

IV. Target Human Dose を用いた評価に関する調査

1. 調査目的及び方法

1.1. 調査目的

従来の毒性評価では、無毒性量 (NOAEL) を不確実係数で除して得られる単一の ADI (一日摂取許容量)/TDI (耐容一日摂取量) 等の値を用いる決定論的評価が行われてきたが、毒性評価の様々な過程で生じる不確実性の克服を目的として、近年 WHO では確率論的アプローチ (Probabilistic approach) の 1 つとして、“Target Human Dose アプローチ”を提唱している (WHO, 2014)。Target Human Dose アプローチは、ヒト健康に対する有害性のキャラクター化における不確実性の評価及び表現に関する定量的アプローチの指針となるため、リスク管理の意思決定に対して優れた情報を提供することが可能となる。特に、異なるリスク管理の選択肢に関連する健康保護目標をより明確にする一方で、その選択肢に対して起こりうるリスクの範囲 (確率) に関して、リスク評価者とリスク管理者のより良いコミュニケーションに寄与することが期待されている。このような新たな評価方法に関する取組は、我が国における信頼性の高いリスク評価を可能にするとともに、評価結果を踏まえたより適切なリスク管理措置の実現や、関係企業における開発コストの削減に寄与すると期待される。

そこで、本調査では、確率論的評価アプローチのうち、Target Human Dose アプローチについて調査を行うこととし、以下を目的として実施することとする。

まず、“Target Human Dose”は比較的新しい考え方であることから、可能な範囲でその概念の導出の経緯も含め調査を行う。また、既存の決定論的アプローチとの比較により、“Target Human Dose”の特徴 (メリット・デメリットや適用範囲 (小分子、タンパク質、微生物、毒性エンドポイントの種類等)) を明らかにする。さらに、具体的なケーススタディ結果から、“Target Human Dose”活用の実際について調査するとともに、すでに食品等の評価に使用されているか確認する。これらの調査の過程で課題を抽出し、可能な場合には具体的方策を提案する。

1.2. 調査方法

調査対象とした主な参考文献等は以下のとおりである。特に、WHO から 2014 年に発行されたガイダンスドキュメントの整理を中心に行い、関連する文献等で背景等を整理する。

また、EFSA 等のウェブサイトでは“Target Human Dose”を用いたリスク評価の実績について調査したが、実際の食品のリスク評価に使用された例は確認できなかった。

IPCS/IOMC/WHO (2014) Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization. Harmonization Project Document No. 11

Chiu, W.A. and Slob, W. (2015) A Unified Probabilistic Framework for Dose-Response Assessment of Human Health Effects, Environ. Health Perspect., 123, 1241-1254.

Chiu, W.A. (2015) Harmonizing Dose-Response Assessment for Cancer and Non-Cancer Endpoints in Human Health Assessments. SOT FDA Colloquia on Emerging

2. Target Human Dose の概要

2.1. Target Human Dose が考案された背景

従来の決定論的アプローチでは ADI、RfD のようなばく露限界から、妥当な確実性を持った「安全な用量」を推定していた。しかしながら、実際のばく露で予想される濃度レベルと同等またはより低い濃度でのばく露が生じているという結論については、さらなる定量的な実証に基づいてはいない。

また、ばく露限界より高い濃度でのばく露では、定量的なキャラクタリゼーションは行われず、単にリスクが「排除できない」とされ、ばく露濃度を当該濃度以下にすることで得られるヒト健康ベネフィットに対するばく露低減のコストは図り得ない。さらに、ばく露限界やそれ以下であってもリスクは残存し、そのリスクは化学物質やばく露シナリオによって変動する。

このような決定論的アプローチにおける不利な点を解決するために提唱されたのが確率論的アプローチである。確率論的アプローチの手順は、PoD を決定し、不確実係数を用いた外挿を行うステップからなる従来の決定論的アプローチと同じようにみえるが、確率論的な評価では、各ステップでのより正確な定義付けが必要であり、用量応答評価での生物学的及び定量的な仮定に関してより高い透明性を持たせることを促進している。

例えば、Reference dose の考え方について、決定論的アプローチ及び確率論的アプローチの違いは以下のように示される。

【決定論的 RfD】

... a daily oral exposure to the human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during a lifetime.生涯において有害影響の明確なリスクがないであろう高感受性の部分集団を含むヒト集団に対する 1 日経口ばく露量

【確率論的 RfD】

... a daily oral exposure where, with 95% coverage (confidence), 1% of the human population shows more than 5% decrease in red blood cell counts during a lifetime.

生涯においてヒト集団の 1%が 95%の範囲（信頼性）で赤血球数の 5%以上の増加を示す 1 日経口ばく露量

また、PoD として頻用される NOAEL 及び BMDL 並びに決定論的 RfD 及び確率論的 RfD の違いは以下のように説明される（図 IV- 1）。

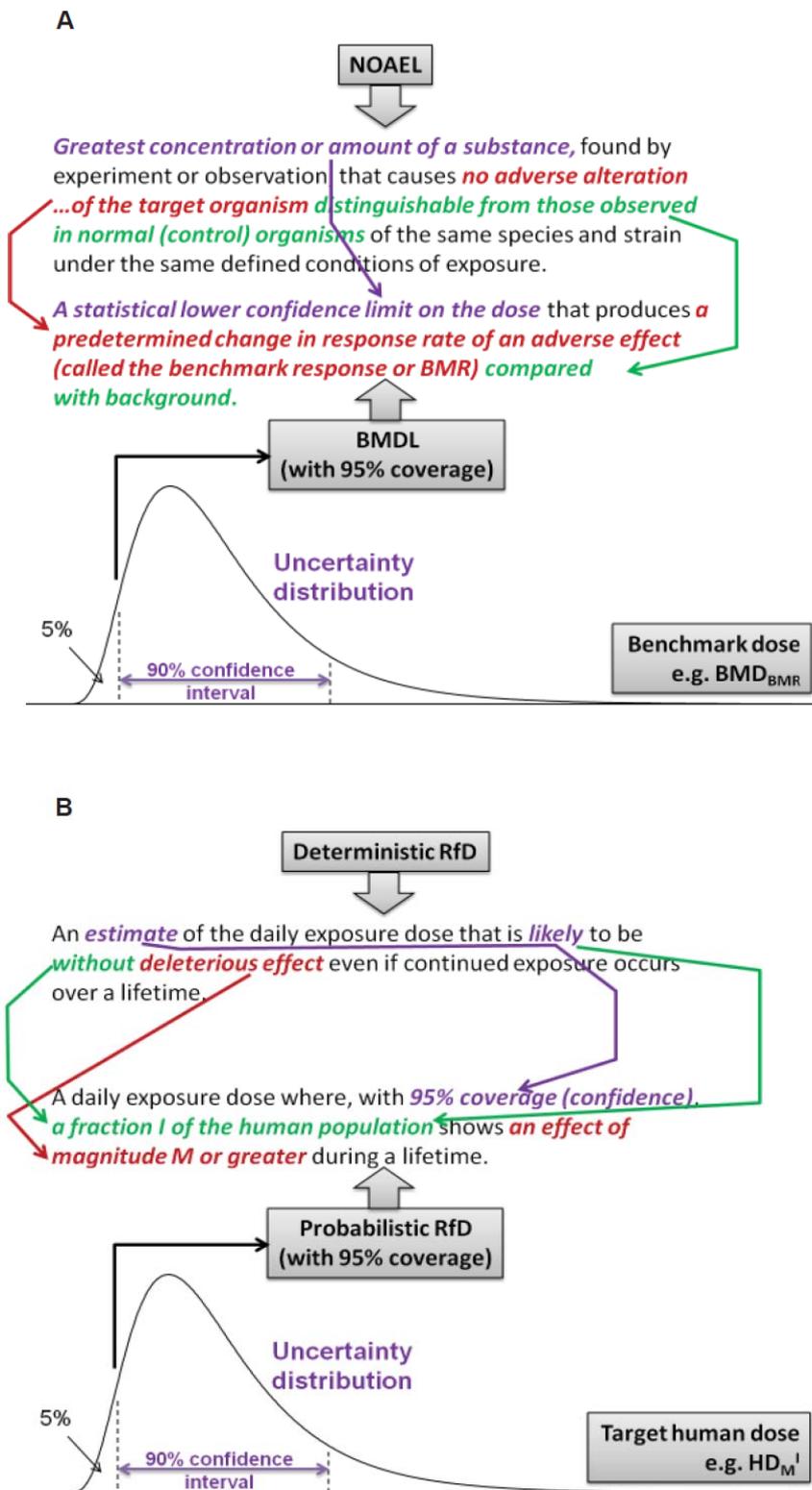


図 IV- 1 A; NOAEL と BMDL の比較、B; 決定論的 RfD と確率論的 RfD の比較

さらに、得られた不確実性の分布から以下のように解釈される (図 IV- 2)。

- 下側信頼限界 10 mg/kg 体重が潜在的な健康についての指針値 (health-based guidance value) として選択された場合、95%のカバー率であり、Target Human Dose は 95%の確率で 10 mg/kg 体重より高い。
- この例における不確実性の程度(上側信頼限界と下側信頼限界の比)は 25 であり、Target Human Dose は信頼区間の下限よりも 25 倍高い値までの範囲である。

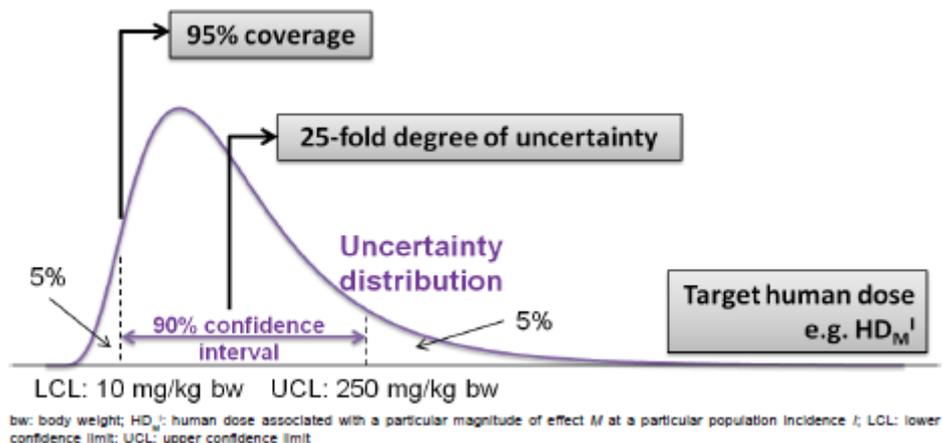


図 IV- 2 HD_M^I の不確実性の分布を与える、“範囲”及び“不確実性の程度”の説明

2.2. Target Human Dose とは

リスク評価に必要な要素として、以下のような項目が挙げられる。

- 設計と範囲決定
- 有害性の同定
- 用量応答評価
- ばく露評価

Target Human Dose はこれらの要素のうち、「用量応答評価」に関する指標である。

Target Human Dose には以下の四つの原則が存在する。

(1) 個体レベルでの影響 (強度) と集団レベルでの影響 (発生率) は異なる概念である。

用量によって影響の強度 M が変化する“個体の用量応答相関”と用量によって特定の影響強度 M の集団における発生率 I が変化する“集団の用量応答相関”の間には概念的な違いがある。個体に対して単調な用量応答相関を示す毒性エンドポイントにおいて、より高用量でのばく露はより重篤な影響を引き起こし、集団においては、より高用量のばく露によって、より高い発生率でより重篤な影響が生じる (図 IV- 3)。

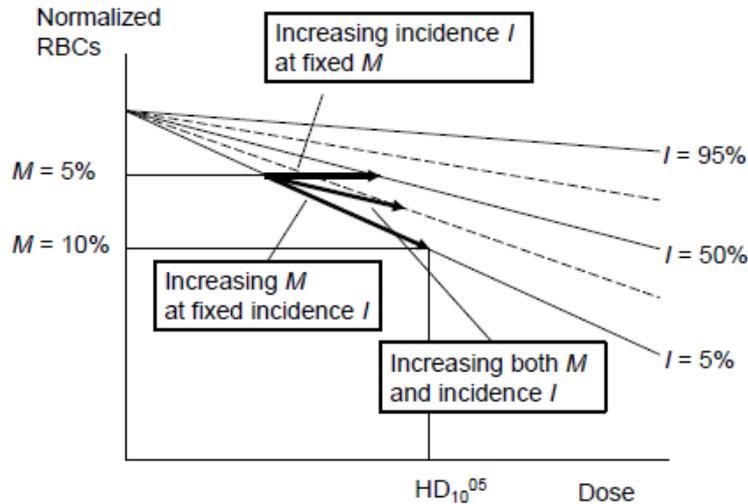


図 IV-3 用量に依存した影響強度 (M) と集団における発生率 (I) の増加

(2) 全てのタイプのエンドポイントにおいて、影響の強度 M は連続的/非連続的に変化する、と考える。

連続的なエンドポイントでは、影響の強度は定量的なレベルで示される。例えば、集団の 3% に対して赤血球数を 5% 以上減少させるヒト用量 (HD_{05}^{03}) では、集団の 97% は 5% 以上の赤血球数の減少を生じない。また、一定の影響強度 M を想定した場合、当該用量より低用量では同じ影響強度 M の発生率は低下する (5% 以上の赤血球数減少の集団における発生率: 3% → 2%)。

病理所見のような非連続的なエンドポイントでは、影響の強度の変化は重篤度の分類及びその頻度で表される (例、“軽度”の肝障害が生じた“動物の匹数”)。すなわち、用量の増加に伴った影響 (特定の重篤度レベル) を受けた動物数の増加を反映した、用量応答相関が得られる。ある影響の重篤度とその集団における発生率を示すヒト用量の関係については、上述の連続的なエンドポイントと同様の考え方が適用できる。

(3) M という強度に対する影響基準 (effect metric) の概念により、“等しい影響”や“感受性”の違いの根拠が形成される。

等効力用量 (Equipotent doses) とは、影響基準上の同じ強度を示す用量として定義される。すなわち、同じ等効力用量でばく露された個体はそのエンドポイントを示す化学物質に対して等しい感受性を持つ、と定義される (影響基準の例; 連続性を示すエンドポイントにおけるパーセントの変化)。

(4) PoD からの推定には調整と変動性及び不確実性の説明が必要である。

実際にリスク評価を行いたいヒト集団 (target population) での用量応答を評価するためには、科学的な研究における集団 (study population) からの推定が必要となる。これまでの決定論的アプローチでは種間差、種内差、実験条件等の“不確実係数”を用い

ることで完結していたが、これらの要因は複数の要素が複合しており、確率論的アプローチでは、しばしば明確に特定される必要がある。特に、研究における集団と評価対象となる集団の間での推定を行うためには、研究を対象集団に調整し、さらに変動性及び不確実性の説明が必要となる。

上述のように、Target Human Dose では、対象とする範囲 (%coverage、カバー率) を定め、

- ・ 集団 (Population) における発生率 (Incidence) : I
- ・ 個体 (Individual) における影響の強度 (Magnitude) : M

の二つの要素が同時に表現される。具体的には、考慮する対象となる重要な影響について、M 以上の強度の影響の発生率が I となるヒトに対する用量と表現され、 HD_M^I と表記される。

表示例を以下に示す。

- ・ 集団の 1% に対して赤血球数を 5% 以上増加させる用量 : $HD_{0.01}^{0.05}$
- ・ 集団の 5% に対して肝障害の重篤度が mild 以上となる用量 : $HD_{0.05}^{mild}$
- ・ 集団の 1% に対して個人における肺がんの過剰リスク (extra risk) が 5% 以上となる用量 : $HD_{0.01}^{0.05}$

2.3. Target Human Dose 算出の基本的なステップ

以下のステップで Target Human Dose を算出する。各ステップのイメージは図 IV-4 のとおりである (Chiu and Slob, 2015)。WHO/IPCS における調和化のプロジェクトでは、Target Human Dose の容易な算出のために“APROBA”というエクセルのスプレッドシートを開発しており、このシートは WHO の WEB サイト¹から入手可能である。

- ステップ 1; 特定の影響強度 M^* を示す動物実験の用量における不確実性の分布を得るためにベンチマークドーズ解析を行う。
- ステップ 2; この分布に用量調整、動物-ヒト間の TK/TD 及びその他の実験特異的な制限に由来する不確実性を組み合わせて、影響強度 M^* を示すヒト用量 (HD_{M^*}) に対する不確実性の分布を得る。
- ステップ 3; さらに、選択した特定の発生率 I^* に相当するヒトでの変動 (種内差) における不確実性を組み合わせて、影響強度 M^* 及び発生率 I^* のヒト用量 ($HD_{M^*}^{I^*}$) に対する不確実性の分布を得る。

得られた 95% 下側信頼限界が、選択された影響強度 M^* 及び発生率 I^* に対応する“確率論的 RfD”となる。

¹ <http://www.who.int/entity/ipcs/methods/harmonization/aproba.xlsx?ua=1>

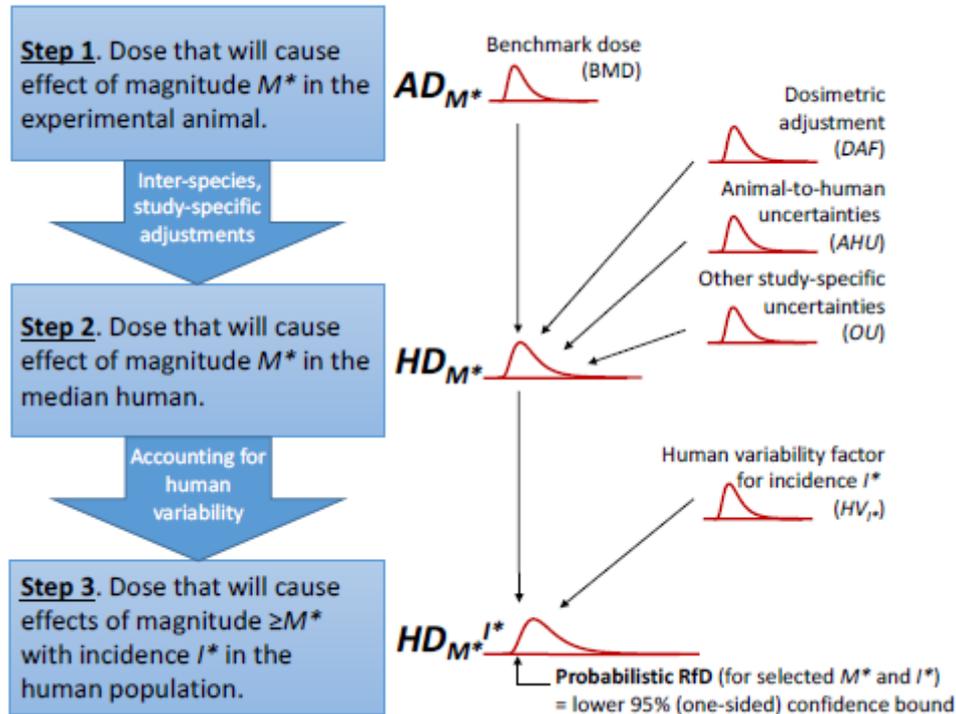


図 IV- 4 $HD_{M^*}^{I^*}$ 及び対応する確率論的 RfD に対する不確実性の分布

2.4. Target Human Dose アプローチの適用範囲

データの連続性の有無及び発がん/非発がん作用に関わらず、Target Human Dose アプローチ (APROBA を用いた HD 及び不確実性の定量化) は全ての毒性エンドポイントに対して適用可能である (WHO, 2014)。

また、低分子以外にも適用可能であると考えられるが、WHO ガイダンスの主要著者である Dr. Slob (RIVM) 及び Prof. Chiu (Texas A&M 大) への問合せに対して、考慮すべき項目として以下のような回答が得られた。

- どのような場合でも用量反応モデル式が必要である。
- サイズの相対成長を用いた種間差の外挿が適用できない可能性がある。
- 対象とする物質によってヒト変動の程度が異なる場合がある。
- アセスメント係数のための不確実性の分布を調整する必要がある。
- 微生物での種間差の分布は化学物質とは異なることが考えられるため、種間の equipotent 用量の違いに関する情報が必要である。

3. Target Human Dose の算出例

すでに公開されているケーススタディ (Chiu, 2015) の手順を以下に示す。対象物質はデオキシニバレノール及びメチルオイゲノールである。

- ・ M と I の選択

- ・ BMDS² Wizard を用いた BMD の推定
- ・ APROBA を用いた HD_M¹ の推定
- ・ 不確実性の特徴付け (= 不確実性の程度、最大の不確実性要因、更なるデータ取得/解析オプション等)

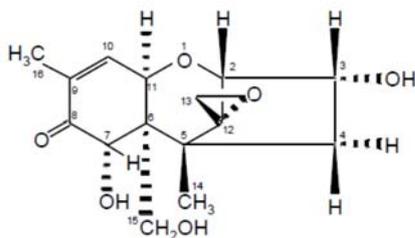
米国毒性学会 (SOT) のホームページ³から入手した APROBA による解析結果を表 1～3 に示す。

なお、デオキシニバレノールは食品安全委員会でも評価が行われており、アプローチの違いによって評価結果がどのよう異なるのか、本ケーススタディ結果との比較を行う。

3.1. デオキシニバレノールのケーススタディ

➤ CAS 番号: 51481-10-8

➤ 構造式:



- 発生源: 穀物中のマイコトキシン
- ばく露: 食品中に含まれ広くばく露されている
- 毒性影響: 非発がん性の悪影響として、体重減少、出生前発達、男性受胎能
- 食品安全委員会、EU 食品科学委員会及び FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議で評価が行われている (後述)。

デオキシニバレノールを用いたケーススタディ結果を表 IV- 1 に示す。また、ケーススタディに用いたデータ (Iverson et al., 1995) を以下に示す。

用量 (mg/kg/day)	平均体重 (g)	標準偏差	動物数
0	43.85	2.69	37
0.1	43.51	2.86	35
0.5	40.04	3	43
1.1	35.09	2.56	42

² 米国 EPA で開発された用量応答又はばく露応答解析用数理モデル。

<http://www.epa.gov/benchmark-dose-software>

³ <http://www.toxicology.org/events/shm/fda/fda.asp>

(1) M と I の選択

Incidence; 1%

Magnitude; コントロールに対する 5%以上の体重減少

(2) BMDS Wizard を用いた BMD の推定

赤池情報量規準(AIC)が最小となるモデルを選択した結果、BMDL=0.248 mg/kg 体重/日が得られた (表 IV- 1 下線①)。

(3) APROBA を用いた HD_M^I の推定

BMDL=0.248 mg/kg 体重/日の他、不確実性の各要素を入力し、5%~95%の標準信頼区間での Target Human Dose は 0.00048~0.020 mg/kg 体重/日と算出され (表 IV- 1 下線②)、95%の信頼性で 5%以上の体重減少がヒト集団の 1%で生じる確率論的 RfD は 0.48 μ g/kg 体重/日と見積もられた (表 IV- 1 下線③)。

(4) 不確実性の特徴付け

不確実性の程度は 41.0 と算出された (表 IV- 1 下線④)。

全体の不確実性に対する個々の不確実係数の寄与は種内での変動が最も大きく、62%と見積もられた (表 IV- 1 下線⑤)。また、決定論的 RfD; 0.00248 mg/kg (表 IV- 1 下線⑥)のときの確率分布に対するカバー率は 57.4%であった (表 IV- 1 下線⑦)。

(5) 既存の評価結果との比較

食品安全委員会による TDI の評価で用いたデータは上述のケーススタディと同じ試験結果に由来する。体重増加抑制を根拠とした無毒性量 0.1mg/kg 体重/日から、不確実係数 100 を用いて、TDI は 1 μ g/kg 体重/日と算出されている (食品安全委員会, 2010)。

なお、EU 食品科学委員会及び FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議でも、TDI は 1 μ g/kg 体重/日と評価されている (SCF, 1999; JECFA, 2010)。

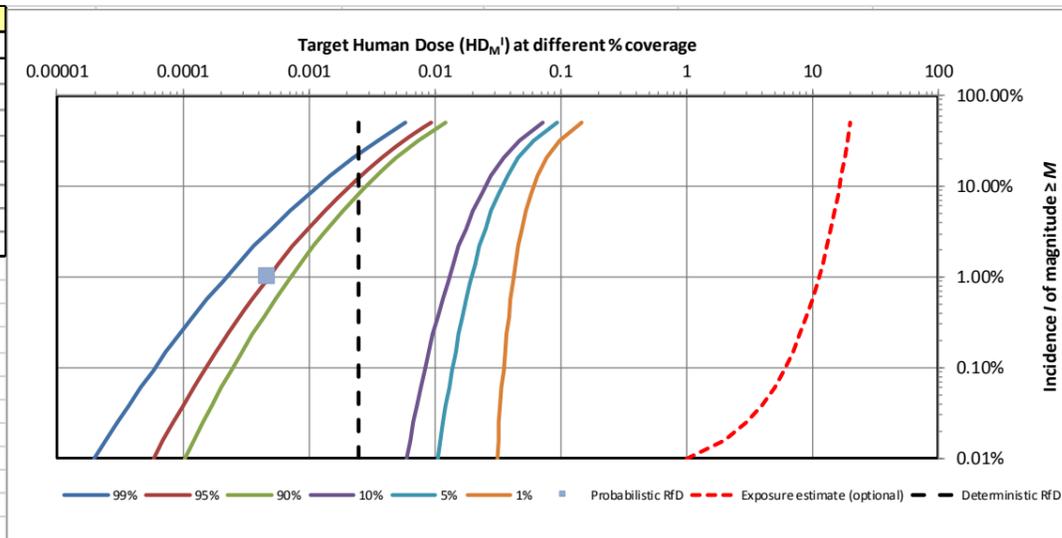
TDI 設定根拠試験	慢性毒性試験
動物種	マウス
期間	2 年間
投与方法	混餌
無毒性量の設定根拠所見	体重増加抑制
無毒性量	0.1mg/kg 体重/日
不確実係数	100 (種間差 10×種内差 10)
TDI	1 μ g/kg 体重/日

表 IV-1 デオキシニバレンールを用いたケーススタディ結果

TITTLE: DON Case Study					
INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS					
DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)	NOTES		
End-point	Decreased Body Weight	Case-specific			
Data type	Continuous	Case-specific			
Data route	Oral	Case-specific			
Study type	Chronic	Case-specific			
Test species	Mouse	Case-specific			
Body weight test species (kg)	0.04385	0.02	a		
Human median body weight (kg)	70	60			
Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	5%	5%	b		
Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%			
Probabilistic coverage goal	95%	95%			
PoD type	BMDL	Case-specific			
PoD value	0.248 ①	Case-specific			
BMDU (User input for BMDL PoDs)	0.296	Case-specific	c		
PoD units	mg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day			
Deterministic overall AF	100	Case-specific			
Deterministic RfD	0.00248 ⑥	Calculated			
Exposure estimate (optional)		User supplied			
GENERAL APPROACH					
Non-probabilistic analysis multiplies together conservative or non-conservative confidence limits (P05 or P95) for each uncertainty.					
Approximate probabilistic (Approx. Prob.) analysis combines uncertainties probabilistically assuming independent lognormal distributions.					
Defines Lower Confidence Limit (LCL) = P05; Upper Confidence Limit (UCL) = P95. Given P50 and P95/P50, assumes P05 = P50/(P95/P50). Given P05 and P95, assumes P50=sqrt(P05*P95).					
USER NOTES:					
[User can enter any notes here]					
INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY					
HAZARD CHARACTERIZATION ASPECT	INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)	NOTES		
PoD	LCL 0.248	Calculated from inputs	c		
(Modelled BMD uncertainty)	UCL 0.296	Calculated from inputs	c		
NOAEL to BMD	LCL 1	1	d		
(NOAEL only)	UCL 1	1			
Interspecies scaling	LCL 6.80	6.80	e		
(Allometric for oral)	UCL 12.28	12.28			
Interspecies TK/TD	LCL 0.333	0.333	f		
(Remaining TK & TD)	UCL 3.00	3.00			
Duration extrapolation	LCL 1	1			
	UCL 1	1			
Intraspecies	LCL 2.24	2.24	g		
	UCL 41.88	41.88	h		
Other aspect #1	LCL 1	1	i		
(Description here)	UCL 1	1			
Other aspect #2	LCL 1	1			
(Description here)	UCL 1	1			
Other aspect #3	LCL 1	1			
(Description here)	UCL 1	1			
INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES					
ASPECT		[log(P95/P50)]^2	% contribution to overall uncertainty		
PoD	P50	0.27	0.2%		
	P95/P50	1.09			
NOAEL to BMD	P50	1.00	---		
	P95/P50	1.00			
Interspecies scaling	P50	9.14	3%		
	P95/P50	1.34			
Interspecies TK/TD	P50	1.00	35%		
	P95/P50	3.00			
Duration extrapolation	P50	1.00	---		
	P95/P50	1.00			
Intraspecies	P50	9.69	62% ⑤		
	P95/P50	4.32			
Other aspect #1	P50	1.00	---		
	P95/P50	1.00			
Other aspect #2	P50	1.00	---		
	P95/P50	1.00			
Other aspect #3	P50	1.00	---		
	P95/P50	1.00			
Target Human Dose (HD _M ¹)		Non-Prob.	Approx. Prob.	Greatest contributor to overall uncertainty	
		P50	0.003	0.0031	Intraspecies
		UCL/P50	19.04	6.40	
NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{j,k}					
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL	0.0002	mg/kg body weight per day		
	UCL	0.0583	mg/kg body weight per day		
Fold Range of Uncertainty		362.3			
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD _M ¹ * 99.5%					
*Based on approximate probabilistic analysis, below.					
APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS					
Standard Confidence Interval					
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL (P05)	0.00048 ②	mg/kg body weight per day		
	UCL (P95)	0.020 ②	mg/kg body weight per day		
Degree of Uncertainty (Fold Range)			41.0 ④		
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD 57.4% ⑦					
Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD _M ¹ at specified % confidence				
0.00048 ③	= Estimate of dose (mg/kg body weight per day) at which, with				
	95%	confidence			
	1%	of the population will have	Decreased Body Weight		
		of magnitude	≥ 5%		
NOTES:					
a - Automatically adjusts for mice and rats.					
b - For NOAEL, is 5% if continuous and 10% if quantal-stochastic and 50% if quantal-deterministic. User input is ignored if NOAEL. Otherwise user inputs BMR used for BMDL.					
c - For NOAEL, PoD is fixed. For BMD, assumes LCL=BMDL, UCL=BMDU.					
d - Uncertainty in NOAELs as surrogate for BMD. For deterministic quantal effects, also includes adjustment from NOAEL to ED ₅₀ .					
e - Allometric scaling for oral dosing using user input body weights. User must supply for inhalation or dermal.					
f - Accounts for case-specific deviation from the general interspecies scaling.					
g - Depends on population incidence protection goal.					
h - For user defined value, specify LCL and UCL on Log(GSD _H), then calculate the Intraspecies LCL and UCL = 10 ^{^(NORMSINV(1-C13) * Log(GSD_H))} , where cell C13 contains the population incidence protection goal.					
i - Can add other extrapolation aspects, as long as P05 and P95 are specified.					
j - Non-probabilistic LCL = LCL on POD / Product of UCLs of Each Aspect.					
k - Non-probabilistic UCL = UCL on POD / Product of LCLs of Each Aspect.					

表 IV-1 デオキシニバレノールを用いたケーススタディ結果 (続き)

INPUTS RELATED TO GRAPHICAL DISPLAY		
Description	INPUTS	STANDARD VALUE(S)
Minimum incidence (I) shown	0.01%	0.01%
Maximum incidence (I) shown	50.00%	50%
Coverage percentages shown (decending order)	99%	99%
	95%	95%
	90%	90%
	10%	10%
	5%	5%
	1%	1%



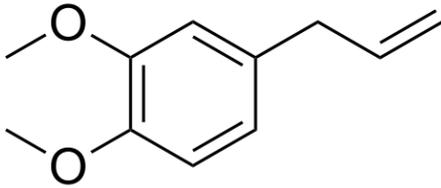
INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR GRAPHICAL DISPLAY				
Incidence (I)	Intra P50	Intra P95/P50	HD _M ¹ P50	P95/P50
0.01%	37.71390825	10.38903636	0.000786016	13.518
0.02%	33.715422	9.664725	0.000879234	12.670
0.02%	30.04296751	8.972070963	0.000986712	11.859
0.04%	26.67584514	8.310049107	0.001111258	11.082
0.06%	23.59440906	7.677649853	0.001256389	10.339
0.09%	20.78002225	7.073876772	0.001426551	9.629
0.15%	18.21501282	6.497743524	0.001627435	8.952
0.23%	15.88263164	5.948269858	0.001866426	8.305
0.36%	13.76701079	5.424476262	0.002153245	7.690
0.57%	11.85312275	4.925376588	0.002500923	7.104
0.88%	10.12673955	4.449967577	0.002927275	6.547
1.39%	8.574391075	3.997213492	0.003457243	6.019
2.17%	7.183320911	3.566022693	0.004126747	5.520
3.40%	5.941436487	3.15521037	0.004989324	5.050
5.32%	4.837247431	2.763436103	0.006128227	4.609
8.32%	3.859778466	2.389092342	0.007680169	4.201
13.03%	2.998424251	2.030088162	0.009886443	3.830
20.40%	2.242656827	1.683380692	0.01321814	3.505
31.94%	1.581291056	1.343781817	0.01874655	3.250
50.00%	1	1	0.029643751	3.130

Incidence (I)	Coverage						Deterministic RfD	Exposure estimate (optional)
	99%	95%	90%	10%	5%	1%		
0.01%	1.97679E-05	5.8146E-05	0.000103349	0.005978		0.010625361	0.031253751	0.00248
0.02%	2.42334E-05	6.93936E-05	0.000121589	0.006358		0.011140117	0.031900296	0.00248
0.02%	2.98654E-05	8.3207E-05	0.000143676	0.006776		0.01170094	0.032599583	0.00248
0.04%	3.70173E-05	0.000100278	0.000170581	0.007239		0.012314699	0.033359933	0.00248
0.06%	4.61666E-05	0.000121519	0.000203571	0.007754		0.012989793	0.034191639	0.00248
0.09%	5.7966E-05	0.000148148	0.000244311	0.00833		0.013736621	0.0351076	0.00248
0.15%	7.33177E-05	0.000181803	0.000295018	0.008978		0.014568235	0.036124233	0.00248
0.23%	9.34859E-05	0.000224726	0.000358685	0.009712		0.015501294	0.037262775	0.00248
0.36%	0.000120268	0.000280023	0.000439404	0.010552		0.01655744	0.038551238	0.00248
0.57%	0.000156258	0.000352067	0.000542866	0.011521		0.017765405	0.040027397	0.00248
0.88%	0.000205276	0.000447131	0.000677131	0.012655		0.019164284	0.041743514	0.00248
1.39%	0.00027305	0.000574396	0.000853857	0.013998		0.020808853	0.043774122	0.00248
2.17%	0.000368381	0.000747633	0.00109033	0.015619		0.022778604	0.046229415	0.00248
3.40%	0.000505145	0.00098807	0.001412918	0.017618		0.025193914	0.0492796	0.00248
5.32%	0.000705895	0.001329528	0.001863273	0.020155		0.028246988	0.053202217	0.00248
8.32%	0.0010086	0.00182808	0.002510045	0.0235		0.032266085	0.058482055	0.00248
13.03%	0.001479904	0.002581411	0.00347269	0.028146		0.037863691	0.066046033	0.00248
20.40%	0.00224282	0.003771142	0.004974865	0.03512		0.046330584	0.077901588	0.00248
31.94%	0.003539825	0.005768422	0.00748365	0.04696		0.060923619	0.099279793	0.00248
50.00%	0.005903565	0.009471449	0.012186028	0.072111		0.092779046	0.148851065	0.00248

3.2. メチルオイゲノールによる発がんのケーススタディ

➤ CAS 番号: 93-15-2

➤ 構造式:



➤ 発生源: 精油中の天然成分

➤ 用途: 香料、芳香剤、昆虫誘引薬

➤ 毒性影響: IARC グループ 2B (ヒトに対して発がん性の可能性がある)、ラット及びマウスでの肝腫瘍、ラットでの多臓器腫瘍

過剰リスクを 1% または 10% とした場合のメチルオイゲノールを用いたケーススタディの結果をそれぞれ表 IV-2 及び表 IV-3 に示す。また、ケーススタディに用いたデータ (NTP, 2000) を以下に示す。

用量 (mg/kg/day)	肝がん発生 数	動物数
0	7	50
26	14	50
54	28	50
110	43	50
210	45	50

(1) M と I の選択

Incidence; 1%

Magnitude; 1% 又は 10% の過剰リスク

(2) BMDS Wizard を用いた BMD の推定

AIC が最小となるモデルを選択した結果、M; 1% では、BMDL=1.75 mg/kg 体重/日 (表 IV-2 下線①)、M; 10% では、BMDL=9.8 mg/kg 体重/日 (表 IV-3 下線①) が得られた。

(3) APROBA を用いた HD_M^1 の推定

BMDL の他、不確実性の各要素を入力し、5%~95% の標準信頼区間での Target Human Dose は、M; 1% では 0.01271~0.827 mg/kg 体重/日 (表 IV-2 下線②)、M; 10% では 0.05424~2.528 mg/kg 体重/日 (表 IV-3 下線②) と算出され、95% の信頼性で 1% 以上

の過剰リスクがヒト集団の 1%で生じる確率論的 RfD は 0.01271 mg/kg 体重/日 (表 IV-2 下線③)、95%の信頼性で 10%以上の過剰リスクがヒト集団の 1%で生じる確率論的 RfD は 0.05424 mg/kg 体重/日 (表 IV-3 下線③) と見積もられた。

(4) 不確実性の特徴付け

不確実性の程度は、M; 1%では 65.1 (表 IV-2 下線④)、M; 10%では 46.6 (表 IV-3 下線④) と算出された。

全体の不確実性に対する個々の不確実係数の寄与は種内での変動が最も大きく、M; 1%では 49% (表 IV-2 下線⑤)、M; 10%では 58% (表 IV-3 下線⑤) と見積もられた。

また、M; 1%で求めた BMDL を用いた決定論的 RfD; 0.0175 mg/kg (表 IV-2 下線⑥) のときのカバー率は 91.8% (表 IV-2 下線⑦)、M; 10%で求めた BMDL を用いた決定論的 RfD; 0.098 mg/kg (表 IV-3 下線⑥) のときのカバー率は 87.2% (表 IV-3 下線⑦) であった。

表 IV-2 メチルオイゲノールを用いたケーススタディ結果(影響強度: 1%の過剰リスク)

TITLE: MET Case Study							
INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS				GENERAL APPROACH			
DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)	NOTES	Non-probabilistic analysis multiplies together conservative or non-conservative confidence limits (P05 or P95) for each uncertainty. Approximate probabilistic (Approx. Prob.) analysis combines uncertainties probabilistically assuming independent lognormal distributions. Defines Lower Confidence Limit (LCL) = P05; Upper Confidence Limit (UCL) = P95. Given P50 and P95/P50, assumes P05 = P50/(P95/P50). Given P05 and P95, assumes P50=sqrt(P05*P95). USER NOTES: [User can enter any notes here]			
End-point	Extra risk of liver tumors	Case-specific					
Data type	Quantal-stochastic	Case-specific					
Data route	Oral	Case-specific					
Study type	Chronic	Case-specific					
Test species	Rat	Case-specific					
Body weight test species (kg)	0.4	0.4	a				
Human median body weight (kg)	70	60					
Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	1%		b				
Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%					
Probabilistic coverage goal	95%	95%					
PoD type	BMDL	Case-specific					
PoD value	1.75 ①	Case-specific					
BMDU (User input for BMDL PoDs)	12.5	Case-specific	c				
PoD units	mg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day					
Deterministic overall AF	100	Case-specific					
Deterministic RfD	0.0175 ⑥	Calculated					
Exposure estimate (optional)		User supplied					
INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY				INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES			
HAZARD CHARACTERIZATION ASPECT	INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)	NOTES	ASPECT		[log(P95/P50)]^2	% contribution to overall uncertainty
PoD (Modelled BMD uncertainty)	LCL	1.75	Calculated from inputs	c	PoD	4.68	22%
	UCL	12.5	Calculated from inputs	c	P95/P50	0.182	
NOAEL to BMD (NOAEL only)	LCL	1	1	d	NOAEL to BMD	1.00	--
	UCL	1	1		P95/P50	0.000	
Interspecies scaling (Allometric for oral)	LCL	3.83	3.83	e	Interspecies scaling	4.71	1%
	UCL	5.79	5.79		P95/P50	0.008	
Interspecies TK/TD (Remaining TK & TD)	LCL	0.333	0.333	f	Interspecies TK/TD	1.00	28%
	UCL	3.00	3.00		P95/P50	0.228	
Duration extrapolation	LCL	1	1		Duration extrapolation	1.00	--
	UCL	1	1		P95/P50	0.000	
Intraspecies	LCL	2.24	2.24	g	Intraspecies	9.69	49% ⑤
	UCL	41.88	41.88	h	P95/P50	0.404	
Other aspect #1 (Description here)	LCL	1	1	i	Other aspect #1	1.00	--
	UCL	1	1		P95/P50	0.000	
Other aspect #2 (Description here)	LCL	1	1		Other aspect #2	1.00	--
	UCL	1	1		P95/P50	0.000	
Other aspect #3 (Description here)	LCL	1	1		Other aspect #3	1.00	--
	UCL	1	1		P95/P50	0.000	
NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS^{j,k}				Target Human Dose (HD_M¹)			
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL	0.0024	mg/kg body weight per day	P50	0.103	Non-Prob.	Greatest contributor to overall uncertainty
	UCL	4.3711	mg/kg body weight per day	UCL/P50	42.63	Approx. Prob.	Intraspecies
Fold Range of Uncertainty		1817.0					
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD _M ^{1*} 99.8%				NOTES:			
*Based on approximate probabilistic analysis, below.				a - Automatically adjusts for mice and rats.			
				b - For NOAEL, is 5% if continuous and 10% if quantal-stochastic and 50% if quantal-deterministic. User input is ignored if NOAEL. Otherwise user inputs BMR used for BMDL.			
				c - For NOAEL, PoD is fixed. For BMD, assumes LCL=BMDL, UCL=BMDU.			
				d - Uncertainty in NOAELs as surrogate for BMD. For deterministic quantal effects, also includes adjustment from NOAEL to ED ₅₀ .			
				e - Allometric scaling for oral dosing using user input body weights. User must supply for inhalation or dermal.			
				f - Accounts for case-specific deviation from the general interspecies scaling.			
				g - Depends on population incidence protection goal.			
				h - For user defined value, specify LCL and UCL on Log(GSD _μ), then calculate the Intraspecies LCL and UCL = 10 ^{~(NORMSINV(1-C13) * Log(GSD_μ))} , where cell C13 contains the population incidence protection goal.			
				i - Can add other extrapolation aspects, as long as P05 and P95 are specified.			
				j - Non-probabilistic LCL = LCL on POD / Product of UCLs of Each Aspect.			
				k - Non-probabilistic UCL = UCL on POD / Product of LCLs of Each Aspect.			
APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS							
Standard Confidence Interval							
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL (P05)	0.01271 ②	mg/kg body weight per day				
	UCL (P95)	0.827 ②	mg/kg body weight per day				
Degree of Uncertainty (Fold Range)		65.1 ④					
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD		91.8% ⑦					
Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD _M ¹ at specified % confidence						
0.01271 ③	= Estimate of dose (mg/kg body weight per day) at which, with						
	95%	confidence					
	1%	of the population will have	Extra risk of liver tumors				
		of magnitude	≥	1%			

表 IV-2 メチルオイゲノールを用いたケーススタディ結果(影響強度: 1%の過剰リスク, 続き)

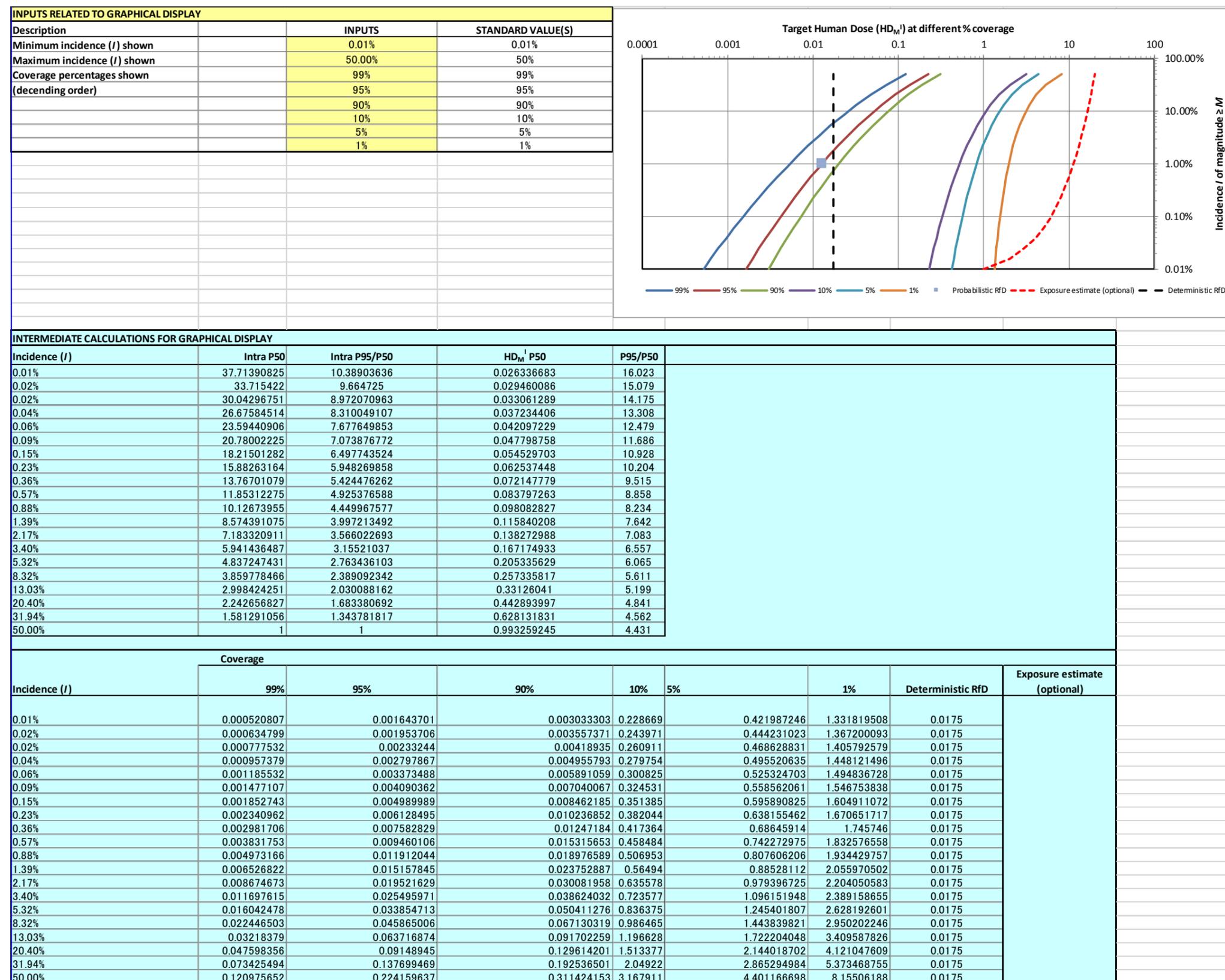
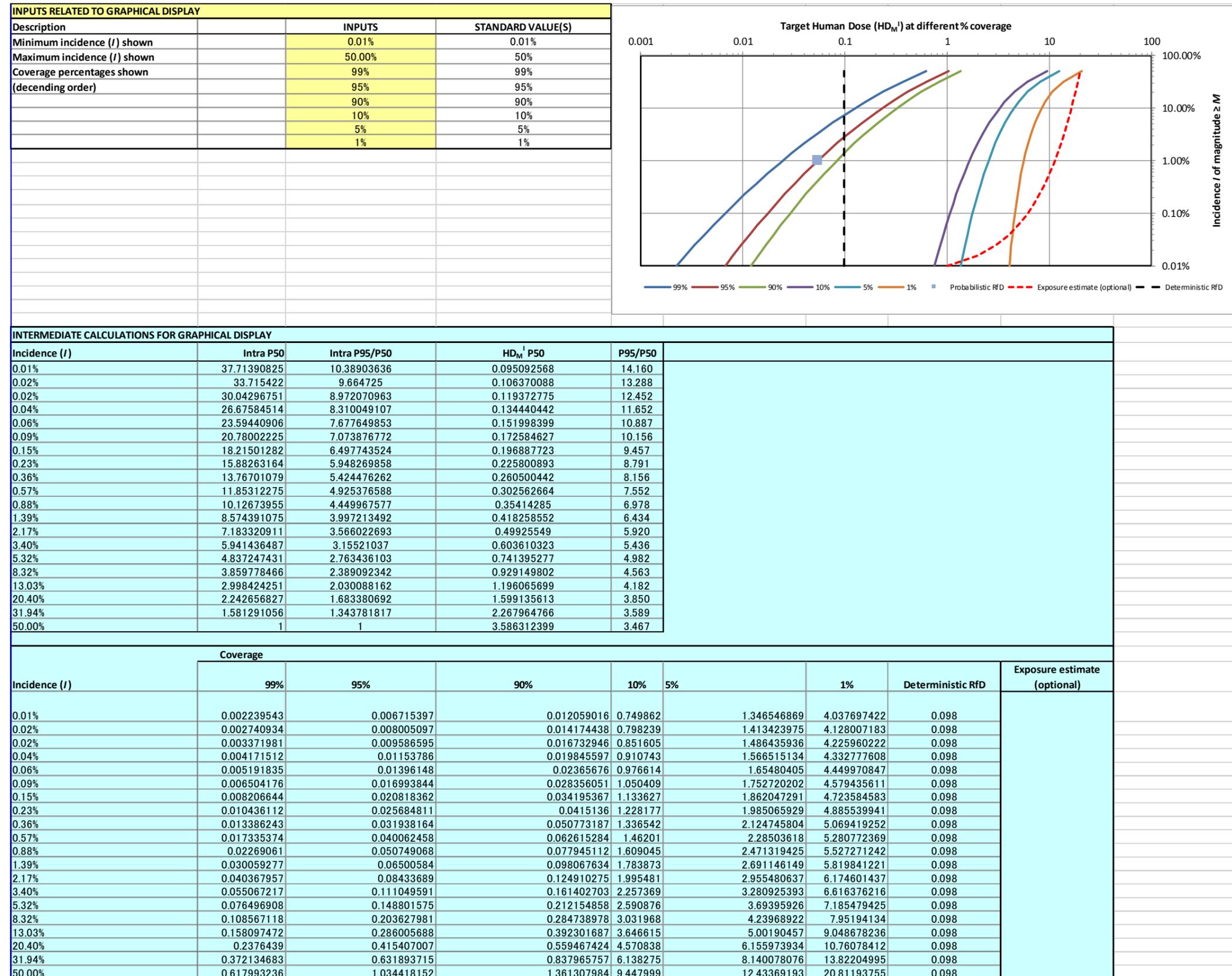


表 IV-3 メチルオイゲノールを用いたケーススタディ結果(影響強度: 10%の過剰リスク)

TITLE: MET Case Study				
INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS				
DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)	NOTES	
End-point	Extra risk of liver tumors	Case-specific		
Data type	Quantal-stochastic	Case-specific		
Data route	Oral	Case-specific		
Study type	Chronic	Case-specific		
Test species	Rat	Case-specific		
Body weight test species (kg)	0.4	0.4	a	
Human median body weight (kg)	70	60		
Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	10%		b	
Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%		
Probabilistic coverage goal	95%	95%		
PoD type	BMDL	Case-specific		
PoD value	9.8 ①	Case-specific		
BMDU (User input for BMDL PoDs)	29.1	Case-specific	c	
PoD units	mg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day		
Deterministic overall AF	100	Case-specific		
Deterministic RfD	0.098 ⑥	Calculated		
Exposure estimate (optional)		User supplied		
GENERAL APPROACH				
Non-probabilistic analysis multiplies together conservative or non-conservative confidence limits (P05 or P95) for each uncertainty.				
Approximate probabilistic (Approx. Prob.) analysis combines uncertainties probabilistically assuming independent lognormal distributions.				
Defines Lower Confidence Limit (LCL) = P05; Upper Confidence Limit (UCL) = P95. Given P50 and P95/P50, assumes P05 = P50/(P95/P50). Given P05 and P95, assumes P50=sqrt(P05*P95).				
USER NOTES:				
[User can enter any notes here]				
INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY				
HAZARD CHARACTERIZATION ASPECT	INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)	NOTES	
PoD	LCL 9.8	Calculated from inputs	c	
(Modelled BMD uncertainty)	UCL 29.1	Calculated from inputs	c	
NOAEL to BMD	LCL 1	1	d	
(NOAEL only)	UCL 1	1		
Interspecies scaling	LCL 3.83	3.83	e	
(Allometric for oral)	UCL 5.79	5.79		
Interspecies TK/TD	LCL 0.333	0.333	f	
(Remaining TK & TD)	UCL 3.00	3.00		
Duration extrapolation	LCL 1	1		
	UCL 1	1		
Intraspecies	LCL 2.24	2.24	g	
	UCL 41.88	41.88	h	
Other aspect #1	LCL 1	1	i	
(Description here)	UCL 1	1		
Other aspect #2	LCL 1	1		
(Description here)	UCL 1	1		
Other aspect #3	LCL 1	1		
(Description here)	UCL 1	1		
INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES				
ASPECT	P50	P95/P50	[log(P95/P50)]^2	% contribution to overall uncertainty
PoD	16.89	1.72	0.056	8%
NOAEL to BMD	1.00	1.00	0.000	---
Interspecies scaling	4.71	1.23	0.008	1%
Interspecies TK/TD	1.00	3.00	0.228	33%
Duration extrapolation	1.00	1.00	0.000	---
Intraspecies	9.69	4.32	0.404	58% ⑤
Other aspect #1	1.00	1.00	0.000	---
(Description here)	1.00	1.00	0.000	---
Other aspect #2	1.00	1.00	0.000	---
(Description here)	1.00	1.00	0.000	---
Other aspect #3	1.00	1.00	0.000	---
(Description here)	1.00	1.00	0.000	---
NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{j,k}				
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL 0.0135	mg/kg body weight per day		
	UCL 10.1759	mg/kg body weight per day		
Fold Range of Uncertainty	755.3			
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD _M ¹ *			99.8%	
*Based on approximate probabilistic analysis, below.				
APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS				
Standard Confidence Interval				
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL (P05) 0.05424 ②	mg/kg body weight per day		
	UCL (P95) 2.528 ②	mg/kg body weight per day		
Degree of Uncertainty (Fold Range)			46.6 ④	
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			87.2% ⑦	
Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD _M ¹ at specified % confidence			
0.05424 ③	= Estimate of dose (mg/kg body weight per day) at which, with			
	95% confidence	of the population will have	Extra risk of liver tumors	
	1%	of magnitude	≥ 10%	
NOTES:				
a - Automatically adjusts for mice and rats.				
b - For NOAEL, is 5% if continuous and 10% if quantal-stochastic and 50% if quantal-deterministic. User input is ignored if NOAEL. Otherwise user inputs BMR used for BMDL.				
c - For NOAEL, PoD is fixed. For BMD, assumes LCL=BMDL, UCL=BMDU.				
d - Uncertainty in NOAELs as surrogate for BMD. For deterministic quantal effects, also includes adjustment from NOAEL to ED ₅₀ .				
e - Allometric scaling for oral dosing using user input body weights. User must supply for inhalation or dermal.				
f - Accounts for case-specific deviation from the general interspecies scaling.				
g - Depends on population incidence protection goal.				
h - For user defined value, specify LCL and UCL on Log(GSD _H), then calculate the Intraspecies LCL and UCL = 10^(NORMSINV(1-C13) * Log(GSD _H)), where cell C13 contains the population incidence protection goal.				
i - Can add other extrapolation aspects, as long as P05 and P95 are specified.				
j - Non-probabilistic LCL = LCL on POD / Product of UCLs of Each Aspect.				
k - Non-probabilistic UCL = UCL on POD / Product of LCLs of Each Aspect.				

表 IV-3 メチルオイゲノールを用いたケーススタディ結果(影響強度: 10%の過剰リスク, 続き)



4. デオキシニバレノールを用いた詳細なケーススタディ

より詳細なケーススタディ結果 (WHO, 2014) を紹介する。

4.1. ケーススタディの概要

オランダ RIVM で行ったリスクキャラクタリゼーション (Pieters et al., 2001; Pieters et al., 2004; Bokkers et al., 2009) を参考にした、デオキシニバレノールの Target Human Dose を用いたリスク評価の事例 (WHO, 2014) を以下に示す。

4.2. Tier 1: NOAEL に基づいたハザードキャラクタリゼーション

4.2.1. 材料及び設定

情報源 : Iverson ら (1995) のマウス 2 年間反復投与試験データ

使用したデータ : 雌の体重

エンドポイント : 生涯における体重減少

Group	Dose (mg/kg bw per day)	N	Body weight (g ± SD)*	Relative to control (%)
Females				
A	0	36	41.54 ± 6.26	0
B	0.12	42	38.71 ± 4.73**	-6.8
C	0.7	37	33.76 ± 3.92**	-8.7
D	1.5	38	28.55 ± 2.08**	-31.3
Males				
A	0	37	43.85 ± 2.69	0
B	0.1	35	43.51 ± 2.86	-0.8
C	0.5	43	40.04 ± 3.00**	-8.7
D	1.1	42	35.09 ± 2.56**	-20.0

bw: body weight; SD: standard deviation; **: $P < 0.01$

* Group means of the average body weight over lifetime.

Source: Iverson et al. (1995)

設定した集団における発生率 I 及び個体における影響 M は以下のとおりである。

集団における発生率 I : 1%

個体における影響 M : 5%以上の体重減少

4.2.2. ハザードキャラクタリゼーション

(1) PoD の設定

引用したガイダンスでは全てのケースで BMD 解析を推奨しているが、NOAEL 等がいまだに多く使用されているため、Tier1 では NOAEL でのアプローチを用いた。

(2) PoD の調整 (LOAEL→NOAEL)

試験における最低用量でも対照群に対して統計学的な有意差を示したため、NOAEL が算出できなかった。したがって、得られた LOAEL (0.12) から NOAEL を推定した。

(3) 種間差

デフォルト値の 10 を使用した。

(4) 種内差

デフォルト値の 10 を使用した。

(5) アセスメント係数及び基準値の導出

ハザードキャラクター化の各段階におけるアセスメント係数及び基準値は以下のとおりであり、決定論的 RfD は 0.4 µg/kg 体重/日と算出された。

<i>Hazard characterization aspect</i>	<i>AF</i>	<i>Calculation of RfD (µg/kg bw per day)</i>
I. PoD: LOAEL	–	120
II. LOAEL to NOAEL	3	40
III. Interspecies	10	4
IV. Intraspecies	10	0.4^a

AF: assessment factor; LOAEL: lowest-observed-adverse-effect level; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; PoD: point of departure; RfD: reference dose

^a The final RfD for the human target population is printed in bold.

4.2.3. 不確実性の評価

(1) 試験、エンドポイント、保護目標、調整、変動性及び不確実性に関連する情報の入力

APROBA シートに各必要項目を入力した (図 IV- 5 及び図 IV- 6)。

3 INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS		
4 DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)
5 End-point	Reduced average lifetime bw	Case-specific
6 Data type	Continuous	Case-specific
7 Data route	Oral	Case-specific
8 Study type	Chronic	Case-specific
9 Test species	Mouse	Case-specific
10 Body weight test species (kg)	0.04	0.02
11 Human median body weight (kg)	50	60
Target BMR		
12 (= M, user input for BMDLs only)	5%	5%
13 Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%
14 Probabilistic coverage goal	95%	95%
15 PoD type	NOAEL	Case-specific
16 PoD value	40	Case-specific
17 BMDU (User input for BMDL PoDs)		Leave blank if PoD is NOAEL
18 PoD units	µg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day
19 Deterministic overall AF	100	Case-specific
20 Deterministic RfD	<u>0.4</u> ①	Calculated
21 Exposure estimate (optional)	0.44	User supplied

図 IV- 5 NOAEL アプローチにおける試験、エンドポイント及び保護目標関連情報入力部分

23 INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY				
24 HAZARD CHARACTERIZATION			INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)
25	PoD	LCL	40	Calculated from inputs
26	(Modelled BMD uncertainty)	UCL	40	Calculated from inputs
27	NOAEL to BMD	LCL	0.070921986	0.070921986
28	(NOAEL only)	UCL	1.566666667	1.566666667
29	Interspecies scaling	LCL	6.39	6.39
30	(Allometric for oral)	UCL	11.30	11.30
31	Interspecies TK/TD	LCL	0.333	0.333
32	(Remaining TK & TD)	UCL	3.00	3.00
33	Duration extrapolation	LCL	1	1
34		UCL	1	1
35	Intraspecies	LCL	2.24	2.24
36		UCL	41.88	41.88
37	Other aspect #1	LCL	0.666666667	1
38	LOAEL to NOAEL	UCL	6	1
39	Other aspect #2	LCL	1	1
40	(Description here)	UCL	1	1
41	Other aspect #3	LCL	1	1
42	(Description here)	UCL	1	1

図 IV- 6 NOAEL アプローチにおける調整、変動性及び不確実性関連情報入力部分

(2) 結果

解析結果を図 IV- 7 に示す。

決定論的 RfD は 0.4 µg/kg 体重/日と算出されている (図 IV- 5 下線①)。

確率論的 HD の下限 (P05) は 0.05 µg/kg 体重/日 (図 IV- 7 下線①)、上限 (P95) は 10.346 µg/kg 体重/日と算出され、決定論的 RfD のカバー率は約 65% (図 IV- 7 下線②) となった。したがって、NOAEL を用いた解析では、HD₀₅⁰¹ が 35%の確率で決定論的 RfD より低くなる、つまり、5%以上の体重減少が集団の 1%に生じる用量が、35%の確率で 0.4 µg/kg 体重/日より低い用量に存在することがわかった。

確率論的 RfD は 0.05 µg/kg 体重/日 (図 IV- 7 下線③) と算出されたことから、この用量では、95%のカバー率で 5%以上の体重減少が集団の 1%に生じる、すなわち、集団の 99%には 95%のカバー率で 5%以上の体重減少は生じない、と言い換えることができる。また、不確実性の程度は約 200 (図 IV- 7 下線④) と大きかった。

44	NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{i,k}			
45	Target Human Dose (HD _M ^l)	LCL	0.0030	µg/kg body weight per day
46		UCL	177.4376	µg/kg body weight per day
47	Fold Range of Uncertainty		59186.9	
48	Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD _M ^{l*}			100.0%
49	*Based on approximate probabilistic analysis, below.			
50				
51	APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS			
52	Standard Confidence Interval			
53	Target Human Dose (HD _M ^l)	LCL (P05)	0.051	µg/kg body weight per day
54		UCL (P95)	10.346 ①	µg/kg body weight per day
55	Degree of Uncertainty (Fold Range)			201.2 ④
56	Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			64.5% ②
57	Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD _M ^l at specified % confidence		
58	0.051 ③	= Estimate of dose (µg/kg body weight per day) at which, with		
59		95%	confidence	
60		1%	of the population will have	Reduced average lifetime bw
61		of magnitude	≥	5%

図 IV-7 NOAEL アプローチを用いた不確実性のキャラクター化出力

(3) 高次 Tier での評価は必要か？

確率論的解析で得られた HD の下限と比較したときの決定論的 RfD のカバー率が低いため (約 65%)、RfD が保護目標を満たさない大きなリスクがある。また、ヒトばく露濃度が 0.44 µg/kg 体重/日と推定され (Bokkers, 2009)、非確率論的 RfD (0.4 µg/kg 体重/日) はばく露濃度に非常に近いレベルであった。

95%カバー率での確率論的 RfD (0.05 µg/kg 体重/日) は推定のヒトばく露濃度より約 9 倍低いため、このケースの M 及び I で定義された保護目標を守ることができないが、不確実性の程度が 200 と高いため、実際の HD は確率論的 RfD より高い、すなわち、HD がヒトばく露用量に近い、あるいは、ヒトばく露用量より高い可能性がある。

以上のことを考慮すると、Tier1 での評価では HD の不確実性が大きく、適切な信頼性で保護目標を達することができないと考えられた。したがって、高次 Tier による評価が妥当と判断された。

高次 Tier でどのように評価の改良を行うのかを決定するために、APROBA による解析結果をさらに議論する必要がある。NOAEL アプローチで得られた APROBA の図式出力結果を図 IV-8 に示す。図 IV-8 は特定の影響強度 M (この場合は 5%) が生じる集団での発生率 I とヒト用量との関係を異なるカバー率の曲線で示したものであり、カバー率 95% の赤紫色の曲線が発生率 1% の軸と交わる点、図 IV-8 水色の■) が HD の下限 (約 0.05 µg/kg 体重/日)、カバー率 5% の水色の曲線が発生率 1% と交わる点 (図 IV-8 水色の■) が HD の上限 (約 10 µg/kg 体重/日) であることがわかる。

すでに示されているように、集団の 1% に 5% 以上の体重減少が生じる用量範囲 (下限: 約 0.05 µg/kg 体重/日、上限: 約 10 µg/kg 体重/日) に対する、決定論的 RfD (0.4

μg/kg 体重/日、図 IV- 8、黒の破線) でのカバー率は約 65%と低いが、0.4 μg/kg 体重/日は、90%のカバー率を想定したとき、集団に 10%を超える発生率で影響を生じさせる用量に相当することがわかる (図 IV- 8、黒の破線と緑の曲線の交点)。また、95%のカバー率を想定したときには、集団における発生率は約 30% (図 IV- 8、黒の破線と赤紫の曲線の交点) となる。

なお、推定のヒトばく露用量は決定論的 RfD 及び確率論 RfD のいずれよりも高いが、各信頼区間の曲線を反映した不確実性を考慮した場合、決定論的 RfD と推定のヒトばく露用量の差は無視できると判断される。

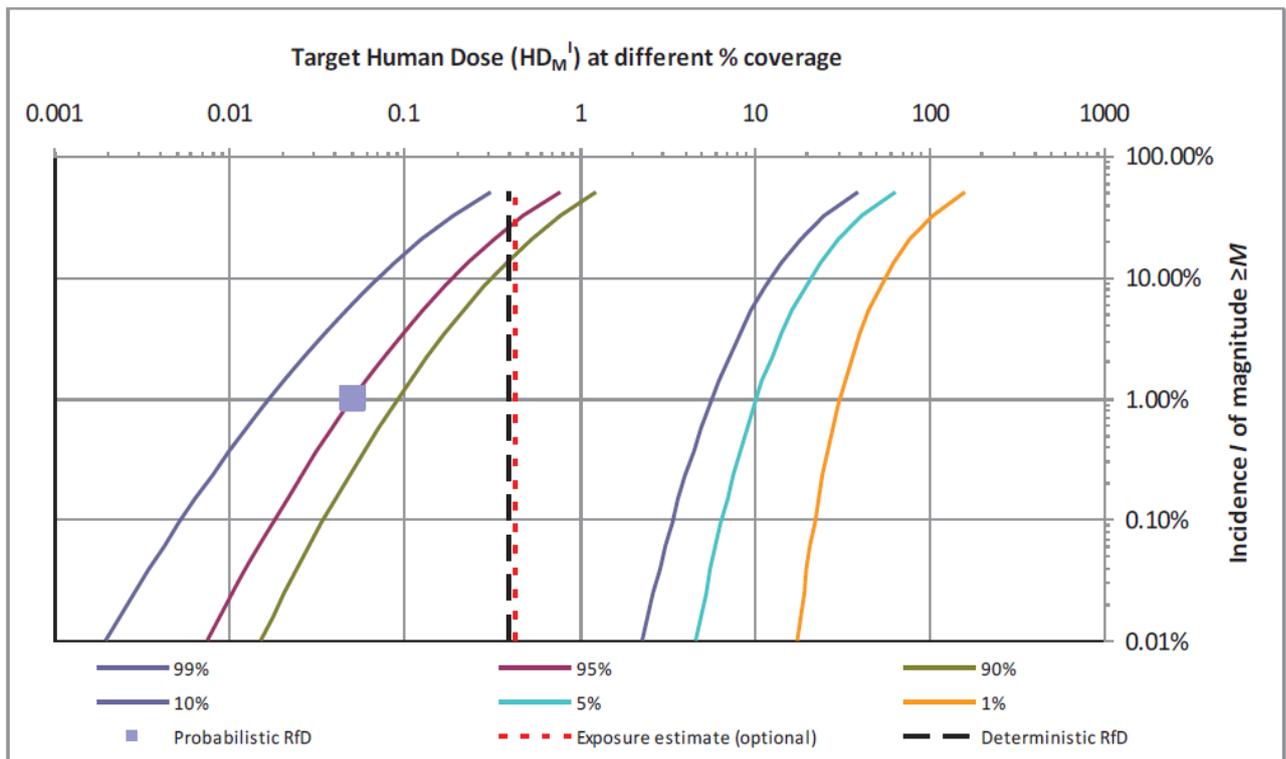


図 IV- 8 NOAEL アプローチで得られた APROBA の図式出力結果

また、ハザードキャラクタリゼーションの各段階における不確実性が全体の不確実性にどの程度寄与しているかも、全体的な不確実性を低減するための高次 Tier でどの段階にフォーカスすべきか明確にするために有用である。図 IV- 9 にハザードキャラクタリゼーションの各段階における不確実性の寄与を示す。例えば、Tier1 の場合、NOAEL から BMD への外挿で 34%、LOAEL から NOAEL への外挿で 17%の寄与があり、これらの不確実性が HD の不確実性の大部分に相当していたことがわかる。

(4) 次の Tier への進め方

NOAEL アプローチを用いた Tier1 での評価から、より不確実性が小さい PoD である BMD アプローチによる再解析が適切であると判断された。この解析によって、算

出された RfD に関連する不確実性の程度を小さくすることが可能であり、新たに種間差や種内差に関するデータを追加するより、安価で迅速に対応できる。

INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES				% contribution
ASPECT			[log(P95/P50)]^2	to overall uncertainty
PoD	P50	40.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
NOAEL to BMD	P50	0.33		34%
	P95/P50	4.70	0.452	
Interspecies scaling	P50	8.49		1%
	P95/P50	1.33	0.015	
Interspecies TK/TD	P50	1.00		17%
	P95/P50	3.00	0.228	
Duration extrapolation	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Intraspecies	P50	9.69		30%
	P95/P50	4.32	0.404	
Other aspect #1 LOAEL to NOAEL	P50	2.00		17%
	P95/P50	3.00	0.228	
Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Target Human Dose (HD _M) ⁴		Non-Prob.	Approx. Prob.	Greatest contributor
	P50	0.729	0.729	to overall uncertainty
	UCL/P50	243.28	14.19	NOAEL to BMD

図 IV-9 NOAEL アプローチにおける全体の不確実性に対するハザードキャラクター化の各段階における不確実性の寄与

4.3. Tier 2: BMDL に基づいたハザードキャラクター化

4.3.1. BMD アプローチによる一般毒性の用量応答解析

PROAST⁴を用いて BMD 解析を行った。

4.3.2. 一般毒性における BMDL

指数及び Hill モデルの結果は類似しており、BMD₀₅ に対する同様の信頼区間を示した。ベンチマーク応答 0.05 のときの最小の BMDL から最大の BMDU の範囲は 0.17 から 0.34 mg/kg 体重/日であった。したがって、BMDL は 0.17 mg/kg 体重/日と設定され、信頼区間の幅は 2 倍であった。

種間差及び種内差の外挿にデフォルトのアセスメント係数を用いた場合、決定論的 RfD は 1.7 µg/kg 体重/日と算出された。

⁴ オランダ RIVM で開発された用量応答解析用ソフトウェア。

http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Models/PROAST

4.3.3. 不確実性の評価

図 IV- 10 に BMD アプローチにおける不確実性関連情報の入力部分を示す。

各不確実性の数値は、NOAEL 及び LOAEL に関連する不確実性が消失した (= 1) 以外は NOAEL アプローチ (図 IV- 6) と同様である。

3 INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS			
4 DESCRIPTION	INPUTS		COMMON VALUE(S)
5 End-point	Reduced average lifetime bw		Case-specific
6 Data type	Continuous		Case-specific
7 Data route	Oral		Case-specific
8 Study type	Chronic		Case-specific
9 Test species	Mouse		Case-specific
10 Body weight test species (kg)	0.04		0.02
11 Human median body weight (kg)	50		60
12 Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	5%		5%
13 Population incidence goal (= I)	1%		5%, 1%, 0.1%, 0.01%
14 Probabilistic coverage goal	95%		95%
15 PoD type	BMDL		Case-specific
16 PoD value	170		Case-specific
17 BMDU (User input for BMDL PoDs)	340		Case-specific
18 PoD units	µg/kg body weight per day		mg/kg body weight per day
19 Deterministic overall AF	100		Case-specific
20 Deterministic RfD	1.7		Calculated
21 Exposure estimate (optional)	0.44		User supplied
22			
23 INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY			
24 HAZARD CHARACTERIZATION	INPUTS		PROVISIONAL VALUE(S)
25 PoD	LCL	170	Calculated from inputs
26 (Modelled BMD uncertainty)	UCL	340	Calculated from inputs
27 NOAEL to BMD	LCL	1	1
28 (NOAEL only)	UCL	1	1
29 Interspecies scaling	LCL	6.39	6.39
30 (Allometric for oral)	UCL	11.30	11.30
31 Interspecies TK/TD	LCL	0.333	0.333
32 (Remaining TK & TD)	UCL	3.00	3.00
33 Duration extrapolation	LCL	1	1
34	UCL	1	1
35 Intraspecies	LCL	2.24	2.24
36	UCL	41.88	41.88
37 Other aspect #1	LCL	1	1
38 (Description here)	UCL	1	1
39 Other aspect #2	LCL	1	1
40 (Description here)	UCL	1	1
41 Other aspect #3	LCL	1	1
42 (Description here)	UCL	1	1

図 IV- 10 BMD アプローチにおける不確実性関連情報入力部分

図 IV- 11 に BMD アプローチを用いたハザードキャラクターゼーション結果を、LOAEL/NOAEL アプローチを用いた Tier 1 及び BMDL アプローチを用いた Tier 2 にお

ける不確実性の評価の比較を表 IV- 4 に示す。LOAEL/NOAEL アプローチと比べて決定論的 RfD は 4 倍大きくなり (0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 \rightarrow 1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、カバー率がわずかに増加した (64.5 \rightarrow 68.2)。また、決定論的 RfD (1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) と推定ヒトばく露用量 (0.44 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) との間に約 4 倍のマージンが与えられ、不確実性の程度は約 5 倍小さくすることができた (201.2 \rightarrow 43)。95%カバー率での確率論的 RfD は約 8 倍上昇し (0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 \rightarrow 0.44 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)、推定ヒトばく露用量とほぼ同じとなった。したがって、より精緻な不確実性の評価を行うためには、PoD は NOAEL ではなく BMD を用いることが適切であることがわかった。さらに、これらの結果の図式出力結果を図 IV- 12 に示す。

44	NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{i,k}			
45	Target Human Dose (HD_M^l)	LCL	0.1198	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
46		UCL	71.3106	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
47	Fold Range of Uncertainty		595.4	
48	Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD_M^{l*}			99.7%
49	*Based on approximate probabilistic analysis, below.			
50				
51	APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS			
52	Standard Confidence Interval			
53	Target Human Dose (HD_M^l)	LCL (P05)	0.444	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
54		UCL (P95)	19.244	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
55	Degree of Uncertainty (Fold Range)			43.4
56	Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			68.2%
57	Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD_M^l at specified % confidence		
58	0.444	= Estimate of dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day) at which, with		
59		95%	confidence	
60		1%	of the population will have	Reduced average lifetime bw
61		of magnitude	\geq	5%

図 IV- 11 BMD アプローチを用いた不確実性のキャラクター化の出力

表 IV- 4 Tier 1 及び Tier 2 における不確実性評価のまとめ

	<i>Deterministic</i> RfD ($\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day)	Coverage (%)	Degree of uncertainty	<i>Probabilistic</i> RfD ^a ($\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day)	Exposure of target population (P95) ($\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day)
Tier 1	0.4	64.5	201.2	0.05	
Tier 2	1.7	68.2	43	0.44	0.44

bw: body weight; P95: 95th percentile; RfD: reference dose

^a For incidence $l = 1\%$ and coverage = 95%.

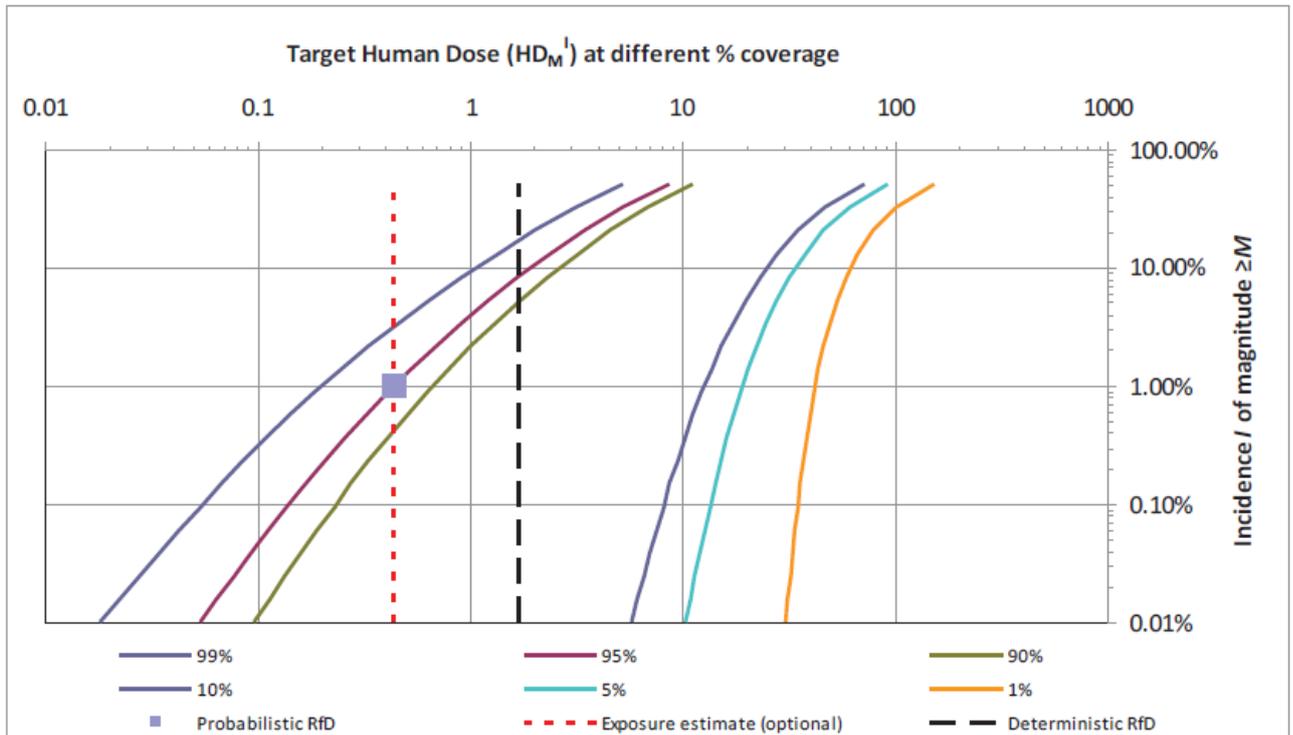


図 IV- 12 BMD アプローチで得られた APROBA の図式出力結果

4.3.4. 高次 Tier での評価は必要か？

決定論的 RfD と推定ヒトばく露用量には約 4 倍のマージンはあるが、決定論的 RfD でのカバー率は依然として低い (68%)。また、95%のカバー率では、確率論的 RfD は推定ヒトばく露レベルと同程度であった。したがって、設定した保護目標 (M : 5%の体重減少、I : 1%) が受容されるなら、この結果は「推定されるばく露レベルでは、体重に関して許容されないような健康影響は想定されない」と結論するのに十分である。

しかしながら、PoD が一つの慢性毒性試験の結果からしか得られておらず、試験間での変動がどの程度の大きさか不明である等、APROBA では定量的に評価されていない他の不確実性を考慮する必要がある。

リスク管理者が更なる精緻な評価が必要と判断した場合、化学物質特異的な調整因子 (種間差 : 34%、種内差 : 60%) における不確実性が全体の 90%以上であり、着目するポイントとなる (図 IV- 13)。

INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES				% contribution
ASPECT			$[\log(P95/P50)]^2$	to overall uncertainty
PoD	P50	240.42		3%
	P95/P50	1.41	0.023	
NOAEL to BMD	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Interspecies scaling	P50	8.49		2%
	P95/P50	1.33	0.015	
Interspecies TK/TD	P50	1.00		34%
	P95/P50	3.00	0.228	
Duration extrapolation	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Intraspecies	P50	9.69		60%
	P95/P50	4.32	0.404	
Other aspect #1 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0.000	
		Non-Prob.	Approx. Prob.	Greatest contributor
Target Human Dose (HD_M^1)	P50	2.922	2.922	to overall uncertainty
	UCL/P50	24.40	6.58	Intraspecies

図 IV- 13 BMD アプローチにおける全体の不確実性に対するハザードキャラクターゼーションの各段階における不確実性の寄与

4.4. 他のエンドポイントを含めた評価

デオキシニバレノールは上述した体重減少以外にも重要なヒト健康影響を示し、特に、生殖発生毒性に関連する影響が認められている (表 IV- 5)。

表 IV- 5 デオキシニバレノールの RfD 算出のために用いられる試験とエンドポイントのまとめ

<i>Effect</i>	<i>Candidate end-points</i>	<i>Study</i>
General toxicity	Mean body weight over lifetime	Diet, 2 years in mice; Iverson et al. (1995)
Development	Fetal weight	Gavage, gestation days 6–19 in rats; Collins et al. (2006)
	Resorptions, fetal anomalies	Gavage, gestation days 8–11 in mice; Khera et al. (1982)
Male fertility	Epididymal weight, seminal vesicle weight, testicular sperm count, germ cell degeneration, failure of sperm release	Gavage, 28 days in rats; Sprando et al. (2005)

4.4.1. 生殖毒性を指標とした NOAEL アプローチ (Tier 1)

ここでは、出生前の発生毒性に関する二つの報告 (Khera et al., 1982; Collins et al., 2006) を選択した。

(1) 胎児の発生

Khera et al. (1982) の試験の概要を以下に示す。

- 動物：マウス、雌
- 投与用量：0, 0.5, 1, 2.5, 5, 10 及び 15 mg/kg 体重/日
- 投与経路：強制経口

しかしながら、この試験は GLP 非適合であり、また、試験条件について以下のような OECD テストガイドライン 414 からの逸脱がある。

- 群当たりの母動物数がガイドラインより少ない。
- 母動物への投与が妊娠 6～15 日が推奨されるが妊娠 8 日～11 日の投与で評価している。
- 最新の標準によると異常や吸収のデータの報告が不十分である。
- 体重以外の母動物の情報がない。

統計学的な有意差を adverse effect として評価した結果、以下の PoD が示された。

吸収胚の NOAEL：1 mg/kg 体重/日

胎児異常の NOAEL：0.5 mg/kg 体重/日

したがって、最小の NOAEL はマウスにおける胎児異常で得られた 0.5 mg/kg 体重/日であった。

Collins et al. (2006) の試験の概要は以下のとおりである。

- 動物：ラット、雌
- 投与用量：0, 0.5, 1, 2.5 及び 5 mg/kg 体重/日
- 投与経路：強制経口

この試験条件は OECD テストガイドラインの要求に準拠し、GLP 基準での実施がほぼ確実であることから品質は高いと言える。この試験では胎児体重が最も感度の高いエンドポイントであった。

胎児体重の 5% の低下を adverse effect とした。上位 2 用量で有意な変化がみられ、NOAEL は雌雄に対して 1 mg/kg 体重/日であった。

(2) 雄の受胎能

雄の受胎能については、Sparando et al. (2005) のみが利用可能であった。試験の概要は以下のとおりである。

- 動物：ラット、雄
- 投与用量：0, 0.5, 1, 2.5 及び 5 mg/kg 体重/日
- 投与経路：強制経口
- 投与期間：28 日間

Sparando et al. (2005) の試験条件は既存の OECD テストガイドラインには則っていないが、筆者が米国 FDA 所属であることから GLP 基準で実施されていると考えられる。精巣上体重量、精囊重量、精巣精子数、軽度生殖細胞変性及び精子放出不全の全てのエンドポイントで用量依存的な変化がみられた。最初の三つのエンドポイントは連続データであり、10%以上の変化を *adverse* と判断した。生殖細胞変性及び精子放出不全は非連続データであり、対照群との統計学的な有意差を *adverse* と判断した。

(3) アセスメント係数

NOAEL は全てのエンドポイントで得られた。種間差及び種内差のアセスメント係数はデフォルト値である 10 を用いた。Khera et al. (1982) のデータには信頼性に欠ける試験条件があることから、この例ではアセスメント係数 5 を追加した。Sparando et al. (2005) の試験結果には、亜急性 (28 日間) から慢性影響への外挿のためにアセスメント係数 10 を追加した。

(4) Tier 1 での RfD

マウスにおける胎児異常及びラットにおける雄受胎能のそれぞれで異なる NOAEL を示したが、導出された決定論的 RfD はいずれも 1 µg/kg 体重/日となった (表 IV- 6)。

表 IV- 6 NOAEL アプローチに基づいた決定論的 RfD

	<i>Derivation of human RfDs (all values in µg/kg bw per day)</i>	
	<i>Development (anomalies in mice)</i>	<i>Fertility (of male rats)</i>
NO(A)EL	500	1000
Interspecies	50	100
Intraspecies	5	10
Data quality	1^a	—
Exposure duration	—	1^a

NO(A)EL: no-observed-(adverse-)effect level; RfD: reference dose

^a The final RfD for the human target population is printed in bold.

(5) Tier 1 での結果

APROBA での計算結果を表 IV- 7 に示す。ここで、推定ヒトばく露用量がそれぞれのエンドポイントで異なっているが、これは、標的となる集団が異なるためである。

表 IV- 7 他のエンドポイントでの NOAEL アプローチに基づいた不確実性評価のまとめ

	<i>Deterministic RfD ($\mu\text{g}/\text{kg bw}$ per day)</i>	<i>Coverage (%)</i>	<i>Degree of uncertainty</i>	<i>Probabilistic RfD ($\mu\text{g}/\text{kg bw}$ per day) (95% coverage)</i>	<i>Exposure in target population (P95)</i>
Development (fetal anomalies)	1	79	163	0.28	0.39 ^a
Fertility (epididymis weight)	1	90	579	0.50	0.84 ^b
Fertility (failure of sperm release)	1	82	579	0.25	0.84 ^b

bw: body weight; P95: 95th percentile; RfD: reference dose

^a Females, aged 15–45 years.

^b Males, aged 15–45 years.

(6) 高次 Tier での評価は必要か？

胎児異常から得られた決定論的 RfD (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) はヒトばく露用量 (0.39 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) より高いが、カバー率は約 79%と低く、カバー率 95%での確率論的 RfD (0.28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) はヒトばく露用量より低い。さらに、このヒト用量は 1%の母親に対して生じる異常が 10%高い確率に相当するため、ばく露用量及び RfD のマージンは大きい方が適切と思われる。しかし、不確実性の程度が大きく、精緻な評価を行うことで RfD が高くなる可能性があるため、高次 Tier での評価が次の選択肢として考えられる。同様に、精巣上体重量及び精子放出不全から得られた決定論的 RfD についても高次 Tier での評価によって RfD が高くなる可能性がある。

各評価段階における不確実性の全体の不確実性に対する寄与を表 IV- 8 に示す。

表 IV- 8 NOAEL アプローチにおける全体の不確実性に対するハザードキャラクター化の各段階における不確実性の寄与

Aspect	Relative contribution (%) to overall uncertainty	
	Anomalies	Epididymis weight, sperm release
NOAEL to BMD	36.9	23.7
Interspecies scaling	1.4	0.5
Interspecies TK/TD	18.6	11.9
Duration extrapolation	–	42.7
Intraspecies extrapolation	33.1	21.2
Data quality	10.0	–

BMD: benchmark dose; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; TK/TD: toxicokinetics/toxicodynamics

受胎能をエンドポイントとしたときは、ばく露期間の外挿が大きな割合を占めているが、この寄与を小さくするためには新たなデータ取得が必要になる。表 IV- 8 の全てのエンドポイントについて、NOAEL から BMD への外挿の寄与は全体の不確実性の主要因であることがわかる。したがって、用量応答データを BMD アプローチで再解析することが、第一選択と考えられた。

4.4.2. 生殖毒性を指標とした BMDL アプローチ (Tier 2)

(1) Tier 2 での RfD

これまでに述べた方法と同様に解析を行い、BMDL アプローチに基づいて得られた決定論的 RfD を表 IV- 9 に示す。なお、それぞれのエンドポイントにおいて設定したベンチマーク応答及び BMD 算出に適用した手法は以下のとおりである。

エンドポイント	動物	BMR	適用したモデル又はソフトウェア
吸収	マウス	10%	指数及び Hill モデル
胎児異常	マウス	10%	指数及び Hill モデル
胎児体重	ラット	5%	指数及び Hill モデル
精巣上体重量	ラット	10%	指数及び Hill モデル
精嚢重量	ラット	10%	指数及び Hill モデル
精巣精子数	ラット	10%	指数及び Hill モデル
生殖細胞変性	ラット	10%	PROAST
精子放出不全	ラット	10%	PROAST

出生前の発生毒性については、マウス胎児異常に由来する BMDL 1 mg/kg 体重/日が最小であり、信頼区間の幅は 1.7 倍であった。また、受胎能については、ラット生殖細胞変性に由来する BMDL 0.28 mg/kg 体重/日が最小であり、信頼区間の幅は 8 倍で

あった。

すでに述べた一般毒性及び発生毒性については、NOAEL アプローチと比較して BMD アプローチによる RfD は若干高くなったが、受胎能についてはその効果は得られなかった。その原因は比較的広い BMD の信頼区間の幅 (8 倍) の影響が考えられる。

表 IV- 9 BMDL アプローチに基づいた決定論的 RfD

<i>Derivation of human RfDs (all values in µg/kg bw per day)</i>		
	<i>Development (anomalies in mice)</i>	<i>Reproduction (fertility of male rats)</i>
Dose–response analysis	BMDL = 1000 CI width = 1.7	BMDL = 280 CI width = 8
Interspecies	100	28
Intraspecies	10	2.8
Data quality	2 ^a	–
Exposure duration	–	0.28^a

BMDL: lower confidence limit of the benchmark dose; CI: confidence interval; RfD: reference dose

^a The final RfDs are printed in bold.

(2) 不確実性の評価

APROBA での計算結果を表 IV- 10 に示す。

Tier 1 と比較して、胎児異常における不確実性の程度は目的どおり小さくなった (163→59)。胎児異常における確率論的 RfD も高くなったが (0.28 µg/kg 体重/日→0.80 µg/kg 体重/日)、大きな変化ではなかった。受胎能については、確率論的 RfD はやや低下し、ヒトばく露用量よりも低く、不確実性の程度も大きいまま (579→375) であった。

表 IV- 10 BMDL アプローチに基づいた不確実性評価のまとめ

	<i>Deterministic RfD (µg/kg bw per day)</i>	<i>Coverage (%)</i>	<i>Degree of uncertainty</i>	<i>Probabilistic RfD (µg/kg bw per day)</i>	<i>Estimated exposure in target population (µg/kg bw per day) (P95)</i>
Body weight reduction ^a	1.7	68	43	0.44	0.44
Development (fetal anomalies)	2	82	59	0.80	0.39
Fertility (mild germ cell degeneration)	0.28	91	375	0.16	0.84

bw: body weight; P95: 95th percentile; RfD: reference dose

^a See Table A5.2.

(3) 高次 Tier での評価は必要か？

デオキシニバレノールのハザードキャラクタリゼーションにおいて、表 IV-10 の三つのエンドポイントが最も重要と考えられる。それぞれのエンドポイントにおける確率論的 RfD とばく露用量を比較したとき、受胎能への影響については、確率論的 RfD はばく露用量より約 4 倍低かった。ただし、そのときの不確実性の程度は大きく、Target Human Dose はこれまでの Tier で算出された確率論的 RfD よりさらに高くなることが考えられる。したがって、受胎能への影響について、リスク管理者がさらに高次 Tier での評価が必要であると考えた場合、ばく露期間の外挿（寄与率：49%）が全体の不確実性を大きくしている要因であることから、RfD の不確実性を低減するためには、生殖細胞変性に係るデータベースの改良が一つの方法と言える。また、BMD の信頼区間の幅が 8 倍と比較的大きいことから、新規に試験を実施することで、PoD の不確実性を狭くすることが可能かもしれない。

4.5. 結論

全ての重要なエンドポイントを考慮したとき、Tier 2 ハザードキャラクタリゼーションは以下のようにまとめられる。

- 体重減少：ばく露と確率論的 RfD のマージンはない。
- 胎児異常：ばく露と確率論的 RfD のマージンは約 2 倍であり、さらなる不確実性を考慮する必要はない。
- 受胎能：ばく露と確率論的 RfD のマージンは 1 未満である。

したがって、Target Human Dose の不確実性の範囲を狭めることを目的として、ハザードキャラクタリゼーションをさらに精緻化するために追加データが必要と判断されるが、このデータを得るためには多くのコストがかかる。そこで、他の選択肢としては、完全な確率論的アプローチによるハザードキャラクタリゼーションを行う、又は、ばく露に係る不確実性を評価することが考えられる。よりよい選択肢としては、統合確率論的リスクアセスメント（IPRA, integrated probabilistic risk assessment）を実施すること、とガイダンスには記載されている。IPRA による評価（Bokkers et al., 2009; Slob et al., 2014）では、ばく露における不確実性を低減することが可能であり、新たな毒性データを得るよりも効果的である。

5. WHO ガイダンスに記載されている応用及び課題

ここでは、Target Human Dose アプローチのツールとしての応用と課題について、本調査で紹介した WHO ガイダンス (WHO, 2014) に記載されている内容を以下にまとめた。

5.1. 結果の解釈と利用

ここまで、確率論的アプローチによるハザードキャラクタリゼーションについて述べた。しかしながら、リスク評価で得られた“科学的な”結果をリスク管理に直接的に適用することが困難な場合がある。Codex (2013) 及び EU Food Regulation (EC, 2002) では、リスク管理の際には、リスク評価及びその他の (合理的な) 要因を考慮するよう定めている。その他の (合理的な) 要因としては、社会的、経済的、習慣的、倫理的及び環境的要因並びに管理の実現可能性が含まれる可能性がある、とされている。また、米国 EPA (USEPA, 2000) でも多くのリスク管理の決定では、科学的要因 (リスク評価)、経済的要因、公的な価値、政治的要因、社会的要因及び技術的要因を含むさまざまな要因から情報を得ている、としている。

このように、ハザード評価の結果は、意思決定に関連する幅広い要因に関係して解釈される必要があるが、意思決定は規制の背景に依存して変化するものであり、保護目標 (protection goal) もそのように設定されるべきである。

しかしながら、現状では、遺伝毒性発がん物質についての I (過剰リスク : 10^{-5} 又は 10^{-6}) が規定されているに過ぎず、他の物質や影響については、I は設定されない。また、BMD アプローチの場合、典型的なカバー率として用いられる 95% は BMD にのみ関連しており、健康についての指針値に関連していない。さらに、BMD アプローチの場合、ベンチマーク応答としての M の設定については、慣例や推奨が存在する。

したがって、非発がん物質のように I や M が明確に示されなかった物質についても、リスク評価に透明性をもたらすための議論が必要である。

WHO ガイダンスの特徴は、保護目標 (protection goal) と不確実性を明確にするためにデザインされている。リスク管理の意思決定に関連する他の要因に対する有害性と不確実性を考慮するための改善された方法を提供する。

WHO ガイダンスで述べられているアプローチの既存の手法と比較したときの主な改善点は以下のとおりである。

- 保護目標は、RfD での M 及び I として明確にキャラクタライズされる。
- RfD の推定における不確実性の程度とそのカバー率が定量化される。
- 意思決定に際して、結果が容易に計算できて保護目標の代替選択肢が求められる。これによってリスク管理者は、特定の保護目標の選択とそれに含まれる社会経済的な利益に反する不確実性の選択をバランスさせることができる。また、ステークホルダーとのやりとりも透明性が高まる。
- 定量化ができない他の不確実性に関する情報も含めることが可能で、結果を解釈

するときにそうした不確実性を考慮することができる。

このような改善から、Target Human Dose 及びその不確実性の推定（リスク評価、科学的検討事項）と保護目標（M 及び I）の設定及び許容されるカバー率及び不確実性の程度の決定（リスク管理に関する検討事項）は明確に区別して実施される。ただし、M の解釈には毒性学者の手助けが必要になるかもしれない。

5.1.1. 健康に基づく指針値の設定

既存の手法では、PoD (NOAEL、BMDL 等) をデフォルトのアセスメント係数で割ることで RfD、ADI 又は TDI のような指針値が導出されてきたが、保護目標が明確に設定されず、RfD は単一の値しか取らないため、例えば、“高感受性の部分集団を含む一般的な集団が生涯にわたって感知可能なリスクを受けない用量”のような非定量的な表現に留まっていた。

確率論的ハザードキャラクタリゼーションでは、HD に対する不確実性が推定できるため、決定論的 RfD と Target Human Dose の不確実性を比較することで、定義した M 及び I に対する決定論的 RfD のカバー率を推定することができる。このため、決定論的 RfD を利用したリスク管理にも利用できる。

以下のような状況が考えられる。

- 決定論的 RfD のカバー率が事前に定義された値に近い場合、決定論的 RfD がリスクキャラクタリゼーションに利用されうる。
- 決定論的 RfD のカバー率が事前に定義された値より低い場合、より高いカバー率に対応する HD_M^I 分布の低い方のパーセンタイルから選択された確率論的 RfD がリスクキャラクタリゼーションのために設定されうる。
- 決定論的 RfD のカバー率が事前に定義された値より高い場合、この値がリスクキャラクタリゼーションに利用されうる。別の方法として、適切であれば、定量化されていない不確実性を考慮した上で確率論的 RfD を使用してもよい。
- 不確実性の程度が高い場合（例えば、100 倍を超える場合）、健康に基づく指針値が保護目標を達成するために必要な値より大きく下回らないように、高次 Tier のハザードキャラクタリゼーションの実施を考慮する可能性がある。この場合、例えば、ヒトへのばく露がそれまでに導き出された決定論的または確率論的 RfD より 1 桁以上低いことが予想される場合には、不確実性の程度が低い RfD を求める必要はない。

WHO ガイダンスで引用しているデオキシニバレノールのケーススタディでは、体重への影響を指標として、 $I=1\%$ 、 $M=5\%$ 及びカバー率 95% で定義した RfD を算出した。PoD として NOAEL (Tier 1) 及び BMD (Tier 2) を用いて、決定論的 RfD 及び確率論的 RfD を算出している。Tier 2 で精緻な解析を行うことで全体の不確実性の程度を小さ

くし (信頼限界の下限への寄与が大きい)、RfD を大きくする効果があり、リスク管理のための健康に基づく指針値の設定に寄与する。不確実性の程度が大きい場合、新たな試験データを取得するよりも、精緻なリスク評価を行い、不確実性の程度を低減する方が効果的である。

5.1.2. リスク管理のための意思決定及びコミュニケーション

発がんリスクにおける一般的な保護目標 (10^{-5} 又は 10^{-6}) はすでに社会的に受容されているが、Target Human Dose アプローチでは、重要な毒性エンドポイントにおいて adverse とされる影響強度 M とその集団における発生率 I を設定する。例えば、図 IV-14 ではヒトばく露レベルが HD の信頼区間の下限より高い場合 (図 IV-14 上) 及びヒトばく露レベルにおける I の信頼区間の上限 (1.5%) が設定した I (この場合 1%) を超える場合 (図 IV-14 下) を示している。図 IV-14 上では、推定される Target Human Dose の信頼区間の大部分はヒトばく露レベルより高いことがわかる。また、図 IV-14 下では、ヒトばく露レベルから推定される発生率 I の信頼区間の大部分は、設定された許容される最大の発生率 1% を大きく下回ることが想定される。最悪の場合でも推定される最大の I は 1.5% であり、設定した 1% をわずかに上回るだけである。このように、Target Human Dose アプローチで得られた結果を現実のばく露レベルと定量的に比較することで、リスク管理のための意思決定及びコミュニケーションに寄与することができる。

しかしながら、このような許容範囲の定量的・客観的な判断基準は WHO ガイダンスには記載されていない。リスクコミュニケーションを行うための意思決定における判断基準の明確化やプロセスの可視化は食品のリスク評価への応用を進める上で重要な課題と考えられる。特に、HD とヒトへのばく露レベルが近い、又はばく露レベルが HD の信頼区間の範囲内に存在するとき、その M 及び I の設定根拠並びに RfD とばく露レベルとの関係が社会的に真に受容されるか、毒性学的な見地に様々な要因を含めた総合的な議論が必要であろう。

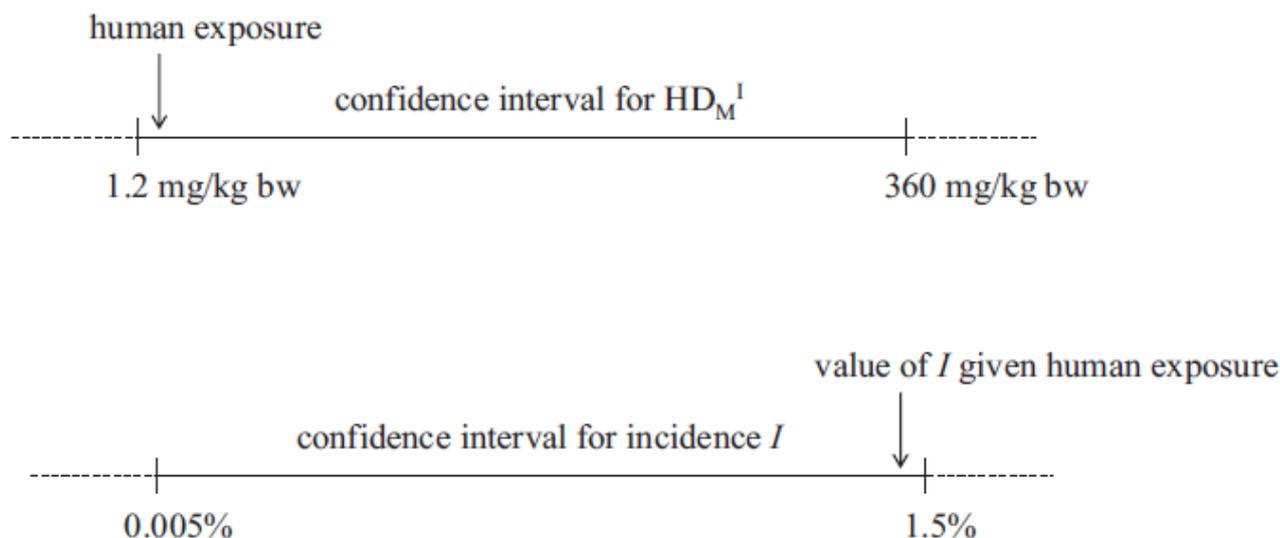


図 IV-14 現行のばく露レベルでの潜在的健康リスクのコミュニケーション

意思決定者にリスクに関する信頼区間の上限のみを提供すると、「最悪の事態」が意味するところを示すことができないまま、最悪の事態のリスク推定を公衆に伝達するしかない。また、最悪の事態が真のリスクであるかのように伝達される可能性もある。意思決定者が信頼区間の上限及び下限を得ることで、リスクの高さやリスク低減の可能性について明確に提示することができる、としている。

5.1.3. 予測されたリスクに基づく化学物質の優先順位付け

Target Human Dose アプローチのメリットとして化学物質の優先順位付けへの利用がある。決定論的アプローチのように単一の数値しか与えられない場合、不適切なリスクの順位付けがなされる可能性がある。

図 IV-15 は A、B 及び C という化学物質について、最善の推定値、上限又は不確実性の範囲を用いたときのリスクの順位を示している。A と B を比較したとき、不確実性の上限のみで判断すると、 $A > B$ であるが、不確実性の範囲を考慮すると、A のリスクは低く、B に対するリスク低減策を優先させる方が有益である可能性が高い。また、A と C を比較したとき、最善の推定値では $A > C$ であるが、不確実性の範囲を考慮すると、 $C > A$ となる可能性もある。このように、懸念がある複数の化学物質のリスク管理のための施策の優先順位付けに利用できる。

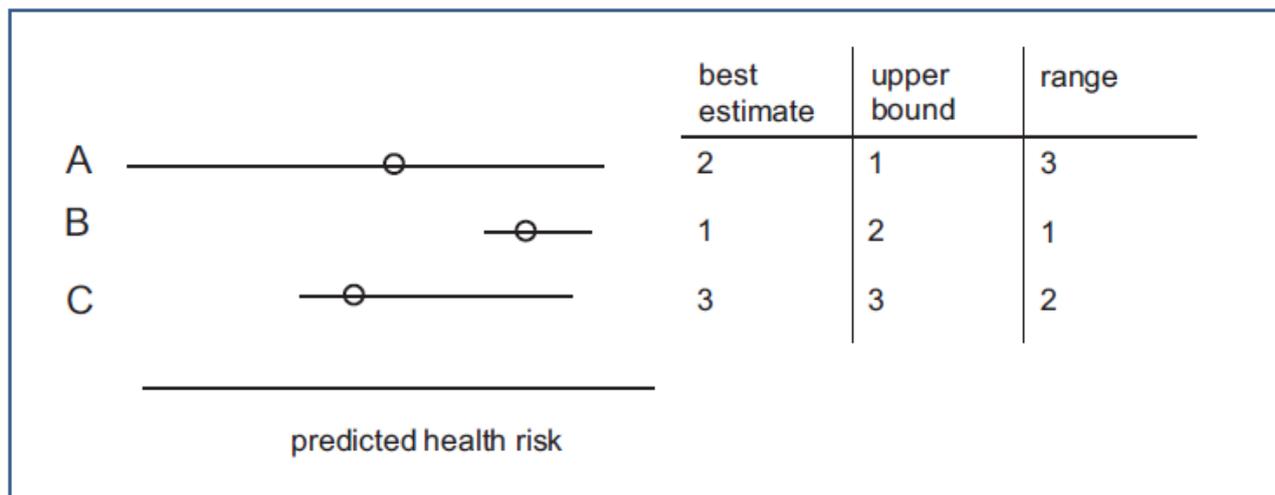


図 IV-15 化学物質の優先順位付け

5.2. Target Human Dose アプローチの課題

5.2.1. 更なる研究課題

これまでに関連する不確実性の分布を評価していない多くの状況が存在する。例えば、試験データの欠損、リードアクロス、投与経路間の動態における外挿、in vitro 及び疫学的アプローチ等であり、これらに関連する不確実性を定量するための開発が必要であろう。また、混合物のハザードキャラクタリゼーションや複合ストレスへの累積ばく露における不確実性の評価も今後検討すべき課題である。

また、化学物質間の実際の変動をより精確に評価するための、equipoint 用量 (BMD) の推定値における測定/推定変動の大きさに対する観察された equipoint 用量 (BMD) の比を修正する方法の開発が必要である。

さらに、全体の不確実性は個々の不確実性の評価と組み合わせに依存する。そのため、以下のような不確実性に対する研究が必要である。

- 経口 NOAEL から BMDL の不確実性：様々な試験種に対する経口 NOAEL と BMDL の比のばらつき
- 一般的な BMD の不確実性：様々な試験種における BMD の不確実性 (BMDU/BMDL) のばらつき
- 吸入 NOAEL から BMDL の不確実性：様々な試験種に対する NOAEL と BMDL の比
- 吸入における種間差の不確実性：種間の吸入 BMD 比のばらつき
- 欠損試験の不確実性：試験間の BMD 比のばらつき
- 種内差の不確実性：関連するヒトデータベースの拡張及び個体間のばらつきの化学物質間のばらつき

5.2.2. 推進と普及

Target Human Dose アプローチは非常に新しい概念であり、これまでに実際の食品等の規制に用いられた事例は確認できなかった。

WHO ガイダンスの対象は全世界の規制当局、産業界又は国際機関の専門パネルにおけるリスク評価者及びリスク管理者である。このガイダンスでは、毒性影響の重篤度、毒性影響の発生率及び保護される集団の **fraction** とともに、カバー率及び不確実性の程度の評価方法を提供している。これらの情報は一般公衆と同様にリスク管理者に対して不確実性を伝達するツールとして活用できるであろう。

このガイダンスで紹介したリスク評価手法が有用なツールであることが理解されるために、より多くのケーススタディが必要である。また、本手法の普及のために、web サイト、パンフレット、トレーニングとトレーニング材料、協議会、ワークショップ、WHO のリスクアセスメントネットワーク及び **webinar** などを通じた活動が必要である。

6. 取りまとめ

6.1. Target Human Dose アプローチの想定される活用場面及び従来法との比較

Target Human Dose アプローチの実用化のための分析として以下の項目について情報分析を行った。

現時点では、8.2 で示したように、技術的な課題や推進と普及に関する課題があり、Target Human Dose アプローチを、リスク管理に直ちに利用することは困難であると考えられる。しかしながら、各ケーススタディで示されたように、Target Human Dose アプローチで得られる有害性キャラクタリゼーションにおける不確実性の定量的評価の活用によって、8.1 で示したようなリスクコミュニケーションにおける信頼性向上への寄与が期待される。Target Human Dose アプローチを活用することで実現可能な、又は従来法と比較して改善可能なリスク管理について、従来法と比較したメリット及びデメリットを以下に示す。

(1) 化学物質のリスク管理の優先順位付け

単一の数値で評価する従来法に比べて、信頼性の幅を考慮することが可能となる。そのため、複数の化学物質に対するリスク管理において、より効果的にリスク低減対策にリソースを活用できる化学物質の優先順位付け、という行政的な判断の際に参考となることがメリットとして考えられる。

(2) 決定論的 RfD の定量的意義の把握

決定論的 RfD が Target Human Dose アプローチで導出された確率論的 RfD の信頼区間のどの用量に位置するのかが明確になるため、発生しうる毒性の強度 (M) 及び集団における発生率 (I) に対する決定論的 RfD のカバー率を算出することができる。このことにより、決定論的 RfD によるリスク管理が十分かどうか定量的に把握できる。また、リスク管理の優先順位を付けやすくなる。

(3) ばく露レベルが RfD より高い場合の政策の優先順位付け

ばく露レベルが RfD より高い場合、従来法では「リスクが排除できない」という抽象的な表現しかできなかつたが、Target Human Dose アプローチでは、信頼性の程度を定量的に表すことができる。また、有害性評価及びばく露評価の精緻化によって不確実性の程度を低減することで、新たな試験データを取得するよりも効果的にリスク評価が可能な場合がある。したがって、得られている有害性情報で設定された RfD よりばく露レベルが高い場合の対策の選択肢として、ばく露の精緻化や新たな有害性情報の取得等、政策の優先順位付けにも活用可能と考えられる。

(4) ばく露レベルが RfD より高い場合のリスク管理

実際に生じるばく露レベルが、Target Human Dose アプローチで導出された信頼区間の幅のなかでどの用量に位置するかを考慮することで、リスク管理者に定量的な情報を提供することができるため、リスク管理における政策の優先順位付けにも活用可能と考えられる。

しかしながら、ばく露レベルが管理された上で発生しうる毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を設定することが、リスクコミュニケーションを進める上では、社会的に受容されない可能性がデメリットとして挙げられる。

(5) 保護目標の設定

既存の手法で用いられる「有害影響の有無」(リスク評価、科学的要因) だけではなく、経済的要因、公的な価値、政治的要因、社会的要因及び技術的要因を含むさまざまな要因を踏まえて、保護目標とする、毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を適切に設定できる。また、保護目標として設定した M、I 及びそのカバー率に対する RfD の不確実性を定量的に表現することで、リスクを定量的に伝達可能となる。

しかしながら、前述のように、保護目標とする毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を設定することが、リスクコミュニケーションを進める上では、社会的に受容されない可能性がデメリットとして挙げられる。

表 IV- 11 期待できる Target Human Dose の活用場面及び従来法と比較したメリット/デメリット

Target Human Dose アプローチを活用することで実現可能な活用場面	従来法と比較したメリット/デメリット (評価精度/容易性/コスト/時間等)	
	メリット	デメリット
(1)化学物質のリスク管理の優先順位付け	単一の数値で評価する従来法に比べて、より効果的にリスク低減対策にリソースを活用できる。	—
(2)決定論的 RfD の定量的意義の把握	決定論的 RfD のカバー率を算出することで、決定論的 RfD によるリスク管理が十分かどうか定量的に把握できる。	—
(3)ばく露レベルが RfD より高い場合の政策の優先順位付け	対策の選択肢として、新たな試験データを取得するよりも、精緻なリスク評価を行い、不確実性の程度を低減する方が効果的な場合があり、その優先順位付けのための情報を提供することができる。	—
(4)ばく露レベルが RfD より高い場合のリスク管理	ばく露レベルが信頼区間のどこに位置するかを考慮することで、リスク管理者に定量的な情報を提供することができる。	リスクコミュニケーションを進める上で、発生しうる毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) が社会的に受容されない可能性がある。
(5)保護目標の設定	既存の手法で用いられる「有害影響の有無」(リスク評価、科学的要因) だけではなく、さまざまな要因を踏まえて、保護目標とする毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を設定できる。 毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) を定量的に表現することで、リスクを定量的に伝達可能となる。	リスクコミュニケーションを進める上で、保護目標とする毒性の強度 (M)、集団における発生率 (I) 及びそのカバー率 (%) が社会的に受容されない可能性がある。

6.2. Target Human Dose アプローチの実用化に向けた課題と解決策の提案

Target Human Dose アプローチは非常に新しい概念であり、これまでに実際の食品等の規制に用いられた事例は確認できなかったが、実用化に向けて以下のような課題を解決する必要があると考えられる。

(1) Target Human Dose アプローチの国内における活用面での課題

また、Target Human Dose アプローチを規制面で活用する際には、M、I 及びカバー率の設定において、大きな注意を払う必要がある。従来の健康に基づいた指針値では、その指針値とばく露量を比較して安全か否か、という視点でリスク管理がなされてきた背景がある。一方、Target Human Dose アプローチでは、例えば、集団の 1%にある一定の毒性が発現する確率が 5%となる用量が「保護目標」として設定され、リスクコミュニケーションにおいて、設定した保護目標に対する不確実性を定量的に示すことができる。現在、発がん性に対して 10^{-5} 等の数値でリスクが表されるが、それ以外の発現しうる毒性に対して、毒性の強度及び発生率を具体的な数値でリスクを定義するという考え方そのものが我が国の社会全体に現実的に受容されるのか、が大きな課題であろう。特に、人が摂取することが前提である食品のリスク評価への応用においては十二分に議論を重ねる必要がある。また、既知物質の RfD との比較による Target Human Dose アプローチの妥当性の検証を積み重ね、関係当局における議論を継続的に推進することが必要であろう。

そのためには、Target Human Dose アプローチそのものに対する理解を深めることが大きな課題である。リスク評価者及びリスク管理者に対する教育訓練並びに国民への説明等の様々な場面において、従来の決定論的アプローチと比べて概念的に複雑な本アプローチを理解することは重要である。そのためには、情報を常に収集及び整理し、国際的な規制への活用について、今後も継続した調査が必要である。

(2) Target Human Dose アプローチの技術的課題

Target Human Dose アプローチで最も重要なプロセスは不確実性の精緻な定量化である。そのため、未評価の不確実性の更なる定量化及び不確実性の更なる精緻化が重要な技術的課題として挙げられる。

未評価の不確実性の更なる定量化としては、試験データの欠損、リードアクロス、投与経路間の動態における外挿、*in vitro* 及び疫学的アプローチ等に関連する不確実性の評価 (WHO, 2014)、さらには、混合物のハザードキャラクター化や複合ストレスへの累積ばく露における不確実性の評価 (WHO, 2014) 等がある。

また、更なる精緻化が必要な不確実性では、1) 経口 NOAEL から BMDL の不確実性として、様々な試験種に対する経口 NOAEL と BMDL の比のばらつき (異なる試験期間での非連続的エンドポイント vs 連続的エンドポイント)、2) 一般的な BMD の不確

実性として、様々な試験種における BMD の不確実性 (BMDU/BMDL) のばらつき、3) 吸入 NOAEL から BMDL の不確実性として、様々な試験種に対する NOAEL と BMDL の比、4) 吸入における種間差の不確実性として、種間の吸入 BMD 比のばらつき、5) 欠損試験の不確実性として、試験間の BMD 比のばらつき (発生毒性 vs 亜急性)、6) 種内差の不確実性：関連するヒトデータベースの拡張及び個体間のばらつきの化学物質間のばらつき、等が挙げられる (WHO, 2014)。

以上のように、食品のリスク評価に対して Target Human Dose アプローチを一般化するためには、解決すべき課題が多く残されていると考えられる。

(3) Target Human Dose アプローチの普及における課題

Target Human Dose アプローチの普及には各ステークホルダーにとっての信頼性の向上が不可欠である。したがって、WHO ガイダンスに記載されている内容を、規制当局担当者、企業担当者、研究者及び国民が容易に理解できるような様々な媒体を用いた周知・公表する努力が必要である。それとともに、Target Human Dose アプローチがどのような場面でどのようなメリットを伴って活用できるのか、信頼性の高い多くのケーススタディ結果を公表することが、ステークホルダーにおける信頼性確保には重要な課題である。

表 IV- 12 Target Human Dose を食品のリスク評価に実用化する上での課題と実用化に向けた具体的解決策の提案

番号	課題	具体的解決策の提案
		中/長期的アプローチ
(1) Target Human Dose アプローチの国内における活用面での課題		
(1)-1	Target Human Dose アプローチに対する理解	Target Human Dose アプローチに関する最新の情報を常に収集及び整理し、理解を深めることが必要である。また、Target Human dose アプローチの国際的な規制への活用について、今後も継続した調査が必要である。
(1)-2	社会的受容を伴う M、I 及びカバー率の設定	毒性学的な評価だけではなく、多くの要因を踏まえた M、I 及びカバー率の設定の社会受容が必須である。そのためには、ケーススタディによる既知物質の RfD との比較及び妥当性の検証等に加え、関係当局における議論の推進も必要である。
(2) Target Human Dose アプローチの技術的課題		
(2)-1	未評価の不確実性の更なる定量化	試験データの欠損、リードアクロス、投与経路間の動態における外挿、in vitro 及び疫学的アプローチ等に関連する不確実性の評価 (WHO, 2014) 混合物のハザードキャラクターゼーションや複合ストレスへの累積ばく露における不確実性の評価 (WHO, 2014)
(2)-2	不確実性の更なる精緻化	不確実性の更なる精緻化として以下のような検討が必要である (WHO, 2014)。 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 経口 NOAEL から BMDL の不確実性: 様々な試験種に対する経口 NOAEL と BMDL の比のばらつき (異なる試験期間での非連続的エンドポイント vs 連続的エンドポイント) ➤ 一般的な BMD の不確実性: 様々な試験種における BMD の不確実性 (BMDU/BMDL) のばらつき

		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 吸入 NOAEL から BMDL の不確実性：様々な試験種に対する NOAEL と BMDL の比 ➤ 吸入における種間差の不確実性：種間の吸入 BMD 比のばらつき ➤ 欠損試験の不確実性：試験間の BMD 比のばらつき（発生毒性 vs 亜急性） ➤ 種内差の不確実性：関連するヒトデータベースの拡張及び個体間のばらつきの化学物質間のばらつき
(3) Target Human Dose アプローチの普及における課題		
(3)-1	Target Human Dose アプローチの信頼性の向上による規制当局、企業、研究者及び国民に対する普及	<ul style="list-style-type: none"> ➤ より多くのケーススタディの実施（WHO, 2014） ➤ 様々な媒体を用いた周知・公表（WHO, 2014）

7. 参考文献

- 食品安全委員会 (2010) 府食第 872 号, 食品健康影響評価の結果の通知について, かび毒評価書, デオキシニバレノール及びニレバノール.
[<http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20101118001&fileId=021> (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)]
- Bokkers BGH, Bakker MI, Boon PE, Bos P, Bosgra S, Van der Heijden GWAM, Janer G, Slob W, van der Voet H (2009) The practicability of the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach for substances in food. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment [RIVM Report 320121001/2009; <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320121001.pdf> (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)]
- Chiu WA (2015) Harmonizing Dose-Response Assessment for Cancer and Non-Cancer Endpoints in Human Health Assessments. SOT FDA Colloquia on Emerging Toxicological Science Challenges in Food and Ingredient Safety Contemporary Issues in Risk Assessment, June 17, 2015
[https://www.toxicology.org/events/shm/fda/docs/FDA4_WCHIU.pdf (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)]
- Chiu WA and Slob W (2015) A Unified Probabilistic Framework for Dose-Response Assessment of Human Health Effects, *Environ. Health Perspect.*, 123:1241–1254.
- Codex (2013) Working principles for risk analysis for application in the framework of Codex Alimentarius. In: Procedural manual, 21st edition. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Alimentarius Commission, 107–113 [ftp://ftp.fao.org/codex/Publications/ProcManuals/Manual_21e.pdf (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)].
- Collins TF, Sprando RL, Black TN, Olejnik N, Eppley RM, Hines FA, Rorie J, Ruggles DI (2006) Effects of deoxynivalenol (DON, vomitoxin) on in utero development in rats. *Food Chem. Toxicol.*, 44(6):747–757.
- EC (2002) Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. OJ (Off. J. Eur. Communities). L 31:1–24. [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32002R0178&from=EN> (2016 年 3 月 16 日アクセス確認)]

- Iverson F, Armstrong C, Nera E, Truelove J, Fernie S, Scott P, Stapley R, Hayward S, Gunner S. (1995) Chronic feeding study of deoxynivalenol in B6C3F1 male and female mice. *Teratog. Carcinog. Mutagen.*, 15(6):283–306.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2010) Summary report of the seventy-second meeting of JECFA
[http://www.who.int/foodsafety/chem/summary72_rev.pdf (2016年3月16日アクセス確認)]
- Khera KS, Whalen C, Angers G, Vesonder RF, Kuiper-Goodman T (1982) Embryotoxicity of 4-deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 29(4):487–491.
- National Toxicology Program (NTP) (2000) Toxicology and carcinogenesis studies of methyleugenol (CAS No. 93-15-2) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). TR-491. National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. Research Triangle Park.
[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr491.pdf (2016年3月16日アクセス確認)]
- Pieters MN, Bakker M, Slob W (2004) Reduced intake of deoxynivalenol in The Netherlands: a risk assessment update. *Toxicol. Lett.*, 153, 145–153.
- Pieters MN, Freijer J, Baars AJ, Slob W (2001) Risk assessment of deoxynivalenol in food. An assessment of exposure and effects in the Netherlands [RIVM Report 388802022; <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/388802022.pdf> (2016年3月16日アクセス確認)].
- Scientific Committee on Food (SCF) (1999) Opinion of the fusarium toxins part I: deoxynivalenol (DON)
[http://ec.europa.eu/food/safety/docs/cs_contaminants_catalogue_out44_en.pdf (2016年3月16日アクセス確認)]
- Slob W, Bakker MI, Biesebeek JD, Bokkers BGH (2014) Exploring the uncertainties in cancer risk assessment using the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach. *Risk Anal.*, 34(8):1401–1422.
- Sprando RL, Collins TF, Black TN, Olejnik N, Rorie JI, Eppley RM, Ruggles DI (2005) Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints. *Food Chem. Toxicol.*, 43(4):623–635.
- United States Environmental Protection Agency (USEPA) (2000) Risk characterization handbook. Science Policy Council [EPA 100-B-00-002; <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015->

10/documents/osp_risk_characterization_handbook_2000.pdf (2016年3月16日
アクセス確認)]

WHO (2014) Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard
characterization. Harmonization Project Document No. 11
[[http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/uncertainty_in_hazard_characteri
zation.pdf?ua=1](http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/uncertainty_in_hazard_characterization.pdf?ua=1) (2016年3月16日アクセス確認)]

付属資料 IV.-1 Target Human Dose に関する用語集

(アルファベット順)

用語	用語説明
Continuous response 連続的応答	個体において観察 (測定) される生物学的エンドポイントの値。理論的には、連続的応答は非連続データで示されるエンドポイントと対照的に、エンドポイントの生物学的な限界までのいかなる (正の) 値も取り得る。科学実験においては、測定機器の分解能に限界があるため、見かけ上の連続的応答のみが記録される。
Coverage カバー率	Target Human Dose (HD_{M^1}) の推定値が「真」の HD_{M^1} の値より低くならない信頼性 (%)
Degree of uncertainty 不確実性の程度	target human dose (the HD_{M^1}) の推定値の上限及び下限の比で示される、the HD_{M^1} の推定値の不確実性の範囲の大きさ (信頼区間)
Deterministic hazard characterization 決定論的有害性 キャラクターゼーション	単一の値に基づく (しばしば保守的な) 有害性のキャラクターゼーション
Deterministic quantal data 決定論的非連続データ	潜在的な連続応答がカットポイントを持つプロセスからもたらされるという概念化されたバイナリ (はい/いいえ) で示されるデータ。潜在的な連続的応答がカットポイントを超えた/超えないときに応答/非応答として記録される。
Effect metric 影響基準	背景値と比較したときのエンドポイントの変化の強度を定量化する基準。集団間又は個体間の equipoint 用量を推定するために、この基準は、集団又は個体が異なる背景値を持つときでも類似の影響の強さを反映されうるべきである。影響基準の例としては、連続的エンドポイントにおける変化 (%) がある。
Equipotent dose 等効力用量	異なる種又は同一種で異なる個体において Effect metric の同じ強度 M が誘発される用量
Probabilistic 確率論的	単一の値ではなく、確率論的な分布を持つ値に基づくアプローチ。関連用語: 決定論的

用語	用語説明
Probabilistic reference dose 確率論的参照用量	一生涯のうちに、得られたカバー率（信頼性）で、ヒト集団のIという割合が、強度M以上の影響を受ける一日ばく露用量の推定値
Quantal response 非連続応答	例えば、化学物質へのばく露に応答した生物学的エンドポイントにおける変化。連続的応答と対照的に、「影響のあり/なし」というふたつの値のみ取り得る。非連続応答は、しばしば、minimal、mild、moderate及びsevereのような重篤度の区分でスコア化される観察された応答から推測される。通常、非連続データは、処理群における対象となる総数のうちの影響を受けた対象数として報告される。
Reference dose (RfD) 参照用量	一生涯にわたって連続的にばく露されても有害影響を受けない一日ばく露用量の推定値
Stochastic quantal data 確率論的非連続データ	特定の状況（試験化学物質の用量を含む）において、それぞれの個体が、特定の（個々の）確率で応答の有無を示すプロセスからもたらされるという概念化されたバイナリ（はい/いいえ）で示されるデータ。
Target human dose (HD_M^I)	影響の強度（重篤度）M以上が集団のIという割合に生じるヒトに対する用量
Uncertainty 不確実性	一般的な意味で、リスク評価における不確実性はIPCS (2004) ⁵ で“関心のある生物、システム又は（亜）集団の現在又は未来の状態に関する不完全な知見”として定義されている。このモノグラフの特定のトピックに関連して、さらに、質的な真値に関する知見の不足、いくつかの代替モデルのうちのどれが関心のあるシステムを最もよく説明しうるか、という知見の不足、又はどの確率分布関数及び仕様が関心のある量を表すべきか、という知見の不足と定義されている。
Variability 変動性	時間、空間又は異なる集団数にわたる数値の不均一性であり、確率論的な変動性及び制御可能な変動性を含む。変動性は当該集団の中の現実的な差を含む。例えば、異なる個体は異なる取り込み方や感受性を持つ。ヒトばく露評価に関連して、個体に対する時間の差は個体内変動と呼ばれ、ある時間における集団の数に対する差は個体間変動と呼ばれる。

⁵ [<http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf?ua=1>]