の全使用可能データをひとつの解析

で結合する。具体的には多数の試験で観察される諸影響反応を重篤度カテゴリにクラス分け(例えば1から10)し、暴露量との関係を回帰分析して関係式が得られれば、任意の暴露量に対する影響の程度を数値表現できる。具体的な応用事例も報告されており(Guth et al(1997))、EPAから専用の解析システム CatReg が公表されているが、特定の解析ソフトウェアを必要とするらしく一般的ではない。

#### ・ Gaylor らの確率分布による評価

Gaylor et al(2002)は、BMD の反応率(BMR)と対数正規型を仮定した種内差の分布データの標準偏差値を活用することによって、RfD 値そのもので判断(RfD 値より小さい暴露ではリスクゼロ)したときに、人口のどのレベルの保護が可能かを算出し議論している。

いずれも、ある状況における工夫としては意味があるかも知れないが、確率分布による定量評価を進めるのであれば、その中に位置付けるべき問題であろう。

### 3.5 adversity の定義

いわゆる adversity = 有害性の定義は、専門家の判断に任せるということで片づけられることが多い。ひとつの定義として、Haber et al(2002)が次の表を記載している。SCOEL は EU の職業暴露限界値を検討する専門家委員会のことである。

表 SCOEL の adversity の定義 EC 1999 年の資料

全身影響	刺激影響
1. 影響が見られない	1. 影響が見られない；暴露にも気がつかない
2. 有害健康影響がなく、埋め合せのな (compensatory) 影響か、あいまいな影響の初期症状	2. 非常にすこしの影響；暴露に気づく
3. 健康障害の初期症状(明確な有害影響)	3. かすかな刺激的影響(例、におい)；我慢するのは簡単
4. 明らかな病状、たぶん致死	4. かなりの刺激/不快、あきらかな健康影響；ほとんど我慢できない
	5. 深刻な健康影響(例、肺気腫)；耐えられない

この2と3の間を adversity の区切りとし、3以上が adverse であるとする。

### 3.6 8つのモデルの比較検討 - 補足資料 A. 4

Edler et al(2002)の報告は、EUにおける食品添加物評価を中心に8つのモデルを9つの観点で評価・比較したものである。

英国の Renwick だけでなく、ドイツ・オランダの研究者以外に米国から Dourson も参加していることは注目に値する。

最先端の手法を取上げているわけではないが、欧州で実際に使われているもの、あるいはこれから使われかけようとしているもののまとめた評価であり参考になる。

一覧表を補足資料とする。

### 3.7 発がんとは非発がんの評価の調和

はじめに述べたようにこの調査報告では、発がん性評価に関しては積極的に取上げなかった。問題になる点を簡単にまとめておく。

- ・発がん性は、遺伝毒性の有無で閾値の「なし/あり」が決まる。
- ・種間外挿は体重補正の問題 TK だけで、TD の観点は無視しているようである。
- ・種内差は、体重による scaling で用量補正するのみである(Crump et al(1997))。

発がんとは非がんは、従来まったく別の路線で評価されてきたが、ふたつの間に調和・統一を考えるべきであるという議論が目についた。

- ・Crump et al(1997)：まとめてひとつの不確実性係数の考え

動物データを低濃度へ無理に外挿せず、以下の考えを提案

Risk specific exposure in animals を決める。 ex NOAEL, ED10

ヒト当量へ変換する。 PK とデータで

適切な composite safety factor をひとつ適用する。 いくつかの要因を含む

- ・Gaylor et al(1999)：影響 10%レベルでは fitting モデルの差が少ない。この事実を活用して線形評価と閾値ありの UF<sub>s</sub> による評価を橋渡しするという考え
- ・Clewell et al(2002)：PBPK モデルの適用で、発がんとは非発がんの毒性発現過程の共通理解が増す
- ・EPA(2002) 非がん影響評価のまとめを検討する中で、種間差評価に体重の 3/4 乗による補正を導入

発がん性評価とは非発がん性評価は、それぞれが長い歴史をもつ世界での問題であり、調和といっても簡単に決着する問題ではなからうが、徐々にその方向に議論が進むのは確かであろう。

#### 4. CRM 詳細リスク評価書での考え方

これまでに公開された詳細リスク評価書での不確実性係数に関する議論はつぎのようなものである。

個々の物質について、具体的なデータを見ながら詳しく検討していることがわかる。

- **DEHP** 中西ら(2005a) 4.2 で議論  
精巢毒性に関して：最も低い NOAEL(p.7)を選択し、結果として 30  
内訳 種間差 TK=4, TD=2.5 に対し  
TK < 1 でもよいが安全側の値として 1  
TD=2.5 まるめて 3 とする  
個人差 データについて議論のあと デフォルトの 10 を採用  
生殖毒性に関して：結果として 100  
内訳 種間差 データが足りないので  $4 \times 2.5 = 10$  を採用  
個人差 データがないので デフォルトの 10 とする
- **1,4-ジオキサン**, 中西ら(2005b) p.121 以下で議論  
考察の結果、閾値のある発がん性影響評価で非発がん影響も担保されるとの考えに至った。  
発がん性評価では、不確実性係数として、種差・個体差・腫瘍性変化で 1000 を使用すると述べている。
- **1,3-ブタジエン** リスク評価書(v.1.1) 産総研(2005)より  
非発がん性  
データを吟味した後、BMCL05 を採用し、種間差=1 個人差=10 とする。  
LOAEL NOAEL の 10 は BMD を採用しているため不要。  
発がん性 p. -26  
最新の暴露推定結果や EU の考え方に依拠すれば、Sielken らのユニットリスクを使うべきだ、あるいは、より適合度の良い用量 - 反応モデルを用いて解析すべきだということにもなるが、本評価書では、将来、白血病死亡に対するユニットリスクが低めに改訂される可能性があるという含みを残した上で、白血病死亡率の 1%増加を伴う連続暴露濃度推定値の中で最も低い Health Canada の TC01 ( $1.7 \text{ mg/m}^3$ ) から直線性を仮定して導出した  $0.013 \text{ /ppm}$  ( $5.9 \times 10^{-6} / (\mu\text{g/m}^3)$ ) を発がんリスクの判定に使用する。
- **ノニルフェノール** リスク評価書(v.1.0) 産総研(2005)より  
4 種類のシナリオにおける暴露と比較するデータとして、  
ラット 28 日間反復投与毒性試験の UF 積は、種間差・種内差(個人差)・試験期間で 1000  
ラット 2 世代生殖毒性試験の UF 積は、種間差と個人差の 100  
がある。  
MOE としては、1000 倍以上の大きなものであり、UF 積の内容に関する詳しい議論はしていない。

## 5. まとめと今後のあり方

### 5.1 まとめ

これまでの議論から不確実性係数 UF<sub>s</sub> の定量的評価の現状は次のようにまとめられる。

米国の規制当局の実際の運用では EPA の default 値 10X が主流である。その理由としては、

- ・長い歴史的運用の過程を経て慣れているから、説明しやすい
- ・実績に基づいて社会的にも信用もされている

といった要因があろう(Dourson et al(2002) HERA 主催のディベートにおける発言)。

さらに、

- ・10 という数字には科学的根拠がない恣意的なものという批判が大きい。当初の Dourson et al(1983)の記述からも、外挿係数の大きさの統計分布を意識したものは確かである。また、その後の Dourson らの記述にもあり、以下に述べる物質固有情報の利用 CSAFs あるいは、確率的 Probabilistic 分布の導入も意識していることがわかる。
- ・EPA(2002)で詳しく検討されているように、EPA はこれまで RfD、あるいは RfC として設定されてきた基準値について、期間・経路等を整理した Reference Value RfVs の体系をまとめようとしている。これまでのいきさつからすっきりした統一的体系になるには時間がかかるかも知れないが、めざす方向にはそれほど変化はないだろう。

英国の Renwick が提案し WHO が採用するところとなった、TK,TD への分割から CSAFs を追求する動きも、データがあればより具体的・定量的・確率的に検討する、なければ従来のデフォルト値を使うという柔軟なものであるだけに、従来路線の延長・改良といった線に進むだろう。動物種・経路のカテゴリで分類し、中間的なデフォルト値を設定する試みもあるが、あまり具体的に進歩するとも思えない。

この「データがあれば合理的・具体的に検討してデフォルト値 10 以外のものを設定する」という考え方は、従来から WHO だけでなく、Lewis et al(1990)、ECETOC(1995,2003)などにも見られるものである。通り一遍に 10 という値を用いることの不合理性は言うまでもないことであり、これは、ともかく 100 という不確実性係数を考え勝ちなわれわれにとって心すべきことであろう。

上のすべての議論をまとめた方向として、いわゆる確率分布による手法がある。1990 年代の半ばから、米国およびオランダで具体的に議論されてきた。この CSAFs をさらに進めるものとして、各過程のパラメータ分布を求め、リスクを %tile 値として算定する。そのためには、個々の物理・化学・生物的過程について更なるデータの追求と蓄積・活用が必要である。具体的手法としては、BMD、PB-PK、モンテカルロ法などが活用されている。

### 5.2 今後のありかた

Probabilistic distribution による評価を進めるにあたっては、具体的な手法のマスター・使いこなし・活用が必要である。

統計処理手法：モンテカルロ Bootstrap などの基本的な手法

BMD：EPA のソフトの使いこなし

TK・TD：PB-PK 法のマスター

日本は、特に米国に比べてこの分野に弱い。基本的材料は揃っているはずなので、不可能ではなからう。これらを駆使して、行政当局は別としても研究分野では  $\times 10$  から少しずつ脱皮してゆく必要がある。以上

引用文献・参考資料一覧

動物実験データのヒト影響評価への外挿

- ・和 + 英 の順
- ・主著者(発表年)のあいうえお順，ついで，アルファベット順に示す．
- ・頭に\*を付したものは，現物を入手・確認していないが，資料一覧として参考になることが期待できるので採録しておく．

- \* 浦口ら編(1978) 浦口 健二，上野 芳夫，北川 晴雄，粕谷 豊，酒井 文徳，「トキシコロジー - 毒理学の基本的問題点とその実際」 地人書館 1978
- 大前ら(1999) chemPHEsa に関するウェブサイトで公開．<http://www.chemrisk.org/>
- 加藤(2000) 加藤 順子，「国際機関等の健康・環境リスク評価の方法のガイド」，日本リスク研究学会(2000)，pp.242-243
- 蒲生(2002) 蒲生 昌志，「化学物質の健康リスク評価と不確実性」，科学，vol.73,no.10, 990-995
- 蒲生(2003) 蒲生 昌志，「非発がんリスクの評価」，6-1 節，「発がんリスクの評価」，6-2 節，中西ら編(2003a)
- 岸田(2003) 岸田 文雄，「種間外挿と低用量外挿」，5-2-2 節，中西ら編(2003a)
- 国立医薬品食品衛生研究所(1997) 国立医薬品食品衛生研究所編，「化学物質のリスクアセスメント - 現状と問題点 - 」，薬業時報社
- 産総研(2005) <http://unit.aist.go.jp/crm/mainmenu/1-2.html> より
- 下澤ら訳(1995) 下澤 楯夫 監訳 「スケーリング：動物設計論 - 動物の大きさは何で決まるのか - 」 コロナ社 1995 年 7 月．原著は Knut Schmidt-Nielsen, "Scaling Why is animal size so important?", Cambridge University Press, 1984
- 関沢(2001) 関沢 純，「化学物質のリスク評価における不確実性」，日本リスク研究学会誌，12 (2), 4-9(2001)
- 関沢ら訳 (2001) 関沢 純，花井 莊輔，毛利 哲夫 訳，「化学物質の健康リスク評価」，丸善，：原著は，International Programmes on Chemical Safety(IPCS), Environmental Health Criteria 210, "Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals", WHO, 1999
- 高畠(1995) 高畠 英伍，「毒科学総論」，日本毒科学会編「毒科学の基礎と実際」の第 1 章，pp.3-61，薬業時報社
- \* 田嶋 嘉雄編，実験動物の開発 医歯薬出版 1978
- 毒性試験講座(1990) 福田 英臣，林 裕造，和田 攻 編，「毒性試験講座 1．安全性評価の基礎と実際 ．実験動物からヒトへの外挿」，地人書館 1990
- 戸部ら編(1984) 戸部 満壽夫，堀内 茂友 編，「実験医学のめざす 外挿 実験動物からヒトへ」，清至書院 1984 年
- 中西(2003) 中西 準子，中西ら編(2003b)の，第 0 ， 1 ， 4 ， 5 章
- 中西ら編(2003a) 中西 準子，蒲生 昌志，岸本 充生，宮本 健一 編，「環境リスクマネジメント ハンドブック」，朝倉書店



- 中西ら編(2003b) 中西 準子, 益永 茂樹, 松田 裕之 編,「演習 環境リスクを計算する」, 岩波書店, 2003年12月
- 中西ら(2005a) 中西 準子, 吉田 喜久雄, 内藤 航,「詳細リスク評価書シリーズ 1 フタル酸エステル - DEHP - 」丸善 2005年1月
- 中西ら(2005b) 中西 準子, 牧野 良次, 川崎 一, 岸本 充生, 蒲生 昌志,「詳細リスク評価書シリーズ 2 1,4 - ジオキサン」, 丸善 2005年2月
- 日本リスク研究学会(2000) 日本リスク研究学会編,「リスク学事典」, TBSブリタニカ
- 花井(2003) 花井 莊輔,「はじめの一步! 化学物質のリスクアセスメント - 図と事例で理解を広げよう - 」, 丸善 2003年12月
- \* 福原(1982) 福原 武彦ら, 最新医学 37 2409(1982)
- 松尾(2005) 松尾 昌季,「Risk Manager 技術解説書 第4章 ヒト健康影響評価」, 日本化学工業協会
- 松岡(1980) 松岡 理,「実験動物からヒトへの外挿 - その考察と資料 - 」, ソフトサイエンス 1980 (東大医学部図書館所蔵)
- 松岡ら訳(1984) 松岡 理, 小林 定喜 訳,「動物種差と外挿」, ソフトサイエンス社, 1984  
原著は, Calabrese, Edward D., "Principles of Animal Extrapolation", John Wiley & Sons, 1983 (東京都環境科学研究所蔵)
- 水野(2002) 水野 敏明,「環境影響評価における不確実性の取り扱いの考察 - 生態リスク評価の視点からの事例分析 - 」, 日本リスク研究学会誌 Vol.14,no.1,96-106(2002)
- \* 和田 攻, 他 (動物実験値のヒト) への外挿に関する研究 研究報告書 1983 第1巻 p.240

- [Abdelrazak et al\(1995\)](#) Abdelrazak M.Kadry, Gloria A.Skowronski, & Mohamed S.Abdel-Rahman, "Evaluation of the Use of Uncertainty Factors in Deriving RfDs for Some Chlorinated Compounds", *J.Toxicol. Environ. Health*, Vol.45,83-95(1995)
- [Abernathy et al\(2004\)](#) Abernathy C O, Donohue J M, Cicmanec J, Poirier K A, " Some comments on the selection of human intraspecies uncertainty factors", *Human Ecol. Risk Assess.*, (Feb 2004) Vol. 10, No. 1, 29-37
- [Alexeeff et al\(2002\)](#) Alexeeff G V; Broadwin R; Liaw J; Dawson S V, "Characterization of the LOAEL-to-NOAEL uncertainty factor for mild adverse effects from acute inhalation exposures", *Regul. Toxicol. Pharmacol.*,(Aug 2002) Vol. 36, No. 1, 96-105
- [Baird et al\(1996\)](#) Baird,S.J.S., Cohen,J.T.,Graham, J.D.,Shlyakter, A.I.,Evans J.S. , "Noncancer risk assessment:A Probabilistic alternative to current practice", *Human Ecol. Risk Assess.*, 2,79-102(1996)
- [Barnes et al\(1988\)](#) Barnes DG & Dourson ML, "Reference dose(RfD):description and use in health risk assessment", *Regul Toxicol Pharmacol.*, Vol.8, 471-486(1988)
- [Beck et al\(2001a\)](#) Barbara D.Beck, & Harvey J.Clewell , "Uncertainty/Safety Factors in Health Risk Assessment:Opportunities for Improvement", *Human Ecol. Risk Assess.*, Vol. 7(1) 203-207(2001)
- [Beck et al\(2001b\)](#) Barbara D.Beck, Tracey M.Slayton, Edward J.Calabrese, Linda Baldwin & Ruthann Rudel, "The Use of Toxicology in the Regulatory Process", Chapter 2, pp.23-75, in Hayes(2001)
- \* Bigwood(1973) Bigwood, E.J.,"The acceptable daily intake of food additives", *CRC Crit.Rev.Toxicol.* June,41-93(1973) Dourson et al(1983)等の引用 100 の内容
- [Bogdanffy et al\(2001\)](#) Bogdanffy MS, Plowchalk DR, Sarangapani R, Starr TB, Andersen ME. "Mode-of-action-based dosimeters for interspecies extrapolation of vinyl acetate inhalation risk" *Inhal Toxicol.* 2001 May;13(5):377-96. Review.
- [Bond ed\(1997\)](#) James Bond:Volume editor, "General Principles", Vol.1. of Sipes et al(1997)
- [Brand et al\(1999\)](#) Kevin P. Brand, Lorenz Rhomberg, & John S.Evans, "Estimating Noncancer Uncertainty Factors:are Ratios NOAELa Informative?", *Risk Anal.* Vol.19, No.2, 295-308(1999)
- [Brand et al\(2001\)](#) Kevin P. Brand, Paul J.Catalano, James K.Hammitt, Lorenz Rhomberg John S.Evans, "Limitations to empirical extrapolation studies: the case of BMD ratios", *Risk Anal.* Vol.21, No.4, 625-40(2001)
- [Calabrese et al\(1993\)](#) Calabrese, E.J., & Gilbert, C.E., "Lack of total independence of uncertainty factors(Ufs):Implications for the size of the total uncertainty factor", *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 17,44-51(1993)
- [Clewell et al\(2002\)](#) Harvey J.Clewell, III, Melvin E.Anderson, and Hugh A.Barton, "A Consistent Approach for the Application of Pharmacokinetic Modeling in Cancer and Noncancer Risk Assessment", *Environment. Health Perspect.*,Vol.110, no.1, 85-93(2002)
- [Collins et al\(2004\)](#) Collins JF, Alexeeff GV, Lewis DC, Dodge DE, Marty MA, Parker TR, Budroe JD, Lam RH, Lipsett MJ, Fowles JR, Das R. "Development of acute inhalation reference exposure levels (RELs) to protect the public from predictable excursions of airborne toxicants", *J Appl Toxicol.* 2004 Mar-Apr;24(2):155-66

- [Crump et al\(1997\)](#) Crump, K.S., Clewell, H.J., and Anderson, M.E., "Cancer and Non-cancer Risk Assessment Should be Harmonized", *Human Ecol. Risk Assess.*, 3, 495-499(1997)
- [Cullen et al\(1999\)](#) Alison C.Cullen & H.Christopher Frey, "Probabilistic Techniques in Exposure Assessment. A Handbook for Dealing with Variability and Uncertainty in Models and Inputs", Plenum Press, 1999
- [Davidson et al\(1986\)](#) I.W.F.Davidson, J.C.Parker & R.P.Beliles, "Biological Basis for Extrapolation across Mammalian Species", *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, Vol.6, 211-237(1986)
- [Dourson et al\(1983\)](#) Dourson M.L. & Stara,J.F., "Regulatory history and experimental support of uncertainty(safety) factors", *Regul.Toxicol. Pharmacol.*, 3, 224-238(1983)
- \* [Dourson et al\(1985\)](#) Dourson M.L.,Hertzberg R.C., Hartung R., & Blackburn, K., "Novel Methods for the Estimation of Acceptable Daily Intake", *Toxicol. Ind. Health*, 1,23-33(1985)
- [Dourson et al\(1996\)](#) Dourson ML, Felter SP, & Robinson D.,"Evolution of science-based uncertainty factors for non-cancer risk assessment", *Regul Toxicol Pharmacol.*, Vol.24, 108-120(1996)
- [Dourson et al\(2002a\)](#) Dourson M; Miller M; Murray J; Davis R; Naumann B; Meek B; Stern; Ohanian E; Schwartz; Khodair; Kadry; Sargent, "A national and international debate on default uncertainty factors vs. data-derived uncertainty factors", *Human Ecol. Risk Assess.*, (Jun 2002) Vol. 8, No. 4, 895-911 debate
- [Dourson et al\(2002b\)](#) Dourson M; Charnley G; Scheuplein R, "Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity - II. Risk and regulation", *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, Vol. 35, No. 3, 448-467(2002)
- [Dourson et al\(2003\)](#) Dourson M, Patterson J, "A 20-year perspective on the development of non-cancer risk assessment methods", *Human Ecol. Risk Assess.*, (Aug 2003) Vol. 9, No. 5, 1239-1252
- [Dourson et al\(2004\)](#) Dourson M, Charnley G, Scheuplein R, Barkhurst M, "Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity", *Hum. Ecol. Risk Assess.*, Vol. 10, No. 1, 21-27(2004)
- [Dybing et al\(2002\)](#) Dybing E; Doe J; Groten J; Kleiner J; O'Brien J; Renwick A G; Schlatter J; Steinberg P; Tritscher A; Walker R; Younes M, "Hazard characterisation of chemicals in food and diet: dose response, mechanisms and extrapolation issues", *Food Chem. Toxicol.*, (Feb-Mar 2002) Vol. 40, No. 2-3, 237-282
- [EC\(1996a\)](#) "Technical Guidance Document in Support of Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and Commission Regulation(EC) No1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances, Part , , , , ECSC-EC-EAEC"
- [EC\(1996b\)](#) "the European Union System for the Evaluation of Substances", December 1996, RIVM. available from EC/JRC, Ispra, Italy
- [EC\(2000\)](#) B.G.Hansen et al, eds., "EUR 18998 European Union Risk Assessment Report 2-2(Butoxyethoxy)ethanol, Vol 2",

- EC(2003)** “2nd Edition of the Technical Guidance Document (TGD) on Risk Assessment of Chemical Substances following European Regulations and Directives”, Chapter 2, Human Health, European Chemicals Bureau (ECB), <http://ecb.jrc.it/tgdoc>
- ECETOC(1995)** ECETOC Technical Report No.68, “Assessment Factors in Human Health Risk Assessment”, August 1995 和訳あり日化協
- ECETOC(2003)** ECETOC Technical Report No.86, “Derivation of Assessment Factors for Human Health Risk Assessment”, ECETOC
- Edler et al(2002)** Edler L; Poirier K; Dourson M; Kleiner J; Mileson B; Nordmann H; Renwick A; Slob W; Walton K; Wurtzen G, “Mathematical modelling and quantitative methods”, Food Chem. Toxicol., Vol. 40, No. 2-3, 283-326(2002)
- EPA(1992)** USEPA, “Draft Report:A Cross-Species Scaling Factor for Carcinogen Risk Assessment Based on Equivalence of mg/kg 3/4/Day”, Federal Register, vol.57, 24152-24173, June 5,1992
- EPA(1994)** USEPA ORD, “Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry”, EPA/600/8-90/066F, Oct. 1994
- EPA(1995)** USEPA Risk Assessment Forum, “The Use of the Benchmark Dose Approach in Health Risk Assessment”, EPA/630/R-94/007
- EPA(1996)** USEPA, “Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment”, Federal Register, vol.61,no.79, 17960-18011, April 23,1996
- EPA(1998)** USEPA, "Human Health Risk Assessment Protocol for Hazardous Waste Combustion Facilities, Peer Review Draft, Volume one", EPA530-D-98-001A, USEPA
- EPA(1999)** FQPA 関連資料 <http://www.epa.gov/pesticides/trac/science/>に一覧表あり . 1999年に各種文書の案を発表 . 正式には EPA(2002a,b)等を参照のこと
- EPA(2000)** USEPA, “Risk Characterization Handbook”, USEPA, Science Policy Council, EPA 100-B-00-002
- EPA(2001)** USEPA, “General Principles for Performing Aggregate Exposure and Risk Assessment”, USEPA, Office of Pesticide Programs
- EPA(2002a)** USEPA, “Guidance on Cumulative Risk Assessment of Pesticide Chemicals that have a Common Mechanism of Toxicity”, Office of Pesticide Programs
- EPA(2002b)** USEPA, “Determination of the Appropriate FQPA Safety Factor(s) in Tolerance Assessment”, Office of Pesticide Programs, Feb. 28, 2002 10X
- EPA(2002c)** USEPA, “A Review of the Reference Dose and Reference Concentration Processes”, EPA/630/P-02/002F, Final Report RfVs 日化協翻訳あり
- EPA(2003)** USEPA, Risk Assessment Forum, “Draft Final Guidelines for Carcinogen Risk Assessment”, EPA/630/P-03/001A, NCEA-F-0644A
- EPA(2004)** USEPA, Office of the Science Advisor, Staff Paper, “An Examination of EPA Risk Assessment Principles and Practices”, EPA/100/B-04/001, March 2004 <http://www.epa.gov/OSA/ratf.htm> より入手
- EPA(BMD)** BMD ソフトウェア version 1.3.2 の入手先 <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=20167>
- EPA(IRIS)** データベース IRIS(Integrated Risk Information System)のウェブサイト; <http://www.epa.gov/iris/>

- EU(2000)** “European Union Risk Assessment Report, 1<sup>st</sup> Priority List, Volume 2, 2-(2-butoxyethoxy)ethanol”, EC, <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/>
- Evans et al(2001)** Evans JS, Rhomberg LR, Williams PL, Wilson AM, Baird SJ. “Reproductive and developmental risks from ethylene oxide: a probabilistic characterization of possible regulatory thresholds” *Risk Anal.* 21(4):697-717
- Faustman et al(2001)** Elaine M.Faustman & Gilbert S.Omen, “Risk Assessment”, in Klaassen(2001) Chapter 4
- Felter et al(2002)** Felter S P; Robinson M K; Basketter D A; Gerberick G F, “A review of the scientific basis for uncertainty factors for use in quantitative risk assessment for the induction of allergic contact dermatitis”, *Contact Dermatitis*, (Nov 2002) Vol. 47, No. 5, 257-266
- Feron et al(1990)** Feron VJ, van Bladeren PJ, Hermus RJ, “A viewpoint on the extrapolation of toxicological data from animals to humans”, *Food Chem. Toxic.* 28:783-788(1990)
- Gaylor(2000)** Gaylor DW, “The use of Haber's law in standard setting and risk assessment”, *Toxicology*. 2000 Aug 14; 149(1):17-9. Review.
- Gaylor et al(1999)** David W.Gaylor, Ralph L.Kodell, James J.Chen, & Daniel Krewski, “A Unified Approach to Risk Assessment for Cancer and Noncancer Endpoints Based on Benchmark Doses and uncertainty/Safety Factors”, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 29,151-157(1999)
- Gaylor et al(2000)** W.David Gaylor, & Ralph L.Kodell , “Percentiles of the product of uncertainty factors for establishing probabilistic reference doses”, *Risk Anal.*, Vol.20, 245-250(2000) “rules of threes”
- Gaylor et al(2002)** Gaylor DW, Kodell RL, “A procedure for developing risk-based reference doses”, *Regul Toxicol Pharmacol.* 2002 Apr;35(2 Pt 1):137-41. Review.
- Gillooly et al(2001)** James F.Gillooly, James H.Brown, Geoffrey B.West, Van M.Savage & Eric L.Charnov, “Effects of Size and Temperature on Metabolic Rate”, *Science*, Vol.293, 2248-2251 September 2001
- Greim(2003)** Greim H. “Mechanistic and toxicokinetic data reducing uncertainty in risk assessment”, *Toxicol Lett.* 2003 Feb 18;138(1-2):1-8. Review.
- Groeneveld et al(2004)** Groeneveld C N; Hakkert B C; Bos P M J; de Heer C, “Extrapolation for exposure duration in oral toxicity: A quantitative analysis of historical toxicity data”, *Human Ecol. Risk Assess.*, Vol. 10, No. 4, 709-716.
- Guth et al(1997)** Daniel J.Guth, Raymond J.Carroll, Douglas G.Simpson & Haibo Zhou, “Categorical Regression Analysis of Acute Exposure to Tetrachloroethylene”, *Risk Anal*, vol.17, no.3,321-332(1997)
- Haber et al(2001)** Haber LT, Maier A, Zhao Q, Dollarhide JS, Savage RE, Dourson ML. “Applications of mechanistic data in risk assessment: the past, present, and future”, *Toxicol Sci.* 2001 May;61(1):32-9. Review.
- Haber et al(2002)** Haber L T; Maier A, “Scientific criteria used for the development of occupational exposure limits for metals and other mining-related chemicals”, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, (Dec 2002) Vol. 36, No. 3, 262-279

- [Hattis et al\(1994\)](#) D.Cooper Rees & Dale Hattis, “Developing Quantitative Strategies for Animal to Human Extrapolation”, Chapetr 8, in Hayes(1994)
- [Hattis et al\(1999\)](#) Hattis, D., Banati,P., Goble,R., & Burmaster,D. , ”Human interindividual variability in parameters related to health risks”, Risk Anal., 19,711-726(1999)
- [Hayes\(1994\)](#) A.Wallace Hayes, ed., “Principles and Methods of Toxicology”, 3<sup>rd</sup> ed., Taylor & Francis
- [Hayes\(2001\)](#) A.Wallace Hayes, ed., “Principles and Methods of Toxicology”, 4<sup>th</sup> ed., Taylor & Francis
- [Hertzberg \(1989\)](#) Richard C.Hertzberg, "Fitting A Model to Categorical Response Data with Application to Species Extrapolation of Toxicity", Health Physics, Vol.57, Sup.1,405-409(1989)
- [Hertzberg et al\(1985\)](#) Richard C.Hertzberg & Michael Miller, "A Statistical Model for Species Extrapolation using Categorical Response Data", Toxicol. Ind. Health, Vol.1,No.4,43-57(1985)
- [IPCS\(1978\)](#) International Programme on Chemical Safety, “Environmental Health Criteria 6, Principle and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals”, WHO 1978
- [IPCS\(1994\)](#) International Programme on Chemical Safety, “Environmental Health Criteria 170, “Assessing human health risks to chemicals:derivation of guidance values for health-based exposure limits”, WHO 1994
- [IPCS\(1999\)](#) International Programme on Chemical Safety, “Environmental Health Criteria 210, “Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals”, WHO 1999
- [Jager et al\(2001\)](#) Jager T; den Hollander H A; van der Poel P; Rikken M G J;Vermeire,T., “Probabilistic environmental risk assessment for dibutylphthalate (DBP)”, Human Ecol. Risk Assess., (Nov 2001) Vol. 7, No. 6, 1681-1697
- [James et al\(2000\)](#) Robert C.James, D.Alan Warren, N.Christine Halmes & Stephen M.Roberts, “Risk Assessment”, Chapter 18 in Williams et al(2000)
- [Jarabek et al\(1990\)](#) Anne M.Jarabek, Margaret G.Menache, John H.Overton, Jr., Michael L.Dourson & Frederick J.Miller, “The U.S.Environmental Protection Agency’s Inhalation RfD Methodology:Risk Assessment for Air Toxics”, Txicol. Ind. Haelth, 6, (5), 279-301(1990)
- [Kalberlah et al\(2002\)](#) Kalberlah F, Foest, U., Schneider K., “Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting substances in case of limited toxicological data”, Ann. Occup. Hyg., Vol.46:175-185(2002)
- [Kalberlah et al\(2003\)](#) Kalberlah F, Schneider K, Schuhmacher-Wolz U. “Uncertainty in toxicological risk assessment for non-carcinogenic health effects”, Regul Toxicol Pharmacol. Vol.37(1):92-104(2003)
- [Kimmel\(2001\)](#) Carole Kimmel, “U.S.EPA Reference Dose/Reference Concentration Methodology : Update on a Review of the Process”, Human Ecol. Risk Assess., Vol.7 117-123(2001)
- [Klaassen\(2001\)](#) Curtis D.Klaassen, ed., ”Casrett and Doull’s Toxicology, The Basic Science

- of Poisons”, 6th ed., McGraw-hill, 2001 (1<sup>st</sup> ed. 1975)
- Kodell et al(1999)** Kodell RL & Gaylor DW, “Combining Uncertainty Factors in Deriving Human Exposure Levels of Noncarcinogenic Toxicants”, *Ann.N.Y.Acad.Sci.* **895**,188-195(1999)
- Kramer et al(1996)** H.J.Kramer, W.A.van den Ham, W.Slob, & M.N.Pieters, “Conversion Factors Estimating Indicative Chronic No-Observed-Adverse-Effect Levels from Short-Term Toxicity Data”, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, Vol.23, 249-255(1996)
- Krasovskii(1976)** G.N.Krasovskii, “Extrapolation of Experimental Data from Animals to Man”, *Environ. Health Perspective*, vol.13,51-58(1976)
- Kuo et al(2002)** Kuo J, Linkov I, Rhomberg L, Polkanov M, Gray G, Wilson R. “Absolute risk or relative risk? A study of intraspecies and interspecies extrapolation of chemical-induced cancer risk”, *Risk Anal.* Vol.22, No.1, 141-157
- Lehman et al(1954)** A.J.Lehman & O.G.Fitzhugh, “Assoc. Food Drug Off.U.S.Q.Bull.”, vol.18, 33-35(1954)
- Leisenring et al(1992)** Leisenring W., & Ryan L, “Statistical properties of the NOAEL”, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, Vol.15, 161-171(1992)
- Levin et al(2004)** Rikard Levin, Sven Ove Hansson, and Christina Rudén, “Indicators of Uncertainty in Chemical Risk Assessments”, *Regul.Toxicol.Pharmacol.*, **39**, 33-43(2004)
- Lewis et al(1990)** Lewis SC, Lynch JR & Nikiforov AI, “A new approach to deriving community exposure guidelines from ‘No-Observed-Adverse-Effect Levels’”, *Regul. Toxicol Pharmacol.*, Vol.11, 314-330(1990)
- Matthies et al(2004)** Matthies M, Berding V, Beyer A. “Probabilistic uncertainty analysis of the European Union system for the evaluation of substances multimedia regional distribution model”, *Environ Toxicol Chem.*23(10):2494-502.
- \*Maull et al(1997)** Maull, EA, Cogliano, VJ, Scott, CS, “Trichloroethylene Health Risk Assessment: A New and Improved Process”, *Drug Chem. Toxicol.*, **20**, 427-442 (1997)
- McDougal et al(2002)** J.N.McDougal, M.F.Boeninger, “Methods for assessing risks of dermal exposures in the workplace”, *Crit.Rev.Toxicol.*, **32**(4),291-327(2002)
- Meek et al(2002)** Meek M.E., Renwick A., Ohanian E., Dourson M., Lake B., Naumann B.D., Vu V., “Guidelines for Application of Chemical-specific Adjustment Factors in Dose/Concentration-Response Assessment”, *Toxicology*, vol.181-182,115-20(2002)
- Millis et al(2004)** Millis PR, Ramsey MH, John EA, “Heterogeneity of cadmium concentration in soil as a source of uncertainty in plant uptake and its implications for human health risk assessment”, *Sci Total Environ.* 2004 Jun 29;326(1-3):49-53
- Morgan et al(1990)** M.Granger Morgan and Max Henrion, “Uncertainty. A Guide to Dealing with Uncertainty in Quantitative Risk and Policy Analysis”, Cambridge University Press, 2000
- NRC(1983)** National Research Council, "Risk Assessment in the Federal Government : Managing the Process", National Academy Press
- NRC(1994)** National Research Council, "Science and Judgment in Risk Assessment ", National Academy Press
- Paustenbach(1989)** Dennis J.Paustenbach, ed., “The Risk Assessment of Environmental

- and Human Health Hazards : A Textbook of Case Studies”, John Wiley & Sons
- Paustenbach(2002)** Dennis J.Paustenbach, ed., “Human and Ecological Risk Assessment - Theory and Practice”, Wiley-Interscience
- Pelekis et al(2004)** Michael Pelekis, Kannan Krishnan, “Magnitude and mechanistic determinants of the interspecies toxicokinetic uncertainty factor for organic chemicals”, Regul. Toxicol. Pharmacol., 40, 264-271(2004)
- Pohl et al(1995)** Pohl, H.R. & Abadin H.G., “Utilizing Uncertainty Factors in Minimal Risk Levels Derivation”, Regul. Toxicol. Pharmacol., Vol.22, 180-188(1995) ATSDR
- Rennen et al(2004)** Rennen M A J, Bouwman T, Wilschut A, Bessems J G M, De Heer C, “Oral-to-inhalation route extrapolation in occupational health risk assessment: a critical assessment”, Regul. Toxicol. Pharmacol.,(Feb 2004) Vol. 39, No. 1,5-11
- Renner(2004)** Rebecca Renner, “Redrawing the Dose-Response Curve”, Environ. Sci. Tech., March, 90A-95A(2004) ホルメシス
- Renwick(1991)** A.G.Renwick, “Safety factors and establishment of acceptable daily intake”, Food Add. Contam., Vol.8,135-150(1991)
- Renwick(1993)** A.G.Renwick, “Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants”, Food Add. Contam., Vol.10,No.3, 275-305(1993)
- Renwick(1995)** A.G.Renwick, “The use of an additional safety factor or uncertainty factor for nature of toxicity in the estimation of acceptable daily intake and tolerable daily intake values”, Regul. Toxicol. Phramacol., Vol.22,250-261(1995)
- Renwick(2002)** Renwick A G, “Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterisation (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI)”, Pest Manage. Sci., (Oct 2002) Vol. 58, No. 10, 1073-1082
- Renwick et al(1998)** Renwick A.G. & Lazarus, N.R., “Human variability and noncancer risk assessment - An analysis of the default uncertainty factor”, Regul. Toxicol. Pharmacol., Vol.27,3-20(1998)
- Renwick et al(2000)** A.G.Renwick, J.L.Dorne, and K.Walton, “An Analysis of the Need for an Additional Uncertainty Factor for Infants and Children”, Regul. Toxicol. Pharmacol., vol.31,286-296
- Renwick et al(2001)** Renwick A G; Dorne J L C M; Walton K, “Pathway-related factors: The potential for human data to improve the scientific basis of risk assessment”, Hum. Ecol. Risk Assess.,(Feb 2001) Vol. 7, No. 1, 165-180
- Renwick et al(2003)** Renwick A G; Barlow S M; Hertz-Picciotto I; Boobis A R; Dybing E; Edler L, Eisenbrand G; Greig J B; Kleiner J; Lambe J; Muller D J G; Smith M R; Tritscher A; Tuijtelaars S; van den Brandt P A; Walker R; Kroes R, “Risk characterisation of chemicals in food and diet”, Food Chem. Toxicol., (Sep. 2003) Vol. 41, No. 9, 1211-1271
- Rhomberg(1995?)** Lorenz R.Rhomberg, “A Survey of Methods for Chemical Health Risk Assessment among Federal Regulatory Agencies”, Report prepared for the National Commission on Risk Assessment and Risk Management, 発表年不明 引用文献からすると1995年と推定される
- Rhomberg et al(1998)** Lorenz R.Rhomberg & Scott K.Wolff, “Empirical Scaling of Single



- Oral Lethal Doses Across Mammalian Species Based on a Large Database”, *Risk Anal.*, Vol.18,No.6, 741-753(1998)
- Rhomberg(2002) Rhomberg L R, “Dose scaling and extrapolation across age groups”, *Human Ecol. Risk Assess.*,(Jun 2002) Vol. 8, No. 4, 783-803
- Rhomberg(2004) Rhomberg L R, “Separating pharmacokinetic and pharmacodynamic components in empirical adjustment factor distributions”, *Human Ecol. Risk Assess.* (Feb 2004) Vol. 10, No. 1, 79-90.
- Rice(2004) Rice DC, “The US EPA reference dose for methylmercury: sources of uncertainty”, *Environ Res.* 2004 Jul;95(3):406-13.
- Rodricks et al(1997) J.V.Rodricks, L.Rudenko, T.B.Starr & D.Turnbull, “Risk Assessment”, in Bond ed(1997) Chapter 18
- Rodricks et al(2001) Joseph V.Rodricks, David W.Gaylor and Duncan Turnbull, “Quantitative Extrapolations in Toxicology”, in Hayes(2001) Chapter 8
- Scheuplein(2000) Robert J.Scheuplein, “Pesticides and Infant Risk: Is There a Need for an Additional Safety Margin?”, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*,Vol.31,267-279(2000)
- Scheuplein(2002) Robert J.Scheuplein, Chanley G., & Dourson M.L., “Differential Sensitivity of Children and Adults to Chemical Toxicity: .Biological Bases”, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*,Vol.35,429-447(2002)
- Schneider et al(2004) Schneider K; Oltmanns J; Hassauer M, "Allometric principles for interspecies extrapolation in toxicological risk assessment - empirical investigations", *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, Vol. 39, No. 3, 334-347.
- Sielken(2000) Robert L.Sielken, Jr., “Risk Metrics and Cumulative Risk Assessment Methodology for the FQPA”, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*,vol.31,300-307(2000)
- Sipes et al(1997) I.Glenn Sipes, Charlene A.McQueen, A.Jay Gandolfi, eds., “Comprehensive Toxicology”, Pergamon
- Slob(2002) Slob W, “Dose-response modeling of continuous endpoints”, *Toxicol. Sci.*, (Apr 2002) Vol. 66, No. 2, 298-312 RIVM
- Slob et al(1998) W.Slob & M.N.Pieters, “A Probabilistic Approach for Deriving Acceptable Human Intake Limits and Human Health Risks from Toxicological Studies:General Framework”, *Riak Anal.*, Vol.18, No.6, 787-798(1998)
- Speijers(1999) Speijers GJ , “Precision of estimates of an ADI (or TDI or PTWI)”, *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999 Oct;30(2 Pt 2):S87-93.
- Stern et al(2002) Stern A H; Clewell H J; Swartout J, “An objective uncertainty factor adjustment for methylmercury pharmacokinetic variability”, *Human Ecol. Risk Assess.*, (Jun 2002) Vol. 8, No. 4, 885-894
- Suter et al(2000) Glenn.W.Suter II, “Uncertainty”, Chapter 7 in Glenn.W.Suter II, Rebecca A.Efroymson, Bradley E.Sample, & Daniel S.Jones, “Ecological Risk Assessment for Contaminated Sites”, Lewis Publishers, 2000
- \* Swartout et al(1994) Jeffrey C.Swartout, Michael L.Dourson, Paul S.Price, & Russell E.Keenan, “An Approach for Developing Probabilistic Reference Doses”, Presented at the Annual Meeting of the Society for Risk Analysis(SRA), Baltimore,MD
- Swartout et al(1998) Jeffrey C.Swartout, Paul S.Price, Michael L.Dourson, Heather

- L. Carlson-Lynch, & Russell E. Keenan, "A Probabilistic Framework for the Reference Dose (Probabilistic RfD)", *Risk Anal.*, vol. 18, No. 3, 271-282 (1998)
- [Travis et al \(1988\)](#) Curtis C. Travis & Robin K. White, "Interspecific Scaling of Toxicity Data", *Risk Anal.*, Vol. 8, No. 1, 119-125 (1988)
- [Travis et al \(1990\)](#) Curtis C. Travis, White R.K., Ward, R.C., "Interspecies Extrapolation of Pharmacokinetics", *J. Theor. Biol.*, 142, 285-304 (1990)
- [Travis et al \(1991\)](#) Curtis C. Travis & John C. Bowers, "Interspecies Scaling of Anesthetic Potency", *Toxicol. Industr. Health*, Vol. 7, No. 4, 249-260 (1991)
- [USES \(1994 ~\)](#) RIVM, VROM, VWS (Netherlands), "Uniform System for the Evaluation of Substances (USES)", version 1.0, December 1994, version 2.0, June 1998, version 3.0, December 1999, version 4.0, June 2002
- [Valentine et al \(2001\)](#) Rudolph Valentine & Gerald L. Kennedy, Jr., "Inhalation Toxicology", Chapter 23, in Hayes (2001)
- [van Leeuwen et al \(1995\)](#) C.J. van Leeuwen & J.L.M. Hermens, Eds., "Risk Assessment of Chemicals: An Introduction", Kluwer Academic Publishers
- [Vermeire et al \(1997\)](#) Vermeire, T.G., Jager, D.T., Bussian, B., Devillers, J., den Haan, K., Hansen, B., Lundberg, I., Niessen, H., Robertson, S., Tyle, H., van der Zandt, P.T., "European Union System for the Evaluation of Substances (EUSES). Principles and Structure", *Chemosphere*, vol. 34, no. 8, 1823-1836
- [Vermeire et al \(1999\)](#) Theo Vermeire, Hantzen Stevenson, Moniek N. Pieters, Monique Rennen, Wout Slob, & Betty C. Hakkert, "Assessment Factors for Human Health Risk Assessment: A Discussion Paper", *Crit. Rev. Toxicol.*, vol. 29, no. 5, 439-490 (1999)
- [Vermeire et al \(2001\)](#) Vermeire T (Reprint); Jager T; Janssen G; Bos P; Pieters M, "A probabilistic human health risk assessment for environmental exposure to dibutylphthalate", *Hum. Ecol. Risk Assess*, (Nov 2001) Vol. 7, No. 6, 1663-1679
- [Walton et al \(2001\)](#) Kim Walton, Jean-Lou C.M. Dorne, & Andrew G. Renwick, "Default Factors for Interspecies Differences in the Major Routes of Xenobiotic Elimination", *Hum. Ecol. Risk Assess.*, Vol. 7, No. 1, 181-201
- [WHO \(2001\)](#) WHO/IPCS/01.4, "Guidance Document for the Use of Data in Development of Chemical-Specific Adjustment Factors (CSAFs) for Interspecies Differences and Human Variability in Dose/Concentration-Response Assessment", July 2001
- [Williams et al \(2000\)](#) Phillip L. Williams, Robert C. James, & Stephen M. Roberts, eds., "Principles of Toxicology, Environmental and Industrial Applications", 2<sup>nd</sup> ed. 2000, John Wiley & Sons

おわり

## 略語表

略語	原義	和訳あるいは簡単な説明
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Inc.	米国産業衛生専門家会議
ADI	Acceptable Daily Intake	許容1日摂取量
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion	吸収, 分配, 代謝, 排泄
AFs	Assessment Factors あるいは Adjustment Factors	アセスメント係数 (UFs と同じような意味) あるいは, 調整係数
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	米国 毒性物質・疾病局
BF	Bioavailability Factor	100 × 内部用量/外部用量 (Hrudey による)
BMC(D)Lx	Lower confidence limit on the Effective Concentration(Dose) to produce a x percent Response	x % 影響濃度(用量)の安全側信頼限界値
BMD	Benchmark Dose	ベンチマークドーズ 基準用量
BMR	Benchmark Response	ベンチマーク用量決定のための影響反応率 (x)
BW	Body Weight	体重
CAS	Chemical Abstracts Service	米国化学会の化学情報処理機関
CED	Critical Effect Dose	重要影響用量
CEFIC	Conseil European des Federations de l'Industrie Chimique	欧州化学工業協会
CES	Critical Effect Size	重要影響サイズ BMR と同じ意味
COC	Chemicals Of Concern	懸念ある化学物質
CONSEXPO	CONSUMER product EXPOSURE and uptake	消費者暴露推算モデル (RIVM)
CRM	Research Center for Chemical Risk Management	(独)産業技術総合管理センター・化学物質リスク管理研究センター
CSAFs	Chemical-Specific Assessment Factors	化学物質固有の評価係数
CSF	Cancer Slope Factor	発がんスロープファクター
CPSC	Consumer Product Safety Commission(US)	米国 消費者製品安全委員会
DB	Database	データベース
DEHP	Di-2 -ethylhexyl phthalate (CASRN : 117-81-7)	フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)
EC	European Community	ヨーロッパ共同体
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals	ヨーロッパ環境・健康毒性センター
EFs	Extrapolation Factors	外挿係数 UF <sub>s</sub> , AF <sub>s</sub> と同じ意味
EHC	Environmental Health Criteria	環境健康クライテリア IPCS の安全性評価叢書
EHE	Estimated Human Exposure	ヒトへの予測暴露量
EPA	Environmental Protection Agency(US)	米国環境保護庁
EU	European Union	欧州連合
EUSES	European Union System for the Evaluation of Substances	EU の化学物質リスク評価システム
FDA	Food and Drug Administration(US)	米国 食品医薬品庁
FEA	Federal Environmental Agency , Berlin	ドイツ 連邦環境省 在ベルリン
FQPA	Food Quality Protection Act	米国 食品品質保護法
GLP	Good Laboratory Practice	優良試験所基準
GSD	Geometric Standard Deviation	幾何平均標準偏差
HERA	Health and Environmental Risk Assessment	雑誌名
HLV	Human Limit Value	ヒト許容限界値
HQ	Hazard Quotient	ハザード比
IPCS	International Programme on Chemical Safety	国際化学物質安全性計画・WHO/ILO/UNEP 共同
IRIS	Integrated Risk Information System	統合リスク情報データベース (EPA)
JETOC	Japan Chemical Industry Ecology-Toxicology & Information Center	日本化学物質安全・情報センター
JRC	Joint Research Centre	共同研究センター(EC 在 ISPRA)
Kow	Octanol/Water Partition Coefficient	オクタノール/分配係数
LC(D)50	Lethal Concentration(Dose) for 50 %	半数致死濃度(量)
LC(D)Lo	Lowest Lethal Concentration(Dose)	最小致死濃度(量)

本文

略 語	原 義	和訳あるいは簡単な説明
LED x	Lower confidence limit on the Effective Dose to produce x percent response	x % 影響用量の安全側信頼限界値 BMLD x とも表現する
LLE	Loss of Life Expectancy	損失余命
LLN	Lewis-Lynch-Nikiforov	S.C.Lewis らの UF <sub>s</sub> 設定法 Lewis et al(1990)
LOAEL(C)	Lowest Observed Adverse Effect Level (Concentration)	最小有害影響量(濃度)
LOC	Level Of Concern	有害性が懸念される濃度レベル 米国 CENR 等
LOEC(L)	Lowest Observed Effect Level (Concentration)	最小影響量(濃度)
MF	Modifying Factor	修正係数・データベースの充実度などを評価
MOE	Margin Of Exposure	暴露余地
MOS	Margin Of Safety	安全余地
NAEL	No Adverse Effect Level	無有害影響量
NOEC(L)	No Observed Effect Concentration(Level)	無影響濃度(量)
NO(A)EL(C)	No Observed (Adverse) Effect Level(Concentration)	無(有害)影響量(濃度)
NRC	National Research Council	米国学術研究会議
PB-PK	Physiologically-Based Pharmacokinetics model	生理学的動態モデル
PK-PD	Pharmacokinetics-Pharmacodynamics	(薬物の)体内動態と反応性
POD	Point Of Departure	出発点(毒性の量依存性グラフで)
PT	Population Threshold	集団の閾値
QALYs	Quality Adjusted Life Years	質を補正した寿命 質調整生活年
QOL	Quality Of Life	生活の質
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship	(定量的)構造活性相関
RfC	Reference Concentration	参照濃度
RfD	Reference Dose	参照用量
RfV	Reference Value	参照値
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	オランダ国立公衆衛生・環境保護研究所
SCOEL	Scientific Committee on Occupational Exposure Limits	職業暴露限界に関する科学委員会(EU)
SD	Standard Deviation	標準偏差
SF	Slope Factor あるいは Safety Factor	発がんのスロープ係数(CSF), あるいは安全係数
SRA	The Society for Risk Analysis	米国リスク研究学会
TBP	Tributyl phosphate	リン酸トリブチル
TC(D)Lo	Toxic Concentration(Dose) Lowest	最小毒性濃度(量)
TD	Toxico-Dynamics	化学物質の生体反応性(感度)
TD50	Toxicity Dose 50	発がん率 50% 暴露量
TDI	Tolerable Daily Intake	耐容 1 日摂取量
TGD	Technical Guidance Document	EC の技術ガイド文書
TK	Toxico-Kinetics	化学物質の体内動態
TNO	Netherlands Organisation for Applied Scientific Research	オランダ 応用科学研究所
TTC	Threshold of Toxicological Concern	毒性懸念閾値
TTL	Threshold Toxicity Level	毒性閾値レベル
TWA	Time-Weighted Average	時間荷重平均値
UF <sub>s</sub>	Uncertainty Factors	不確実性係数
UR	Unit Risk	ユニットリスク
USES	Uniform System for the Evaluation of Substances	オランダの化学物質リスク評価システム
WHO	World Health Organization	世界保健機構

組織・機関名略称

略 称	正 式 名
産総研	独立行政法人 産業技術総合研究所
日化協	社団法人 日本化学工業協会

補足資料 A . 1

NOAEL に関する highest あるいは lowest の問題

問題の発端

トルエンの詳細リスク評価書所内版において、「エンドポイントとして最も高い NOAEL を採用する」といった表現があった。

従来、「健康リスク評価に用いる NOAEL は一番低い値をとる」という認識が強かったために驚いて執筆者に質問したところ、「NOAEL は、その定義からして、実験用量のうち有害影響が見られない最高用量のはずである。そうでないとゼロになってしまうという不合理が起こる」という返事であった。それも一理あるので、この分野ではどういう表現になっているのかを調べた。結果を以下に示す。

多くの文書に関連する表現があったが、気がついたすべてを網羅的に記すことは意味がないので代表的な文書からの表現を示す。

・ NOAEL の説明に Highest という表現がついたもの

1 . IRIS の Glossary での説明

**No-Observed-Adverse-Effect Level (NOAEL):** The **highest** exposure level at which there are no biologically significant increases in the frequency or severity of adverse effect between the exposed population and its appropriate control; some effects may be produced at this level, but they are not considered adverse or precursors of adverse effects.

参考：同じく IRIS Glossary で

**Critical Effect:** The first adverse effect, or its known precursor, that occurs to the most sensitive species as the dose rate of an agent increases.

注：「用量を増加していったはじめて」だと最低ということになる

2 . WHO(2001) p.14

NOAEL

or NOAEC is the **highest level of exposure** that causes no detectable adverse alteration or morphology, functional capacity, \*\*\*\*\*

3 . 衛生試(1997) p.45

NOEL/NOAEL は変化が求められない**最高投与量**

4 . Dourson et al(1983)

These factors are to be applied to the highest valid NOAEL or NOEL which does not have a valid LOAEL equal to or below it, \*\*\*\*\*

5. Gaylor et al(2000)

UFs を適用して RfD などを求める NOAEL として

NOAEL, generally that represents the **highest** dose tested where critical effects were not demonstrated, or LOAEL

critical effects が認められない領域で最高？

・ critical effect としては Lowest NOAEL を選ぶという表現に近いもの

- 1 . Rhomberg(1995?) p.77  
各機関のリスク評価をまとめた中で lowest NOAEL  
NOAEL は **highest** tested dose at which no ----  
Among all data sets, that producing the **lowest** NOAEL is chosen, and this NOAEL represents the highest daily administered dose level that was without apparent adverse effect in all available studies. This is divided ----
- 2 . ECETOC(2003) p.64  
p.60 Annex B  
非職業暴露で  
**Lowest (appropriate)** animal NOAEL に不確実性係数を適用する  
p.64  
USEPA : lowest NOAEL RfD  
p.27 Annex section 2. critical effect の議論で  
「必ずしも lowest NOAEL でなくともよい、ヒトに対してもっとも関係のあるもの relevant であるべき」という言い方
- 3 . ECETOC(1995) p.11  
最低の(適切な)動物 NOAEL ヒト TDI へ the **lowest (appropriate) animal NOAEL**
- 4 . 松尾(2005)  
NOEL に一番近い NOAEL を使う  
注) 結果として最低の NOAEL になる
- 5 . EC TGD Chapter 2 p.93 Human Health RA  
3.4 Dose-Response Assessment  
ある特定のテストで決められる NOAEL は単純には、その物質の試験で使われた dose の内で統計的に意味のある有害影響が見られなかった highest dose level **最高の**用量レベルである。つまり限定された試験から得られる操作に基づく値である。(例示のあと)だから、ある試験に対する NOAEL も LOAEL も実験の設計に、つまり用量レベルとその間隔の設定の選択に依存する。  
同じ影響につき検討したいいくつかの試験から異なる NOAELs が得られたときは、ふつうはリスクの判定には lowest relevant value **もっとも低くて適切な**値が使われるべきである。
- 6 . EPA(2000) AWQC 水質基準案導出において p.3-18 3.3.2  
identifying NOAEL for the most sensitive known toxicity endpoint, at is, the toxic effect that occurs at **the lowest dose**. This effect is called **the critical effect**.  
このあと NOAEL (LOAEL) / UF · MF RfD の解説あり

7 . Vermeire et al(1999) p.459

If within one category (same exposure duration, same test substance, and same species) more NOAELs were available, **the lowest NOAEL** has been used for the selection.

8 . Vermeire et al(2001) p.1668 DBP の健康リスクアセスメント事例で

According to the EU draft risk assessment report(EC 1999) the **lowest NOAEL** of DBP was observed,

The lowest dose level of 52 mg.kgbw-1.d-1 chosen as the NOAEL in the EU risk assessment.

9 . Jager et al(2001) p.1686 DBP の環境リスクアセスメント事例で

This factor is applied to the **lowest available** single-species LC50 or NOEC because it is assumed that protection of the “most-sensitive organism” protects the structure and functioning of the entire ecosystem.

10 . Speijers(1999)

The allocation of an ADI is in principle based on the most critical (many times the **lowest) no-observed (adverse)-effect level [NO(A)EL]** established in toxicological studies in experimental animals or in humans by applying a uncertainty factor for extrapolation from animals or humans to the general human population (and for the extrapolation from high to low intake levels).

On the basis of the most critical (quite often **the lowest) no-observed (adverse)-effect level [NO(A)EL]** established in toxicological studies with laboratory animals

注) RIVM は 7 ~ 10 の線である . つまり , critical effect として lowest NOAEL

11 . Renwick(1993) p.290

The pivotal study and critical effect ( ) will normally be selected as the study which provides **the lowest NOAEL**.

12 . Swartout et al(1998) Table 1

The **lowest NOAEL** observed in a set of toxicological studies

13 . Felter et al(2002)

皮膚刺激性の定量評価の中で p.258 右カラム

A conservative default NOAEL is used which represents the **low end** of that potency class.

100-1000  $\mu$ g/cm<sup>2</sup> 域のとき 100 を default NOAEL とする

14 . Gaylor(2000)

基準値設定における Haber's law の解説の中で

reference dose = **critical minimal NOAEL/UFs**

dose rate でなく total dose で影響の大きさが決まる場合は Haber の式が成立する。  
短期データ 長期へ外挿 逆もあり得る

#### ・ Renwick の別の表現

Renwick(1995) 影響の質のちがいで新しい UF を追加することの提案の中で  
p.255 左カラム 下から 1/3 あたり

The TDI used for risk assessment would then be the **lower** of either the teratogenicity NOAEL divided by its enhanced factor or the NOAEL for any critical effect at **lower** doses divided by its normal factor.

リスクアセスメントに使われる TDI は、催奇形性の NOAEL を補強因子で割った値か、より低用量にある他の critical effect の NOAEL を通常の因子で割った値のうち、より低い方の値となる。

注) **lower** が 2 回出てくることに注意。さらに **tumors** に関しても同じ表現  
右カラム a の項目

#### ・ まとめ

単一の実験の結果として得られる NOAEL はその実験における有害影響の見られない最高用量 highest dose であるが、

リスクアセスメントにおいて critical effect として選ばれるのは lowest に近いもの。

あるいは、

いくつかの NOAEL につきそれぞれ UF<sub>s</sub> を検討して TDI を算出し、そのうちの lowest のものを採用するという表現がいいのかも知れない。

いずれにしても、同じ研究者の中でも矛盾した表現も見られるものであり、ケースバイケースにデータを検討して相応しい critical effect を決めるということなのであろう。

以上



## 添付資料 A . 2

**BMD 法における BMR のレベル - 10%か , 5%か , 1%か**

BMD 法を使って NOAEL 相当の用量を算出する場合に , Response(Benchmark Response)をどのレベルに設定するかという問題がある .

**A . EPA(BMD)の記述**

Benchmark Dose(BMD) Methodology の C . BMR(Benchmark Response) Value の選択

## 1 . Quantal Data ( 症状の発生に関して yes/no を判定する )

a . 過剰リスク **10%** がデフォルト BMR

理由は , ふつうの発がん試験あるいは他の非がん試験で , 10%が検出感度の限界だから . 通常の検出感度より高い場合は , より低い BMR が使われてもよい . その際も ED10 と LED10 は比較のために出力すべきである .

・生殖・発生試験では試験が層構造をしていて感度が高いことが多い . その場合には BMR として **5%が典型的**

・同様に疫学試験は高い感度をもつこと多く , BMR **1 %が使われる** .

## 2 . 連続データ ( 体重減少などの連続量 )

a . エンドポイントに関して , 一般に生物学的に重要だと考えられる最小レベルの変化(例えば , 成人の体重変化で **10%** , あるいはある種の肝臓酵素の平均レベルが**倍増**など)があれば , その変化量を BMR と定義できる . (平均反応においてコントロールの平均からの差が 1 標準偏差分に等しい変化に相当する BMD(と BMDL)も比較のために表示すべき)

かつ

## b . 個々のデータが得られ , どのレベルが有害であるという判断が無理なくできる(例えば , コントロールの分布の 1/4 量に基いて)なら , データをそのカットオフ値で二分化(dichotomized)でき , BMR は上の quantal データと同様に設定できる . (平均反応においてコントロールの平均からの差が 1 標準偏差分に等しい変化に相当する BMD(と BMDL)も比較のために表示すべき)

## c . どのレベルの反応を adverse と見るべきかについてアイディアがなかったら , 平均反応においてコントロールの平均からの差が 1 標準偏差分に等しい変化を利用できる . ; コントロールの標準偏差は過去のコントロールのデータを含んで計算できるが , コントロールの平均はそのとき考えられ処置と矛盾しないデータから得なければならない(Crump1995.) . これは正規分布をもつ影響のコントロールに対し , 2 %タイル値以下 , あるいは 98%tile を超え , 約 10%の過剰リスクを与える .

この記述は難解である .

**B . ECETOC(2003)の記述**

Annex 3.1 Benchmark Dose の項で

もっとも多く使われる incidence level は 5%であり , 多くの NOAELs と相関関係があることが見出されている(Crump1984 の他 10 件の文献を引用) . 統計上の信頼限界下限値がもっとも多く使われるが , 連続データの場合は , 点推定値に推定の品質を示すための信頼限界をつけたものが

よりよい推定であろう。

### C. 国立衛生試(1997)の記述

国立医薬品食品衛生研究所(1997)p.45 には、文献の引用なしに以下の記述がある：

“ 経験的には発生毒性に関しては 5%の発現率での BMD が NOAEL に相当するとされているが、一般毒性に関しては 10%が適切であるとされている ”。

### D. Kodell et al(1999)

BMR は、1% NOAEL 相当。10%は LOAEL 相当という議論。

(引用文献 11 を見たがあまり明確には書いてない)

### E. Gaylor et al

(1999) ED10 を LOAEL として、議論を進めている

(2002) EPA は発がんガイドライン案で BMD10 を提案しているが、Baird et al(1996)と Slob et al(1998)は、BMD50 を使っている

### F. CRM 詳細リスク評価書 ブタジエン v. 1.1 での記述

リスク評価では一般に NOAEL がない場合、LOAEL から NOAEL への外挿にデフォルト値として 10 の不確実係数が用いられる。また、ほとんどの動物試験プロトコルでは NOAEL が BMDL10 あるいは BMDL05 とほぼ同じであるとされている (Faustman ら 1994 ; Haseman 1983)。2 年間吸入試験におけるマウスでの LOAEL をデフォルト値 10 の不確実係数で除して得られる 0.63 ppm は、表 -18 に示すように BMCL10( 1.60 ppm )よりも BMCL05( 0.76 ppm )に近い。このことから、表 -19 に示すヒトに等価な BMCL05 ( 0.30 mg/m<sup>3</sup> ) を暴露マージン ( MOE ) の算出に用いた。

### **結論**

実験における検出限界値で決められる値のようであるが、一般には

- ・ ED10 は LOAEL
  - ・ 一般毒性に対しては LED10 が、NOAEL 相当
  - ・ 生殖・発生毒性に対しては LED5 が NOAEL 相当
- という判断でよいのではなかろうか。

\*\*\*\*\*

### 参考資料

EPA 発がんガイドライン の記述 2003 年 2 月 draft final p.3-13

When tumor data are used, a POD is obtained from the modeled tumor incidences. Conventional cancer bioassays, with approximately 50 animals per group, generally can support modeling down to an increased incidence of 1–10%; epidemiologic studies, with larger sample sizes, below 1%. Various models commonly used for carcinogens yield similar estimates of the POD at response levels as low as 1% (Krewski and Van Ryzin, 1981; Gaylor et al., 1994). Consequently, response levels below 10% can often be used as the POD. As a

modeling convention, the lower bound on the doses associated with standard response levels of 1, 5, and 10% can be analyzed, presented, and considered. For making comparisons at doses within the observed range, the **ED10 and LED10 are also reported as a common POD that can be used**, with appropriate adjustments, in hazard rankings that compare different agents or health effects (U.S. EPA, 2002c).

以上

## 添付資料 A . 3

## 動物からヒトへの外挿における体重補正 - scaling

## 問題：

種間外挿の scaling factor  $BW^n$  の  $n$  は 1 ,  $2/3$  ,  $3/4$  か？ という問題である .

## 経緯：

医薬開発の動物実験において使用される各種 species の等価用量を比較することは古くから行われてきた .あるいは ,動物種の生理学的な代謝活動量の定量的相対比較といった問題(Gillooly et al(2001))である .これは allometric scaling と呼ばれ(理化学辞典では Allometry は相対成長と訳されている) ,古くからいろいろな観点で研究されてきた .それだけを取り上げた単行本もある (Schmidt-Nielsen(1984) , 翻訳は下澤ら訳(1995)) .

毒性学の分野では ,動物実験での投与量が伝統的に 1日の体重あたりの投与量 mg/kg/day で表現されてきた .動物実験で得られる NOAEL 値などをヒトの健康影響評価に使うために ,動物投与量と(同じ程度の影響を与えるという意味で) 等価なヒト暴露量を算出するにあたって ,体重 BW(Body Weight)あたりで等価とするか ,体表面積あたりで等価とするかという議論がなされてきた .

その経緯は ,EPA(1992) ,あるいは Rodricks et al(2001)に述べられている .

それらの総説 ,およびその後の資料によれば ,次のようにまとめられよう .

- 1 . EPA は 1980 年代には ,発がん影響評価において  $2/3$  乗による補正をした .
- 2 . 米国の FDA と CSPC は BW 1 乗により変換してきた .
- 3 . 1980 年代の終わりに Travis et al(1988)が  $3/4$  乗を提案した .
- 4 . 1992 年に EPA は発がん性評価に関して FDA ・ CSPC と協議し ,  $3/4$  乗を採用することに決めた . しかし ,過去に行われた評価を遡って訂正することはしない .(注 : 不思議なことにこの文書(Federal Register)では ,非がん影響評価に関しては ,一言も言及されていない)
- 5 . 近年 EPA はいわゆる Reference 量(RfD あるいは RfC)を設定する体系の見直しを検討しているが ,2002 年にまとめた案(EPA(2002))の中で非がん影響評価にも  $3/4$  乗による補正を使用することを提案している . 種間差の補正は ,TK(Toxicokinetics)部分を ,体重の  $3/4$  乗で補正し ,TD(Toxicodynamics)部分の不確実性係数のデフォルト値を 3 とするというものである .
- 6 . 欧州でも ,オランダの Feron et al(1990) , Vermeire et al(1999) ,ドイツの Kalberlah et al(1998) , ECETOC(2003)などで  $3/4$  乗による補正が支持されている .

## 結論：

Rhomberg et al(1998)のように ,LD50 値の補正は , $BW^1$  乗がよいといった細かい議論は依然としてあるが ,大勢としては  $3/4$  乗を使って補正するのがよいであろう . 具体的には次ページに示すように ,NOAEL などの mg/kg/day で表現された動物実験データを ,動物の体重に応じて得られる数字(D 列の値)で投与量を割って mg/kg/day を算出すればよい .

算出の過程：

体重の n 乗で規格化するとは、どういうことか

- ・ 毒性値を表現するには、動物(体重 ABW)の実験用量 A もヒト(体重 HBW)暴露量 H も体重あたりの量 mg/kg/day で表現されるのが基本である。
- ・ 実験用量 A に体重 ABW をかけると 1 日の全投与量  $A \times ABW$  mg/day  
ヒトも 1 日の全投与量は  $H \times HBW$
- ・ 体重の n 乗  $BW^n$  で規格化するとは、これらの 1 日全投与量を規格化因子  $BW^n$  で割ったものが等しい とすることである。

$$A \times ABW / ABW^n = H \times HBW / HBW^n$$

$$\text{よって } H = A \times ABW^{1-n} / HBW^{1-n} = A \times (ABW/HBW)^{1-n} = A / (ABW/HBW)^{n-1}$$

ECETOC(2003)のデータを使って具体的に示す。

n = 3/4 のとき、ヒトの体重 HBW は 65kg とする。

動物種	体重 ABW kg	M $(ABW/65.0)^{1-n}$	D $(ABW/HBW)^{n-1}$	D ECETOC(2003) の Table 8 の値
マウス	0.025	0.140	7.14	7.1
マウス	0.050	0.167	6.00	6.0
ラット	0.200	0.236	4.24	4.3
ラット	0.250	0.249	4.01	4.0
ラット	0.300	0.260	3.83	3.8
モルモット*	0.500	0.296	3.37	3.4
イヌ	10	0.626	1.60	1.6
イヌ	15	0.693	1.44	1.4

\*：原文は Guinea-pig

したがって、動物実験データ mg/kg/day を体重の 3/4 乗補正でヒト用量に変換するには、M 列の値をかけるか、D 列の値(ラットで 4.0 など)で割るか、すればよい。

以上

添付資料 A . 4

## 8 モデルの比較

数学モデルと定量化法

Edler L; Poirier K; Dourson M; Kleiner J (Reprint); Mileson B; Nordmann H; Renwick A; Slob W; Walton K; Wurtzen G [Dourson , Renwick , Slob の共演](#)

(ドイツがん研 TERA ILSI TSG 味の素スイス サザンプトン大 RIVM デンマークコココーラ ILSI ヨーロッパの主催)

Food Chem. Toxicol., (Feb-Mar 2002) Vol. 40, No. 2-3, 283-326. Reference Count: 109

食品 JECFA FDA EPA

ひとつの方法でなく 複数の方法で解析 数学・統計モデル 今後どうか

主として EU で使用されている以下の 8 つのモデルにつき議論する

- ・ 構造 - 活性相関 SAR と TTC 毒性懸念の閾値
- ・ 閾値法
- ・ カテゴリー回帰
- ・ CSAF 物質固有補正係数
- ・ 非閾値法
- ・ BMD
- ・ 確率的リスクアセスメント
- ・ 生理学に基づくモデル化

内容の概要

1 . はじめに

1.1 EU で使われている方法

欧州での状況を WG の活動としてまとめる

1.2 この文書の概要 outline 以下(2 ~ 9)の 8 つのモデルにつき ~ の 9 つの観点から見る

2 . 構造 - 活性相関 SAR と TTC(毒性懸念の閾値) TTC : Threshold of Toxicological Concern

2.1 モデルと方法

2.2 部分人口 subpopulations

2.3 データの要求

2.4 長所と 限界・短所

2.5 応用性と ソフトの複雑さ

2.6 規制当局の受け入れやすさ

2.7 ギャップと研究ニーズ

3 . 閾値法 以下 3 から 9 までにつき上の から までの評価を繰返す

4 . カテゴリー回帰(Categorical Regression)

5 . CSAF 物質固有補正係数(Chemical-Specific Assessment Factors)

6 . 非閾値法

7 . BMD ベンチマークドーズ法

8 . 確率的リスクアセスメント

9 . 生理学に基づくモデル化

10 . 各モデルの一般的評価と比較

11 . データ不足部分と研究のニーズ

12. 結論/まとめ

文献

注)・別に3ページの表にまとめた

コメント

・定量的リスク評価の全体的方法論のレビューとして、全体に関して別途、突っ込んだ議論の必要があろう。

・このうち、

3. 閾値法

6. 非閾値法

は、具体的内容の再確認は重要かも知れないが、改めて特に検討することはないだろう。

5. CSAF 物質固有補正係数(Chemical-Specific Assessment Factors)

7. BMD ベンチマークドーズ法

8. 確率的リスクアセスメント

9. 生理学に基づくモデル化(PB-PK)

は、今後具体的な活用を積極的に進める必要があろう。

2. 構造 - 活性相関 SAR と TTC(毒性懸念の閾値)

は、関連分野の動向をよく把握しておく必要があろう。

4. カテゴリー回帰(Categorical Regression)

は、とりあえず内容の把握にとめておけばよさそうである。

**一覧表に関する補足説明：**

SCF：Scientific Committee on Food (EU)

TTC：Threshold of Toxicological Concern

FDA 1993 食餌中 0.5ppb より低い暴露は問題ない

非農薬の動物毒性レベルの 1/2000 以下

農薬の毒性レベルの 1/200 以下

477 発がん物質につき 1/10<sup>6</sup> 以下

JECFA 1996 Cramer 決定ツリー(1978) で香料物質の構造による分類 3クラス

各クラスの NOAEL5%値/100 1800, 540, 90 μg/人/day 60kg 仮定

NOAEL 3.0 0.91 0.15 mg/kg/day

/100 30 9.1 1.5 μg/kg/day

\*60 1800 540 90 μg/kg/day

TI Mathematical modelling and quantitative methods

AU Edler L; Poirier K; Dourson M; Kleiner J (Reprint); Mileson B; Nordmann H; Renwick A; Slob W; Walton K; Wurtzen G

SO Food Chem. Toxicol., (Feb-Mar 2002) Vol. 40, No. 2-3, 283-326. Reference Count: 109

AB The present review reports on the mathematical methods and statistical techniques presently available for hazard characterisation. The state of the art of mathematical modelling and quantitative methods used currently for regulatory decision-making in Europe and additional potential methods for risk assessment of chemicals in food and diet are described. Existing practices of JECFA, FDA, EPA, etc., are examined for their similarities and differences. A framework is established for the development of new and improved quantitative methodologies. Areas for refinement, improvement and increase of efficiency of each method are identified in a gap analysis. Based on this critical evaluation, needs for future research are defined. It is concluded from our work that mathematical modelling of the dose response relationship would improve the risk assessment process. An adequate characterisation of the dose response relationship by mathematical modelling clearly requires the use of a sufficient number of dose groups to achieve a range of different response levels. This need not necessarily lead to an increase in the total number of animals in the study if an appropriate design is used.

Chemical-specific data relating to the mode or mechanism of action and/or the toxicokinetics of the chemical should be used for dose response characterisation whenever possible. It is concluded that a single method of hazard characterisation would not be suitable for all kinds of risk assessments, and that a range of different approaches is necessary so that the method used is the most appropriate for the data available and for the risk characterisation issue. Future refinements to dose-response characterisation should incorporate more clearly the extent of uncertainty and variability in the resulting output.



モデル Model	主な特性 Main characteristics	部分集団 Subpopulations	必要なデータ Data requirements	長所 Strengths	限界と短所 Limitation and weakness	応用性 Applicability	計算複雑性・ソフト Computational complexity and software	受入れやすさ Acceptability	不足分と必要研究 Gaps and research needs
SAR と TTC 構造活性相関 と 毒性懸念閾値	・適切な毒性データがなく、極めて低いヒト曝露で適用 ・発がん物質を含み、他の物質の毒性値から閾値を導出	・特には考慮されない	・化学構造、摂取量推定値	・不必要な動物実験を避ける	・化学構造が毒性を決めるという仮定 ・集団に対する現在の曝露推定に依存する	・極めて低い曝露に対してのみ	・SAR ソフトとデータベースの使用を除けば、ソフトは不可欠ではない	・FDA は 0.5ppb を閾値として受入れた ・JECFA は匂い物質にこの手法を使用 ・遺伝性の発がん物質に対して 1.5gTTC は JECFA も SCF も受入れない	・化学物質構造と各種タイプの毒性の閾値のデータベースの拡大 ・Cramer 決定樹の有効性の最新化
閾値 Threshold	・(生物的)閾値の存在を仮定し、それ以下では「重要な生物的影響がない」 ・(生物的)閾値の代わりに NOAEL を使用 ・種間/種内外挿に def/CSAF/確率的 UF を使用	・ヒト間の差には UF=10 しかし部分集団は特に考慮されない	・NOAEL 決定には少なくともひとつの用量で + の応答と、同じエンドポイントについての統計的/生物学的に回答なしの用量ひとつが必要	・使用が簡単で分かりやすい	・閾値の存在を仮定 ・NOAEL は試験の感度以下の生物学的に意味のある影響を除外せず ・NOAEL 値は群の数・有害影響測定感度・用量設定幅等の条件に依存 ・用量-反応情報をフルに活用せず ・def UFs 使用	・現在の研究では広く使用	・標準的な統計ソフトで十分	・全機関が NOAEL と、UF あるいは MOS/MOE の使用を受容れる	・異なる種と、代謝過程と作用機構に関する異なるカテゴリに対する適切な UF の開発と検証 ・ヒト vs 動物、ヒトの部分集団に関する過去のデータの解析で defUF の有効性を確認
CSAF 物質固有 評価係数	・defUFs の代わりに物質固有情報を許す ・(種間)平均値の比較、(種内)平均と %tile との差	・高感受性部分集団の修正係数は物質と集団固有のデータにより、一般公衆と高感受性集団の %tile 差から決定可能	・PBTK モデルと結合した in vivo TK データ・in vitro の排泄の測定、 ・等曝露用量/濃度による in vivo/in vitro TD データ	・物質固有のデータの組み込みで不確実性を減少できる	・10 倍因子の分割の有効性に依存 ・データ集中法	・特定の物質に関する適切なデータの入手可能性に依存するため限られる	・標準的な統計ソフトで十分 ・人口分布解析法が必要	・IPCS は本手法を使用 ・ガイドラインは開発済 ・Health Canada も使用 ・SCF は 10 倍因子の分割を使用 (cyclamate, dioxins)	・10 倍因子の def 種間・種内 UF の分割に関する TD データの入手可能性
非閾値 Non-threshold	・ヒト曝露レベルでのリスクを推定 ・約 5 桁にわたる低濃度域への外挿 ・よく使われる手法 * LMS : 10 <sup>-6</sup> まで * POD から線形 : ED10, ED25 など:	・特には考慮されない	・POD からの直線外挿では 1 この観測影響値があればフィッティング可能 ・LMS モデルでは、異なる反応レベルを示す少なくとも 3 つの用量グループとコントロールが必要	・直線外挿は使用が簡単	・直線外挿は高度に安全側だと考えられている ・LMS は低用量でのモデルとしては検証できず外挿はモデルに依存 ・低用量と高用量間の反応性と復元性の異なるバランスが組込れず	・線形外挿は必要データに限られるため広く使用可能 ・LMS モデルは線形外挿の他のモデルより使用可能性は小さい	・線形外挿には特別なソフトウェアは不要 ・LMS モデル用には ToxRisk を含む数種の源で入手可能 ・SAS, SPSS, Splus 等のシステムでプログラム化が可能	・線形外挿は EU 諸国のかなりで受入れられる ・LMS は EU で広くは受入れられず ・LMS は EPA で受入れ	・低用量での用量-反応曲線の形の知識 ・外挿に関する生物学的基礎のよりよい理解 : バイオマーカー・腫瘍前駆体・遺伝子改変生物の使用、標的用量推定の TK 取入れ ・動物数と用量設定数の最適設計

モデル Model	主な特性 Main characteristics	部分集団 Subpopulations	必要なデータ Data requirements	長所 Strengths	限界と短所 Limitation and weakness	応用性 Applicability	計算複雑性・ソフト Computational complexity and software	受入れやすさ Acceptability	不足分と必要研究 Gaps and research needs
BMD ベンチマーク 用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>全用量反応データを使い5%, 10%反対応の用量を推定</li> <li>経験的モデルに合わせる</li> <li>種間・種内外挿には def/CSAF/確率的 UF を使用できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト集団内での差に UF=10 としているが, 部分集団が具体的に考察されたわけではない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>用量-反応データ(異なる反応レベルを示す少なくとも3つの用量グループとコントロール)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>用量-反応データをフルに使用</li> <li>点推定値に信頼限界を許す</li> <li>最適実験計画で動物数減少(群あたり少数で可)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害影響に対する BMR(例: 5/10%)のレベル定義の合意が難しい</li> <li>用量群が少ない研究には適用できない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>現在の研究では, 閾値法に比べ使用は狭い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特別のソフトウェア, 例: ToxRisk/EPA/PROAST(RIVM)</li> <li>SAS, SPSS, Splus 等のシステムでプログラム化が可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EU では広く受け入れられていない</li> <li>EPA と Health Canada での受け入れが増加中</li> <li>WHO も受け入れ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BMR レベルについて合意するために有害性のサイズ効果の理解</li> <li>より精細な BMD 比の推定に異なる集団を組合せて解析</li> <li>動物数の最適設計</li> <li>結合研究</li> </ul>
確率的 RA Probabilistic RA	<ul style="list-style-type: none"> <li>ADI/TDI/RfD と関連ある不確実性を提供</li> <li>平均/敏感ヒトに対する真の NAEL の概念を使う</li> <li>UFs に対し一点値に代え確率的外挿係数(EFs)</li> <li>(非がん)実際の暴露での影響サイズの推定に応用可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>物質と人口に固有のデータに基づき, 部分集団に対する特有の分布が使用できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NOAELs や BMDs に適用される EFs にデフォルト分布を使えばデータの必要なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RA 過程の定量的手法の全観点に関連する不確実性が考慮される</li> <li>物質固有の適切な情報が不確実性減少のため導入できる</li> <li>実際の暴露レベルでの影響推定値を提供</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>多くの場合, def の分布の使用が要求される</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>現在の研究では, 簡単な決定論的手法に比べ使用は狭い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>def 分布を使うのならソフトは不要. でなければ, モンテカルロ法が可能なソフトウェア (CrystalBall, @Risk) が必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EU では現在受け入れられず</li> <li>RIVM(オランダ)は確率的 RA に関するファクトシートを発行した</li> <li>暴露評価に関する確率的アプローチは受け入れられている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒト vs 動物, ヒトの部分集団に関する過去のデータの解析で def 不確実性分布の最新化</li> <li>文献のデータギャップを埋める</li> <li>特定の実験</li> <li>伝統的な UF 法と平行した確率的 RA の適用</li> </ul>
カテゴリ回帰 Categorical regression	<ul style="list-style-type: none"> <li>in vivo の全使用可能データをひとつの解析で結合する</li> <li>多数の試験で観察の反応を重篤度カテゴリにクラス分け</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特に考慮されない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>同じ物質に関する(異なるタイプの)多数の用量-反応データ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>すべての研究を考慮に入れる, 最も高感度のものだけではない</li> <li>特定の用量(例: ADI 以上)における重篤影響カテゴリの予測可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>カテゴリ分けに毒性学的判断が必要</li> <li>当てはめ回帰モデル(異なるエンドポイント, 多様な観察者等)の解釈が困難</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特別の方法論が必要</li> <li>なため限られている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特別のソフト(例えば, EPA で開発中)が必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EU では受け入れられていない</li> <li>いくつかのケーススタディ(例: EPA による)で他の手法と組合せて使用された</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用のガイドラインと使われるモデルの検証</li> <li>重篤度カテゴリの割当てのクライテリア</li> <li>研究組合せ(例: 小規模研究と大規模研究の重み付け)のクライテリア</li> </ul>
PBPK Physiologically based Pharmacokinetic	<ul style="list-style-type: none"> <li>個別の生理学的/生化学的情報を使い動物の標的臓器の暴露プロファイルを推定する. 活性形は親分子でも代謝物でもよい</li> <li>動物からヒトへ, 異なるシナリオ間での外挿を許す</li> <li>手法の適用は評価対象の特定の物質</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>部分集団に対して速度論パラメータ TK の調整は可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>文献と追加された適切に設計された実験から集めた広範な生理学的データ</li> <li>モデルの検証のための体内濃度の測定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>活性物質量の標的場所における時間変化のモデル化が可能</li> <li>異なる条件: 種/暴露(例: 経路間外挿)/生涯条件で可能</li> <li>ヒト暴露データなしでも動物 ヒトへ外挿可</li> <li>標的臓器での用量-反応関係を低用量外挿に使用可能</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>データ集合法 Data-intensive</li> <li>反応性 TD は評価できない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定の物質に関する適切なデータの入手可能性に依存するので限られている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>時々複雑な微分方程式を解く数値解法が必要とされる</li> <li>PB-PK モデリングソフトウェア(例: Pharsight 社の ACSL)と中程度のプログラミングが必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>OSHA はいくつかの物質について PBPK を使用し信頼している</li> <li>EPA で受け入れ</li> <li>食品汚染物に関して JECFA が受け入れ</li> <li>EU 諸国では, 特にリスクアセスメント用というわけでもない他の目的に, ある程度使われている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TK モデルを拡張して完全な TK/TD モデルに</li> <li>生理学的パラメータ個人差の基本情報が欠如</li> <li>in vitro 情報を in vivo 情報へ翻訳する知識</li> <li>薬物研究の結果を使用したヒトの生理学的パラメータの検証</li> </ul>



## 補足資料 B UFs 不確実性係数 の一覧表

主要なレビューなどでまとめられた UFs の一覧表である  
あくまでも概要を把握するためのものであり、詳細は原資料を参照されたい

ECETOC(1995)	LLN , Renwick , USEPA
Dourson et al(1996)	Health Canada , IPCS , RIVM , USATSDR , USEPA
Vermeire et al(1999)	JECFA/JMPR , Health Canada , USEPA RfD , Calabrese & Gilbert , Renwick IPCS , LLN , TNO , MOS , ECETOC
Haber et al (2002)	特に金属と採鉱 mining における作業者許容濃度関連 TNO , Naumann , Zielhuis & van der Kreek , US EPA RfC
Kalaberlah et al (2003)	WHO , USEPA , US ATSDR , ECETOC , FEA

ECETOC(1995)がまとめた UF 一覧表

		LLN		Renwick		EPA	
		範囲	DEF	範囲	DEF	範囲	DEF
種間	Kinetic	(S) > 0	1	> 0 - 4	4		10
	Dynamic	(R)0.3 - 3		> 0 - 2.5	2.5		
種内	Kinetic	(H) 1-5	1	> 0 - 4	3.2		10
	Dynamic			> 0 - 2.5	3.2		
ヒト関連性		(Q1)	3				
		0.1- 1					
試験継続時間		(Q2)	1				10
		1- 5					
LOAEL-NOAEL		(Q3)	3				10
		1- 5					
データベースの 適切さ			3	1 - 10		> 1 - 10	10
不確実性		(U)	1				1-10
		1- 10					
重篤度		(C)		1 - 10		1-10	
severity		(1-10)					
文献		Lewis et al (1990)		Renwick (1991,1993)		Dourson et al (1983)など	

DEF : デフォルト値

Dourson et al(1996)がまとめた UF 一覧表

不確実性係数 UFs <sup>b)</sup>	ガイドライン <sup>c)</sup>	機 関				
		Health Canada	IPCS	RIVM	US ATSDR	US EPA
個人間 (種内)	平均的ヒトへの長期暴露結果 . TK と TD	1-10	10 (3.16 × 3.16)	10	10	10
実験動物 ヒト	ヒトデータがないとき . TK と TD	1-10	10 (2.5 × 4.0)	10	10	10
亜慢性 慢性	慢性期間に満たない実験データ			10	- <sup>d)</sup>	10
LOAEL NOAEL	LOAEL を活用したいとき			10	10	10
不完全 データベース	ひとつの試験ですべてを知ること は不可	1-100	1-100	-	-	10
修正係数 M F	科学的不確かさ . 他の要因(例 : 動物数)	1-10	1-10	-	-	0 < to 10
情報源		Meek et al (1994)	IPCS (1994)	Rademaker et al (1994)	Pohl et al (1995)	Dourson Jarabek (1994)

b) 信頼度が最小のデータベースで使われる最大 UF は一般的に 10,000 まで .

c) どの値を用いる場合も専門家の判断が必要である . この表の数字は , 各機関がよく使う名目上の(nominal)値にすぎない

d) ATSDR は特定の暴露期間に対する MRLs を設定する . その際期間の外挿は行わない . 亜急性から慢性への外挿はしない .

Vermeire et al (1999)がまとめた UF 一覧表

AFs	ADI JECFA/JMPR	HC	EPA RfD	Calabrese & Gilbert	Renwick IPCS	LLN	TNO	MOS	ECETOC
種内	10	10	1-10	4-10	+	+	10	- <sup>C)</sup>	10
非職業-TK					0-2.5 <sup>E)</sup>	1-10 <sup>F)</sup>			
-TD					0-4.0 <sup>E)</sup>				
職業	-	-	-	-	-	+	3		2
種間	10	-	1-10	10	+	+	+	ND	+
-TK					0-2.5 <sup>E)</sup>	1-10 <sup>F)</sup>			
-TD					0-4.0 <sup>E)</sup>				
経口							A <sup>G)</sup> ×3		4
吸入							3	-	1
暴露期間	10 <sup>H)</sup>	10	1-10	10	-		+	ND	+
亜急性/亜慢性							1-10 <sup>F)</sup>		3
亜慢性/慢性						1-10 <sup>F)</sup>	1-10 <sup>F)</sup>		2-3
その他							1		
L→NOAEL			1-10	L)	-	2-10 <sup>F)</sup>	ND	ND	2-3
経路間				L)	-	-	ND	ND	ND
重大影響タイプ				L)	-	-	1	ND	-
用量-応答曲線				L)	-	-	1	ND	-
DBの適正さ			1-10	L)	1-10	+	1	ND	1:high 1-2:medium ND:low
非科学的因子				L)	-	1-10 <sup>F)</sup>	-	ND	+
修正係数 MFs			> 0-10 <sup>K)</sup>	L)	1-10	+	+	-	+
因子選択動機			—	L)	+/-	+/-	+/-	?	+/-
全体で	multi	other <sup>M)</sup>	multi	L)	multi	multi	multi	-	multi

Vermeire et al(1999)の表の注釈

+ : 説明可能

- : 説明せず

E) : IPCS は、これらの値はともに 3.16 を推奨      F) : デフォルト値

G) : 計算補正值 代謝サイズのちがい (マウス:7, ラット:4, ウサギ:2.4, イヌ:1.4)

H) : FDA は ADI 設定のために暴露期間に関する追加の係数を推奨

I) : 体重あるいは要求カロリー値でスケーリング

K) : 例外的な不確実性をカバーする不特定の係数, あるいは標準的な係数ではカバーされない用量の補正

L) : Calbrese & Gilbert は、HLV を導出する全過程を述べているわけではない

M) : 本文の section .B.2 を見よ

mult : 全体のアセスメント係数を決めるために異なる係数を掛け合わせる

ND : デフォルト値なし . 個別に対応(専門家の判断, 科学的情報)



Haber et al (2002)がまとめた UF 一覧表  
 金属と鉱業(metals and mining)に関連して OEL(Occupational Exposure Limits)導出のため

不確実性の領域	デフォルト不確実性係数値			
	TNO	Naumann	Zielhuis & van der Kreek	US EPA <sup>a</sup> RfC
	1996	1997	1979	2001
種間	3	1 <sup>b</sup>	1-10	3 <sup>c</sup>
種内	3	10	1-3	10
暴露継続期間 <sup>d</sup>	1-10	3	5-10	10
LOAEL NOAEL	- <sup>e</sup>	3	2-4	10
重要影響のタイプ <sup>f</sup>	1	-	-	-
用量 - 反応曲線 <sup>g</sup>	1	-	-	-
データベース	1	1	-	10
最大値	100	100	1200	3000 <sup>h</sup>

a : RfC 値は**職業リスクと非職業リスクの比較**のため入れた。このデフォルト値は利用できるデータによって修正される

b : デフォルト値 1 は、適切なアロメトリー補正が行われた場合である

c : 適切な用量補正がなされたという仮定で

d : 亜急性から亜慢性へ、あるいは、亜慢性から慢性への外挿に対応

e : - は、この領域の不確実性に関してはデフォルト値が特定されていないことを示す

f : この係数は観察される影響の生物的重要性を説明する

g : 用量 - 反応曲線の傾きが大きいほど、この係数は小さくできる

h : 4 つの領域で係数がフルに存在する場合、それらのカバーの重複を考えて最大値は 3000 とする。

5 つの領域でフルに存在する場合は RfC 値は算出されない

Kalaberlah et al (2003)がまとめた UF 一覧表

Deterministic risk assessment に使用

組 織	外 挿 係 数						修 正 / 追 加 係 数	最 大 全 体 AF	文 献	
	LOAEL NOAEL	期 間	種 内 変 動		種 間 変 動					経 路 間
WHO (ADI, TI, TDI, PTWI)	用量・反応デ ータで、 BMD でもよ い	追加係数の 一部	4.0	2.5	3.2	3.2	可能だが、 固定せず	100	10,000 を 超えない	WHO 1994 1999
EPA (RfD)	~ 10 (10 まで)	~ 10	~ 10		~ 10	可能	ふつう 1, 10 まで可	言及なし		EPA 2002
ATSDR (MRL)	~ 10	各期間ごと に推算	~ 10		~ 10	言及なし	言及なし	1000		Pohl et al 1995
ECETOC (PNAEL)	3 (4 の場合も)	3(亜急性 亜慢性) 2-3(亜慢性 慢性)	4(経口, ラット) 1(吸入)		3(一般公衆)	個別に 計算可能	信頼度記 述すべし	言及なし		ECETOC 1995
FEA (TRD)	~ 10	~ 10	~ 10		~ 10	個別に 評価	言及なし	3000		Eikman et al 2001 etc

~ 10 : 10 まで up to 10 の意味

FEA : Federal Environmental Agency ドイツ連邦環境省, ベルリン

PTWI : Provisional Tolerable Weekly Intake

TRD : Tolerable Absorbed Dose

PNAEL : Predicted No Adverse Effect Level

TI : Tolerable Intake

以上

補足資料 B UFs 一覧表

## 補足資料 C

### 不確実性係数検討の事例集

動物データをヒトの評価に外挿する具体的事例をまとめた。  
細かい議論は、それぞれの文献を参照されたい。

- . Dourson et al(1996)より DEHP の RfD 導出  
通常デフォルト UFs の掛け算で全体の UF とする
- . 物質固有データの利用 IPCS(2001)のケーススタディ  
種間差と種内差をそれぞれ TK と TD に分け、毒性実験データから求める  
AF の分布に物質固有データの利用が記載されている
- . デフォルトの分布データの利用
  - 1 Baird et al(1996) NOAEL は 1 点、EF に分布、アセトンの例
  - 2 Slob et al(1998) 枠組み NOAEL の代わりに BMD で CED に分布考慮
  - 3 Vermeire et al(1999) 2 の具体例 DBP について

#### デフォルトと固有データ vs 1 データと分布データの組合せ

	デフォルト	物質固有
1 データ	. Dourson et al × 10	. IPCS CSAFs Renwick から発展
分布データ	. Baird et al : NOAEL Slob et al : BMD の CED Vermeire et al : NOAEL も CED として分布解析	

EF : Extrapolation Factors

・ 古典的な UF の設定 Dourson et al(1996)より DEHP の RfD 導出

- ・ DEHP の RfD は  $2 \times 10^{-2}$  である(1996)
- ・ critical effect はメス Guinea pig ギニアピッグの 1 年間食餌研究結果の相対肝臓重量増加に統計的有意差があったこと(1953 年の実験)
- ・ NOAEL は明確でなかった . LOAEL を 19mg/kg/day と判断した(EPA)
- ・ 19 と 64mg/kg/day で他の症状は認められなかった
- ・ EPA のデータベース(1996)には , rat 2 年間食餌研究と mouse 2 年間生殖機能試験がある
- ・ ラットの NOAEL は 60mg/kg/day , LOAEL は 195mg/kg/day  
根拠は成長遅延 retarded growth と 腎臓・肝臓の重量増加
- ・ guinea pig の結果から , これは rat より高感度
- ・ 生殖・発生毒性も認められるが , guinea pig 試験の LOAEL 値より 1 桁高い濃度である
- ・ EPA(1996)の全体 UF は 1000  
内訳 : 種間の 10 種内の 10 LOAEL NOAEL の 3 を含む
- ・ guinea pig の肝臓重量増加は唯一の影響  
3 倍増の用量でも他になし よって最小 LOAEL と判断した 10 の UF でなくてよい
- ・ 慢性未満から慢性への 3 倍の UF を追加 . 1 年間暴露は亜慢性より長い , 生涯の暴露は反映していない . 慢性への外挿に 10 倍以下の UF が適切と EPA が判断した .
- ・ DEHP のデータベースは完全なので , この点では UF=1 とする
- ・ MF も 1 と考える UF= $10 \times 10 \times 3 \times 3$  1000

注) 現在も変わらず Carpenter et al(1953)の古いデータを使っている

## ・ 物質固有データの利用 IPCS(2000)の例

IPCS(2001) CSAFs ガイドラインのケーススタディ 付録 1 p.41 ~  
以下の事例はフィクションであるが実際的なもの。架空の物質についてのデータである。  
それぞれを算出して最後に、合成因子 CF を計算する。  
Assessment Factor の分布の算出に、物質固有データの利用も記載されている。

### **A : AK<sub>AF</sub> と HK<sub>AF</sub> の開発**

#### 緒言

- ・ 物質 A は低分子量，分岐型，1 級脂肪族アミン。水や多くの有機溶媒によく溶け pKa は 10.2。したがって生理 pH で溶けている。
- ・ 暴露の可能性
- ・ データベース
- ・ 毒性概況

#### TK の種間差

吸収と排泄の状況 <sup>14</sup>C によるデータ

オスのラットとヒトの経口投与後，尿中代謝物に明確な種差あり

Table A-1 データ

経口投与後の血漿 TK データあり Table A-2

ラットについての TK データ C<sub>max</sub> T<sub>max</sub> AUC 半減期 CLml/min/kg

健康成人男性ヒトボランティアについての血漿・肝臓 TK データ Table A-3

#### TK のヒト間変動

ヒト TK データは上述

#### TD に関する種間差とヒト個人差

物質 A のヒト睾丸あるいは生殖能に対する影響データなし in vitro も in vivo も  
最大経口投与 1.0mg/kg で有害影響なし

### **CSAF の開発 AK<sub>AF</sub>**

#### 活性化学種の同定

データから親分子が活性種

#### 関連 TK パラメータの選択

C<sub>max</sub> や AUC のどちらというデータがないので，より安全側の AUC を使う

PBPK モデルなしでも testes : plasma 比で標的臓器 AUC がわかる

#### 動物実験データ

- 1)経路の関連性：経口から
- 2)用量の関連性：NOAEL 相当量で
- 3)サンプル数の正当性：各時点で 5 匹。計算された AUC と CL は平均に基づき中心化傾向の推定によい

#### ヒトの実験データ

- 1)人口集団の関連性：健康な成人男性だから，睾丸影響に関してよし
- 2)経路の関連性：経口から。これは良し

3)用量の関連性：

4)サンプル数の正当性：十分な数だった

#### AKAF の計算

Rat の CL をヒトの CL で割る 3.7 デフォルト値 4.0 に非常に近い

37ml/min/kg at 10mg/kg

9.9 ml/min/kg at 0.25mg/kg 37/9.9 3.7 だって

デフォルト値でなく、この値を使うべきである

#### TK におけるヒト種内差の開発 HKAF

活性化学種の同定

データから親分子が活性種

関連 TK パラメータの選択

Renal 血流が重要な生理学的変数

実験データ

Renal blood flow の差を見る

#### HKAF の計算

Renal blood flow 平均値 654ml/min の 2 SD(326ml/min)下は 328ml/min .

したがって HKAF は  $654/328 = 2.0$

2 SD 下を使うのは方法のひとつ.95%tile 値でもよい

95% 97.5% 99%に相当するのは

1.7 2.0 2.4 となる

注意：

- ・正規分布を仮定した 方向による 例 平均より上側 2 SD だと  $1.5 = 980/654$

- ・Excel の NORMDIST で計算できる

Distribution = n ORMDIST((654/factor) , 654 , 163 , true)

0.05 0.025 0.01 95 97.5 99

- ・統計に得意でないヒトのために factor 2 で両側で 5 % 片側は 2.5%

- ・ゼロにするには無限大の係数が必要

高感受性集団の考慮

子供に対する CL のデータがないが、renal blood flow は大人より高い lower AUC

だからこの HKAF でカバーされる

#### CF の計算

TD に関してはデフォルト値を使う

この場合  $AKAF \times AD_{UF} \times HKAF \times HD_{UF}$

保護される%による

平均・2 SD  $3.7 \times 2.5 \times 2.0 \times 3.16 = 58.46$  60

95%tile  $3.7 \times 2.5 \times 1.7 \times 3.16 = 49.69$  50

97.5  $3.7 \times 2.5 \times 2.0 \times 3.16 = 58.46$  60

99  $3.7 \times 2.5 \times 2.4 \times 3.16 = 70.15$  70

- 1 Baird et al(1996) の例

下に示すイメージで PT(Human Population Threshold ヒト集団閾値)を推算する。  
データに基づく分布で不確実性を評価することで、科学と政策を分離する。

NOAEL は 1 点データ。

Adjustment Factors(AF)という用語を使う

AF の分布にこれまでの情報(historical information)を活用する。

Chemical Specific な場合と generic な場合とがある

物質固有データの場合 - アセトンの例

NOAEL は rat の亜慢性データから、3つの補正が必要

( )種間差 ( )種内差 rat もヒトも ( )亜慢性から慢性の差

それぞれにつき、Dourson et al(1983)などの分布データ(median と SD と)を使って  
各 AFs の分布統計データは Table 5 にまとめ

fig.3 に結果 90%信頼限界の幅が 0.1mg/kg/day から 79mg/kg/day になる

Median 値は 3mg/kg/day

EPA の RfD は NOAEL 100mg/kg/day を 1000 で割って 0.1mg/kg/day

これは分布の 4%tile 値に相当する

generic な結果

4つの因子の組合せで 16 通り 2の4乗は 16 だから うち4つが主な関心

		種間	種内	亜	慢	L	N
( ) 慢性 NOAEL	種間と種内	*	*				
( ) 亜慢性 NOAEL	3つの補正	*	*	*			
( ) 慢性 LOAEL	3つの補正	*	*			*	
( ) 亜慢性 LOAEL	4つの補正	*	*	*	*		*

累積密度関数を fig.4 に示す

Table 6 データと保護のレベルと UF の関係

heterogeneity の分布が **basic** と **alternative** という2つのかなり違う前提の結果が、そんなに変わらないことに注目

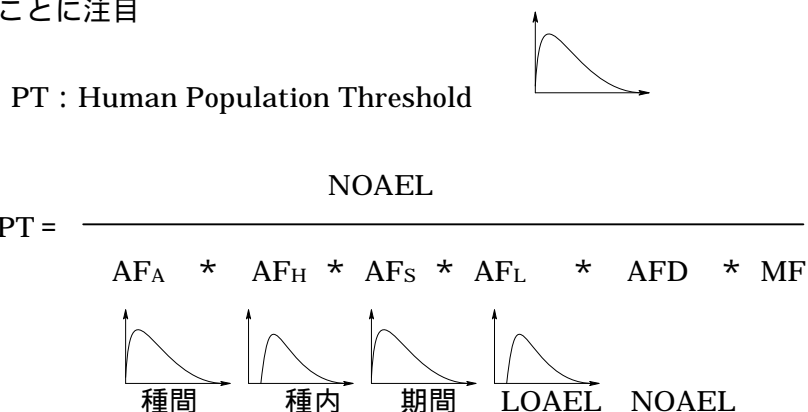


Fig . 1



- 2 . Slob et al(1998)の例

BMD 法で得られる CED<sub>animal</sub> (NOAEL 相当)にも分布を考える

EF : Extrapolation Factor に関する default distribution を使う  
cholinesterase 阻害剤について示す

- ・ 古典的 RfD の導出

0.2mg/kg が LOAEL 種間・種内・L N の3つの UF で 1000

0.2/1000 = 0.2 μg/kg が古典的 RfD

- ・ 確率的扱い

BMD 法で **20% reduction** を **CED<sub>animal</sub>** とする 0.17mg/kg

bootstrap 法でこの CED の分布を求める

これに EF<sub>inter</sub> と EF<sub>intra</sub> の default の分布を組み合わせて CED の分布を得る

この**低い方 1%tile** を RfD とすれば 0.8 μg/kg 古典的に比べ 4 倍

このプロセスでは LOAEL NOAEL が不用 obsolete

$$NAEL_{sens.human} = \frac{CED_{animal}}{EF_{interspec} \times EF_{intraspec}}$$

一点の NOAEL 値でなく

NOAEL データに bootstrap で解析

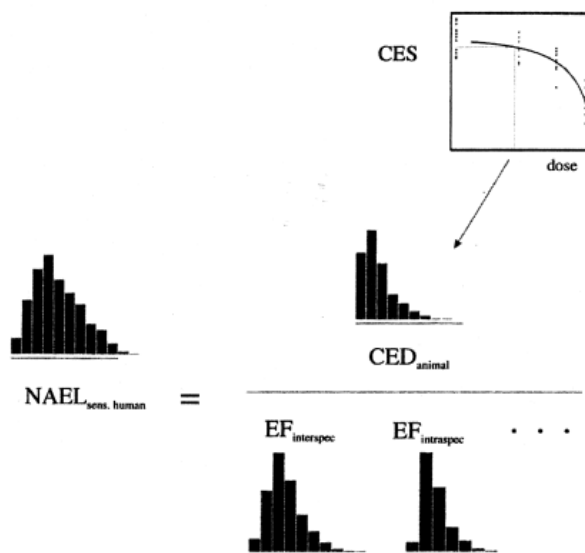
CES : Critical Effect Size 例 20%

BMD 法で

CED : Critical Effect Dose

EF : Extrapolation Factor

EF<sub>intraspec</sub> : 種内 EF<sub>interspec</sub> : 種間



- 3 . Vermeire et al(2001) の DBP 確率分布の例

Vermeire et al(2001) Vermeire T (Reprint); Jager T; Janssen G; Bos P; Pieters M ,  
 "A probabilistic human health risk assessment for environmental exposure to  
 dibutylphthalate",  
 Hum. Ecol. Risk Assess , (Nov 2001) Vol. 7, No. 6, 1663-1679

Total Human Dose(THD)の推定は , 環境中濃度推定結果を利用する Fig. 1 のシナリオ  
 Table 1 の濃度と取込み量

Local 生産 接着剤の処方作成 潤滑剤としての使用(これがヒト暴露最大値)

- ・ 表層水から魚への BC
- ・ 大気と農業用地中の soil pore water から野菜類への移動
- ・ 肉とミルク 牛の飲み水・草・大気吸入
- ・ 表層水から飲料水への純水化 . 地下水と地中 pore water は浄化なくそのまま
- ・ THD はこれら濃度と取込み量とから推算
- ・ 摂取量と吸収率に関しては , EU 基準 1996 を適用した

不確実性解析

暴露評価

Chemical specific パラメータを追求する

環境変動とモデルの概念的な不確実性は評価できない

EUSES 1.00 で実行 CrystalBallv.4.0 で実施

Latin-Hypercube でサンプリング 2000 回計算

Table 2 に暴露解析用各種パラメータ ポリマー軟化剤 softener としての加工時暴露

分布 L : 対数正規 U : uniform T : 三角 Mode

対数正規分布 幾何平均 GM と不確実性 k で定義

GM から k の範囲で 95%内

$$k = \exp(1.96\sigma_{\log X} \ln b) \text{ あるいは } k = 10^{1.96 \sigma_{\ln X}} \quad \sigma_{\ln X} = \ln GSD$$

15 のパラメータにつき 分布型と k の値がある

PEC<sub>air</sub> BCF<sub>fish</sub> TSCF Leaf conductance BAF-meat Purification factor

Bioavailability inhalation など

影響評価

遺伝性発がん物質ではない 閾値のある非がん影響を評価する

DBP の lowest NOAEL は rat の 2 世代生殖試験 EU 1997

食餌中 0.1% = 1000mg/kg food の最低投与レベル

52mg/kg/day オス 80mg/kg/day メス 仔の数と体重が減少 仔で再現 litter 3 で最大

EU リスクアセスメントでは 52mg/kg/day を NOAEL にした

NOAEL の代わりにの BMD

Crump 1 ~ 10%の増大を評価

Slob & Peters(1998)は CED Critical Effect Dose の完全不確実性分布を提案  
Likelihood ratio test を適用してデータフィッティング  
BMR に関してはまだ合意できていないが、この例では CED05 の分布を得た  
Bootstrap 法で不確実性を推定  
オリジナルデータに Bootstrap 法で多数の新データを作り出す 毎回同じ数のデータ発生  
5, 95%tile 値を得た 信頼区間として 90%

### リスクの判定

1. 物質固有の AFs を適用する (例えば, IPCS(2000)に記載あり)
  2. 十分なデータがないときは, デフォルト AFs を適用
- DBP の場合 固有データは不足なのでデフォルト係数分布を使う  
デフォルトの掛け算は, compounding conservatism になる  
避けるため MC 対数正規分布をもつとする 全体 overall の UF  
不確実係数の分布に関しては Baird et al(1996)以来の文献 7件  
すべて独立として Table3 にこの場合の分布を示す  
種間外挿として 体重の 0.75 乗の補正を行う  
感受性の高いヒトに対する分布が得られる Fig. 2

$$NAEL_{sens.human} = \frac{CED_{animal}}{EF_{int\ erspec} \times EF_{int\ rasp}}$$

最後のリスク判定で, 推定ヒト暴露が高感受性の CED を超える確率を計算 RCR > 1

Table 3 AF に関するデフォルトの分布

係数	GM	GSD	注意	文献
種間	1*	4.5	データベースから	Vermeire et al
種内 - 一般公衆	1+3**	1.6	係数 10 から理論的に	Slob et al
時間因子: 亜慢性 慢性	2	3.5	データベースから	Vermeire et al

\* : この値に scaling factor を掛ける .mouse 7 ,rat 4 ,guinea pig 3 ,rabbit 2.4 ,monkey 1.9 , dog 1.5 . このデータでは 4 である

\*\* : 全体の分布は 1 だけ増す(右に移動) . 定義により種内分布が < 1 はないから .

### 結果

暴露 対数正規 GM=0.17 mg/kg/d GSD = 2.68 Fig.3 に分布

1点暴露は 0.093 mg/kg/d 図で max Dose 感度分析で全不確実性の 96%は葉菜から影響

2世代生殖影響データに BMD を適用した Fig.4 に図 CED5%減少をとる 281mg/kg/d  
90%信頼区間は 224 から 362 mg/kg/d

### 判定

CED の分布と AF 因子の分布を結合して分布計算 GM 8.2 mg/kg-food/d  
5%下限界 0.37

RCR の分布を CEDhuman と THD の分布から計算 fig.6

Deterministic Exposure 0.093 vs HLV 0.052 NOAEL/1000  
RCR=1.8 (1.788)

## 考察

Probabilistic なリスクアセスメントが可能であることを示す

暴露 BMD AFs のそれぞれの分布を評価する

確率法は、やや難しいがよい情報を与える

次の点に注意

- ・ AF のデフォルト分布は、異なる全身影響の NOAEL のデータから得られたもの  
生殖毒性に限定すれば異なるものになろう。種内変動も、この場合は胎児が関係してくる  
はずで、ここで使った一般的な分布とは異なるだろう。
- ・ 毒性学的エンドポイントが変われば、CES も変わるだろうが、その点は合意されていない

最後のリスク判定もいろいろ可能 ここでは累積の形をとった。Fig.6

他の option として、上限%タイル(例 95%)と中心傾向の推定 もある

物質のパラメータは固有のものにしたが、EU-TGD で議論された標準 EU 環境でのみ有効  
シナリオが変われば状況が変わる

RCR は、3 から 4 桁の範囲にある fig. 6

感度分析の結果 80%は動物データから敏感なヒトへの外挿で

20%が入力パラメータから

敏感なヒトの CED を超える確率は 35% 図 6 かなり大きい

こういうときは、chemical specific な AFs を求めん IPCS(2000)

決定論(D: Deterministic)と確率論(P: Probabilistic)を比べて

- ・ D の THD は低い  $93 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$  ので、P の THD が、それより低くなる確率は 20%と低い  
大気 葉菜が、ヒト暴露の主要因 PECair の D は 75%tail  
水溶解度と蒸気圧の分布の取り方による ドシエの値と異なる  
大気/水分配係数がもっと小さくなる 植物での値が高くなる
- ・ RCR の全体分布と比べれば、D の RCR は conservative ではない 分布の 60~70  
感度解析が重要な知見を
- ・ MOS は 562 MinimalMOS = 1000 に比べて小さい  
生殖毒性には、亜慢性 慢性の 10 は不要かも。しかし他の影響からも逃れたいということ  
を考えれば、一般毒性の NOAEL は 152 これだと MOS = 1634 になる
- ・ D の  $\text{RCR} < 1$  は、no concern となるが、確率的にはこれを超える確率が 35%ある。

この deterministic リスクアセスメントの原稿段階のものと比較した。変更あるかも

結論として

Probabilistic は Range で値を出すのがいい。Deterministic より透明性高い

どういう状況の中で判断したかがわかる

情報を DB から取り出して活用

以上