

令和3年度
化学物質のリスク評価における
不確実係数の設定に関する調査

報告書

令和4年3月

株式会社政策基礎研究所

目次

1. 調査の概要	3
1.1 調査の背景及び目的.....	3
1.2 調査の概要.....	4
2. 検討会の設置・運営	5
2.1 検討会の構成.....	5
2.2 検討会の運営.....	5
3. CSAF に関する文献等の収集・スクリーニング及びリストの作成	6
3.1 文献等の収集方法.....	6
3.2 文献の分類・スクリーニング.....	13
3.3 文献リストの作成.....	14
4. 調査のまとめ	15
4.1 はじめに.....	15
4.2 CSAF の概要.....	15
4.3 CSAF の活用事例.....	20
4.4 CSAF を用いることのメリット及びデメリット.....	29
4.5 おわりに.....	29
5. 調査文献データ集	30
5.1 ガイダンスに関する文献データ.....	30
5.2 評価書に関するデータ.....	37
5.3 学術論文の文献データ.....	192

1. 調査の概要

1.1 調査の背景及び目的

本調査では、化学物質のリスク評価に用いられる不確実係数について、食品安全委員会では、基本的には不確実係数/安全係数を 100 としているが、国際的な動向等を踏まえ、CSAF(Chemical-Specific Adjustment Factor : 化学物質特異的調整係数)のリスク評価への適用及び in vitro、in vivo の実験データの人への外挿方法についての検討を行うため、CSAF に関して、国際機関(WHO 等)や海外のリスク評価機関(EFSA や EPA 等)等が発行したガイダンスや評価書、化学物質(食品中の汚染物質、食品添加物、農薬等)の評価に関する論文を収集することを目的とした。

1.2 調査の概要

本調査の概要は以下に示すとおりであった。

(1) ガイダンスの翻訳

本調査においては下記の4編の内閣府食品安全委員会から指定されたガイダンスについて、和文翻訳(目次、図表、リファレンス等を除く)を作成した。

- ① **Chemical-Specific Adjustment Factors for Interspecies Differences and Human Variability: Guidance Document for Use of Data in Dose/Concentration-Response (Harmonization Project Document No. 2, IPCS/WHO, 2005)**
- ② **Characterization and Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Risk Assessment (Harmonization Project Document No. 9, IPCS/WHO, 2010)**
- ③ **Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterization (Harmonization Project Document No. 11, IPCS/WHO, 2017)**
- ④ **Guidance for Applying Quantitative Data to Develop Data-Derived Extrapolation Factors for Interspecies and Intraspecies Extrapolation (US EPA, 2014)**

(2) 文献の収集、概要作成、文献リストの作成

有識者から構成される検討会を開催し、調査方針等を確認し、国際機関(WHO等)や海外のリスク評価機関(EFSAやEPA等)が発行したガイダンスや評価書、CSAFによる食品中の化学物質(食品中の汚染物質、食品添加物、農薬等)の評価に関する論文等を収集するとともに、その結果を文献等のリストとして整理した。文献等のリストには、書誌情報及びアブストラクトの和訳等を記載した。またガイダンス等及びCSAFによる食品中の化学物質(汚染物質、食品添加物、農薬、動物用医薬品等)のリスク評価事例に関する文書については、概要を作成した。

2. 検討会の設置・運営

本調査では、CSAFに関するガイドンス、評価書、及びCSAFを用いた食品中の化学物質(汚染物質、食品添加物、農薬、動物用医薬品等)のリスク評価に関する論文の収集、整理の方法を決定するとともに、調査成果物の化学的妥当性を確保するため、薬物動態学、化学物質のリスク評価手法等に関する有識者5名から構成される検討会を設置し、検討会での検討結果に基づき、各種の作業及び成果物の取りまとめを実施した。

2.1 検討会の構成

本検討会の薬物動態、化学物質のリスク評価方法、in vitro、in vivo 実験データのヒトへの外挿方法等に関する有識者は、表2-1に示すとおりである。

表 2-1 検討会の有識者(五十音順、敬称略)

氏名	所属
広瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部部长
山崎 浩史	昭和薬科大学薬物動態学研究室教授
山添 康	内閣府食品安全委員会シニアフェロー
山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部室長
義澤 克彦	武庫川女子大学食物栄養科学部環境科学研究室教授

2.2 検討会の運営

検討会の主な議題については、表2-2に示すとおりである。

表 2-2 検討会の主な議題

開催日時	主な議題
第1回検討会 2021年10月7日(木)	・CSAFに関するガイドンス、評価書及びCSAFによる食品中の化学物質のリスク評価事例に関する文献の収集及びスクリーニングの方法
第2回検討会 2021年12月9日(木)	・文献リストの作成、文献の分類・スクリーニング ・文献のまとめ、報告書の目次案
第3回検討会 2022年2月18日(金)	・調査収集文献の論点整理に関する助言等 ・報告書素案の検討 ・報告書のとりまとめ方針の検討

3. CSAFに関する文献等の収集・スクリーニング及びリストの作成

3.1 文献等の収集方法

本調査におけるガイドンス、評価書及び学术论文(以下「文献等」という。)の検索、収集、スクリーニング、文献リストの作成の大まかな流れを図 3-1 に示す。

本調査で収集する文献等は、①国際機関や国内外のリスク評価機関等が作成したガイドンス・及び評価書、並びに②CSAFを用いた食品中の化学物質のリスク評価に関する論文とした。

文献等を収集するための検索式の検討、文献等の検索・収集、文献等のスクリーニングを実施し、文献等のリストを作成した。またガイドンスや CSAF による食品のリスク評価事例については概要を作成した。

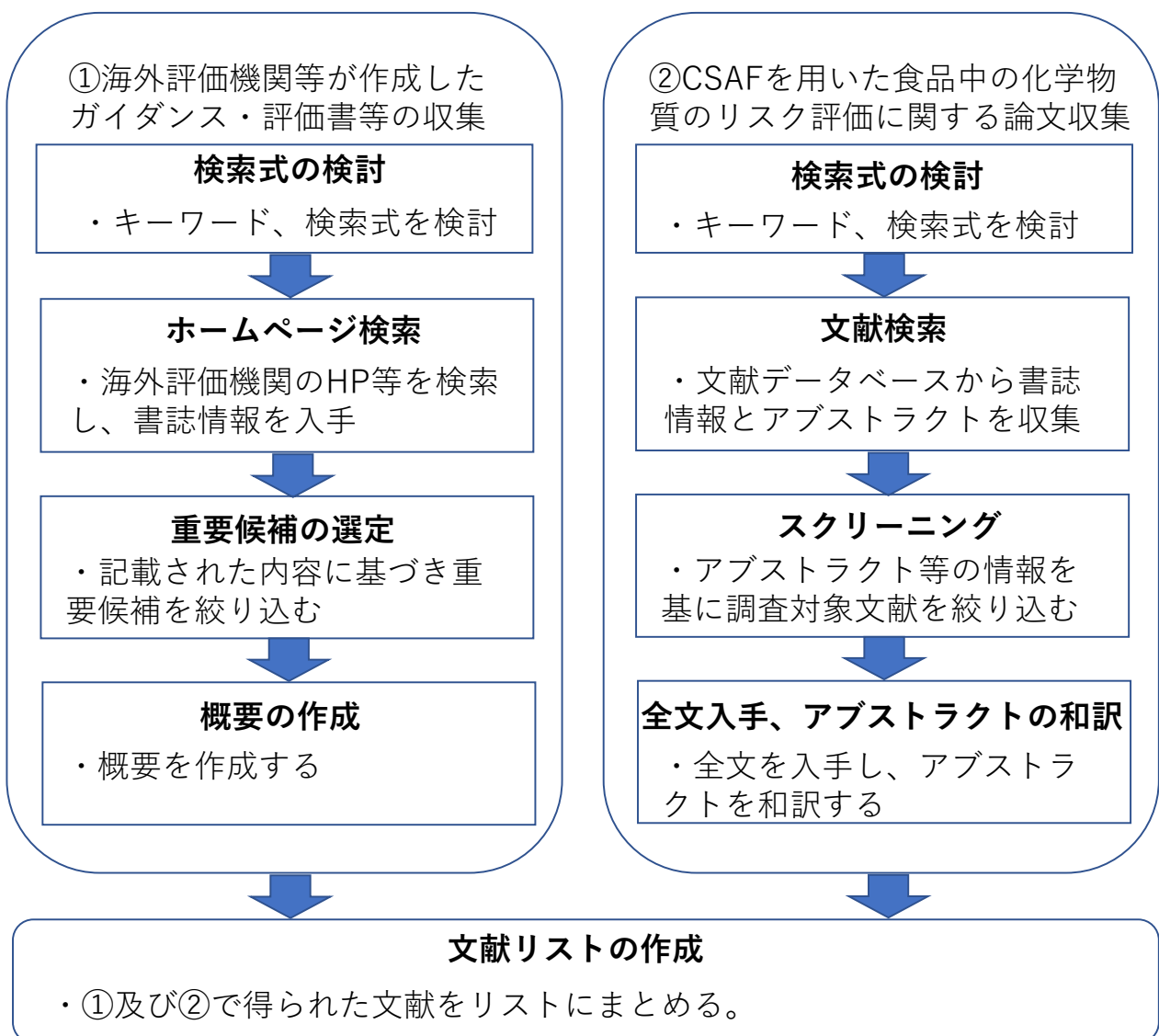


図 3-1 文献等の検索、収集、スクリーニング、文献等のリスト作成の流れ

本調査で収集した文献等は、ガイドンス、評価書、学術論文等に大きく3つに分類される。それぞれの特徴を表3-1に示す。

表 3-1 収集文献の特徴

分類	発行者	文献の特徴
ガイドンス	政府、評価機関等	不確実係数(CSAF)に関するガイドンス
評価書	政府、評価機関等	特定の化学物質(食品添加物、農薬等の化合物を含む)に関する評価書
学術論文等	出版社	ジャーナル(雑誌)に掲載された文献

文献等の検索においては、CSAFに関する文献等を収集するため、CSAFの類似語で検索するほか、CSAFの類似語を用いずに検索する方法を検討した。

CSAFの関連用語を用いる方法は、表3-2の用語でフレーズ検索を行った。

一方、CSAFの類似語を用いずに検索する方法として、Pythonプログラムの自動抽出モジュール”Termextract”¹を用いて、食品安全委員会から指定されたガイドンス(4編)に登場する専門用語・複合語の中から重要度の高いキーワードを出力し(表3-3~3-4)、その中の単語の性質を考慮して以下のキーワード群を選定した。

ここでの「重要度」とは、単語の頻出度、TF-IDF(各文書中に含まれる各単語がその文書内でどれだけ重要であるかを表す統計的尺度の一つであり、「ある文書内である単語がどれぐらい多い頻度で出現するか」を表すTF(term frequency)値と「コーパス中である単語を含む文書がどれぐらい少ない頻度で存在するか」を表すIDF(inverse document frequency)値を掛け合わせた値のことである。)などをもとに自動で算出される。

【Termextractにより抽出されたCSAF関連キーワード】

必須ターム	重要ターム	副ターム① (推定法)		副ターム② (一般用語)	
uncertainty	chemical	PBPK/PBTK/PBK	probabilistic	available	difference
risk	model	toxicokinetic	lognormal	assessment	variability
food/dietary	factor	toxicodynamic	interspecy	exposure	clearance
	health	kinetic	intraspecy	tissue	
	toxicity	dynamic	metabolite	human	
		extrapolation	metabolism	animal	
		NOAEL	BMD	dose	
		AUC	RfD	vitro	

¹ 専門用語(キーワード)自動抽出 Python モジュール termextract
<http://gensen.dl.itc.u-tokyo.ac.jp/pytermextract/>

(1) 海外評価機関等が作成したガイダンス・評価書の収集

本調査では、国際機関及び各国政府機関等が発行した CSAF に関するガイダンス及び評価書を収集した。

ガイダンス及び評価書は、次の 4 通りの方法で収集した。

- ① ガイダンス及び評価書収集対象として考えられる海外評価機関等のリスト(表 3-6)に記載されている機関のホームページに直接アクセスし、CSAF の関連用語(表 3-2)でフレーズ検索してヒットするガイダンス・評価書を対象候補とした。
- ② 検索データベースである Google Scholar を用いて、次の検索式で検索し、国際機関及び各国政府機関が発行した CSAF に関するガイダンス・評価書を収集した。

【検索式(※)】

file type: pdf AND intitle:(uncertainty AND risk AND (food OR dietary) AND chemical AND model AND factor AND health AND Toxicity)

※必須タームと重要タームをすべて AND でつないで、PDF ファイル限定として、タイトル内検索を行った。(ヒット数は、2000 年以降で 201 件、2021 年 10 月時点)

- ③ 内閣府食品安全委員会から指定されたガイダンス 4 編及び以下の文献等に引用されているガイダンス・評価書を収集した。
 - ・ Evolution of chemical-specific adjustment factors (CSAF) based on recent international experience; increasing utility and facilitating regulatory acceptance, CRITICAL REVIEWS IN TOXICOLOGY, 2017, 47(9), 733–753
 - ・ Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes, OECD, 2021, Series on Testing and Assessment No. 331
- ④ 内閣府食品安全委員会から指定されたガイダンス 4 編等の引用文献などで CSAF を用いて評価された化学物質について、海外評価機関等(表 3-5)のホームページから評価書を検索した。

(2) CSAF を用いた食品中の化学物質のリスク評価に関連する文献の収集

CSAF を用いた食品中の化学物質(汚染物質、食品添加物、農薬、動物用医薬品等)のリスク評価に関する文献を収集した。

以下の 2 通りの方法で文献を収集した。

- ① (1)③と同様に内閣府食品安全委員会から指定されたガイダンス 4 編等の引用文献を収集した。
- ② 検索データベースである PubMed を用いて、以下の検索式を用いて検索し、CSAF による食品中の化学物質のリスク評価に関する文献を収集した。

【検索式(※)】

(uncertainty AND risk AND (food OR dietary)) AND (chemical OR model OR factor OR health OR Toxicity) AND ("PBPK" OR "PBTk" OR "PBK" OR "physiologically-based pharmacokinetic" OR "physiologically-based Toxicokinetic" OR "physiologically-based kinetic" OR Toxicokinetic OR Toxicodynamic OR kinetic OR dynamic OR extrapolation OR probabilistic OR lognormal OR interspecy OR intraspecy OR metabolite OR metabolism OR NOAEL OR AUC OR BMD OR RfD) AND (available OR assessment OR exposure OR tissue OR human OR animal OR dose OR vitro OR difference OR variability OR clearance)

※ キーワード群の必須タームは調査の趣旨を表す単語であるため、AND 検索を行い、重要ターム及び副タームの群からはそれぞれの群でいずれか 1 つ以上の単語が検索できるよう、群ごとには AND で結び、それぞれの単語は OR 検索を行った。ただし、PBPK/PBTK/PBK は、正式名も併せて検索した。

表 3-2 CSAF の関連用語

番号	関連用語	和訳 (案)	参照箇所
①	Chemical(Compound)-Specific Adjustment Factor	化学物質(化合物)特異的調整係数	化学物質特異的調整係数 (CSAF) は、TK(トキシコキネティクス)やTD(トキシコダイナミクス)の種間差やヒトの個人差に関する定量的データをリスク評価の手順に組み込むための手法として導入されたもので、デフォルトの不確実性因子である10を修正することで実現している。(Harmonization Project Document No.2, IPCS/WHO, 2005, p.7)
②	Chemical-Specific Assessment Factor	化学物質特異的評価係数	①と同様に用いられている。(検索データベースの検索による)
③	Chemical-Specific Factor	化学物質特異的係数	①と同様に用いられている。(検索データベースの検索による)
④	(Composite) Uncertainty Factor	(複合)不確実性係数	リスク評価に用いられる複合不確実性係数 (CUF) は、既定のサブファクターを置き換えるために用いられたCSAFに、適切なデータが得られなかった残りの既定のサブファクターを掛け合わせた複合値となる。(Harmonization Project Document No.2, IPCS/WHO, 2005, p.7)
⑤	Categorical Adjustment Factor	カテゴリ調整係数	CSAF およびカテゴリ調整係数は、最近発表された「Data-Derived Extrapolation Factors(DDEF)」に関する米国 EPA ガイダンスにおいて意味は一致する。(US EPA 2014)
⑥	Toxicokinetic (Adjustment or Extrapolation) Factor	毒物動態学(調整または外挿)係数	種間(Interspecies)と種内(Intraspecies)の両方を考慮する必要がある。TKは化学物質の吸収、分布、代謝、排泄に関わるものであり、生物学的に活性のある化学物質が対象となる組織にばく露されることに重点を置いている。(US EPA 2014)
⑦	Toxicodynamic (Adjustment or Extrapolation) Factor	毒物動力学(調整または外挿)係数	種間(Interspecies)と種内(Intraspecies)の両方を考慮する必要がある。TDは、毒物学的に活性のある化学物質と標的部位との重要な相互作用と、毒性に至るまでの一連のイベントを表す。TDの評価では複数の反応段階、重要な影響、キーイベント、分析方法などを考慮する (US EPA 2014)
⑧	Human Kinetic Adjustment Factor	ヒト動力学的因子	種差トキシコキネティクスに関するCSAFと同義。(M. Valcke, K. Krishnan, Regul Toxicol Pharmacol, 59(2), 258-269, 2011)
⑨	Data-Derived Extrapolation Factor	データ由来の外挿係数	DDEFの値は、RfCやRfDあるいはその他の関連する値や指標 (例: 危険指数、曝露の限界値) の導出に適用される。DDEFを用いる場合、種間および種内の外挿因子は、TK(標的組織に到達する薬剤の量)の変動性とTD(標的組織が薬剤に反応する用量)の変動性を表す2つの要素に分けられる。(US EPA 2014)
⑩	Data-Derived Uncertainty Factor	データ由来の不確実性係数	CSAFは「データ由来の不確実性係数」と呼ばれていた (Renwick, 1993; IPCS, 1994, 1999b), (Harmonization Project Document No.2, IPCS/WHO, 2005, p.13)

表 3-3 ガイダンス中に示される重要度の高い専門用語・複合語一覧(1位～100位)

順位	単語または複合語	重要度	順位	単語または複合語	重要度
1	uncertainty	244453.5	51	default value	7957.5
2	human	166520.0	52	benchmark dose	7913.3
3	dose	148744.4	53	extrapolation	7859.4
4	data	127106.5	54	exposure assessment	7752.8
5	PBPK model	88858.3	55	internal dose	7656.9
6	risk assessment	85315.6	56	analysis	7609.4
7	model	76391.2	57	specy	7585.6
8	dose metric	56311.9	58	aspect	7565.3
9	chemical	53520.6	59	basis	7525.3
10	population	42804.7	60	interspecy	7338.7
11	effect	38287.4	61	default uncertainty factor	7333.7
12	assessment	38014.6	62	AUC	7074.8
13	exposure	35387.3	63	interspecy extrapolation	6655.5
14	human dose	34341.6	64	difference	5951.2
15	value	29509.6	65	confidence	5822.5
16	human variability	29050.1	66	dose extrapolation	5714.2
17	factor	27207.7	67	metabolite	5711.9
18	study	24587.0	68	ratio	5588.4
19	concentration	23744.7	69	body weight	5473.3
20	distribution	22183.9	70	chemical risk assessment	5433.2
21	human population	21271.9	71	toxicity	5326.1
22	risk	20906.7	72	parent chemical	5149.9
23	animal	20765.5	73	model parameter	5053.7
24	uncertainty distribution	17476.6	74	available	5000.1
25	metric	14191.2	75	BMD	4863.4
26	human exposure	13712.2	76	available data	4841.0
27	hazard characterization	12862.6	77	sensitive population	4841.0
28	critical effect	12714.7	78	population distribution	4757.3
29	tissue	12623.8	79	target tissue	4641.4
30	toxicokinetic	11802.3	80	approach	4599.4
31	variability	11745.3	81	risk characterization	4584.5
32	rat	11636.1	82	TD	4521.9
33	response	11607.9	83	guidance	4521.4
34	external dose	11493.9	84	toxicokinetic data	4497.8
35	assessment factor	11217.1	85	dose level	4460.0
36	NOAEL	11054.9	86	test animal	4452.5
37	parameter	10860.0	87	individual	4199.6
38	uncertainty factor	10640.0	88	secondary uncertainty	4176.9
39	body	10553.4	89	experimental data	4102.6
40	PBPK	10354.8	90	equipotent dose	4048.4
41	blood	10117.0	91	application	3914.1
42	interspecy difference	9822.6	92	adverse effect	3845.5
43	U.S. EPA	9589.9	93	RfD	3844.9
44	U.S. Environmental Protection Agency	9551.0	94	pharmacokinetic model	3828.0
45	TK	9301.9	95	probabilistic RfD	3767.2
46	default	9247.6	96	human PBPK model	3684.1
47	target	9027.0	97	uncertainty analysis	3596.8
48	human data	8578.6	98	general human population	3594.7
49	level	8444.7	99	clearance	3584.5
50	case	8024.8	100	default factor	3496.5

表 3-4 ガイダンス中に示される重要度の高い専門用語・複合語一覧(101 位～180 位)

101	animal study	3402.6	141	historical data	2447.6
102	relevant data	3400.2	142	end-point	2447.5
103	estimate	3378.6	143	United States Environmental Protection Ag	2438.7
104	weight	3332.3	144	specific chemical	2422.5
105	chemical-specific data	3294.6	145	human blood	2401.6
106	exposure dose	3253.9	146	risk manager	2400.3
107	sensitivity	3243.1	147	magnitude	2380.7
108	DDEF value	3215.6	148	based	2366.3
109	human tissue	3209.9	149	MOA	2365.1
110	target population	3192.2	150	risk assessment process	2357.9
111	human health	3161.5	151	human study	2344.4
112	hazard	3136.0	152	kinetic data	2332.8
113	risk assessment application	3120.0	153	exposure concentration	2325.3
114	World Health Organization	3118.6	154	test animal specy	2261.6
115	intraspecy extrapolation	3114.2	155	intraspecy variability	2250.4
116	toxicodynamic	3096.0	156	liver	2234.7
117	reference dose	3091.3	157	relevant	2232.4
118	evaluation	3072.2	158	sensitive human population	2215.8
119	chemical-specific adjustment factor	3066.9	159	toxicity study	2210.6
120	coverage	3042.8	160	confidence interval	2201.9
121	result	2981.5	161	BMDL	2182.9
122	interindividual variability	2942.3	162	critical study	2158.1
123	data set	2871.3	163	human equipotent dose distribution	2147.7
124	development	2837.2	164	lognormal distribution	2083.7
125	probabilistic analysis	2797.8	165	sensitive	2075.2
126	confidence limit	2754.8	166	vitro data	2068.2
127	overall uncertainty	2750.0	167	parent compound	2062.9
128	tissue concentration	2704.9	168	case study	2049.3
129	response level	2679.2	169	Health	2022.9
130	active chemical moiety	2671.1	170	acid metabolite	2016.8
131	test specy	2658.3	171	probabilistic risk assessment	1955.5
132	application of PBPK model	2641.8	172	mean	1922.5
133	general population	2611.2	173	human health risk assessment	1920.8
134	IPCS	2589.2	174	intraspecy	1907.4
135	characterization	2562.0	175	parameter value	1902.5
136	measure	2558.1	176	range	1874.9
137	incidence	2544.6	177	sensitivity analysis	1843.1
138	information	2544.3	178	dose range	1832.4
139	risk management	2539.2	179	PoD	1820.4
140	dose metric prediction	2509.8	180	metabolism	1812.5

表 3-5 本調査で検索した海外評価機関等のリスト

番号	機関名	機関名 (原語)	略称
1	欧州食品安全機関	European Food Safety Authority	EFSA
2	FAO/WHO合同残留農薬専門家会議	Joint FAO/WHO Expert Meeting on Pesticide Residues	JMPR
3	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	JECFA
4	米国環境保護庁	Environmental Protection Agency	EPA
5	英国毒性委員会	Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment	COT
6	カナダ保健省	Health Canada	
7	カリフォルニア州環境健康有害性評価局	California Office of Environmental Health Hazard Assessment	OEHHA
8	ミネソタ州保健局	Minnesota Department of Health	MDH
9	テキサス州環境品質委員会	Texas Commission on Environmental Quality	TCEQ
10	世界保健機構	World Health Organization	WHO
11	コーデックス委員会	Codex Alimentarius Commission	CAC
12	国際がん研究機関	International Agency for Research on Cancer	IARC
13	米国食品医薬品庁	Food and Drug Administration	FDA
14	米国毒性物質疾病登録機関	Agency for Toxic Substances and Disease Registry	ATSDR
15	欧州委員会	European Commission	EC
16	英国環境・食品・農村地域省	Department for Environment, Food & Rural Affairs	DEFRA
17	仏食品環境労働衛生安全庁	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement de l'alimentation, de l'environnement et du travail	ANSES
18	独連邦リスク評価研究所	Bundesinstitut für Risikobewertung	BfR
19	カナダ食品検査庁	Canadian Food Inspection Agency	CFIA
20	オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関	Food Standards Australia New Zealand	FSANZ
21	オーストラリア農薬・動物用医薬品局	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority	APVMA
22	ニュージーランド第一次産業省	New Zealand Ministry for Primary Industries	
23	デンマーク工科大学, 国立食品研究所	Technical University of Denmark, National Food Institute	
24	オランダ国立公衆衛生環境研究所	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	RIVM
25	経済協力開発機構	Organisation for Economic Co-operation and Development	OECD
26	欧州化学物質生態毒性・毒性センター	European Center of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals	ECETOC
27	スペイン消費食品安全栄養庁	Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición	AECOSAN
28	スペインカタルーニャ州食品安全機関	Agència Catalana de Seguretat Alimentària	ASCA

3.2 文献の分類・スクリーニング

収集した文献のスクリーニングは以下の条件により実施して、結果は図 3-2 のようになった。

【一次スクリーニング時の除外条件】

- ① 2000 年より前に発表された文献
- ② 会合資料(プレゼン資料など)、学位論文、学会発表用のプレゼン資料、書籍
- ③ PDF あるいはワードの形式でのファイルがない文献(またはインターネット検索により入手方法が不明である文献)、正式文書ではない文献
- ④ 調査の趣旨に該当しない文献
 - (ア) 食品がテーマではない文献
例えば、法律、経済、気候変動、廃棄物、PM2.5 に関する文献。
 - (イ) 化学物質がテーマではない文献
微生物や放射能に関する文献。

※ただし、いずれの条件も、不確実係数の調整について重要な知見が含まれていれば収集対象とした。

【二次スクリーニング時の除外条件】

- ① 候補文献のアブストラクトあるいは全文を確認し、食品に含まれる化学物質のリスク評価に CSAF の導出あるいは適用に関連している文献を選定し、該当しない文献は除外した。
- ※ なお、スクリーニング後に食品安全委員会から別途要望のあった文献を追加した。

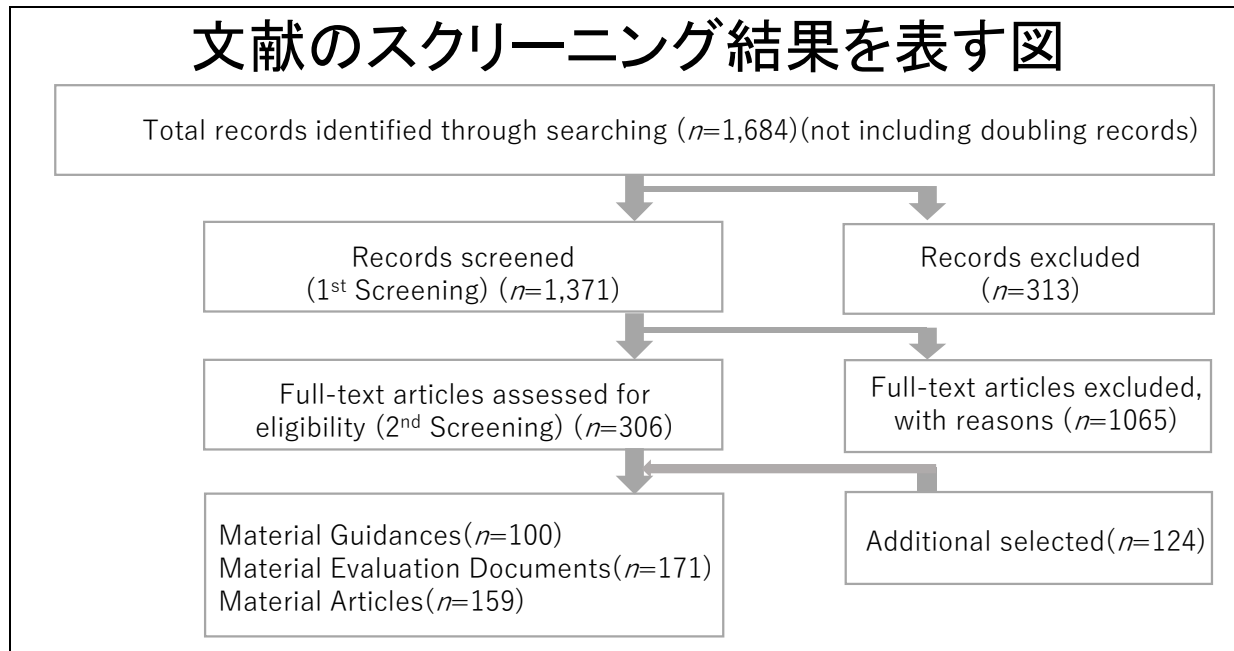


図 3-2 文献のスクリーニング結果

3.3 文献リストの作成

本調査において重要であると判断された文献については、文献リストをガイドンス等・評価書等・論文等のそれぞれで作成し、表 3-7 に示す情報を記載することとした。

表 3-7 文献リストの内容

分類	文献リストに記載する主な情報
ガイドンス	発行機関、発行年、ガイドンス名、概要作成ページ番号
評価書	対象物質、発行機関、文献名、発行年、CSAF 値、CSAF の設定方法
学術論文等	文献名、著者名、雑誌情報、発行年、アブストラクト和訳、対象物質、CSAF に関する記述

4. 調査のまとめ

4.1 はじめに

食品に含まれる化学物質のヒトに対する健康影響は、化学物質のばく露及び毒性に関する科学的知見に基づき、定量的に評価する必要がある。しかし、毒性をもつ化学物質をヒトに直接ばく露させて、安全性を確認することはできないため、通常は実験動物や培養細胞による毒性試験や作用機序に関する研究結果等に基づき、リスク評価が行われる。この評価の過程では、実験データの質や、動物からヒトへの外挿、そして個体差に対する考慮が必要であるため、食品安全委員会を含む国内外のリスク評価機関および国際機関では不確実係数を設定し、摂取しても健康への悪影響がないと考えられる物質の量の値等を算出している。

4.2 CSAF の概要

1954年にFDAは、食品添加物の化学物質の規制値の設定に際し、毒性試験から導出された用量反応関係をヒトに外挿するため、リスク推定の際に安全係数100を付与することを提案した。具体的には、動物試験で得られたmaximum safety dose(NOELと同義)の100分の1を超えないようにすべきとして、食品添加物の安全性について「100-FOLD MARGIN OF SAFETY」の考え方(安全係数100)が提唱されたものであり、その当時、実験動物とヒトの両方で得られていた複数の化合物の毒性情報の生物学的プロセスに関する種間差の分析により設定された。この研究の著者Lehman²は、この100という数字は科学的に決定されたものではないが、食品添加物の有害影響を最小限に抑えるのには十分と思われるとしている。その後、動物で観察された影響から外挿する場合、デフォルトの100倍の安全係数は保守的であるとして国際的に広く普及し、ヒトにおける非がんエンドポイントの安全用量を決定する際に概念的に類似した手順が長年採用されてきた。

国際化学物質安全性計画(IPCS: International Program on Chemical Safety)は、EHC70(IPCS 1987)において、この係数100が生物種間の感受性の違い(種差)10とヒトでの感受性の違い(個体差)10の積で構成されるとした。後者の値については、年齢の違いに基づく感受性分布は10倍以内に収まる場合が多いこと³、また、薬剤に対する最大耐量(MTD)や動力学的パラメータの解析からヒトでの個体差が10倍以内に分布することが検証されている⁴。

その後、種差と個体差における不確実係数10をさらにそれぞれトキシコキネティクス(TK)とトキシコダイナミクス(TD)のサブファクターに分割することが提案され⁵、EHC170(IPCS, 1994)ではデフォルト値として、種差トキシコキネティクス $AK_{UF}(4)$ 、種差トキシコダイナミクス $AD_{UF}(2.5)$ とし、また、ヒトの個体差に関するデータは不十分であったことから均等分割 $10^{0.5}$ により、個体差トキシコキネティクス $HK_{UF}(3.16)$ 、個体差トキシコダイナミクス $HD_{UF}(3.16)$ を設定した(図4-1)。このサブファクターのデフォルト値は、ヒトとラットでは化学物質のクリアランスと排泄の主要決定因子である基本的な生理学的パラメータ(心拍量、腎臓および肝臓の

² 100-fold margin of safety, AJ Lehman et al., Assoc Food Drug Off USQ Bull, 1954.

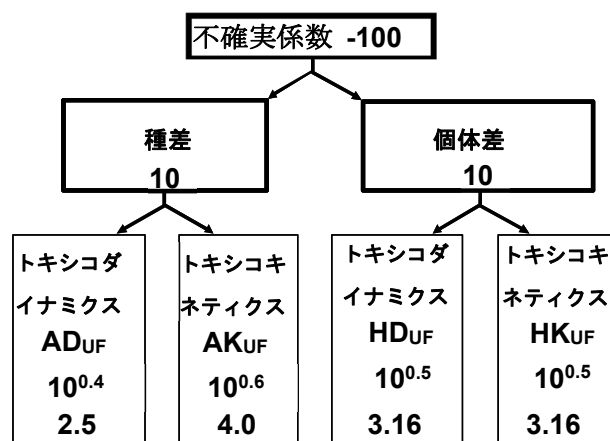
³ EJ Calabrese, Assessing the default assumption that children are always at risk, Hum. Ecol. Risk Assess., 7, 37-59, 2001.

⁴ M. Dourson, G. Charnley and R. Sceuplein, Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. II, Risk and Regulation, Regul. Toxicol. Pharmacol., 35, 448-467, 2002.

⁵ A. G. Renwick Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. Food Addit Contam.10:275-305. 1993273201998.

血流量)に約4倍の差があり、げっ歯類の薬物代謝はヒトより約4倍速いこと (IPCS, 2001)、そして薬剤の薬理的ならびに治療の応答のばらつきに関する薬物動態-薬動力学(PKPD)モデリングデータに基づき検証されている (Renwick, 1998)。種差に関するトキシコキネティクスの変動性がトキシコダイナミクスの変動性よりも大きいという仮定は各機関でも見解が分かれるところであり、米国 EPA では種差トキシコキネティクス及び種差トキシコダイナミクスについても $10^{0.5}$ (3.16) と設定している (US EPA, 2014)。

さらに、利用可能な化学物質固有の実データが存在する場合、より精緻な補正を実施するための考え方として、TK/TDに関するデフォルトの不確実係数を、化学物質特異的調整係数(CSAF)として置き換える考え方が示された(IPCS, 2005)。データが不十分であった場合、不確実係数はデフォルトの係数 100 に戻されるが、WHO はこのデフォルトの 100 が理想的な値であるという意味ではなく、現在の一般的なアプローチを反映したものにすぎないとした。また、化学物質の作用機序に関する情報が増えるにつれ、系統的に種差・個体差に対するデフォルトの不確実係数 10 を選択する機会は減少するだろうと付け加えている。種差や個体差に関するトキシコキネティクスは、デフォルトの不確実係数でほとんどの化学物質がカバーできるが、遺伝子多型の影響を受ける代謝経路により排泄される物質 (Renwick, 1998)、体内での蓄積性が高い物質等に関しては不十分であること可能性がある(WHO, 1998)。例えば、代謝産物による肝毒性や発がん性が問題とされているピロリジジナルカロイドは CYP3A 酵素ファミリー (特に CYP3A4) により代謝が触媒されており (Fashe, 2015 :Fu, 2004 :Li, 2011 :Mirandal, 1991)、肝臓での CYP3A4 の発現量や活性は個人や民族間で異なっている。そのため、100 倍から 400 倍にまで違いが及ぶことがあると報告されており (Westlind-Johnsson, 2003 :Wilkinson, 2005)、ヒトの個体差のキネティクスに関するデフォルトの不確実係数 3.16 を超える可能性があるとして CSAF の必要性が指摘されている。



AD_{UF} = 動物とヒトの差に対するトキシコダイナミクスを考慮した不確実係数のデフォルト値

AK_{UF} = 動物とヒトの差に対するトキシコキネティクスを考慮した不確実係数のデフォルト値

HD_{UF} = ヒトの個体差に対するトキシコダイナミクスを考慮した不確実係数のデフォルト値

HK_{UF} = ヒトの個体差に対するトキシコキネティクスを考慮した不確実係数のデフォルト値

図 4-1 種差と個体差に関する不確実係数 100 の分割

CSAF は、実測データに基づき導出される場合と、PBPK(生理学的薬物動態学)(または PBTK: 生理学的毒物動態学)モデルによる予測計算データにより推定される場合があり、化学物質固有の内部用量や影響に関する適切なデータを利用して決定される。トキシコキネティクスに関する

データは、理想的には吸収・分布・代謝・排泄（ADME）を含む *in vivo* 試験データが利用され、ヒト等でデータが不足している場合には、代謝などの重要なステップを測定した *in vitro* データが十分利用できる。ヒトの環境ばく露や職業ばく露に関する疫学研究データは、化学物質のトキシコキネティクスに関連する情報として有用と考えられる。また、データ評価の際、毒性成分が親化合物であるか代謝物であるかを精査することは常に必要とされる。一方、トキシコダイナミクスに関連するデータは、トキシコキネティクスとは異なり、事故や中毒により収集したデータなどの極めて限定的な状況でのみ入手可能であり、*in vitro* データが CSAF 導出のための重要なデータとして利用される。

- ・種差に対するトキシコキネティクスを考慮した CSAF : AK_{AF} は、動物と健康なヒト集団での毒性物質の体内動態に関する *in vivo* 試験結果(毒性物質の最大濃度(Cmax)や全体的なばく露量(血中濃度-時間曲線下面積 : AUC またはクリアランスの逆数 : $1/CL$)などの内部用量)の比較により決定される。
- ・種差に対するトキシコダイナミクスを考慮した CSAF : AD_{AF} は、動物とヒト組織で毒性が認められる用量や濃度に関する *in vitro* 試験結果より、種間での毒性影響(作用濃度 : EC)の比として決定される。毒性影響に重要だと考えられる受容体への結合から標的部位への影響にいたるまで、作用機序に関わるあらゆるイベントが対象となる。
- ・個体差に対するトキシコキネティクスを考慮した CSAF : HK_{AF} は、健康なヒト集団と、影響を受けやすいヒト集団に関する体内動態試験や、組織や代謝酵素のクリアランスの測定値に基づき決定される。また、PBPK モデルにより得られた Cmax や AUC、クリアランスなどのパラメータを用い、分布中央値と 95 パーセンタイル値等を比較することでも決定される。
- ・個体差に対するトキシコダイナミクスを考慮した CSAF : HD_{AF} は、*in vitro* 試験により、健康なヒト集団と影響を受けやすいヒト集団における標的組織での相対的な感受性の違いにより決定される。

実測データに基づき導出される CSAF は、利用可能な十分なデータがある場合に、図 4-2 に示す簡単な式を用いて導出できる(US EPA 2014)。

外挿	トキシコキネティクス	トキシコダイナミクス
動物からヒトへ (種間)	$AK_{AF} = \frac{D_A}{D_H}$	$AD_{AF} = \frac{Concentration_A}{Concentration_H}$
ヒト集団間 (種内)	$HK_{AF} = \frac{AUC_{sens}}{AUC_{gen}}$	$HD_{AF} = \frac{Concentration_{gen}}{Concentration_{sens}}$

D_A : 動物に対する用量(試験動物種において、POD またはその近傍での用量基準に毒性学的に相当するレベルのばく露量)

D_H : ヒトに対する用量(試験動物種で特定された用量基準と同一レベルでの一般的なヒト集団の平均値(中心傾向)におけるばく露量)

$Concentration_A$: 動物における濃度(動物の POD に近い反応レベルに対応する試験動物種の組織または *in vitro* における化学物質の濃度)

$Concentration_H$: ヒトにおける濃度(動物の POD に近い反応レベルに対応するヒトの組織または *in vitro* における化学物質の濃度)

AUC_{gen}: 一般ヒト集団の AUC 値(全人口または一般集団における平均値(中心傾向)の尺度で決められた投与量に対する濃度-時間曲線下面積)
 AUC_{sens}: 感受性の高いヒト集団の AUC 値(感受性の高いヒト集団を対象とするパーセンタイル、またはヒト集団全体の中で感受性の高い代表する個人において決められた投与量に対する濃度-時間曲線下面積)
 Concentration_{gen}: 一般ヒト集団における濃度(一般ヒト集団の平均値(中心傾向)の尺度における POD に応じた反応を起こす濃度)
 Concentration_{sens}: 感受性の高いヒト集団における濃度(感受性の高いヒト集団あるいは全ヒト集団において感受性の高い代表的な個人を対象とするパーセンタイルにおいて POD に応じた反応を引き起こす濃度)

図 4-2 CSAF の導出に用いられる式の例

種差や個体差に関する TK や TD のデータが分かっている場合に実データに基づき導出された CSAF を用いることで、部分的に不確実係数を補正し、適切な不確実係数を定めることが可能である。NOAEL や BMD 等に適応される不確実係数の複合係数(CUF)は各 CSAF の積であり、一般的には次のような計算式で表される。

$$CUF = [AK_{AF} \text{ または } AK_{UF}] \times [AD_{AF} \text{ または } AD_{UF}] \times [HK_{AF} \text{ または } HK_{UF}] \times [HD_{AF} \text{ または } HD_{UF}]$$

また、実測データによる評価が困難である場合、一般的に CSAF は PBPK 等の数理モデルを用いて導出される。PBPK モデルは、生物相における化学物質の ADME のプロセスを、主な生理学的、生化学的、物理化学的、薬物動態学的な要因の相互関係を踏まえて毒性物質等の組織内及び血液濃度推移のモデル構造とパラメータを定量的に記述したものであり、図 4-3 に PBPK モデル構造の概要図を示す(黒枠：器官や器官系、矢印：特定の生理学的またはクリアランスのプロセス)。

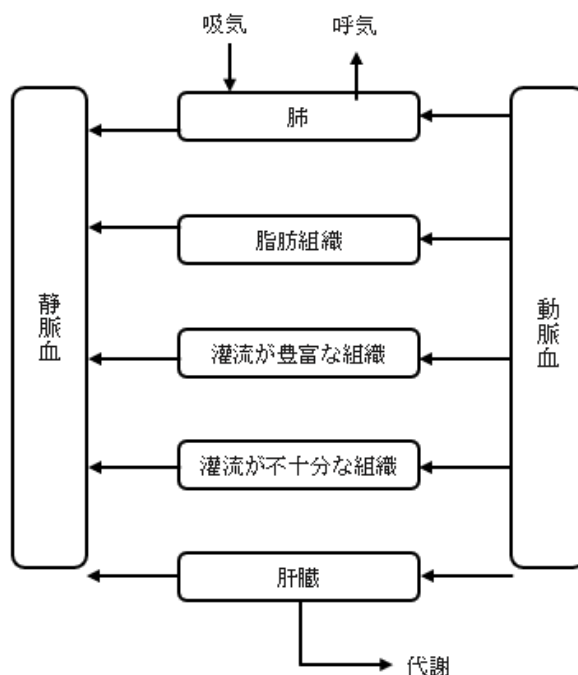


図 4-3 吸入した揮発性有機化学物質の PBPK モデルの構造を示す図

CSAFの導出に利用できる様々なPBPK(PBTK、PBK)モデルを解析するソフトウェアが開発されている(OECD, Series on Testing and Assessment No. 331, 2021, p. 80 以降に詳細が記載されている。)。PBPKモデルには、微分方程式や非線形記述が含まれることが多く、すべての方程式を同時に解くためのアルゴリズムを用いて、外挿法(用量範囲全体、動物種間、ばく露経路間、ばく露シナリオ間など)に使用できる利点がある(US EPA 2014)。PBPKモデルを用いて評価された用量指標は、その後、ばく露濃度やばく露量の代わりに用量反応モデルで使用され、ヒトのばく露量及び健康影響に基づく指標値(RfD/RfC、ADI/TDIなど)を決定するための目的に応じて様々な外挿(種間外挿、個人間外挿、高用量から低用量の外挿、経路間外挿)が行われる。

一方、CSAFを乏しい化学物質情報で導出した場合、CSAFの不確かさがデフォルトの不確実係数の不確かさより大きくなることがある。そのため、CSAFを導出する際、より正確なCSAFを導出するため使用するシミュレーションモデルやデータの不確実性分析を実装していることが望ましい(IPCS 2017)。

なお、CSAFとは種間トキシコダイナミクス、種間トキシコキネティクス、種内トキシコダイナミクス、種内トキシコキネティクスの4種の係数を指し、これとは別に、LOAELしか得られていない場合にNOAELを外挿するための調整係数、投与期間が短い試験から慢性試験の外挿のための調整係数、そして、データベースの不備のための調整係数などの項目別に不確実な要素があればさらに追加の係数を適用されることがあるが、これらは安全係数100に解釈が付け加えられたものでありCSAFとは基本的概念が異なる⁶。これらの不確実係数の積(複合不確実係数)は通常1~3,000の値が取られるが、機関によっては、10,000などより大きい数値を最大値とするケースもある⁷。

⁶ Public Health Goals FIRST PUBLIC REVIEW DRAFT Haloacetic Acids in Drinking Water, OEHHA, 2020.

⁷ Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry, US EPA, EPA/600/8-90/066F, 1994.

4.3 CSAF の活用事例

本調査では、表 3-5 に示す国際機関や海外のリスク評価機関等を含め 17 機関で発行された CSAF を用いて評価した化学物質の評価書を収集した。

以下にリスク評価を行う際に CSAF の活用が検討された事例についてまとめた。

① デフォルト値から CSAF に変更されたケース

CSAF は、PBPk に関するトキシコキネティクス、トキシコダイナミクス、MOA（作用機序）などの知識を正確に反映し、リスク評価の意思決定において科学的根拠に基づく信頼性が向上するため、評価のために適切なデータが入手できる場合には、これらのデータが標準的なデフォルト値よりも優先して用いられる評価事例が認められた。各化学物質のトキシコキネティクスまたはトキシコダイナミクス情報に基づき導出された CSAF は、一般にはデフォルトのサブファクター値より小さくなる傾向があり、この場合、CSAF を用いて得られる TDI(耐容一日摂取量)などの健康に基づくガイダンス値(Health-Based Guidance Values: HBGV)はデフォルトの不確実係数に基づく値よりも大きくなる。例えば、JMPR はピラクロストロビンの NOAEL である 5.8 mg/kg/day に不確実係数 8 (2.5×3.2) を適用して ARfD は 0.7 mg/kg と設定し (JMPR 2018)、以前に定められた ARfD(0.05 mg/kg)は撤回されることとなった。一方、JECFA はメチル水銀の 1 日当たりの推定摂取量 1.5 mg/kg に不確実係数 6.4 (2×3.2) を適用し、暫定耐容週間摂取量 (PTWI) を 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と設定しており (JECFA 2004)、神経発生学的影響に対して懸念が持たれていた 1972 年に設定された PTWI(3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を撤回している。

食品健康影響評価に当たって栄養素であることを考慮する必要がある場合、上限値を設定するためには摂取量を勘案し、その特性に留意しなければいけない。例えば、WHO によるホウ素の飲料水規制値の導出の場合、Sprague-Dawley ラットを用いた発生毒性試験において種間不確実係数のデフォルト値 10 を 6 に引き下げるためのトキシコキネティクスデータが利用可能であると示し、胎児体重減少の影響を示す NOAEL である 9.6 mg/kg/day に、個体差変動 10 (TK:4 \times TD:2.5) と種間変動 6 (TK:1.8 \times TD:3.2) の不確実係数を適用して、グループ ADI を 0.16 mg/kg/day と設定した (WHO 2003)。食品添加物としての EU におけるホウ素の推定ばく露量は小児だと最大で 0.04 mg/kg/day であり、デフォルト値の 100 を採用した場合の ADI は 0.096 mg/kg/day であったが、CSAF の適用によりリスクの懸念が減少することにつながった。CSAF の活用がより精緻な評価を可能にしたケースとしては、設定された ADI 等の HBGV 値が一日あたりの推定摂取量を超える場合が挙げられる。JECFA は安息香酸のグループ ADI を、多世代生殖毒性試験における NOAEL である 500 mg/kg/day に基づき、不確実係数 100 を適用して 0~5 mg/kg/day に設定していたが (IOMC 2000)、小児 (1~17 歳) の食事ばく露量がこの上限を超える可能性が示され (JECFA 2015,2016)、コーデックス委員会は 2016 年に飲料水中の安息香酸の最大使用濃度を 50~70%に引き下げた。しかし、安息香酸が長い歴史の中で安全に使用されてきたことを考慮すると、この基準は食事によるばく露の一般的な安全性を適切に反映していない可能性があるため、JECFA は再評価で種差のトキシコキネティクスに関わる不確実係数を 4 から 2 に引き下げ、第一世代生殖毒性試験における NOAEL である 1,000 mg/kg/day に基づき、グループ ADI を 0~20 mg/kg/day と設定している (JECFA 2021)。EFSA は HBGV の導出に関する声明の中で、リン酸塩の再評価について言及しており、このリン酸塩の再評価では不確実係数のデフォルト値 100 の代わりに CSAF として 4 (種差 TK:2 \times 個体差 TK:2) を採用し、毒性データから得られた POD に適用している (EFSA 2019)。

化学物質のクリアランスに著しい種差が認められる場合、デフォルトの不確実係数では十分な保護が得られない可能性があるため、外挿時に CSAF 値を適用するケースが認められた。例え

ば、ヒトでの排泄が実験動物よりもはるかに遅いパーフルオロ化合物などはこれに該当し、TCEQが行ったPFOSの評価(TCEQ, 2016)では、マウスでの半減期(7.5日)とヒトの半減期(1,971日)の違いを考慮し、デフォルトの不確実係数100の代わりにCSAFとして2,630(種差TK:263×種差TD:1、個体差10)を採用している。一方、毒性影響が可逆的かつ血中ピーク濃度(最高血中濃度:Cmax)に依存しており、体内で速やかに代謝分解され速やかに健康影響が回復する化学物質については、JMPRやJECFAではカルボフラン(JMPR 2008)のように複合不確実係数を25(AK_{AF}:2×AD_{UF}:2.5×HK_{AF}:1.58×HD_{UF}:3.16)に設定するケースがみられた。なお、今回収集した評価書の中には該当するものはなかったが、ヒトデータによる評価を行う際には不確実係数として5が適用される。

ヒトの集団のばらつき(個体差)は遺伝的な性別、遺伝子、エピジェネティクス、栄養、運動、喫煙、マイクロバイオームなどに関連する可能性があり(Ferretti MT, 2018; Strafella C, 2018)、安全性評価に取り組む際には、感度の高いサブグループを特定し、不確実性を小さくすることが可能である。例えば、特定されたサブグループを網羅するヒトの広範なデータベースがある場合、種内変動に対して不確実係数1を適用することができる場合がある。硝酸塩(Health Canada, 2013)の飲料水基準値の場合では、最も感受性の高いヒト集団(乳児)におけるNOAELが用いられているため、UFに1が適用された。また、米国EPAはヒ素やモリブデン、そしてセレンの評価において、感受性の高い集団がどれだけ含まれているかを考慮し個体差に関する不確実係数を3に引き下げた。RfDやRfC等の基準値を算出するために用いられるPODは、一般的には健全なヒトや動物から得られた試験データにより設定されるため、規制の観点から感受性の高いヒトを含めた考慮が必要とされる場合には、トルエンのように、より保守的なCSAFが設定される場合がある。疫学研究データを用いたOEHHAの評価では、トルエンの代謝に影響する薬物代謝酵素CYP2E1の発現量が成人は新生児より高いことを考慮してCSAFに39(個体差TK:3.9×個体差TD:10)を採用した(OEHHA 2020)。

今回の調査で収集された評価書のうち、種差のPKパラメータについてPBPKモデル等を用いて解析しているケースは収集した評価書等の約2割(28件/171件)であった。PBPKモデルは試験動物により得られた用量(NOAEL等)を体内濃度に換算し、ヒトと動物における化学物質の代謝能力の差を定量的に評価する手法として活用されている。詳細には、化学物質が体内に取り込まれ、血流に乗って組織に到達した後、組織分布・代謝・排泄、あるいは再循環するといった一連の過程を記述したモデルであり、疫学調査などのヒトの血中濃度や尿中濃度などばく露状況の推移データや、血流量や臓器容積等の生理・解剖学的な情報に従い、動物試験のPODと同等のヒトでの用量が推定できる。トリクロロエチレンの評価(ATSDR 2019; EPA 2014)では、PBPKモデルによりばく露経路の外挿に伴うばく露レベルや一日当たりのトリクロロエチレン代謝に関する用量指標が推定されており、また、ジクロロメタン(EPA 2011)の評価でもPBPKモデルにより肝臓でのCYP経路を介した代謝による用量指標がシミュレーションされていることから、トキシコキネティクスに関する不確実性はモデルの特異的パラメータにより考慮されており、種差TK、個体差TKともに不要としている。また、N-メチルピロリドンの評価(EPA 2020)ではモデルに関する透明性の高い検証が実施され、生物学的知識の現状を考慮した上で、PBPKモデルの最適化等の改良を実施し、検証に基づきPBPKモデルのリスク評価への利用の妥当性が確認された。トキシコダイナミクスについても、エンドポイントとして作用機序が解明されている、あるいは少なくともキーイベントと関連する重要なステップが確認されている場合、感受性の高い臨床検体等を用いて関連する応答をin vitro手法により検証し、種差や個体差に対して意味のある推定値を導出するための用量反応関係を構築することができる。いくつかの生物学的TDモデルは、研究レベルでリスク評価のツールとして使用できることが検証されている(Conolly and Andersen, 1991; Medinsky, 1995; Kirman and Grant, 2012; Liao et al., 2007;

Arnold et al., 2015)、トキシコダイナミクスは複雑であるため今回収集した評価書の中には実際に活用された事例は認められなかった。

収集した 171 件の評価書では、ヒト等価指標 (HED、HEC 等) を導出して CSAF を設定し化学物質の毒性評価を実施しているケースが最も多く、99 件確認された。化学物質と生物種固有の情報を用いて、PBPK モデル等により標的組織でのばく露量を推定し、実験動物で認められた用量反応関係をヒトに外挿するための手法であり、HED(経口ばく露)や HEC(吸入ばく露)は標的組織での毒性が同じ場合に、実験動物の用量と同じ大きさの毒性影響をヒトに引き起こす用量として表される。各動物種での用量を比較した研究により、ヒト用量は動物の体重や体表面積、そしてカロリー需要等に基づくアロメトリックスケーリング(体重 3/4 等)に相関することが示されており、この情報は汎用的な用量調整係数 (DAF) の算出に用いられ、上述した PBPK モデルが活用できない状況でも HED 等を推定することができる。HED は動物試験で動物に投与された用量と DAF の積として示される。

MDH (Minnesota Department of Health) は、DAF は種間のトキシコキネティクスを考慮しているが、データに基づく用量調整であり、不確実係数でないと定義している。また、DAF を使用した場合、トキシコダイナミクスにおける種間の違いは外挿時の不確実性として残されているため、MDH では HED を算出した場合の種間不確実係数は 3 としている。

米国 EPA の PFOS 評価 (EPA, 2016) では、NOAEL ばく露レベルにおける血漿 AUC を推定する過程で、摂取量 (0.1 mg/kg/day) から毒性反応と直接相関する体内負荷量 (平均血中濃度: 6.26 µg/mL) を推定している。この平均血中濃度から以下のように HED に換算する際、種差に関するキネティクスの違いを考慮しているため種間不確実係数は、トキシコダイナミクスに関する 3 のみとしている。

$$\text{HED [mg/kg/day]} = \text{平均血中濃度 [µg/mL]} \times \text{CL}$$

$$\text{CL} = V_d \times (\ln 2 \div t_{1/2})$$

また、EPA は気体についての HEC を算出する際、用量反応モデリングにより決定した POD (BMDL₁₀ など) に DAF を乗じることとしており (US EPA 2009)、この場合の DAF は呼吸器系の標的領域の化学物質取り込み量について試験動物とヒトとの差を定量化する局所気体用量比 (Regional Gas Dose Ratio: RGDR) や局所粒子用量比 (Regional Deposited Dose Ratio: RDDR) に相当する。

$$\text{PODHEC [mg/m}^3] = \text{POD(ADJ) [mg/m}^3] \times \text{RGDR}$$

$$\text{POD(ADJ) [mg/m}^3] = \text{POD [mg/m}^3] \times (\text{Exposure hours/day}) \times (\text{Exposure days/week})$$

$$\text{RGDR} = \frac{(\text{肺換気率 [L/min]} / \text{組織表面積 [cm}^2])_{\text{動物}}}{(\text{肺換気率 [L/min]} / \text{組織表面積 [cm}^2])_{\text{ヒト}}}$$

気体については、毒性が認められる呼吸器組織での気体中の化学物質量を肺換気と影響を受ける組織の表面積で調整し、実験動物での局所的な気体量と、同じばく露量でヒトで算出された気体量の比として RGDR が算出される。粒子については、毒性と関連する呼吸器組織に沈着した化学物質の量を算出し、呼吸器への影響は肺換気量と影響をうける呼吸器組織の表面積で調整した後 (呼吸器外への影響は全呼吸器における沈着量を肺換気と体重で調整)、実験動物での組織沈着量と同じばく露量で

ヒトで算出された組織沈着量の比として組織沈着量比(RDDR)が計算される。EPA(1994)は比率が 1 を超えた RGDR は丸めてデフォルト値の 1 とすることとしている。

収集した 106 化合物のうち 30 化合物については、複数の機関における評価等で CSAF が HBGV 値の算出に適用されているが、機関によって選択されたエンドポイントが異なるなどを理由に、設定された CSAF 値は必ずしも一致するとは限らない。また、同じ健康影響を対象とした場合であっても、目的の違いや、評価された時期の違いなど様々な要因により機関ごとの違いが認められた。

② CSAF を検討したが採用はされなかったケース

CSAF を導出する際に用いられるトキシコキネティクスデータや PBPK モデルの妥当性の確認が不十分であるなどの理由から、CSAF の導出を検討したものの採用しなかったケースもある。

例えば、英国 COT における PFOA の評価⁸では、ラットにおけるクリアランスデータに明らかな性差が示され、雌ラットで認められた高い腎クリアランスがこの種に特有であることから、内部用量指標の使用に十分な信頼性が得られず、デフォルトの 100 が適用された。

また、カナダ保健省の飲料水中の臭素酸塩のガイドライン⁹では、古典的な PBPK アプローチが検討されたが、主にモデルを検証するためのヒトのデータがなく、種間外挿の基礎となる PBPK モデルの信頼性が不十分であったことから、種間外挿にはデフォルトの 10 倍の係数が採択された。さらに米国 EPA のアクリロニトリルの評価(EPA, 2011)では、動物試験データからの外挿時に CSAF が検討されているが、ヒト疫学研究データを用いて RfC を設定した方が不確実性は小さいとして、デフォルトの不確実係数が採用された。

アミノピラリド(JMPR, 2007)による歩行障害に対する毒性について、この反応は Cmax に依存していることから JMPR は不確実係数を 25 とすることを検討したが、その結果算出される ARfD は JMPR が推奨するカットオフ上限値 5 mg/kg を超えて 10 mg/kg となるため ArfD が設定されなかった。

ケース①、②の代表的事例

① -A)リン酸-リン酸塩(EFSA 2019) : 実測データを活用した CSAF の導出

(ア) リン酸塩 CSAF の導出

疫学的研究およびヒト介入研究データは、ADI を導き出すのに適していない。疫学研究では、影響と血漿/血液中のリン濃度に関連が認められたが、血漿/血中リン濃度は食事由来のリンばく露量に換算できないため、濃度-効果関係の情報は ADI の算出には適さない。ヒト介入試験は、各試験デザインが異なることやそれぞれの用量群の被験者が少ないこと、そして詳細な情報が欠落しているため、ADI の設定には動物モデルで得られた結果から算出しなければならない。そのためヒトへの外挿における不確実係数の検討を行ったところ、リン酸塩固有の調整係数を設定する十分なデータが存在すると考えられた。

種差 TD に関するリン酸塩固有の調整係数:リン酸塩の悪影響は、リン酸カルシウムの物理化学的特性である溶解度によるもので、これは物質特性であり、種特異的なものではない。リン酸塩の腎臓での取り扱いを考慮すると、ラットとヒトの両方で、リン酸塩は糸球体濾過によって排泄され、尿細管再吸収が行われる。溶解度はリン酸カルシウムの濃度に依存し、リン酸塩の投与量と尿量に依存する。したがって、種間因子の TD 部分は 1 にすることができる。

種差 TK に関するリン酸塩固有の調整係数:原尿の差は、リン酸カルシウム沈殿が起こる尿細管での尿量

⁸ UK COT (UK Committee on Toxicity), 2009, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Update statement on the Tolerable Daily Intake for Perfluorooctanoic Acid.

⁹ Health Canada. 20152018. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document - Bromate Released on August 2724, 20152018

を決定する主な要因であり、ラットとヒトで計算することが可能である。推定一次尿量の中央値は、ラットで 4.4 L/kg bw/day ± 0.88 (Pestel et al., 2007) 、ヒトで 2.16 L/kg bw/day、健常腎臓提供者の範囲は 1.60～2.8 L/kg bw/day (5～95 パーセントイル) (Poggio et al., 2009)である。ラットとヒトの糸球体濾過量の中央値 (4.4 L/kg bw/day ÷ 2.16 L/kg bw/day)の比は 2 に概ね等しい。

$$AK_{AF} = \frac{D_A}{D_H} = \frac{4.4}{2.16} = 2.04 \approx 2$$

ラットとヒトの比率は、膀胱から排泄される尿量がラットで 67.8±16 mL/kg bw/day (Shevock et al., 1993) 、ヒトで 33.5 mL/kg bw/day(International Commission on Radiological Protection (ICRP), 2002) であることから明らかである。

これらのデータから、TK の種間差 2 を考慮したリン酸塩固有の調整係数を導出し、種間差 2(2(TK)×1(TD))のリン酸塩固有の調整係数を得た。

$$A_{AF} = AK_{AF} \times AD_{AF} = 2 \times 1 = 2$$

個体差に関するリン酸塩の化学物質特異的調整係数:TD の種間サブファクターと同じ議論が、ヒトの TD サブファクターにも適用でき 1 となった。TK プロセスでは、クレアチニンクリアランスは内因性物質や異種物質の腎ろ過の生理を反映し、成人および高齢者の健康な臨床値の正常範囲は 60 から 120 mL/min で、しばしば 90 mL/min がクレアチニンクリアランスの基準として考慮されている。クレアチニンクリアランスの平均値(90 mL/min)と範囲の下限值(60 mL/min)の比は 1.5 となった。パネルでは、特に健康な高齢者集団を考慮し、TK の個人差を考慮してこの係数を 2 と保守的に見積もることにした。

$$HK_{AF} = \frac{AUC_{sens}}{AUC_{gen}} = \frac{90}{60} = 1.5 \approx 2$$

従って、TK と TD の種間差と個体差を考慮した複合リン酸塩特異的複合調整係数は

$$CUF = A_{AF} \times H_{AF} = 2 \times 2 = 4$$

となった。

(イ) ADI の導出

本意見書において、パネルは、栄養素であると同時に食品添加物である物質の ADI を導き出すという特殊な状況に置かれた。ADI は、ある物質の 1 日当たりの許容摂取量であり、食事中に自然に存在する物質へのばく露に加え、食品添加物によるばく露も含まれる。

上記のとおり疫学的研究およびヒト介入研究による検討結果は、ADI を導き出すには適していない。動物での試験結果により NOAEL を導き出すことができるのは、亜慢性試験 1 件と慢性試験 2 件の合計 3 件である。2 件の慢性試験では、NOAEL は 63 mg/kg bw/day と 76 mg/kg bw/day であった(Hodge, 1959, 1960)。しかし、これらの検討では食事由来のリン等の含有量を特定していない。一方、OECD ガイドラインに準拠して実施したラット 90 日間亜慢性試験では、NOAEL は 116 mg P/kg bw/day であり(Seo et al., 2011)、食事由来のリンの 1 日摂取量は 91 mg P/kg bw と算出された。

ADI を導出するための最も適切な基準点(reference point)は、慢性試験による NOAEL と考えられるため、上記 2 件の慢性試験のうち、より高い NOAEL である 76 mg /kg bw/day が選択された。ADI は、ある

物質の 1 日当たりの許容摂取量であり、リン酸の場合、食品添加物によるばく露に加え、食餌中に自然に存在する物質からのばく露を考慮する必要がある。動物飼料中のリンの含有量は、Seo らの研究で得られた値を適切な推定値とみなした。

NOAEL の 76 mg/kg bw/day に食事由来のリンの 91 mg P/kg bw/day を加えると、167 mg P/kg bw/day という値になる。トキシコキネティクス(TK)とトキシコダイナミクス(TD)の種間および個体間差異を考慮したリン酸塩の化学物質固有の調整係数は、 $2 \times 2 = 4$ であることから NOAEL 値にリン酸塩の化学物質別調整係数 4 を適用すると、ADI 値は 42 mg P/kg bw/day となり、四捨五入してより保守的な 40 mg/kg bw/day とした。

この ADI は 90 日間の試験から得られたものであっても同じであると指摘した。これは亜慢性試験であるため、調整係数 2 を適用すべきであり(EFSA ガイダンス 2012)、その結果、NOAEL は 58 mg P/kg bw/day となった。調整後の NOAEL である 58 mg P/kg bw/day に食事由来のリンの 91 mg P/kg bw/day を加えると、149 mg P/kg bw/day となる。リン特有の調整係数 4 を適用すると、ADI は 37 mg P/kg bw/day となる。

以上の検討から、このリン酸塩類のグループ ADI である 40 mg P/kg bw/day は、ヒトでの短期および長期試験で臨床的に関連する有害影響が報告された用量より低いため、健康な成人に対して問題が生じる可能性は低いと結論付けた。

① -B)カドミウム (EFSA:2009): 個体差のばらつきに基づく CSAF の導出

(ア) BMD アプローチ

転帰を二分することなく連続データの利用可能なすべての情報を使用してリスクを計算するハイブリッドアプローチ(Budtz-Jorgensen et al., 2001; Crump, 2002; Suwazono et al., 2006; Sand et al., 2008)をベンチマークドーズ法に採用した。このハイブリッド法は、与えられた各用量における統計的(対数正規)分布を用いて、用量反応曲線の平均値を用いて集団変動をモデル化しており、尿中カドミウム量が一定の集団内で、 $\beta 2$ -ミクログロブリン (B2M)レベルが対数正規分布しているという仮定のもと、任意の閾値に基づいてリスクあるいは有病率を導き出すことができる。

CONTAM パネルは、 $BMDL_5$ (過剰リスク 5%) を算出することとした。過剰リスクとは、リスクの絶対的変化(追加リスク)を対照群における非罹患率(100%からバックグラウンド反応を引いた値)で割ったものと定義される。例えば、追加リスクが 4.5 %で、バックグラウンド反応が 9.5 % の場合、過剰リスクは $4.5 / (100 - 9.5) \times 100 = 5 \%$ となる。

BMD と $BMDL_5$ を導出するために、下記 3 つの異なるカットオフ値が選択された。

- ・生物学的カットオフ値 2 種類：尿中 B2M が 1,000 $\mu\text{g/g}$ (B2M/クレアチニン)及び 300 $\mu\text{g/g}$ (B2M/クレアチニン)

- ・統計学的カットオフ値 1 種類：バックグラウンドの尿中カドミウム濃度における B2M 分布の 95 パーセンタイル値

BMD は、労働者のみで構成されるサブグループを除外し、白人とアジア人(日本人を含む)の民族差を考慮して、全集団及び 50 歳以上の被験者を対象に BMD 法を実施した。モデルは WinBUGS(バージョン 1.4)のベイズ推定及び MATLAB (Release 14) を使用したモンテカルロシミュレーション及びプロットでフィッティングした。全集団および 50 歳以上の被験者に対する統計学的なカットオフ値は、それぞれ 211 $\mu\text{g/g}$ (B2M/クレアチニン)と 374 $\mu\text{g/g}$ (B2M/クレアチニン)と算出された。前述した生物学的なカットオフ値 300 $\mu\text{g/g}$ はこの範囲に入っていることに注目すべきである。

50 歳以上の被験者の値が若干高いこと、また、統計学的カットオフ値及び生物学的カットオフ値 300 $\mu\text{g/g}$ (B2M/クレアチニン)の $BMDL_5$ の範囲を考慮し、CONTAM パネルは全集団を対象にした $BMDL_5$ である 4 $\mu\text{g/g}$ (カドミウム/クレアチニン)を選択した。欧州の人口の大部分を保護するためには、ばらつきや不確実性の原因はすべて説明されている必要がある。モデルによって示されるばらつ

きの主な原因は次の3つである。

- ・ 研究間でのばらつき
- ・ ある尿中カドミウム濃度で生じる影響の集団内のばらつき
- ・ 各用量群内における尿中カドミウム濃度の集団内のばらつき

さらに、この分析における不確実性の主な原因が2つある。

- ・ モデルによる統計的推定値の不確実性
- ・ モデル(およびその基礎となる仮定)の不確実性

研究間のばらつきは、変量効果モデルを用いて対処されている。影響の集団内のばらつきは、BMDアプローチがこのばらつきを用いて事前に定義した過剰リスクをもたらす用量を決定するため、BMDアプローチ自体によって対処されている。統計的推定値の不確実性は、BMDの代わりにBMDLを考慮することで対処されている。最後に、モデリングの仮定に関する不確実性は、2つのモデルを比較し、いくつかの感度分析を行うことによって、少なくとも部分的には対処されている。様々な計算の結果、一般的に一致することが示された。

この分析におけるその他の不確実性は、尿中カドミウムレベルに関して、個々の被験者から得られたデータではなく、尿中カドミウム値の範囲に関連したグループ平均を使用しているため生じる。従って、推定されたBMDは、各被験者のデータで計算した場合よりも大きくなる可能性が高い。この問題は、全集団内の尿中カドミウムにおける個体差の変動に基づく調整係数を適用することによって克服することができる。この係数は、WHOが推奨する化学物質特異的調整係数(CSAF)とされ、BMD中央値に対する95パーセンタイルの比率と定義される。(WHO-IPCS, 2005)。

$$CSAF = 95 \text{ パーセンタイル (BMD)} / \text{中央値 (BMD)}$$

濃度は対数正規分布をとる仮定するため、このCSAFは対数正規分布のパーセンタイルの標準的な式を用いて計算することができる。

$$CSAF = \exp\left(1.64\sqrt{\ln(1 + CV^2)}\right) = 3.9$$

各用量群の尿中カドミウムの個体差変動係数(CV)は、非職業性ばく露を受けた50歳以上の被験者では約100%と推定された。したがって、集団の95%をカバーするCSAFは3.9と算出される。

BMDL₅の4.0 µg/g(尿中カドミウム/クレアチニン)をCSAFの3.9で割ると、カドミウムの尿中排泄量は1.0 µg/gクレアチニンとなる。従って、この値以下であれば、欧州人の95%は300 µg/g(尿中B2M/クレアチニン)のカットオフ値を超えないことを示しているとCONTAMパネルは結論付けている。

②-A)アクリロニトリル(U.S.EPA 2011)

(ア) RfCの導出

ヒトのデータからRfCを算出するために、NOAEL/LOAEL法が使用された。アクリル繊維工場のモノマー作業区域における平均アクリロニトリル空気濃度0.11 ppmをRfC導出のためのLOAELまたはPODとし

で選択した。LOAEL 0.11 ppm(0.24 mg/m³)では、神経行動学的能力において、わずかではあるが統計的に有意な低下が観察された。LOAEL は職業的にアクリロニトリルに吸入ばく露されたヒトによるものであるため、試験 LOAEL に 0.36 倍(5 日 / 7 日 × 10 m³ / 日 ÷ 20 m³ / 日)を乗じて連続ばく露時の調整 LOAEL(LOAEL_{ADJ}) を求めた。

$$\text{LOAEL}_{\text{ADJ}} = 0.24 \text{ mg/m}^3 \times 0.36 = 0.086 \text{ mg/m}^3$$

(動物からヒトへの外挿)

RfC はヒトから収集したデータに基づいているため、動物からヒトへの外挿のための不確実係数は適用されなかった。

(個人差)

ヒトの不均一性も不確実性の要因の一つである。健康であると推定される少数の人間(すなわち労働者)から、より大規模で多様な一般集団に外挿する場合にも、ヒトのばらつきに関する不確実性を考慮する必要がある。動物実験から得られたデータでは、アクリロニトリルの毒性に対する性差を示す根拠はない。一方、CYP2E1 活性におけるヒトの遺伝子多型は、アクリロニトリルの毒性作用に対するヒトの感受性の違いに寄与していると考えられる。しかし、ヒト集団におけるアクリロニトリルに対する反応性の違いに関する情報(トキシコキネティクス及びトキシコダイナミクス)がないため、RfD 及び RfC の算出には、感受性の高い集団を考慮し、不確実係数 10 を用いた。化学物質へのばく露に伴うヒトの変動性を考慮するには、一般に 10 倍で十分であることが判明している(Renwick and Lazarus, 1998)。

(LOAEL から NOAEL への外挿)

RfC を算出するための POD は、職業疫学研究から特定された LOAEL に基づいているため、LOAEL から NOAEL への外挿に対応する不確実係数 10 が適用された。

(データベースの信頼性)

経口毒性データと同様に、アクリロニトリルの吸入データも充実しており、吸入ばく露された労働者に対するアクリロニトリルの非がん健康影響を評価した 8 件の職業ばく露試験が含まれている。データベースに対する信頼度は高いため不確実係数は適用されなかった。

(亜慢性から慢性への外挿)

主要な試験が慢性期であるため、試験期間に関する UF は適用されなかった。

したがって、RfC の算出には、個人差を考慮した 10 と、LOAEL から NOAEL への外挿を考慮した 10 の不確実係数が適用された。

$$\text{複合不確実係数} = 10 \times 10 = 100$$

ヒト等価連続ばく露 LOAEL_{ADJ} 0.086 mg/m³ を複合不確実係数 100(LOAEL から NOAEL への外挿: 10 × 健常作業員から感受性の高いヒトへの外挿: 10) で除して、

$$\text{RfC} = 0.086 \text{ mg/m}^3 \div 100 = 0.00086 \text{ mg/m}^3 \text{ (} 0.9 \text{ } \mu\text{g/m}^3\text{)}$$

アクリロニトリルの RfC は 0.9 μg/m³ と導出された。職業的にばく露された労働者におけるアクリロニトリ

ルの神経行動学的影響を確認した研究のなかで最適なものに基づくため、信頼度は中程度とした。

(他の RfC 候補値)

雄雌 Sprague-Dawley ラットを用いた慢性吸入毒性試験の結果に基づき、比較のため RfC が導出された。2 年間に渡る解析において、最も低いレベルにばく露されたラットでは、鼻の炎症性および変性性病変の発生率が統計的に有意に増加した。雄ラット及び雌ラットの BMD モデルにより、鼻病変に対する BMDL₁₀ は 0.082 mg/m³ 及び 0.059 mg/m³ と算出された。

ヒトへの外挿においては、ラットからヒトに外挿する場合に用いられる米国 EPA のデフォルトの係数 3 (ばく露補正により種差トキシコキネティクスは考慮されている。)と、感受性の高いヒト亜集団の保護を目的とする係数 10 を考慮し、30 の不確実係数が適用された。

$$CUF = A_{AF} \times H_{AF} = 3 \times 10 = 30$$

鼻腔病変の BMD モデルによる POD に基づき、動物由来の RfC として 3×10^{-3} mg/m³ (または 3 µg/m³) および 2×10^{-3} mg/m³ (または 2 µg/m³) が導出された (Quast 他、1980)。

動物毒性試験の結果を外挿し、RfC を算出することは、ヒト労働者の健康影響に関する横断的研究の結果を用いるよりも不確実性が高いと考えられる。ラット試験から得られた RfC 候補値は、職業ばく露試験から得られた RfC の約 2~3 倍程度であるが、動物からの外挿はヒトからの外挿よりも関連する不確実性が大きいいため、本評価書では、ヒトベースの RfC である 9×10^{-4} mg/m³ または 0.9 µg/m³ を推奨基準値とした。

4.4 CSAF を用いることのメリット及びデメリット

CSAF は、これまで述べてきたように、化学物質の有する様々な物理化学的パラメータや生理学的パラメータを考慮して設定されるものであり、デフォルトの不確実係数を用いるより正確なリスク評価が可能になることが考えられる。

CSAF を不確実係数として化学物質のリスク評価に用いることのメリット及びデメリットを以下にまとめる。

① メリット

- ・デフォルトの不確実係数を用いるよりも科学的根拠に基づいた正確なリスク評価を実施することが可能となる。
- ・CSAF の採用について検討を進める際、化学物質に関する利用可能なデータを分析することは、リスク評価に供するデータの全体的な妥当性を評価するのに有効である。また、データギャップに対する補完が促進され、リスク評価の改善につながる。

② デメリット

- ・リスク評価のプロセスが複雑である。
- ・CSAF の導出には、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスについて考察するための十分なデータが必要となる。

4.5 おわりに

本章では、CSAF や DDEF の設定手法に関する技術的なガイダンスにより国際調和が進められた現在のリスク評価への活用がどのような状況であるかをまとめるとともに、関連する技術要素についても整理した。CSAF は、リスク評価におけるヒトへの外挿において、対象化学物質の毒性関連情報が十分に得られている場面でのみ利用可能となる。実際に活用するために重要なポイントは、

- ・重篤な毒性を及ぼす活性本体(親化合物/代謝物)の情報(体内動態や作用機序)
- ・関連する用量指標
- ・解析集団とばく露経路
- ・試験デザインの適正

であるが、データがなければデフォルト値を使用するため、従来の評価方法との互換性がある。食品の安全を守るという取り組みの上では、各機関で約 70 年に渡り HBGV 等の導出に使用されている安全係数 100 を異なる係数に置き換える場合、論理的根拠は科学的に説明されなくてはならない。透明性が低いアプローチを用いることは、リスク評価における科学的根拠に対する信頼性の欠如につながる可能性があるという点を十分に留意する必要がある。

5. 調査文献データ集

5.1 ガイダンスに関する文献データ

本調査で収集したガイダンスのリストを次ページ以降にまとめた。

なお、表 5-1-1 に示した No.※1～No.※5 は、内閣府食品安全委員会および有識者で構成された検討会で指定されたガイダンスである。ガイダンスは、表 5-1-1 と表 5-1-2 でリストにまとめ、概要は報告書別冊にまとめた。

【発行機関の略称】（アルファベット順）

略称	正式名称	和名
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国保健社会福祉省疾病対策予防センター
ECHA	European Chemical Agency	欧州化学庁
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
enHealth	Environmental Health Standing Committee	環境健康常任委員会
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations	国連食糧農業機関
FERA	The Food and Environment Research Agency	食糧環境調査機関
HPA	Health Protection Agency	英国健康保護庁
IGHRC	Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals	化学物質の健康リスクに関する省庁間協調
IOMC	Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals	化学物質の適正管理のための機関間計画
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
JMPA	Joint FAO/WHO Expert Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
KemI	Swedish Chemical Agency	スウェーデン化学庁
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health	国立労働安全衛生研究所
TBI	The Bay Institute	ベイインスティテュート
UK EA	UK Environment Agency	英国環境庁
USGS	United States Geological Survey	米国地質調査所
US HHS	US Department of Health & Human Services	米国保健福祉省

※ただし、表 3-5 に記載された評価機関を除く。

表 5-1-1 ガイダンス等の文献リスト (指定ガイダンス)

No.	発行機関	発行年	タイトル	概要ページ
※1	WHO	2005	Chemical-Specific Adjustment Factors (CSAF) for interspecies differences and human variability guidance document for the use of data in dose concentration-response assessment	1
※2	WHO	2010	Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment	2
※3	WHO	2014	Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization	4
※4	US EPA	2014	Guidance for Applying Quantitative Data to Develop Data-derived Extrapolation Factors for Interspecies and Intraspecies Extrapolation	7
※5	OECD	2021	Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes	9

表 5-1-2 ガイダンス等の文献リスト（その他の重要ガイダンス）

No.	発行機関	発行年	タイトル	概要ページ
1	WHO	1994	Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits	12
2	US EPA	1994	Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry	14
3	WHO	2006	IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans	15
4	enHealth	2004	Guidelines for assessing human health risks from environmental hazards	17
5	ECETOC	2003	Derivation of assessment factors for human health risk assessment	18
6	IGHRC	2006	Guidelines on route-to-route extrapolation of Toxicity data when assessing health risks of chemicals	20
7	WHO/FAO	2009	Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food	21
8	WHO	2005	Principles of characterizing and applying human exposure models	22
9	USEPA	2012	Benchmark dose technical guidance	23
10	FERA	2010	Development of a framework for evaluation and expression of uncertainties in hazard and risk assessment	24
11	EFSA	2014	Guidance on expert knowledge elicitation in food and feed safety risk assessment	25
12	EC	2013	Making risk assessment more relevant for risk management	26
13	US EPA	2011	Recommended use of body weight 3/4 as the default method in derivation of the oral reference dose	27
14	WHO	2008	Uncertainty and Data Quality in Exposure Assessment	29
15	US EPA	2001	Risk assessment guidance for Superfund Volume III – Part A	30
16	US EPA	2000	Risk characterization handbook	31
17	EFSA	2009	Use of the benchmark dose approach in risk assessment	32
18	RIVM	2009	The practicability of the integrated probabilistic risk assessment approach for substances in food	33
19	US EPA	2012	Advances in inhalation gas dosimetry for derivation of a reference concentration (RFC) and use in risk assessment	34
20	US EPA	2006	Approaches for the application of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models and supporting data in risk assessment	35
21	US EPA	2014	Framework for human health risk assessment to inform decision making	36
22	US EPA	2005	Guidelines for carcinogen risk assessment	37
23	US EPA	2002	A review of the reference dose and reference concentration processes	38
24	US EPA	2004	Risk Assessment Principles and Practices	39
25	JECFA	2009	A risk-based decision tree approach for the safety evaluation of residues of veterinary drugs	42

No.	発行機関	発行年	タイトル	概要ページ
26	ECHA	2012	Guidance on information requirements and chemical safety assessment	44
27	EFSA	2018	The principles and methods behind EFSA's Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessment	45
28	HPA	2007	Comparison of processes and procedures for deriving exposure criteria for the protection of human health_ chemicals, ionising radiation and non-ionising radiation	46
29	EFSA	2015	Guidance on Uncertainty in EFSA Scientific Assessment	47
30	KemI	2003	Proposals for the use of assessment (uncertainty) factors_ Application to risk assessment for plant protection products, industrial chemicals and biocidal products within the European Union	49
31	UK EA	2009	Human health Toxicological assessment of contaminants in soil	51
32	EFSA	2011	Comparison of the Approaches Taken by EFSA and JECFA to Establish a HBGV for Cadmium	53
33	OECD	2016	Users' Handbook supplement to the Guidance Document for developing and accessing Adverse Outcome Pathways	55
34	ECHA	2017	Read-Across Assessment Framework (RAAF)	56
35	EFSA	2017	Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments.	58
36	EFSA	2018	Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments	59
37	European Medicines Agency	2018	Guideline on the qualification and reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation	60
38	U.S. Department of Health and Human Services	2020	In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies	61
39	U.S. Department of Health and Human Services	2018	Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses – Format and Content	62
40	EFSA	2018	Applicability of in silico tools for the prediction of dermal absorption for pesticides.	64

No.	発行機関	発行年	タイトル	概要ページ
41	OECD	2017	Report on Considerations from Case Studies on Integrated Approaches for Testing and Assessment (IATA)	65
42	OECD	2018	Guidance Document on Good In vitro Method Practices (GIVIMP)	67
43	厚生労働省	2017	Guideline on drug interaction for drug development and appropriate provision of information	68
44	FAO	2020	Understanding international harmonization of pesticide maximum residue limits with Codex standards	69
45	WHO/FAO	2006	Food safety risk analysis – A guide for national food safety authorities	71
46	US EPA	2015	EPA Response to Scientific Views from the Public on Draft Updated National Recommended Water Quality Criteria for the Protection of Human Health	72
47	US EPA	2000	Colloquium on Approaches to Quantifying Health Risks for Threshold or Nonlinear Effects at Low Dose	74
48	US EPA	2004	Methods for Identifying a Default Cross-Species Scaling Factor	75
49	WHO	2008	Guidelines for drinking-water quality– Third Edition Incorporating the First and Second ADDENDA Volume 1 Recommendation	77
50	US EPA	2011	Advances in Inhalation Dosimetry for Gases with Lower Respiratory Tract and Systemic Effects	80
51	US EPA	2014	Next Generation Risk Assessment – Incorporation of Recent Advances in Molecular, Computational, and Systems Biology	81
52	US EPA	2017	Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling – Syngenta White Paper	82
53	US EPA	2007	Consultation on Enhancing Risk Assessment Practices and Updating EPA’s Exposure Guidelines	84
54	NAC	2000	Standing Operating Procedures of the National Advisory Committee on Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances	85
55	Health Canada	2008	The Application of Uncertainty Factors and the Pest Control Products Act Factor in the Human Health Risk Assessment of Pesticides	88
56	Health Canada	2018	Indoor Air Reference Levels for Chronic Exposure to Volatile Organic Compounds	90
57	Health Canada	2021	Part II Health Canada Toxicological Reference Values (TRVs) and Chemical-Specific Factors, Version 2.0	92
58	Health Canada	不明	Fifth Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada	93
59	Health Canada	2018	Cumulative Health Risk Assessment Framework	94
60	Health Canada	2017	Cumulative Risk Assessment Framework	96

No.	発行機関	発行年	タイトル	概要ページ
61	TCEQ	2015	TCEQ Guidelines to Develop Toxicity Factors	98
62	CODEX Alimentarius Commission	2018	Proposals for Additions and Changes to the Priority List of Substances Proposed for Evaluation by JECFA	100
63	U.S. Department of Health and Human Services	2017	Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food_ general approach to establish an acute reference dose (ARFD)	101
64	CDC/NIOSH	2020	NIOSH Practices in Occupational Risk Assessment	103
65	CDC/NIOSH	2021	Health Effects of Occupational Exposure to Silver Nanomaterials	106
66	U.S. Department of Health and Human Services	2005	Public Health Assessment Guidance Manual	108
67	U.S. Department of Health and Human Services	2018	Framework for Assessing Health Impacts of Multiple Chemicals and Other Stressors	110
68	EU	2020	Request for comments at Step 6 on the draft maximum level for cadmium in chocolates containing or declaring <30% total cocoa solids on a dry matter basis	113
69	EC	2017	Final Opinion on tolerable intake of aluminium with regards to adapting the migration limits for aluminium in toys	114
70	OECD	2020	Overview of Concepts and Available Guidance related to Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA)	115
71	IOMC	2010	Guidance for the Derivation of an Acute Reference Dose	117
72	OECD	2018	Considerations for Assessing the Risks of Combined Exposure to Multiple Chemicals	118
73	IOMC	2011	Guidance Document for the Derivation of an Acute Reference Concentration (ARFC)	120
74	EFSA	2012	Guidance for submission for food additive evaluations	123
75	EFSA	2009	Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation	124

No.	発行機関	発行年	タイトル	概要ページ
76	EFSA	2013	International Frameworks Dealing with Human Risk Assessment of Combined Exposure to Multiple Chemicals	126
77	EFSA	2017	Guidance on the assessment of the biological relevance of data in scientific assessments	128
78	EFSA	2014	Modern methodologies and tools for human hazard assessment of chemicals	130
79	EFSA	2019	Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals	132
80	EFSA	2013	Investigation of the state of the art on identification of appropriate reference points for the derivation of health-based guidance values (ADI, AOEL and AAOEL) for pesticides and on the derivation of uncertainty factors to be used in human risk assessment	134
81	RIVM	2002	Uncertainty analysis of USES 3.0. Improving risk management through probabilistic risk assessment of agricultural pesticides	136
82	EFSA	2020	Cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have chronic effects on the thyroid	137
83	EFSA	2019	Joint venture on the further development of chemical exposure assessment by use of probabilistic modelling	139
84	EFSA	2021	Cumulative dietary risk assessment of chronic acetylcholinesterase inhibition by residues of pesticides	141
85	EFSA	2021	Guidance on risk assessment of nanomaterials to be applied in the food and feed chain: human and animal health	143
86	EFSA	2019	Moving towards a holistic approach for human health risk assessment – Is the current approach fit for purpose?	144
87	EFSA	2021	Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain: human and animal health	145
88	EFSA	2018	Setting of maximum residue limits for propargite in citrus fruits and tea	146
89	EFSA	2019	Dietary reference values for sodium	147
90	TERA	2020	Toxicology Excellence for Risk Assessment	148
91	ECETOC	2010	Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL	149
92	EC	2000	First Report on the Harmonisation of Risk Assessment Procedures	150
93	OECD	2010	OECD Guidance Document for the Derivation of an Acute Reference Concentration (ARfC)	152
94	SCHER, SCENIHR, SCCS	2011	Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures	154
95	IGHRC	2003	Uncertainty factors: Their use in human health risk assessment	155

5.2 評価書に関するデータ

評価書の収集結果の一覧は、表 5-2-1～5-2-7 にまとめた。

表 5-2-1 CSAF が採用された評価書の一覧（全体）

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
1	2-エトキシエタノール ／2-エトキシエチルア セテート (EGEE/EGEEA)	2017	ANSES	90	(ウサ ギ)3			10			亜慢性 →生涯 ばく露: 3	<p>血液毒性 Barbee ら(1998)の報告に基づき、ウサギの吸入毒性試験の NOAEL 値(100 ppm)を複合不確実係数で除し、職業性ばく露限界値 VLEP(8時間)を 1 ppm(EGEE では 3.75 mg/m³、EGEEA では 5.49 mg/m³に相当)と設定した。 【種差 AF:3】 ウサギからヒトへの外挿に 3 を設定した。EGEE/EGEEA は代謝物である 2-エトキシ酢酸が毒性を持つ。 【個体差 AF:10】 白人とアジア人での酵素代謝の違いを考慮し 10 を適用した。 【亜慢性→生涯ばく露:3】 亜慢性試験によるばく露量(15 週間)から生涯ばく露量への外挿係数として 3 を適用した。</p>
2	トルエン (Toluene)	2017	ANSES	5	-	-	-	5	3.16	1.7	-	<p>神経への影響(PBPK) Zavalic ら(1998)の報告に基づき、労働者で認められた NOAEC 値(123 mg/m³; 32 ppm)から PBPK モデルにより調整濃度 96 mg/m³(25 ppm)を算出し、複合不確実性係数 5 を適用して TRV (toxicity reference values)を 19 mg/m³(5 ppm)と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:5】 トキシコキネティクスは、内部用量の 95 パーセントイル値と 50 パーセントイル値の比率により、全集団に対する不確実係数として 1.7 が算出された。(Mörk ら、2014) トキシコダイナミクスは、デフォル値の 3.16 を適用し、個体差 AF は、$HD_{AF} \times HK_{AF} = 3.16 \times 1.7 = 5.3 \div 5$ となった。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 不 確 実 係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
3	アクリルアミド (Acrylamide)	2012	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p>生殖毒性(PBPK、HED) 雄ラットにおけるアクリルアミド誘発性生殖毒性に関する不確実性に基づき、保守的なアプローチにより最も低い HED (0.31 mg/kg/day) が POD として選択され、これを複合不確実係数 30 で除してアクリルアミドの急性持続性経口 MRL を 0.01 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED 算出の際に PBPK モデルを適用しているため、不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。</p>
4	アンチモン (Antimony)	2019	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p>肺炎症(BMD、HEC) Newton ら(1994)の報告に基づき、雌ラットにおける免疫毒性に関する BMCL₁₀ (0.10 mg Sb/m³)からヒト等価濃度(BMCL_{HEC}: 0.008 mgSb/m³ = 0.01 × 6/24 hours × 5/7 days × RDDR(deposited dose ratio) 0.436) を推定し、これを複合不確実係数 30 で除してアンチモンの慢性吸入 MRL は 0.0003 mg Sb/m³と設定した。 【種差 AF:3】 HEC 算出の際に用量調整を適用しているため、不確実係数は 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。</p>
5	カドミウム (Cadmium)	2015	ATSDR	(吸入) 300 (経口) 3	吸入 (ラッ ト):3 経口 -	吸入 3 経口 -	吸入 1 経口 -	吸入 10 経口 3			LOAEL- NOAEL: 吸入 10 経口 -	<p>肺胞組織学的変化(HEC)【吸入ばく露】 NTP(1995)の評価による LOAEL 値(0.022 mg Cd/m³)を POD とし、ヒト等価濃度(HEC)は 0.01 mg Cd/m³と算出された。LOAEL_{HEC}に複合不確実係数 300 を適用し、MRL を 0.03 ug Cd/m³と設定した。 【種差 AF:3】 HEC の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL-NOAEL の外挿の不確実係数を 10 と設定した。</p> <p>低分子タンパク尿【経口ばく露】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>Buchet ら(1990)や、Suwazono ら(2006)、そして Järu ら(2000)の報告に基づき、カドミウムの経口ばく露量は 0.5 ug Cd/m^3 (UCDL₁₀)と推定され、MRL を 0.1 ug Cd/m^3 と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒト臨床研究データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF: 3】 糖尿病患者はカドミウムの腎毒性に対し感受性が高い懸念があるが、多くの疫学試験で対象から除外されていたため、感受性の高い部分集団を考慮し、不確実係数 3 を適用する。</p>
6	ヒ素 (Arsenic)	2007	ATSDR	(急性) 10 (慢性) 3	-	-	-	急性 1 慢性 3			<p>LOAEL- NOAEL: 急性 10 慢性 -</p>	<p>顔面浮腫及び消化器症状【急性】 水田ら(1956)の報告に基づき、症例におけるヒ素の摂取量が 3 mg/day (0.05 mg/kg/day: アジア人平均体重 55kg として換算)と推定され、これを複合不確実係数 10 で除して急性経口 MRL を $0.005 \text{ mg As/kg/day}$ と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF: 1】 データには乳幼児を含む様々な年齢層や民族が含まれていたため不確実係数を 1 と設定した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL: 10】 LOAEL からの外挿のため、デフォルト値 の 10 を使用。</p> <p>皮膚病変【慢性】 Tseng ら(1968,1977)の報告に基づき、NOAEL 値 ($0.0008 \text{ mg As/kg/day}$) を POD とし、これを複合不確実係数 3 で除して慢性経口 MRL を $0.0003 \text{ mg As/kg/day}$ と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF: 3】 対象の大半が 20 歳未満である等の情報を勘案し、不確実係数を 3 に設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
7	ベンゼン (Benzene)	2007	ATSDR	300	(マウ ス):3						LOAEL- NOAEL: 10	<p><u>免疫毒性(HEC)</u> Rozenら(1984)の報告に基づくLOAEL値(10.2 ppm)をPODとし、ヒト等価濃度(HEC: 2.55 ppm = 10.2 × 6/24h)を複合不確実係数300で除し、急性吸入MRLは0.09 ppmと設定した。 【種差AF:3】 種間AFは用量変換を適用していることから3と設定。 【個体差AF:10】 デフォルト値の10を使用 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAELからの外挿のため、デフォルト値の10を使用。</p>
8	ベリリウム (Beryllium)	2022	ATSDR	(評価 案:30)	-	-	-	3			LOAEL- NOAEL: 10	<p>(評価案) <u>ベリリウム病</u> Schulerら(2012)の報告に基づくLOAEL値(0.04 µg/m³)をPODとし、複合不確実係数30で除し、慢性吸入MRLは0.001 µg/m³(0.0036 ppb)と設定した。 【種差AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差AF:3】 遺伝的に感受性の高い労働者が含まれているため、3と設定。 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAELからの外挿のため、デフォルト値の10を使用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その 他の AF	CSAF 設定の概要
9	ブロモメタン (Bromomethane)	2020	ATSDR	90	(ラット):3			10			LOAEL- NOAEL: 3	<p><u>呼吸器影響(HEC)</u> Reuzel ら(1991)の報告に基づき、嗅上皮基底細胞の過形成に関する LOAEL 値(3.1 ppm)よりヒト等価濃度(LOAEL_{HEC}:0.11 ppm = 3.1 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas dose ratio)0.2)を算出し、複合不確実係数 90 で除して慢性吸入 MRL を 0.001 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:3】 最小 LOAEL を用いているため 3 と設定。</p>
10	1-ブロモプロパン (1-Bromopropane)	2017	ATSDR	30	(ラット):3			10			-	<p><u>神経毒性(HEC)</u> 本間ら(2003)の報告に基づき、雄ラットにおける NOAEL 値(10 ppm)よりヒト等価濃度(NOAEL_{HEC}:3.33ppm = 10 × 8/24h)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL は 0.1 ppm となった。 【種差 AF:3】 用量調整により 3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用</p>
11	2-ブトキシエタノール (Ethylene glycol monobutyl ether)	1998	ATSDR	90	(ラット):3			3			LOAEL- NOAEL: 10	<p><u>血液学的影響</u> Ghanayem ら(1987)の報告に基づくヘモグロビン尿に関する LOAEL 値(32 mg/kg)を、複合不確実係数 90 で除し、急性経口 MRL を 0.4 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 ヒトはラットに比べ感受性が低いため、3 と設定。 【個体差 AF:3】 LOAEL は最も感受性が高い集団のデータから設定されており、また、in vitro 解析から 2-ブトキシエタノールは赤血球の著しい溶血を引き起こさないため、不確実係数は 3 と設定した。 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL からの外挿のため 10 と設定。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
12	四塩化炭素 (Carbon tetrachloride)	2005	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p>脂肪変性、肝重量増加(HEC) Adams ら(1952)の報告に基づき、雄ラットにおける NOAEL 値(5 ppm)よりヒト等価濃度(NOAEL_{HEC}: 0.9 ppm = $5 \times 6/24h \times 5/7day$)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL は 0.03 ppm となった。 【種差 AF:3】 用量調整により 3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を採用。</p>
13	セシウム (Cesium)	2004	ATSDR	3	-	-	-	3			-	<p>IQ(HEC) Schull ら(1988)や Burt(1966)の報告に基づき、双子のIQ低下の比較に関する NOAEL 値(0.3 IQ ポイント)に対し換算係数 1/25(1Sv 当たり約 25IQ 低下を招く)と複合不確実係数 3 を適用し、急性 MRL を 4 mSv (400 mrem)と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 感受性の高い人を考慮し、3 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複 合 不 確 実 係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
14	クロリン (Chlorine)	2010	ATSDR	(急性) 3 (慢性) 30	急性 - 慢性 (サル) 3			急性 3 慢性 10			-	<p>肺機能【急性】 Rotman ら(1983)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値(0.5 ppm)を、連続ばく露により調整($0.5 \text{ ppm} \times 8/24 \text{ hours}$) = 0.167 ppm)し、これを複合不確実係数 3 で除して急性吸入 MRL を 0.06 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 感受性の高いヒトについて検討されているが、NOAEL (0.4-0.5 ppm) の領域での試験数が少ないため、感受性の高い群を考慮し不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>鼻病変(HEC)【慢性】 Klonne ら(1987)の報告に基づき、毒性の BMCL_{10}(0.02 ppm)からヒト等価濃度($\text{BMCL}_{10[\text{HEC}]}$: $0.00136 \text{ ppm} = 0.02 \text{ ppm} \times 6/24 \text{ hours} \times 5/7 \text{ days} \times \text{RGDR } 0.34$)を算出し、これを複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.00005 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整により 3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を採用。</p>
15	緑泥石 (Chlorite)	2004	ATSDR	30	(ラット):3			10			-	<p>神経発達毒性 Gill ら(2000)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値(2.9 mg/kg/day)を複合不確実係数 30 で除し、亜慢性経口 MRL を 0.1 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を採用</p> <p>【個体差 AF:3】 周産期ラット(高感受性群)で毒性影響が認められたことから、感受性の高い集団を考慮し、不確実係数を 3 と設定した。</p>
16	クロロメタン (Chloromethane)	(評価案) 2022	ATSDR	(評価案:300)	(マウス):3			10			LOAEL-NOAEL: 10	<p>(評価案) 脊髄軸索への影響(HEC) cord CIIT(1981)の報告に基づき、LOAEL 値(51 ppm)よりヒト等価濃度($\text{LOAEL}_{\text{HEC}}$: $9 \text{ ppm} = 51 \times 6/24 \text{ h} \times 5/7 \text{ days}$)を算出し、複合不確実係 300 で除して慢性吸入 MRL を 0.03 ppm (0.06 mg/m³)と</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												設定した。 【種差 AF:3】 用量調整により3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の10を採用。 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAELからの外挿のため、デフォルト値の10を採用。
17	コバルト (Cobalt)	2004	ATSDR	3	-	-	-	3			-	IQ(HEC) Schullら(1988)やBurt(1966)の報告に基づき、双子のIQ低下の比較に関するNOAEL値(0.3IQポイント)に対し換算係数1/25(1Sv当たり約25IQ低下を招く)と複合不確実係数3を適用し、急性MRLを4mSv(400mrem)と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 感受性の高い人を考慮し、3を採用。
18	銅 (Copper)	(評価案) 2022	ATSDR	(評価案) 3	-	-	-	3	3	1	-	(評価案) <u>消化器への影響(HEC、BMD)</u> Pizarroら(1999)の報告に基づき、腹痛に関するBMDL ₁₀ (0.05mg/kg/day)を複合不確実係数3で除し、急性経口MRL(仮)を0.02mg/kg/dayと設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 直接的な接触作用には個体差に関する不確実係数は不要とし、不確実係数を3と設定した。
19	ダイアジノン (Diazinon)	2008	ATSDR	30	(ラット):3			10			-	赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害(HEC) Hartmanら(1990)の報告に基づき、NOAEL値(1.57mg/m ³)よりヒト等価濃度(NOAEL _{HEC} :0.28mg/m ³ =1.57×6/24h×5/7days×RDDR(regional deposited dose ratio)1.558)を算出し、複合不確実係数30で除して亜慢性吸入MRLを0.01mg/m ³ と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の10を採用。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
20	1, 4-ジクロロベンゼン (1,4-Dichlorobenzene)	2006	ATSDR	30	(ラッ ト):3	3	1	10			-	<p><u>鼻病変(HEC、BMC)</u> Aisoら(2005)や Japan Bioassay Research Center.(1990)の報告に基づき、雌ラットで認められた毒性の BMCL₁₀ (9.51 ppm)からヒト等価濃度(BMCL_{10HEC}:0.27 ppm = 9.51 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.16)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.01ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整(時間と濃度に対するヒト等価ばく露量[HEC]の計算)を行っているため、3 と設定。用量調整はトキシコキネティクスを考慮しており、トキシコダイナミクスに関する不確実性が残る。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
21	1, 2-ジクロロエタン (1,2-Dichloroethane)	(評価案) 2022	ATSDR	(評 価 案:30)	(ラッ ト):3	3	1	10			-	<p>(評価案) <u>嗅上皮変性(HEC)</u> Hotchkiss ら(2010)の報告に基づき、ラットで認められた毒性の BMCL₁₀ (57.42 ppm)からヒト等価濃度(BMCL_{10HEC}:9.19 ppm = 57.42 × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.16)を算出し、複合不確実係数 30 で除して暫定急性吸入 MRL を 0.3ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
22	1, 1-ジクロロエタン (1,1-Dichloroethane)	2022	ATSDR	30	(ラッ ト):3	3	1	10			-	<p><u>嗅上皮壊死(HEC、BMC)</u> NTP の評価(2015)に基づき、ラットで認められた毒性の BMCL₁₀ (1.59 ppm)からヒト等価濃度(BMCL_{10HEC}:0.036 ppm = 1.59 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.13)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.001 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その 他の AF	CSAF 設定の概要
23	1, 2-ジクロロプロパン (1,2-Dichloropropane)	2021	ATSDR	30	(ラット):3			10			-	<p><u>鼻病変(HEC、BMC)</u> Nitschke ら(1988)の報告に基づき、ラットで認められた毒性の BMCL₁₀ (2.38 ppm)からヒト等価濃度(BMCL_{10HEC}:0.05 ppm = 2.38 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.115)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.002 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
24	2, 3-ジクロロプロペン (2,3-Dichloropropene)	2008	ATSDR	90	(ラット):3			10			LOAEL- NOAEL: 3	<p><u>呼吸器病変(HEC)</u> Zempelら(1987)の報告に基づき、ラットで認められた毒性の LOAEL 値(5 ppm)からヒト等価濃度(LOAEL_{HEC}:0.1429 ppm = 5 × 6/24h × 9/11days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.1143)を算出し、複合不確実係数 90 で除して急性吸入 MRL を 0.002 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:3】 最小の LOAEL を使用しているため 3 と設定。</p>
25	1, 4-ジオキサン (1,4-Dioxane)	2012	ATSDR	30	(ラット):3			10			-	<p><u>鼻腔嗅上皮病変(HEC、BMC)</u> Kasai ら(2008)の報告に基づき、雄ラットで認められた毒性の BMCL₁₀ (27.99 ppm)からヒト等価濃度(BMCL_{HEC}:4.998 ppm = 27.99 × 6/24h × 5/7days)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.2 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
26	ジスルフトン (Disulfoton)	(評価案) 2021	ATSDR	(評価案):30	(ラット):3			10			-	<p>(評価案) <u>脳アセチルコリンエステラーゼ阻害(HEC)</u> Thyssen ら(1980)の報告に基づき、雌ラットで認められた毒性の NOAEL 値 (0.1 mg /m³)からヒト等価濃度(NOAEL_{HEC}:0.018 mg/m³)</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												= 27.99 × 6/24h × 5/7days × RGDR 1)を算出し、複合不確実係数 30 で除して暫定亜慢性吸入 MRL を 0.0006 mg/m ³ と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
27	エチオン (Ethion)	2000	ATSDR	30	(イヌ): 3			10			-	<u>脳アセチルコリンエステラーゼ阻害</u> Bailey ら(1988)の報告に基づき、イヌで認められた毒性の NOAEL 値 (0.06 mg/kg/day)を複合不確実係数 30 で除し亜慢性経口 MRL を 0.002 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 Palazzollo ら(1970)の報告で、同じ用量にばく露された場合、エチオンの神経学的影響に対し、イヌはヒトと同等の感受性があると示唆されたことから不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
28	エチレンオキサイド (Ethylene Oxide)	(評価案) 2020	ATSDR	(評 価 案:90)	(マウ ス):3			10			修正係 数:3	(評価案) <u>神経毒性(HEC)</u> Snellings ら(1984)の報告に基づき、マウスで認められた毒性の NOAEL 値(10 ppm)からヒト等価濃度(NOAEL _{HEC} :1.8 ppm = 10 × 6/24h × 5/7days)を算出し、複合不確実係数 90 で除して暫定亜慢性吸入 MRL を 0.02 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【修正係数:3】 認知機能障害や記憶喪失などの神経学的エンドポイントについて動物試験で評価されておらず、他のエンドポイントより低い濃度で生じる懸念を考慮し 3 と設定。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その他 の AF	CSAF 設定の概要
29	フッ化物 (Fluoride)	2003	ATSDR	3	-	-	-	3			-	骨折 Li ら(2001)の報告に基づき、ヒトで認められた NOAEL 値 (0.15 mg/kg/day) を複合不確実係数 3 で除し、慢性経口 MRL を 0.05 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 感受性の高い高齢者の男女について調査されているため、不確実係数を 3 と設定した。
30	ホルムアルデヒド (Formaldehyde)	1999	ATSDR	30	(サル):3	1	3	10			-	呼吸器毒性(HEC) Rusch ら(1983)の報告に基づき、サルで認められた鼻水や鼻上皮病変の NOAEL 値(10 ppm)からヒト等価濃度(NOAEL _{HEC} :1.8 ppm = 10 × 6/24h × 5/7days)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.03 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 異なる種や異なる研究において、同様の濃度で同様の鼻腔内作用が報告されており、種による感受性のトキシコダイナミクスの違いはほとんどないことが示されているため不確実係数を 3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
31	グルタルアルデヒド (Glutaraldehyde)	2017	ATSDR	3	(マウス):1	1	1	3	3	1	-	鼻炎症(HEC, BMC) Gross ら(1994)の報告や NTP.(1990)の評価に基づき、雌マウスで認められた毒性の BMCL ₁₀ (0.0034 ppm)からヒト等価濃度(BMCL ₁₀ _{HEC} : 0.00008 ppm = 0.0034 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.134)を算出し、複合不確実係数 3 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.00003 ppm と設定した。 【種差 AF:1】 用量調整を行っているためトキシコキネティクスを考慮しており、また、重篤な毒性はグルタルアルデヒドが細胞膜タンパク質と反応し架橋する性質(Peters and Richards 1977)の結果であり、実験動物とヒトに共通の作用機序であることを理由とし不確実係数は 1 とした。 【個体差 AF:3】 グルタルアルデヒドがばく露部位で細胞膜蛋白と反応し架橋する性質は、個体差によって大きく変化しないと思われる。また、重篤な毒

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その 他の AF	CSAF 設定の概要
												性は、グルタルアルデヒドの吸収、分布、代謝及び排泄の動態に依存しない。したがって、トキシコキネティクスに関する不確実係数 1 と設定した。
32	アジンホスメチル (Guthion)	2008	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害(HEC) Kimmerle ら(1976)の報告に基づき、ラットで認められた毒性の NOAEL 値 (1.24 mg/m ³)からヒト等価濃度(NOAEL _{HEC} :0.37 mg/m ³ = 1.24 × 6/24h × 5/7days × RDDR(regionally deposited dose ratio) 1.695)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.01 mg/m ³ と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
33	ヘキサクロロベンゼン (Hexachlorobenzene)	2015	ATSDR	90	(サ ル):3			10			LOAEL- NOAEL: 3	卵胞の変性(HEC) Bourque ら(1995)の報告に基づき、サルで認められたミトコンドリア異常のLOAEL 値(0.01 mg/kg/day)を複合不確実係数 90 で除し、亜慢性経口 MRL を 0.0001 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 サルからヒトへの外挿のため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL: 3】 15ppm で観察された影響は最小の毒性であり、可逆的であると考えられたため 3 と設定。
34	ヘキサクロロサイクロペン タジエン (Hexachlorocyclopenta diene)	1999	ATSDR	90	(ラッ ト):3			10			LOAEL- NOAEL: 3	呼吸器での黄褐色の色素形成(HEC) NTP の評価(1994)に基づき、ラットで認められた毒性のLOAEL 値 (0.01ppm) からヒト等価濃度 (LOAEL _{HEC} :0.02 ppm = 0.01 × RGDR(regional gas deposition ratio) 2.4)を算出し、複合不確実係数 90 で除して慢性吸入 MRL を 0.0002 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 LOAEL _{HEC} を用いて外挿しているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL: 3】 細胞への毒性が僅かであるため 3 と設定。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
35	ヘキサクロロエタン (Hexachloroethane)	1997	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p><u>神経毒性(HEC)</u> Weeks ら(1979)の報告に基づき、雌ラットで認められた震えの NOAEL 値(48 ppm)から EPA(1988)の基準換気率(ラット, 0.245 m³/day; ヒト, 20 m³/day)と体重(ラット, 0.236 kg; ヒト, 70 kg)を用いてヒト等価濃度(HEC:174 ppm)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 6 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 動物からヒトへの外挿の不確実係数として 3 を設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
36	硫化水素 (Hydrogen Sulfide)	2016	ATSDR	30	-	-	-	3			LOAEL- NOAEL: 3 データ 信頼性: 3	<p><u>肺機能</u> Jäppinen ら(1990)の報告に基づき、ヒトで認められた毒性の LOAEL 値(2 ppm)を複合不確実係数 27 で除し、急性吸入 MRL を 0.07 ppm と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 感受性の高い集団(喘息患者)を対象としていたため 3 を採用。 【LOAEL-NOAEL: 3】 最小の LOAEL を使用したため 3 と設定。 【データ信頼性:3】 曝露時間が短い(30 分)ため、不確実係数を 3 と設定。</p>
37	ヨウ素 (Iodine)	2004	ATSDR	1	-	-	-	1	1	1	-	<p><u>不顕性甲状腺機能低下</u> Boyages ら(1989)の報告に基づき、不確実係数が 1 と設定されたため、ヒトで認められた毒性の NOAEL 値(0.01 mg/kg/day)を慢性経口 MRL に設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:1】 小児を対象として設定した NOAEL 値は、Chow ら(1991)や Szabolcs ら(1997)の高齢者を対象にした研究結果にも適用できるため、ヒトでの感受性のばらつきに関する不確実係数は不要とした。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
38	メチル水銀 (Methylmercury)	(評価案) 2022	ATSDR	(評 価 案:3)	-	-	-	3			-	(評価案) <u>神経発達毒性</u> Axelradら(2007)の報告に基づき、ヒトで認められたIQ低下のNAEL 値(0.41 µg Hg/kg/day)を複合不確実係数3で除し、慢性経口 MRL を0.1 µg Hg/kg/dayと設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 非常に感受性の高い集団(胎児)を対象にしており、また、信頼性の 高い生体キネティックモデルを用いて魚をよく食べる集団の水銀ば く露に最適なバイオマーカーから母体等価用量を算出しており、個 体差に関するトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの不確実 係数として3を設定。
39	ジクロロメタン (Methylene chloride)	2000	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<u>肝毒性(HEC)</u> Nitschkeら(1988)の報告に基づき、雌ラットで認められた肝病理所 見のNOAEL値(50 ppm)からヒト等価濃度($NOAEL_{HEC}: 8.92 \text{ ppm} = 50 \times 6/24h \times 5/7days$)を算出し、複合不確実係数30で除して 慢性吸入 MRLを0.3 ppmと設定した。 【種差 AF:3】 実験動物からヒトへの外挿のため3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の10を採用。
40	tert-ブチルメチルエー テル (Methyl tert-Butyl Ether: MTBE)	(評価案) 2022	ATSDR	(評 価 案:30)	(ラッ ト):3			10			-	(評価案) <u>腎毒性(HEC)</u> Birdら(1997)の報告に基づき、雌ラットで認められた腎重量増加や 慢性進行性ネフロパシーのNOAEL値(400 ppm)からヒト等価濃度 ($NOAEL_{HEC}: 43.9 \text{ ppm} = 400 \times 6/24h \times 5/7days \times 0.615(\text{ratio of animal:human blood gas partition coefficients})$)を算出し、複合不 確実係数30で除して慢性吸入 MRLを0.01 mg/m ³ と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の10を採用。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
41	モリブデン (Molybdenum)	2020	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p>呼吸器毒性(HEC、BMC) NTP(1997)の評価に基づき、雌ラットで認められた喉頭蓋扁平上皮化生の BMCL₁₀ (1.60 mg/m³)からヒト等価濃度(BMCL_{HEC}:0.071 mg/m³ = 1.6 × 6/24h × 5/7days × RDDR(regional deposited dose ratio) 0.248)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.002 mg/m³と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
42	ナフタレン (Naphthalene)	2005	ATSDR	90	(ラッ ト):3			10			LOAEL- NOAEL: 3	<p>妊娠期の一過性臨床症状 NTP(1991)の評価に基づき、妊娠ラットで認められた毒性の臨床徴候に対する LOAEL 値(50 mg/kg/day)を複合不確実係数 90 で除し、急性経口 MRL を 0.6 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:3】 最小の LOAEL を採用しているため 3 を適用した。</p>
43	硝酸塩 (Nitrate)	2017	ATSDR	1	-	-	-	1	1	1	-	<p>乳児メトヘモグロビン血症 Walton ら(1951)の報告に基づき、ヒトで認められたメトヘモグロビン血症に対する NOAEL 値(4.33 mg/kg/day)を複合不確実係数 1 で除し、経口 MRL を 4 mg/kg/day と設定した。なお、健常者が比較的大量の硝酸塩を摂取した場合、血中メトヘモグロビン濃度は急速に上昇し、数時間で正常値に戻るため、急性・亜慢性・慢性の MRL は同一とした。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:1】 特に感受性の高い集団(メトヘモグロビン血症のリスクが高くなっている3ヶ月未満の乳児)を対象とした NOAEL であるため、不確実係数を 1 とした。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
44	亜硝酸塩 (Nitrite)	2017	ATSDR	2	-	-	-	1	1	1	修正係 数:2	<p><u>乳児メトヘモグロビン血症</u> Walton ら(1951)の報告に基づき、ヒトで認められたメトヘモグロビン血症に対する NOAEL 値 (0.2 mg/kg/day = 4 × 0.05: Spiegelhalder(1976)の報告では摂取した亜硝酸塩の 5%が唾液中で亜硝酸塩に還元され、そのほとんどが小腸から吸収される)を複合不確実係数 1 で除し、経口 MRL を 0.1 mg/kg/day と設定した。また、硝酸塩と同様の理由で急性・亜慢性・慢性の MRL を同一とした。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:1】 特に感受性の高い集団(メトヘモグロビン血症のリスクが高くなっている3ヶ月未満の乳児)を対象とした NOAEL であるため、不確実係数を 1 とした。</p> <p>【修正係数:2】 乳児が硝酸塩を摂取した場合の効果的なメトヘモグロビン値は成人の最大 2 倍であると仮定しているが、乳児の硝酸塩から亜硝酸塩への変換に関する定量的データが不足しているため 2 を設定した。</p>
45	ニトロベンゼン (Nitrobenzene)	(評価案) 2022	ATSDR	(評価案:30)	(マウス):3			10			-	<p>(評価案) <u>嗅上皮変成と肺胞細気管支化(HEC)</u> Cattley ら(1994)の報告に基づき、マウスで認められた毒性の BMCL₁₀ (0.93 ppm)からヒト等価濃度(BMCL_{HEC}:0.033 ppm = 0.93 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas dose ratio) 0.2)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.001 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
46	過塩素酸塩 (Perchlorates)	2008	ATSDR	10	-	-	-	10			-	<p><u>甲状腺ヨウ素取り込み阻害</u> NAS(2005)が推奨するRfDを採用することとし、Greerら(2002)の報告に基づき、ヒトで認められた毒性に対する NOEL 値(0.007 mg/kg/day)を複合不確実係数 10 で除し、経口慢性 MRL を 0.0007 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:10】 最も感受性の高い集団(甲状腺機能低下症やヨウ化物欠乏症の妊婦の乳児)を保護することを目的とし、不確実係数を 10 とした。</p>
47	トリメチレントリニトロア ミン (RDX (hexahydro-1,3,5- trinitro-1,3,5-triazine))	2012	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p><u>震え、痙攣(HED、PBPK)</u> U.S. Army(1983)の報告に基づき、ラットで認められた毒性に対する NOAEL 値(8 mg/kg/day)からラット PBPK モデルを用いて脳内ピーク濃度(4.051 mg/kg/day)を推定し、ヒト PBPK モデルによりヒト等価用量(NOAEL_{HED}:4.223 mg/kg/day)を算出した。これを複合不確実係数 30 で除し、慢性経口 MRL を 0.1 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
48	セレン (Selenium)	2003	ATSDR	3	-	-	-	3			-	<p><u>爪の障害</u> Yang ら(1994)の報告に基づき、ヒトで認められたセレンーシスに関する NOAEL 値(0.015 mg/kg/day)を複合不確実係数 3 で除し、慢性経口 MRL を 0.005 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 感受性の高いヒトを対象としており、また別の研究に裏付けられることから不確実係数は 3 を採用。</p>
49	ストロンチウム (Strontium)	2004	ATSDR	90	(ラッ ト):10			3			修正係 数:3	<p><u>骨格系の毒性</u> Storey ら(1961)の報告に基づき、離乳ラットで認められた骨石灰化に関する NOAEL 値(140 mg/kg/day)を複合不確実係数 90 で除し、亜慢性経口 MRL を 2 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>【個体差 AF:3】 感受性の高い若いラットを用いた解析結果に基づいており、ヒトでも若年期の感受性が高いとされ不確実係数は3を採用。</p> <p>【修正係数:3】 試験期間が20日と短く、また骨格系以外の他の臓器への影響が検討されていないため、修正係数を3と設定した。</p>
50	二酸化硫黄 (Sulfur Dioxide)	1998	ATSDR	9	-	-	-	3				<p>気管支収縮 Sheppard ら(1981)の報告に基づき、運動中の喘息患者で認められた気管支収縮に関する LOAEL 値(0.1 ppm)を複合不確実係数9で除し、急性吸入 MRL を0.01 ppmと設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 喘息患者における感受性のばらつきと、子供での感受性の増加の懸念を考慮し、不確実係数を3と設定した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:3】 最小の LOAEL を採用しているため3を適用した。</p>
51	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin :2,3,7,8-TCDD)	1998	ATSDR	90	(サル):3			10				<p>発達毒性 Schantz ら(1992)の報告に基づき、サルで認められた社会的行動変化に関する LOAEL 値(1.2×10^{-4} µg/kg/day: 5 ppt 投与群での推定一日用量((59.6 ng/kg)/(492 days))を複合不確実係数90で除し、慢性経口 MRL を0.000001µg/kg/dayと設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 動物種の感受性を比較すると、ほとんどの健康影響については、多くの動物種の LOAEL は一桁以内に収まっていると示唆される。証拠の重みに基づき、ヒトの感受性は動物の感受性の範囲に収まると考えるのが妥当とし、不確実係数を3と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の10を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:3】 最小の LOAEL を採用しているため3を適用した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
52	1, 1, 2-トリクロロエタン (1,1,2-Trichloroethane)	2021	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p><u>嗅上皮病変(HEC、BMC)</u> Kirkpatrick ら(2002)の報告に基づき、ラットで認められた嗅上皮空胞化/小嚢胞形成の BMCL₁₀ (3.15 ppm)からヒト等価濃度 (BMCL_{HEC}: 0.073 ppm = 3.15 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.13)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.002 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
53	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)	2019	ATSDR	10	(ラッ ト): 3.16			3.16	3.16	1	-	<p><u>発達毒性(HED、BMD、PBPK)</u> Johnson ら(2003)の報告に基づき、ラットで認められた胎児心奇形の BMDL₀₁ (0.0207 mg/kg/day)から PBPK モデルを用いてヒト等価用量(HED₉₉:0.0051 mg/kg/day)を算出し、複合不確実係数 10 で除して慢性経口 MRL を 0.0005 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3.16】 PBPK モデルを用いたため、3.16 と設定。 【個体差 AF:3.16】 PBPK モデルはトキシコキネティクスの変動を特徴づけているため、3.16 と設定。</p>
54	1,2,3-トリクロロプロパン (1,2,3-Trichloropropane)	2021	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p><u>嗅上皮の変化(HEC)</u> Miller ら(1986)の報告に基づき、ラットで認められた嗅上皮の厚みの減少に関する NOAEL 値 (1 ppm)からヒト等価濃度(NOAEL_{HEC}: 0.03 ppm = 1 × 6/24h × 9/11days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.133)を算出し、複合不確実係数 30 で除して急性吸入 MRL を 0.001 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
55	バナジウム (Vanadium)	2012	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p><u>喉頭蓋の変性(HEC、BMC)</u> NTPの評価(2002)に基づき、ラットで認められた喉頭蓋呼吸器上皮の変性に関する BMCL₁₀ (0.04 mg/m³)からヒト等価濃度</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												($BMCL_{HEC}: 0.003 \text{ mg/m}^3 = 0.04 \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{days} \times RDDR 0.423$)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.0001 mg/m^3 と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
56	キシレン (Xylene)	2007	ATSDR	90	(ラット):3			10			LOAEL- NOAEL: 3	<u>神経毒性(HEC)</u> Korsak ら(1994)の報告に基づき、ラットで認められた足舐め応答の減少に関する LOAEL 値 (50 ppm)から EPA の手法(1994)を用いてヒト等価濃度($LOAEL_{HEC}: 50 \text{ ppm} = 50 \times RGDR 1$)を算出し、複合不確実係数 90 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.6 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL: 3】 最小の LOAEL を採用しているため 3 と設定。
57	亜鉛 (Zinc)	2005	ATSDR	3	-	-	-	3			-	<u>赤血球SOD活性</u> Yadrick ら(1989)の報告に基づき、健康人女性で認められた赤血球 SOD(銅の状態)や血清フェリチン量(鉄の状態)の不顕性変化に関する NOAEL 値(0.83 mg/kg/day)を複合不確実係数 3 で除し、亜慢性経口 MRL を 0.3 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 女性は鉄分に関して感受性の高い集団であるため、係数を大きくする必要はないとして 3 を採用した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その 他の AF	CSAF 設定の概要
58	エチルベンゼン (Ethylbenzene)	2010	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p>肝細胞肥大(HED、PBPK)</p> <p>Mellert ら(2007)の報告に基づき、ラットで認められた肝毒性の BMCL₁₀ (6.61 μmol/L: 肝臓での時間平均濃度基準)からヒト PBPK モデルを用いてヒト等価用量(HED:10.68 mg/kg/day)を推定し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性経口 MRL を 0.4 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
59	塩化ビニル (Vinyl chloride)	2006	ATSDR	30	(ラッ ト):3			10			-	<p>肝細胞多型(PBPK、HED)</p> <p>Til ら(1983, 1991)のラット経口試験における肝細胞多型の発生率に関する NOAEL 値 0.17 mg/kg/day から PBPK モデルによるヒト等価用量 0.09 mg/kg/day を算出した。この POD を複合不確実係数 30 で除し、慢性経口 MRL は 0.003 mg/kg/day と算出された。</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため 3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
60	トルエン (Toluene)	2017	ATSDR	9	-	-	-	3				<p>神経心理学試験(PBPK) Little ら(1999)の報告に基づき、感受性の高いヒト集団での最小の神経毒性影響(15ppm)を複合不確実係数で除し、急性吸入 MRL を 2 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 観察された影響は感受性が高い集団で認められたものであり、ヒトのトキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスの変動に関する不確実性係数にデフォルトの 10 を用いる必要はない。Mörk ら(2014)は、トルエンの集団ベースの PBPK モデルを用いて、様々なばく露および身体活動条件下における様々な部分集団のトルエンの内部用量(血中 C_{max})の分布を算出し、50 パーセンタイル値とより高いパーセンタイル(90、95、99)値との比を用いて、トルエンのトキシコキネティクスに関するヒトでの変動を報告している。この比率は、一般集団で1.2~1.8、慢性ばく露作業員で1.4~2.1、急性ばく露作業員で 1.4~3.9 であったことから、適用される不確実性係数を 3 と設定した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL: 3】 15ppm で観察された影響は最小の毒性であり、可逆的であると考えられたため 3 と設定。</p>
61	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2021	ATSDR	300	(ラット):3			10				<p>長骨形成と骨細胞分化(BMD、HED) Koskela ら(2016)の報告の LOAEL 値 (8.29µg/ml) より、実験動物で設定された血清濃度においてヒトが同等の影響を受けるという仮説に基づき、一次の単一コンパートメントモデルを用いてヒト等価用量(HED)を算出した。LOAEL_{HED} を複合不確実係数 300 で除し、亜慢性経口 MRL を設定した。</p> <p>MRL = LOAEL_{HED} ÷ UF_s 0.000821 mg/kg/day ÷ (10 × 3 × 10) = 3 × 10⁻⁶ mg/kg/day</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。</p> <p>D_{ss}=C_{ss}(mg/kg)・ke・Vd(L/kg)/AF ke=ln(2)/t_{1/2}</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												【LOAEL-NOAEL: 10】 LOAEL 使用のため 10 を使用
62	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2021	ATSDR	300	(ラット):3			10			修正係数(MF): 10	<p>発生毒性:開眼や授乳期の体重(HED)</p> <p>Luebker ら(2016)の報告の NOAEL 値(7.48µg/ml)より、実験動物で設定された血清濃度においてヒトが同等の影響を受けるという仮説に基づき、一次の単一コンパートメントモデルを用いてヒト等価用量(HED)を算出した。NOAEL_{HED} を複合不確実係数 30 および修正係数(MF)10 で除し、亜慢性経口 MRL を設定した。</p> $\text{MRL} = \text{NOAEL}_{\text{HED}} \div (\text{複合不確実係数} \times \text{MF})$ $0.000515 \text{ mg/kg/day} \div ((3 \times 10) \times 10) = 2 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/day}$ <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。 【修正係数:10】 免疫毒性に関する薬物動態パラメータは入手できなかったが、発生毒性よりも感度の高いエンドポイントである可能性があるため、修正係数として 10 と設定。</p>
63	パーフルオロヘキサンスルホン酸 (Perfluorohexane Sulfonic Acid; PFHxS)	2021	ATSDR	300	(ラット):3			10			修正係数(MF): 10	<p>甲状腺濾胞上皮肥大(BMD、HED)</p> <p>Butenhoff ら(2009)の報告の NOAEL 値(89.12µg/ml)より、実験動物で設定された血清濃度においてヒトが同等の影響を受けるという仮説に基づき、一次の単一コンパートメントモデルを用いてヒト等価用量(HED)を算出した。NOAEL_{HED} を複合不確実係数 30 および修正係数(MF)10 で除し、亜慢性経口 MRL を設定した。</p> $\text{MRL} = \text{LOAEL}_{\text{HED}} \div \text{UFs}$ $0.0047 \text{ mg/kg/day} \div (10 \times 3 \times 10) = 2 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/day}$ <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。 【修正係数:10】 PFHxS の中期的なばく露に関するデータの不足を考慮し不確実係数を 10 と設定。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
64	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2021	ATSDR	300	(マウ ス):3			10			修正係 数(MF): 10	<p>体重低下(BMD、HED) Dasら(2015)の報告の LOAEL 値(8.91μg/ml)より、実験動物で設定された血清濃度においてヒトが同等の影響を受けるという仮説に基づき、一次の単一コンパートメントモデルを用いてヒト等価用量(HED)を算出した。NOAEL_{HED} を複合不確実係数 30 および修正係数(MF)10 で除し、MRLを設定した。</p> <p>MRL = LOAEL_{HED} \div UF_s 0.001 mg/kg/day \div (10 \times 3 \times 10) = 3 \times 10⁻⁶ mg/kg/day</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。</p> <p>【修正係数:10】 PFNA の中期的なばく露に関するデータの不足を考慮し不確実係数を 10 と設定。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
65	ホウ素 (Boron)	2010	ATSDR	(経口)66 (吸入)3	経口 (ラッ ト) : 10.4 吸入 -	経口 3.16 吸入 -	経口 3.3 吸入 -	経口 6.32 吸入 3	経口 3.16 吸入 3	経口 2 吸入 1	-	<p>胎児重量【経口】 ホウ素の慢性経口ばく露に対する参照用量(RfD)を導出するにあたり、米国 EPA は、Allen ら(1996)が報告した BMDL05 の 10.3 mg ホウ素/kg/day に CSAF を適用した。中等量経口ばく露による重篤な毒性(胎児重量の減少)および POD(10.3 mg/kg/day の BMDL05)は、EPA(2004)による慢性経口ばく露の報告と同じであったため、米国 EPA が慢性 RfD を導くために用いた化学物質固有の不確実性係数は、中等量 MRL においても適切であると考えられる。 BMDL05 の 10.3 mg ホウ素/kg に適用される複合不確実係数は、以下のように導出される。 【種差 AF:10.4】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 3.3 と設定。 $AF_{AK} = (CIR \times f_{AH} \times BWH) / (CIH \times f_{AR} \times BWR) = (1.00 \times 0.92 \times 67.6) / (66.1 \times 0.95 \times 0.303) = 3.3$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。 【個体差 AF:6.32】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 2 と設定。 $AF_{HK} = GFR_{AVG} / (GFR_{AVG} - (3 \times SD_{GFR})) = 1.93 \div 2$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。 複合不確実係数 = $(AF_{AK} \times AF_{AD} \times AF_{HK} \times AF_{HD}) = (3.3 \times 3.16 \times 2.0 \times 3.16) = 66$</p> <p>鼻水【吸入】 1 つの職業ばく露と 2 つの疫学研究に関する情報を引用した。0.8 mg/m³ の NOAEL は、鼻汁量の有意な増加に関する最小限の LOAEL 1.5 mg/m³ と関連している。 【種間 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 ホウ酸塩やホウ酸の吸入により呼吸器系組織に毒性を示す知見に基づいて、個体差に関する不確実係数 3 を適用した。門脈吸入毒性物質の場合、トキシコキネティクス(呼吸器への毒性物質の沈着)の個人差はないため、ヒトのトキシコダイナミクスに関する不確実性係数 10^{0.5}(または 3)に基づいている。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
66	カドミウム (Cadmium)	2009	EFSA	3.9	-	-	-	3.9			-	<p><u>ヒトのカドミウム尿中濃度(BMDL)</u> グループベースの BMDL5 として、ヒトの 4 µg U-Cd/g クレアチニンが導出された。これに化学物質固有の調整係数 3.9 を適用し、解析の各用量サブグループ内の尿中カドミウムのヒトでの変動を考慮した結果、基準値は 1.0 µg カドミウム/g クレアチニンとなった。このリファレンスポイントは、腎臓と骨の影響に関する他のバイオマーカーを用いた個々の研究での以前の計算と一致している。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要</p> <p>【個体差 AF:3.9】 推定されたベンチマークドーズは、個人データで計算した場合よりも大きくなる可能性が高い。この問題は推定されたデータに基づいて調整係数を適用することによって克服することができる。WHO が推奨する化学物質特異的調整係数(CSAF)は、BMD の中央値に対する 95 番目の集団の比率と定義される。 $CSAF = (95th\ Percentile\ BMD) / (Median\ BMD)$ $CSAF = \exp(1.64 \sqrt{\ln(1+(CV)^2)})$ 50 歳以上の非職業ばく露者における尿中カドミウムの個人間変動係数(CV)は約 100%と推定された。この 100%の CV から 95%をカバーする CSAF は 3.9 と計算できる。</p>
67	ビスフェノール A (Bisphenol A)	2015	EFSA	150	(マウス): 2.5	2.5	1	10			データ 信頼性: 6	<p><u>腎臓重量増加 BMDL、HED)</u> CEF パネルは、HED の 609 µg/kg bw/day に複合不確実係数 150 を適用し、マウスにおける平均相対腎臓重量効果に基づき、暫定的な一日耐容摂取量(t-TDI)を 4 µg/kg bw と設定した。NTP/FDA が現在実施している長期試験の結果を待たため、TDI を暫定値としている。</p> <p>【種差 AF:2.5】 トキシコキネティクスは HED 算出時に考慮されているため、トキシコダイナミクスのデフォルト値 2.5 のみを適用。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を使用。</p> <p>【データ信頼性:6】 データベース(乳腺および生殖系、神経行動系、免疫系、代謝系)の不確実性を考慮し、追加係数 6 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体差 AF	HDAF (個体差 TD)	HKAF (個体差 TK)	その他の AF	CSAF 設定の概要
68	ホウ素 (Boron)	2004	EFSA	60	(ラット):10			6	3.2	1.8	-	<p><u>体重低下(クリアランス)</u> NOAEL の 9.6 mg/kg bw/day を複合不確実係数 60 で除し、1 日当たりの上限摂取許容量は 0.16 mg/kg bw/day となり、成人 一人あたりの一日摂取許容量 10 mg に等しい。 【種差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。ホウ素に関するヒトのデータベースは UL を設定するのに十分ではなく、動物で観察されたものと同等の発育・生殖影響に関するヒトのデータは存在しない。そのため、UL は動物実験で検出された最も感度の高いエンドポイント、すなわち妊娠中の母親のばく露に伴うラットの胎児体重減少の NOAEL に基づいている。 【個体差 AF:6】 妊婦の糸球体濾過量(GFR)は 144 ± 32 mL/min である。妊娠中の GFR のヒトでの変動は、平均 GFR を(平均 GFR から標準偏差の 2 倍を引いた値)(144/80)で割った比率、すなわち 1.8 で算出した。そして、ホウ素のクリアランスに関わる重要な生理的過程である GFR の変動性に基づき、ヒトの変動性に関するトキシコキネティクの不確実性係数をデフォルト値の 3.2 から 1.8 へ置き換えた。ホウ素の毒物動態における種差やヒトの変動に関するデータはなく、デフォルト値を採用した。</p>
69	メチル水銀 (Methylmercury)	2012	EFSA	6.4	-	-	-	6.4	1	6.4	-	<p><u>発達毒性(PK モデル、BMDL)</u> セイシェル諸島における栄養コホートによる NOEL(母体毛髪中 11 mg/kg)、フェロー諸島におけるコホート研究での BMDL05(母体毛髪中 12 mg/kg)の平均値を使用し、母体毛髪と母体血液の比率を 250 として悪影響がないとされる母体毛髪中水銀濃度から、母体血液中水銀濃度を 46 µg/L と推定した。 1 コンパートメント毒物動態モデルを用いて、母体血中水銀濃度 46 µg/L は 1 日の食事性水銀摂取量 1.2 µg/kg bw に換算され、複合不確実係数 6.4 を適用し、メチル水銀の週耐用摂取量(TWI)を 1.3 µg/kg bw と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要 【個体差 AF:6.4】 毛髪／血中比の個体差を考慮してトキシコキネティクスを 2 と設定。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												さらに、トキシコダイナミクスのデフォルト値 3.2 を適用し、合計 6.4 の不確実係数とした。
70	リン酸塩 (phosphates)	2019	EFSA	4	(ラット):2	1	2	2	1	2	-	<p>尿細管におけるリン酸カルシウムの沈着 Hodge ら(1960)の報告に基づき、NOAEL 値(167 mg /kg bw/day) に複合不確実係数 4 を適用し、ADI を 40mg/kg bw/day(≒42mg/kg bw/day)と設定した。</p> <p>【種差 AF:2】 尿細管でのリン酸カルシウムの沈殿は原尿量の差に起因しており、糸球体濾過量の中央値のラットとヒトの比は 2 に等しい。ラットとヒトの比率が 2 であることは、膀胱から排泄される尿の量にも起因する。本影響に関するトキシコダイナミクスはリン酸カルシウムの物性に依存するため 1 と設定した。</p> <p>リン酸塩の特異的調整係数 TK の種間差 2 を考慮すると、リン酸塩の特異的調整係数は種間差 2 (2(TK)×1(TD)) となる。</p> <p>【個体差 AF:2】 TD は種差の場合と同じく物性に依存するため 1 となる。クレアチニンのクリアランスは腎濾過の生理作用を反映し、クレアチニンのクリアランスの平均値と範囲の下限値との比をとると 1.5 となる(より保守的な 2 を採用)。</p> <p>種差と個体差を考慮したリン酸塩の複合不確実係数は、$2 \times 2 = 4$ となる。</p>
71	1,3-ブタジエン (1,3-Butadiene)	2002	EPA	1000	(マウス):3	3	1	10			修正係数:10 データベース不備:3	<p>卵巣萎縮症(BMD) NTPの評価(1993)に基づき、BMCL₁₀ (0.88 ppm) を複合不確実係数 1,000 で除し、RfC を 0.9 ppb と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 毒性の発現にはジエポキシド代謝物が寄与しているが、定量化することができないためトキシコダイナミクスはデフォルト値 3 を設定。トキシコキネティクスは 1 を設定。通常、デフォルト値は 10 だが、今回のような吸入ばく露において、種間で ppm の同等性を仮定する場合には 3 を使用。[U.S. EPA, 1994]</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値を採用</p> <p>【修正係数:10】 BMC₁₀ ではモデルが超線形であったため、10%応答レベルでは係数 10 を設定した。BMC におけるばく露応答モデルの傾きに加えて、ベ</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>ンチマークレスポンスレベルを考慮し導出された。 不確実係数 = $x \times [(BMCx \text{ から } 0 \text{ への直線の傾き}) / (BMCx \text{ における用量反応曲線の傾き})] \times \% \text{は反応レベル}$。式の結果は、最小値 3、最大値 x の範囲に限定される。 【データベース不備:3】 特に多世代間試験と発達神経毒性試験がないことを反映し、係数 3 を使用した。</p>
72	2,3,7,8-テトラクロロジベンゾダイオキシン (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD))	2012	EPA	30	-	-	-	3			LOAEL- NOAEL: 10	<p>精子異常(PBPK、BMD) Mocarelliら(2008)の報告に基づき、LOAEL 値 ($2.0 \times 10^{-8} \text{ mg/kg-day}$) に複合不確実係数 30 を適用し、RfD は $7 \times 10^{-10} \text{ mg/kg/day}$ となった。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要 【個体差 AF:3】 影響を受けやすい亜集団での解析であるため、ヒトの個人差を考慮し、係数 3(10 の 1/2 乗) を適用した。2 つの疫学研究のサンプルサイズは比較的小さく、ばく露量推定の不確実性と相まって、個人差の範囲を十分に把握できない可能性があるため、係数は小さくしなかった。 【LOAEL-NOAEL:10】 NOAEL がいないことを考慮し、UFL に係数 10 を適用した。</p>
73	2-ブトキシエタノール (Ethylene glycol monobutyl ether)	2010	EPA	10	(ラット、マウス): 1	1	1	10			-	<p>肝毒性(PBPK、HED) 2-ブトキシエタノールの慢性吸入毒性に関する参照用量(RfD)は、ヘモジデリン沈着をもたらす BMDL($133 \mu\text{mol-hour/L}$) の PBPK モデリングにより特定されたヒト等価用量(HED、1.4 mg/kg/day)に基づき、0.1 mg/kg/day と設定された。 【種差 AF:1】 種差のトキシコキネティクスに関する不確実係数は PBPK モデルと実験動物の血中レベルの測定値の適用により HED を算出しているため 1 とした。また、ヒトはラットと比べ血液学的影響の感受性が低いことからトキシコダイナミクスも 1 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
74	N-メチルピロリドン (N-Methyl-2-pyrrolidone)	2020	EPA	30	(ラッ ト):3	3	1	10			-	<p>雄受精能異常(BMD, PBPK モデル) Exxon ら(1991)の報告に基づき、BMDL₁₀(183 hr-mg/L)を POD とし、慢性ばく露のベンチマーク MOEとして複合不確実係数 30 を設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 トキシコキネティクスは、PBPK モデルによって考慮されている。その結果、トキシコダイナミクスの不確実性のみが残り、この不確実性を考慮して 3 とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 PBPK モデルでは、ヒトのトキシコキネシスの変動は考慮されていない。ヒトの性別、年齢、健康状態、遺伝的構成が異なる場合、体内動態や反応にどの程度の差が生じるかについての情報は限られており、ヒト集団内の感受性のばらつきを考慮し、係数 10 を適用した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
75	アクリルアミド (Acrylamide)	2010	EPA	30	(ラッ ト):3	3	1	10			-	<p><u>神経毒性(BMDL、HED)</u> HEC_{BMDL} の 0.18 mg/m^3 を連続吸入ばく露の POD とし、UCF30 で除して RfC を 0.006 mg/m^3 と設定した。 複合不確実係数 $30 = 3 (AD_{AF}) \times 1 (AK_{AF}) \times 10 (H_{AF})$ 【種差 AF:3】 トキシコダイナミクスについて、ラットからヒトへ外挿する際の不確実性を考慮し、AD_{AF} を $3(10^{0.5} = 3.16)$、四捨五入とした。ヒトにおける末梢神経障害は、アクリルアミドの職業ばく露(吸入および経皮)と関連しており、経口ばく露に関連する末梢神経障害の症例が報告されていることから、ラットで観察された神経障害作用はヒトにも関連すると考えるのが妥当である。アクリルアミド等の AUC 値により HED_{BMDL5} を算出したため、トキシコキネティクスは考慮に含まれる。 【個体差 AF:10】 トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスの個体差を考慮し、影響を受けやすい個体群およびライフステージを保護するため、10 を設定した。雄ラットは雌ラットよりもアクリルアミドの神経毒性に対してわずかに感受性が高いようであり、その研究に基づいて RfD の POD は算出されているが、ヒト集団におけるアクリルアミドに対する感受性のばらつきの程度は不明である。この情報がないため、デフォルト値である 10 を選択した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
76	アセトン (Acetone)	2003	EPA	1000	(ラッ ト):3	1	3	10			亜慢性 →慢性: 3 データ ベース 不備:10	<p>腎障害 NTP の評価(1991)や Dietz ら(1991)の報告に基づき、NOAEL 値 (900 mg/kg/day)を複合不確実係数 1000 で除し、RfD を 0.9 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 ヒトおよびげっ歯類では、低濃度では肝経路、高濃度では肝外経路を経て排泄されるが、ラットとヒトのトキシコキネティクスの定性的比較はできていない。したがって、種間外挿のための UF のトキシコキネティクスは 3 とした。最高用量のアセトンを与えた雄ラットでは、腎症の発生率と重症度が増加した。この影響が、老化したラットの間で見られる自然発生的かつ長期的に進行する腎症(慢性進行性腎症)に形態的に類似していると報告した。しかし、腎症は 1~5 段階の重症度評価で「1.最小」から「2.軽度」に増加するだけであったことから、ヒトがアセトンばく露の腎毒性作用に対して動物よりも感受性が高いとは考えられないため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 1 とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>【亜慢性→慢性:3】 亜慢性試験から慢性ばく露条件への外挿を考慮し、3 を適用した。主要な研究は亜慢性研究である。慢性試験は存在しない。しかし、アセトンは人体で内因的に生成され、いくつかの報告では、正常な非絶食者におけるアセトンの存在を指摘しており、ヒトが日常的にアセトンにばく露されていることが示されている。</p> <p>【データベースの不備:10】 データベースの不確実性を考慮し UF10 を使用した。アセトンの利用可能なデータベースには、マウスとラットの亜慢性経口投与と飲料水試験があり、いくつかの生殖パラメータの測定が含まれている。しかし、データベースには、多世代にわたる研究やアセトンの経口神経毒性、発達神経毒性、発達神経毒性等に関する研究が欠けている。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
77	アルジカルブ (Aldicarb): Case Study	(ケース スタディ) 2014	EPA	(ケース スタデ ィ:30)	(ラ ッ ト)3	1	3	10			-	<p>発汗作用(デフォルト値を採用) Rhone-Poulenc ら(1992)らのヒト急性経口ばく露試験による発汗作用の NOAEL 値(0.01 mg/kg-day)に基づき RfD を $1E^{-3}$mg/kg-day と設定した。 【種差 AF】 ヒトデータを利用しているため不要。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ) 毒性は、ラットの経口ばく露後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。 【種差 AF:3】 RPF(Relative Potency Factor)を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、脳内コリンエステラーゼ阻害が 10% になると推定されるレベル(BMD または BMD10)の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。 RBC コリンエステラーゼの BMDL10(ラット)を BMDL10(ヒト)で除し、$0.031 \div 0.016 = 1.9 \approx 2$となった。 DDEF アプローチによる N メチルカーバメート(NMC)のラット/ヒトの BMD の比は 2~5 であり、同グループの種差に関する不確実係数は 3 と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス(酵素再生)は、違いがほとんどない。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
78	塩化ビニル (Vinyl chloride)	2014	EPA	30 (ケース スタデ ィ:43.2)	(ラッ ト):3	3	1	10				<p>肝毒性(PBPK、HED) 現在の IRIS ファイルでは経口 RfD は 0.003 mg/kg/day と設定されている。肝毒性に対する POD は、雄の Wistar ラットの慢性摂食試験で得られた NOAEL 値 0.13 mg/kg/day である。複合不確実係数 30 は、種間トキシコダイナミクスの違いをカバーするための係数 3 と個体差変動に対するデフォルト値 10 で構成されている。</p> <p>【種差 AF:3】 PBPK モデリングにより、HED は 0.09 mg/kg/day となり、種差トキシコキネティクスは不要となった。トキシコダイナミクスはデフォルト値 3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>(ケーススタディ) 種差 TK の DDEF を導き出す別の方法として、POD における標的組織のばく曝量と同じレベルになるラットとヒトのばくろ用量の比率を使用できる。POD として HED が使用されている場合、</p> <p>【種差 AF:4.32】 種差 TK の DDEF 値は $0.13 \div 0.09 = 1.44$ と示される。TD のデフォルト値である 3 と組み合わせると、DDEF は $3 \times 1.44 = 4.32$ となる。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用 動物の NOAEL(0.13 mg/kg-day)に上記で算出した DDEF(4.32 倍)と UF_H のデフォルト値 10 を適用すると、RfD は $0.13 \text{ mg/kg/day} \div 43.2 = 0.003 \text{ mg/kg-day}$ となる。これは IRIS 評価で計算された値と同じで、HED/UF、すなわち $0.09 \text{ mg/kg/day} \div 30$ で表される。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
79	オキサミル (Oxamyl):Case Study	2014	EPA	30	(ラッ ト):3	1	3	10			-	<p>体重増加率低下(デフォルト値を採用) du Pont ら(1972)らの 2 年間のラット経口投与試験における毒性影響の NOAEL 値(2.5 mg/kg/day)に基づき RfD を $2.5E^{-2}$mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ) 毒性は、ラットの経口ばく露後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。</p> <p>【種差 AF:3】 RPF (Relative Potency Factor) を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、脳内コリンエステラーゼ阻害が 10% になると推定されるレベル(BMD または BMD_{10})の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。</p> <p>RBC コリンエステラーゼの $BMDL_{10}$(ラット)を $BMDL_{10}$(ヒト)で除し $0.278 \div 0.083 = 3.3 \approx 3$ となった。</p> <p>DDEF アプローチによる N メチルカーバメート(NMC)のラット/ヒトの BMD の比は 2~5 であり、同グループの種差に関する不確実係数は 3 と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス(酵素再生)は、違いがほとんどない。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>
80	カコジル酸 (Dimethyl arsenic acid)	2014	EPA	30	(ラッ ト):3	1	3	10			-	<p><u>ラット膀胱腫瘍</u> Arnold ら(1999)らのラットの慢性経口投与試験における膀胱上皮再生増殖に関する BMD_{10} (0.92 mg/kg/day)に基づき RfD を 0.014mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 2006 年のリスク評価では、膀胱尿路上皮におけるヒトとラットの反応は薬理学的に類似していることからトキシコダイナミクスを 1 に減らし、係数はトキシコキネティクスを考慮して 3 を使用した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。
81	ジクロロメタン (Dichloromethane)	2011	EPA	30	(ラッ ト):3	3	1	3	3	1	デ ー タ ベ ー ス 不 備 :3	<p>肝機能障害(PBPK、BMD、HED) 雄ラットのデータから RfD 候補を導き出すために、雄ラット由来の BMDL₁₀ に関連する HED の分布の第一パーセンタイル値を複合不確実係数 30 で除した結果、推奨 RfD を 0.006 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 PBPK モデルを使用すると、ラットの肝病変データを外挿する際のトキシコキネティクスに関する不確実性は減少するが、トキシコダイナミクスの違いによりヒトがラットよりも感受性が高い可能性は考慮されない。したがって TD に関する不確実性について $3(10^{0.5})$ を適用した。</p> <p>【個体差 AF:3】 本評価で使用した確率的ヒト PBPK モデルは、感受性の高いヒト集団のデータに基づき推定するため個体差に関するトキシコキネティクスに関する情報は組み込まれている。一方、トキシコダイナミクスに関して感受性が高い可能性は考慮されていない。したがって、感受性の高いヒトで起こりうる TD を考慮し、$3(10^{0.5})$ が適用された。</p> <p>【データベースの不備:3】 経口ばく露のデータには、ラットとマウスを用いた慢性飲料水試験とラットとマウスの亜慢性試験がある。これらの研究は、ジクロロメタンの肝影響に関する用量反応データを提供し、また生殖毒性や発生毒性、免疫毒性研究も含まれる。しかし、二世代生殖試験の欠如、吸入二世代生殖試験における限界、神経発達毒性の可能性に関する利用可能なデータの妥当性に関する懸念があるため、3 が適用された。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
82	セレン (Selenium)	1991	EPA	3	-	-	-	3			-	<p>セレン中毒 Yang ら(1989)によるセレン中毒症状の NOAEL(0.015 mg/kg/day)を複合不確実係数 3 で除し、経口 RfD を $5E^{-3}$ mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学研究を採用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 感受性の高いヒトを考慮し 3 と設定した。中規模の 2 つの疫学研究で同様の NOAEL が確認されているため、10 は必要ないと判断された。</p>
83	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)	2014	EPA	100	(マウ ス):3	3	1	3	3	1	LOAEL- NOAEL: 10	<p>胸腺重量(PBPK) Keil ら(2009)の研究に基づき、飲水により 30 週間ばく露された雌の B6C3F1 マウスにおける胸腺重量の減少の LOAEL 値 (0.35 mg/kg/day) から PBPK モデルによりヒト等価用量 (HED_{99,LOAEL}: 0.048 mg/kg/day) を算出し、複合不確実係数 100 で除して候補 RfD を 0.00048 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 内部用量をマウスからヒトへ外挿するために PBPK モデルを使用すると、トキシコキネティクスの不確実性は減少するが、トキシコダイナミクスの違いによりトリクロロエチレンに対して感受性が高い可能性が残るため、トキシコダイナミクスの不確実性を考慮し 3 が適用された。</p> <p>【個体差 AF:3】 本評価で使用した確率的ヒト PBPK モデルには、ヒトにおける TCE のトキシコキネティクスに関する情報が組み込まれているが、トキシコダイナミクスの違いにより感受性が高い可能性については考慮されていないため、感受性の高いヒトにおけるトキシコダイナミクスを考慮し 3 が適用された。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 POD は毒性に関する LOAEL 値であるため、NOAEL-LOAEL 外挿の不確実係数 10 を適用した。</p>
84	トリメチレントリニトロア ミン (RDX (hexahydro-1,3,5- trinitro-1,3,5-triazine))	2018	EPA	300	(ラッ ト):3	3	1	10			デー タ 信 頼 性: 10	<p>神経系への影響:痙攣(BMD, PBPK, HED) 動脈血中濃度 PBPK モデルに基づくヒト等価用量(BMDL₀₅-HED)を複合不確実係数 300 で除し、総合 RfD を 0.004 mg/kg/day と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>【種差 AF:3】 PBPK モデルにより HED が導出されており、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 を適用した^{*1, 2}。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用</p> <p>【データ信頼性:10】 データベースの不確実性を考慮し 10 と設定。</p>
85	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2016	EPA	300	(ラット):3	3	1	10				<p><u>骨形成異常(HED)</u> Lau ら(2006)の報告に基づき、骨化の低下と思春期の促進に関する LOAEL 値(1 mg/kg/day)から薬物動態学的ヒト等価用量(PK-HED_{LOAEL}:0.0053 mg/kg/day (血中平均濃度 38 µg/mL:定常濃度の約 60%相当))を算出し、複合不確実係数 300 で除して RfD を 0.00002 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED は、動物とヒトのトキシコキネシスの違いを考慮したモデルを用い、血清濃度の平均値から導出した。種差に関するトキシコダイナミクスの違いを考慮し、3 が適用された。</p> <p>【個体差 AF:10】 用量反応に影響を与えうる内在的要因(トキシコキネティクス、遺伝、ライフステージ、健康状態など)と外的要因(ライフスタイル)に関する個体差を考慮し、10 を適用した。10 以外の係数を支持する情報は得られなかった。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 POD に LOAEL を使用することを考慮し、不確実係数 10 を適用した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
86	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2016	EPA	30	(ラット):3			10			-	<p>発生毒性(HED) Luebker ら(2005)の報告に基づき、ラットの2世代間試験における胎児の体重減少のNOAEL値(0.1 mg/kg/day)から薬物動態学的ヒト等価用量(PK-HED_{NOAEL}: 0.00051 mg/kg/day (血中平均濃度 6.26 µg/mL: 定常濃度の約 30%相当))を算出し、複合不確実係数30で除し、RfDを0.00002 mg/kg/dayと設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HEDは、動物とヒトのトキシコキネシスの違いを考慮したモデルを用い、血清濃度の平均値から導出した。種差に関するトキシコダイナミクスの違いを考慮し、3が適用された。</p> <p>【個体差 AF:10】 用量反応に影響を与える内在的要因(トキシコキネティクス、遺伝、ライフステージ、健康状態など)と外的要因(ライフスタイル)に関する個体差を考慮し、10を適用した。10以外の係数を支持する情報は得られなかった。</p>
87	ヒ素 (Arsenic)	1988	EPA	3	-	-	-	<3			データ信頼性: <3	<p>色素沈着、角化症、血管合併症の兆候 Tseng ら(1968, 1977)による NOAEL 値(0.009 mg/L)を換算した 0.0008mg/kg/day(0.009 mg/L × 4.5 L/day) + 0.002 mg/day / 55 kg)を複合不確実係数3で除し、経口 RfD を 3E⁻⁴ mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学研究を採用しているため不要。</p> <p>【個体差 AFと:データ信頼性:3】 生殖毒性データの欠如、及びすべての感受性の高いヒトを考慮できているかを考慮し3と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差AF	ADAF (種差TD)	AKAF (種差TK)	個体差AF	HDAF (個体差TD)	HKAF (個体差TK)	その他のAF	CSAF 設定の概要
88	ホウ素 (Boron)	2014	EPA	66	(ラット): 10.4	3.16	3.3	6.32	3.16	2	-	<p><u>胎児重量(BMD)</u> ホウ素の EPA 基準用量(RfD)は、2 つの研究によるラットの発達影響に基づいて 0.2 mg/kg/day と設定した。この RfD は、ベンチマークドーズ(BMD)法とデータ由来の不確実係数 66 を用いて導出された。</p> <p>【種差 AF:10.4】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 3.3 と設定。 $AF_{AK} = (CIR \times f_{AH} \times BWH) / (CIH \times f_{AR} \times BWR) = (1.00 \times 0.92 \times 67.6) / (66.1 \times 0.95 \times 0.303) = 3.3$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。</p> <p>【個体差 AF:6.32】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 2 と設定。 $AF_{HK} = GFR_{AVG} / (GFR_{AVG} - (3 \times SD_{GFR})) = 1.93 \approx 2$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。 複合不確実係数 = $(AF_{AK} \times AF_{AD} \times AF_{HK} \times AF_{HD}) = (3.3 \times 3.16 \times 2.0 \times 3.16) = 66$</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
89	メソミル (Methomyl) : Case Study	1998	EPA	30	(ラッ ト):3	1	3	10			-	<p>腎・脾臓毒性(デフォルト値を採用) du Pont ら(1968)らの 2 年間のイヌ経口投与試験における毒性影響の NOAEL 値(2.5 mg/kg/day)に基づき RfD を 0.008 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ) NMC の毒性は、ラットの経口ばく露後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。</p> <p>【種差 AF:3】 RPF (Relative Potency Factor) を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、脳内コリンエステラーゼ阻害が 10% になると推定されるレベル(BMD または BMD₁₀)の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。</p> <p>RBC コリンエステラーゼの BMDL₁₀(ラット)を BMDL₁₀(ヒト)で除し、$0.204 \div 0.040 = 5.1 \approx 5$ となった。</p> <p>DDEF アプローチによる N メチルカーバメート(NMC)のラット/ヒトの BMD の比は 2~5 であり、同グループの種差に関する不確実係数は 3 と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス(酵素再生)は、違いがほとんどない。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
90	メチル水銀 (Methylmercury)	2001	EPA	10	-	-	-	10	3	3	-	<p>神経系、発達 (PBPK モデル) フェロー出生コホート研究で認められた児童の神経心理学的影響に関する BMDL(1.081 g/kg bw/day)に基づき、メチル水銀 RfD を 0.1 µg/kg bw/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:10】 臍帯血中から吸収される推定メチル水銀量の不確実性とトキシコキネティクスを考慮し、3 と設定した。加えて、トキシコダイナミクスに関する違いの不確実性 3 が適用され、個体差 AF は 10 となった。またこの中にはデータ不足に伴う不確実性も含む。</p>
91	モリブデン (Molybdenum)	1992	EPA	30	-	-	-	3			LOAEL- NOAEL: 10	<p>痛風様疾患 Koval'skiy ら(1961)の報告に基づき、LOAEL(10-15 mg/day.)から換算した摂取量 0.14 mg/kg/day(10 mg モリブデン/70-kg body weight)を複合不確実係数 30 で除し、経口 RfD を $5E^{-3}$ mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学研究を採用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 比較的大規模な集団を対象にしているため感受性の高いヒト集団の保護には不確実性係数 10 ではなく 3 を用いた。</p> <p>【NOAEL→LOAEL:10】 NOAEL ではなく LOAEL を使用する場合は、係数 10 を使用する。</p>
92	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2016	FSANZ	30	(マウス):3	3	1	10			-	<p>胎児毒性(HED) Lau ら(2006)の報告に基づき HED は 0.0049mg/kg bw/day と算出され、複合不確実係数 30 で除して TDI を 160 ng/kg bw/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 トキシコダイナミクスの違いを考慮し、3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その 他の AF	CSAF 設定の概要
93	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2016	FSANZ	30	(ラット):3	3	1	10			-	仔体重(BMD,HED) Luebker ら(2005)の報告に基づき HED は 0.0006mg/kg bw/day と算出され、複合不確実係数 30 で除して TDI を 20 ng/kg bw/day と設定した。 【種差 AF:3】 トキシコダイナミクスに関する不確実係数を考慮し 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。
94	パーフルオロヘキサンスルホン酸 (Perfluorohexane sulfonate; PFHxS)	2012	Swedish EPA	450	(ラット):2.5	2;5	1	10			LOEL- NOEL:3 亜急性 →慢性: 6	血液学的影響 Butenhoff ら(2009)の報告の LOAEL(0.3 mg/kg/day)に基づき POD を 44 µg/mL serum とし、DNEL を 98 ng/mL serum と設定した。 【種差 AF:2.5】 血清中濃度比を算出しているためトキシコキネティクスは考慮せず、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 2.5 を設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【LOEL-NOEL:3】 NOEL の代わりに LOEL を使用することを考慮し、係数 3 を適用した。 【亜急性→慢性:6】 試験期間を考慮しデフォルト値 6 を採用した。
95	エチルベンゼン (Ethylbenzene)	2014	Health Canada	25	(マウス): 2.5	2.5	1	10			-	下垂体過形成と肝細胞変化(BMD, PBPK, HED) マウス下垂体過形成や肝細胞変化に関する NOAEL 値 (75 ppm) より、ヒト等価血中濃度に必要となる経口摂取量は 0.54 mg/kg bw/day と算出され、これを複合不確実係数 25 で除してエチルベンゼンの耐用一日摂取量を 0.022 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF:2.5】 PBPK モデルの適用によりトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスのデフォルト値 2.5 を採用した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
96	塩化ビニル (Vinyl chloride)	2013	Health Canada	25	(ラッ ト):2.5	2.5	1	10			-	<p>肝細胞多型(PBPK) Tillら(1991)の研究に基づき、ラットの肝細胞変化に関する NOAEL 値 (0.13 mg/kg bw/day)より PBPK モデルを用いてヒトばく露量 (0.224 mg/kg bw/day)を算出し、複合不確実係数 25 で除して TDI を 0.009 mg/kg bw/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 PBPK モデルに動物とヒトのトキシコキネティクス(TK)の違いに関する考慮が含まれるため、TDI の導出時に TK は不要とした。一方、動物とヒトの組織感受性に関連するトキシコダイナミクス情報はないため、種間差 AF を 2.5 とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p>
97	キシレン (Xylenes)	2014	Health Canada	75	(ラッ ト):2.5	2.5	1	10			亜慢性 →慢性: 3	<p>運動機能(PBPK, BMD) ばく露 3 ヶ月後と 6 ヶ月後のロータロッド試験結果に基づき TDI を算出した。3 ヶ月試験(ラット)における NOAEL 値 50 ppm のヒト等価血中濃度を得るために必要なヒトの経口摂取量は 1.00mg/kg bw/day であり、これを複合不確実係数 75 で除しキシレンの耐用一日摂取量を 0.013 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 PBPK モデルの適用によりトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスのデフォルト値 2.5 を採用した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【亜慢性→慢性:3】 3 ヶ月試験結果を支持する 6 カ月試験結果があるため、不確実係数を 3 と設定した。</p>
98	硝酸塩 (Nitrate)	2013	Health Canada	1	-	-	-	1			-	<p>メトヘモグロビン血症 Fan ら(1996)の研究に基づき、乳児のメトヘモグロビン血症に関する NOAEL 値 (45 mg/L)を Health-based value(HBV)とした。</p> <p>【種差 AF】 疫学研究を採用しているため不要</p> <p>【個体差 AF:1】 最も感受性の高い集団(生後 6 ヶ月未満の哺乳瓶の乳児)が対象であるため、不確実性係数の適用は必要ないと</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
99	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2018	Health Canada	25	(ラット):2.5	2.5	1	10			-	<p>肝細胞肥大(POD_{HEQ}) Perkin ら(2004)の毒性の BMDL₁₀(0.05mg/kg bw/day)に基づきヒト等価 POD(POD_{HEQ} 0.000521mg/kg bw/day)を算出し、複合不確実係数 25 で除して TDI を 0.000021 mg/kg bw / day と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 ラットとヒトのトキシコキネティクスの違いは POD_{HEQ} の計算時にすでに組み込まれており(TK は 96)、トキシコダイナミクスのデフォルト値のみを反映し種差 AF を 2.5 とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。(ただし一つの疫学研究で示されている個体差トキシコキネティクスの 10 倍の差が今後の研究でも再現される場合は、トキシコダイナミクスも定量的に評価できるよう不確実係数を増加させることもあるとしている。)</p>
100	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2018	Health Canada	25	(ラット):2.5	2.5	1	10			-	<p>肝細胞肥大(POD_{HEQ}) Butenhoff ら(2012)の毒性の NOAEL 値(0.021mg/kg bw/day)に基づきヒト等価 POD(POD_{HEQ} 0.0015 mg/kg bw/day)を算出し、複合不確実係数 25 で除して TDI を 0.00006 mg/kg bw / day と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 ラットとヒトのトキシコキネティクスの違いは POD_{HEQ} の計算時にすでに組み込まれており(TK は 14)、トキシコダイナミクスのデフォルト値のみを反映したため 2.5 とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。(ただし一つの疫学研究で示されている個体差トキシコキネティクスの 10 倍の差が今後の研究でも再現される場合は、トキシコダイナミクスも定量的に評価できるよう不確実係数を増加させることもあるとしている。)</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その他 の AF	CSAF 設定の概要
101	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2020	Health Canada	75	(ラット):2.5	2.5	1	10			データの信頼性:3	<p>肝細胞肥大(BMD、POD_{HEQ}) Stumpら(2008)の毒性データに基づくベンチマークドーズモデリングにより、PODを0.012 mg/kg bw/dayと設定した。さらに、文献データに基づき、ヒトとラットの毒性動態の違いを考慮してAD_{AF}73で調整した結果、ヒト等価開始点(POD_{HED})は1.64×10^{-4} mg/kg bw/dayとなった。これを複合不確実係数75で除し、スクリーニング値を20 ng/Lと設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 種差に関する不確実性係数のうちラットとヒトのトキシコキネシスの違いはPOD_{HEQ}の計算時にすでに組み込まれており(TKは73)、トキシコダイナミクスのデフォルト値のみを反映したため2.5とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の10を採用した。</p> <p>【データの信頼性:3】 データ不足を考慮し不確実係数3を適用した。</p>
102	D-タガトース (D-Tagatose)	2004	JECFA	6	-	-	-	3			修正係数:2	<p>肝臓重量 NOELは1日当たり0.75 g/kg bwと算出されており、複合不確実係数6を適用し、暫定ADIは0~125 mg d-tagatose/kg bwと設定された。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 健康人と高尿酸血症患者の間に尿酸生成や排泄、胃腸への影響の違いは認められていない。個体差を考慮した不確実係数は3が適切であると考えた。</p> <p>【修正係数:2】 ラットの2年間の解析で副腎、腎臓及び精巣に認められた影響に関するさらなる不確実性を考慮し、ADIは暫定であるべきと結論付け、追加の安全係数2を適用した。</p>
103	安息香酸 (Benzoic acid, its salts)	2021	JECFA	50	5	2.5	2	10			-	<p>第一世代生殖毒性(AUC) 新しい生殖毒性試験において最高用量でも毒性が認められなかったため、最高用量である1,000 mg/kg bw/dayをNOAELとした。安息香酸である安息香酸、安息香酸塩(カルシウム、カリウム、ナトリウム)、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジルに適用するグループADIは0~20mg/kg bwと設定さ</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												れた。 【種差 AF:5】 ヒトとラットの AUC 値の比較に基づき、トキシコキネティクスに関する不確実係数は 4 から 2 に変更し、トキシコダイナミクスはデフォルト値の 2.5 を採用した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
104	エルゴリンアルカロイド (Ergot alkaloids)	2021	JECFA	6.3	-	-	-	3.16			LOAEL- NOAEL: 2	子宮収縮(BMD) エルゴリンアルカロイドは薬剤として使用されるが、エルゴメトリンは子宮緊縮などの子宮への強い影響があることが知られている。感受性の高い人(吸収率の高い人)においては、最小治療用量であるエルゴメトリンマレイン酸塩 0.2 mg(エルゴメトリン 2.5 µg/kg bw に相当)が効果レベルであると考えられる。NOEL に複合不確実係数 6.3 を適用し、急性参照用量は 0.4 µg エルゴメトリン/kg bw(2.5 ÷ 6.3 = 0.4)と算出され、食事中エルゴリンアルカロイド総量のグループ ARfD が 0.4 µg/kg bw / day と設定された。 【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。 【個体差 AF:3.16】 特定の受容体と可逆的に相互作用し、薬理作用が最大血漿中濃度(Cmax)に大きく依存する物質であるため、HKAF は不要であると考えられる。そこで、個体差に関するトキシコダイナミクスを考慮し 3.16 を適用した。 【LOEL-NOAL:2】 治療用量における薬理効果レベル(LOEL)から NOEL への外挿を行うため、感受性の高い集団(妊娠後期または産後の女性)で認められる影響を考慮し不確実係数 2 を適用した。
105	カドミウム (Cadmium)	2011	JECFA	1	-	-	-	1	1	1	-	腎臓毒性(TK モデル、MC) 尿中カドミウム濃度が 5.24 µg/g クレアチニン(90%信頼区間 4.94-5.57)より少なければ、被験者(≥50 歳)での b2MG 排泄量の増加が認められないため、ブレイクポイントとした。単一コンパートメント TK モデルを用い、このブレイクポイントに相当する食事性カドミウムばく露の下限 5 パーセンタイル値を 0.8 µg/kg bw/day 及び 25 µg/kg bw/month と推定した。カドミウムは半減期が長いいため、評価値は PTMI とした 25 µg/kg bw が採用された。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF】 推定尿中カドミウム排泄量は信頼区間を伴う比率の集団分布であるためトキシコキネティクスは考慮されており、個体差に関する感受性は上下方向に最大の変動幅が適用されたため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は不要とした。</p>
106	ダイオキシン (Dioxin)	2002	JECFA	3.2(9.6)	(ラット):1	1	1	3.2	1	3.2	(NOEL- LOEL : 3)	<p>生殖毒性(EHMI、PKモデル) 動物実験の結果を 2 つの PK モデル(Linear model および Power model)を用いて一ヶ月あたりの摂取量(equivalent human monthly intake :EHMI)に換算し、不確実係数 3.2(あるいは 9.6)で除して計 4 つの暫定 PTMI を算出したのち、中間値である 70 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{month}$ を PTMI に設定した。</p> <p>【種差 AF:1】 ヒト等価用量を算出しているため、トキシコキネティクスに関する考慮は不要。トキシコダイナミクスは下記参照。</p> <p>【個体差 AF:3.2】 トキシコキネティクスに関するデータが限られていることに留意し、デフォルト値である 3.2 が適切であると判断した。ヒトはラットよりも毒性に関する感度が低い可能性があるが、他の影響については結論がでておらず、最も感受性の高いヒト集団ではラットと同様に感受性が高い可能性が残る。そのため、個体差に関するトキシコダイナミクスの違いについては、いずれの可能性も考慮し、係数を適用する必要はないと決定した。</p> <p>【LOEL-NOEL:3】 LOEL を使用する場合には係数 3 を適用した。</p>
107	デオキシニパレノール (Deoxynivalenol)	2010	JECFA	25	(ブタ): 5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	<p>嘔吐(Cmax、BMD) 豚の嘔吐に関する BMDL₁₀ (0.21 $\text{mg}/\text{kg bw}/\text{day}$)を複合不確実係数 25 で除し、グループ ARfD を 8 $\mu\text{g}/\text{kg bw}$ と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 DON による嘔吐は全身性の応答であり、その影響は濃度時間曲線下面積(AUC)よりも Cmax に依存しているため、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。この係数は JMPR が急性 Cmax 依存性の影響に対して設定している値である。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その 他の AF	CSAF 設定の概要
108	メチル水銀 (Methylmercury)	2004	JECFA	6.4	-	-	-	6.4	1	3.2 × 2	-	<p>生殖毒性(BMDL、PK モデル、DDF) 子供への毒性影響がないと予想されるばく露量として、メチル水銀の摂取量は 1 日当たり 1.5ug/kg bw と推定され、不確実性係数 6.4(2×3.2) を適用し、PTWI を 1.6μg/kg bw と設定した。この PTWI は、最も感受性の高いサブグループ(発育中の胎児)を保護するのに十分であると考えられる。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:6.4】 血中メチル水銀濃度と摂取量の関係性に関するばらつきを考慮してトキシコキネティクスに関する不確実係数はデフォルト値の 3.2 を採用し、メチル水銀の毛髪/血中濃度比のばらつき(1.5~2.3)を考慮し、追加係数 2 を設定した。</p>
109	4-(トリフルオロメトキシ) アニリン (4-(trifluoromethoxy)aniline)	2019	JMPR	25	(ラット) 5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	<p>血液所見:ヘモグロビン値等(Cmax) トリフルムロンの評価のなかで、代謝物である 4-(トリフルオロメトキシ)アニリン[M07]による毒性影響の NOAEL 値(5 mg/kg bw)に基づき、4-(トリフルオロメトキシ)アニリンの ADI や ARfD を 0.02 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 チョコレート色の血液や高メヘモグロビン値など認められた所見は Cmax に依存しているため、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p>
110	カルバリル (Carbaryl)	2001	JMPR	25	(イヌ): 5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	<p>アセチルコリンエステラーゼ阻害(Cmax) カルバリルの重篤な毒性はアセチルコリンエステラーゼ阻害による急性作用である。イヌの 5 週間試験における 125 ppm(3.8 mg/kg bw/day)の NOAEL 値に基づき、急性 RfD を 0.2 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 この毒性は可逆的であり、影響が血中ピーク濃度に依存することを考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
111	カルボフラン (Carbofuran)	2008	JMPR	25	(ラ ット、 イ ヌ):5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	<p>神経毒性(Cmax) 幼ラットの脳内アセチルコリンエステラーゼ活性阻害の NOAEL 値 (0.03 mg/kg bw/day)に基づき、急性 RfD を 0.001 mg/kg bw と決定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF: 25】 カルボフランなどのカルバメート化合物の毒性作用は、神経細胞のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することによって引き起こされ、Cmax 依存性である。カルボフランの毒性作用の NOAEL は、ばく露期間に関係なく同じである。これは、カルボフランが速やかに吸収・排泄されるトキシコキネティクスと、アセチルコリンエステラーゼが自然加水分解により速やかに再活性化するというトキシコダイナミクスの結果である。したがって、体内での蓄積による累積作用がもたらす毒性とは考えにくい。</p> <p>神経アセチルコリンエステラーゼは、種間でよく保存されている。ヒトを含む多くの種の赤血球アセチルコリンエステラーゼは、カルボフラン等による阻害に対して同様の感受性を示すことが in vitro, in vivo の研究で証明されており、ラット、イヌ及びヒトにおける NOAEL 値 は非常に類似している。種間トキシコダイナミクスのデフォルト値(AD_{UF}) 2.5 は、ヒトが実験動物よりも感受性が高いことを想定している。カルボフランについてはそうでないという十分な証拠があるため、AD_{AF} を多少修正することも可能ではある。</p> <p>個体差に関するトキシコダイナミクスのデフォルト値(HD_{UF})は 3.16 である。カルボフランのようなカルバメート化合物の場合、個体差はアセチルコリンエステラーゼの発現レベルおよび酵素の再活性化の速度に依存する。仔ラットでは、成体よりもカルボフランによるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に対して感受性が高い。したがって、このエンドポイントに基づくリスク評価では、集団内のばらつきに関する1つの要素はすでに考慮されており、残りの個体間差は酵素の再活性化によるものであるため、デフォルト値よりも小さいと想定される。</p> <p>上記考察に加え、カルバメートは体内で急速に吸収・排泄され、毒性が Cmax に依存するというトキシコキネティクスを考慮し、不確実係数はデフォルトの 100 ではなく 25 とすることが適切と考えられた。 25 = AK_{AF} × AD_{UF} × HK_{AF} × HD_{UF} = 2(カテゴリー別) × 2.5(デフォルト) × 1.58(カテゴリー別) × 3.16(デフォルト)。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その他 の AF	CSAF 設定の概要
112	シハロトリン (Cyhalothrin/Lamba- cyhalothrin)	2007	JMPR	25	(イヌ): 5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	<p><u>神経毒性(Cmax)</u> ラムダシハロトリン/シハロトリンの重篤な作用は神経毒性(運動活性の低下)であり、ラットの急性毒性試験では閾値が 0.5 mg/kg bw と設定され、イヌの反復投与試験では(運動失調、振戦、時にけいれん)NOAEL 値が 0.5 mg/kg bw/day と設定された。これらの影響に基づき、複合不確実係数 25 を使用して、シハロトリンおよびラムダシハロトリンのグループ ADI を 0-0.02 mg/kg bw に設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF: 25】 ラムダシハロトリンは比較的急速に吸収・排泄され、神経毒性作用は速やかに回復し Cmax に依存する。AUC と比較して Cmax の変動が小さく、毒性は全身作用であることを考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p> <p>$25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>
113	シフルトリン (Cyfluthrin and beta- Cyfluthrin)	2006	JMPR	25	5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	<p><u>神経毒性(Cmax)</u> 急性神経毒性の NOAEL 値(1.0 mg/kg bw/day)に基づき、複合不確実係数 25 で除してシフルトリンと b シフルトリンのグループ ArfD を 0.04 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF: 25】 (β)シフルトリンによる神経毒性は Cmax に依存し可逆的であること考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p> <p>$25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>
114	デルタメトリン (Deltamethrin)	2006	JMPR	25	(ラッ ト):5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	<p><u>急性神経毒性(デフォルト不確実係数)</u> ラットの神経毒性の NOAEL 値(5 mg/kg bw/day)に不確実係数のデフォルト値 100 を適用し、デルタメトリンの ArfD を 0.05 mg/kg bw と決定した。</p> <p>(再検討:コメント対応) EU からデルタメトリンの毒性評価に関する懸念が JMPR 事務局に寄せられ、2006 年の JMPR で検討された。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF: 25】 デルタメトリンのラットへの経口ばく露による運動性低下は ED30 が 2.5 mg/kg bw であり、閾値は 1 mg/kg bw と導出されている。本毒性が Cmax に依存していること考慮し、不確実係数を 25 とすること</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その 他の AF	CSAF 設定の概要
												が適切と考えられた。ARfD は 0.04 mg/kg bw となり、2000 年に設定された ARfD と同値である。 25 = AK _{AF} × AD _{UF} × HK _{AF} × HD _{UF} = 2(カテゴリー別) × 2.5(デフォルト) × 1.58(カテゴリー別) × 3.16(デフォルト)。
115	トリアジメノール、トリアジメホン (Triadimenol and Triadimefon)	2004	JMPR	25	(ラット):5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	神経毒性(C _{max}) トリアジメホンを経口投与したラットの急性神経毒性試験における多動性障害の NOAEL 値 (2 mg/kg bw) に基づき、複合不確実係数 25 で除して ARfD を 0.08 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF: 25】 毒性は C _{max} に依存し可逆的であること考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。
116	ヒドロキシアトラジン (hydroxyatrazine)	2007	JMPR	25	(ラット):5	2.5	2	5	3.16	1.58	-	腎毒性(C _{max}) アトラジンの評価において、ヒドロキシアトラジンの腎毒性における NOAEL 値 (1.0 mg/kg bw) に基づき、ARfD を 0-0.04 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF: 25】 炎症反応は物理化学的特性(水への溶解度が低いため結晶を生じる)に依存し、そのような作用の種差は AUC 依存的な効果より小さいことから、キネティクスに基づき係数 25 が適切と示唆された。
117	ピラクロストロビン (pyraclostrobin)	2018	JMPR	8	(イヌ): 2.5	2.5	1	3.2	3.2	1	-	嘔吐・下痢 (ADME) イヌの 90 日及び 1 年間の飼育試験に基づく NOAEL 値 (5.8 mg/kg bw/day) に複合不確実係数 8 を適用し、ARfD を 0.7 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF: 2.5】 毒性は消化管に対する直接かつ局所的な作用であり、吸収や代謝に依存しない局所濃度によるものであるためトキシコキネティクスは考慮せず、種間トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 2.5 と設定した。 【個体差 AF: 3.2】 毒性は消化管に対する直接かつ局所的な作用であり、吸収や代謝に非依存的な局所濃度によるものであるためトキシコキネティクスは考慮せず、個体差トキシコダイナミクスに関する不確実係数として 3.2 を設定した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
118	トリメチルベンゼン (1,2,4- Trimethylbenzene; 1,3,5- Trimethylbenzene; 1,2,3- Trimethylbenzene)	2018	MDH	100	(ラッ ト):3	3	1	10			データ 信頼性: 3	<p><u>神経毒性(HED)</u> NOAEL 値 123mg/m³ 基づいて MDH が算出した連続吸入ばく露量 (22.0 mg/m³)を POD に設定した。用量調整係数(DAF)は、US EPA(2016)の Chemical-Specific PBPK モデルによる亜慢性経口 POD_{HED}(3.5mg/kg/day)と吸入 POD_{HED}(18.15mg/m³)の比として 0.19mg/kg/day per mg/m³ となり、HED を 4.2 mg/kg/day (POD × DAF = 22.0 × 0.19)と算出した。HED を複合不確実係数 100 で除し、RfD は 0.042 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{*3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性:3】 複数世代にわたる発達/生殖試験、および神経発達研究に関する情報がないため不確実係数 3 を設定。</p>
119	1,1,1-トリクロロエタン (1,1,1-Trichloroethane)	2018	MDH	300	(マウ ス):3	3	1	10			データ 信頼性: 3 亜慢性 →慢性: 3	<p><u>体重低下(HED)</u> NTP の評価(2000)に基づく BMDL₁₀(2155 mg/kg/day)を POD とし、体重スケールリングに基づき DAF 0.14 を適用してヒト等価用量(HED)を 302 mg/kg/day (POD × DAF = 2155 × 0.14)と算出した。HED を不確実係数 300 で除し、RfD は 1.0 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性:3】 吸入試験で重要なエンドポイントとなる神経学的評価が不十分であり、不確実性係数 3 を設定した。 【亜慢性→慢性:3】 亜慢性実験から慢性期間への外挿のため係数 3 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
120	イミダクロプリド (imidacloprid)	2020	MDH	30	(イヌ): 3	3	1	10			-	<p><u>震え(HED)</u> Rufら(1990)の報告における毒性のNOAEL値(8 mg/kg/day)をPODとし、体重スケーリングに基づき DAF 0.55 を適用してヒト等価用量(HED)を 4.4 mg/kg/day(POD × DAF = 8 × 0.55)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.15 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{*3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
121	エチニルエストラジオール (17-alpha Ethinylestradiol)	2016	MDH	30	(ラット):3	3	1	10			-	<p><u>乳腺肥大(HED、BMD)</u> NTP(2010)の BMDL₁₀(4.2 × 10⁻⁵ mg/kg/day)を POD とし、ヒト等価用量(HED)を 4.2 × 10⁻⁷ mg/kg/day(POD × DAF = 4.2 × 10⁻⁵ × 0.01)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 1.4 × 10⁻⁸ mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{*3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
122	エチルベンゼン (Ethylbenzene)	2020	MDH	300	(ラット):3	3	1	10			データ 信頼性: 10	<p><u>肝細胞肥大(HED)</u> Mellertら(2007)の報告に基づき NOAEL 値(75 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づく DAF 0.24 を適用してヒト等価用量(HED)を 18 mg/kg/day(POD × DAF = 75 × 0.24)と算出した。HED を複合不確実係数 300 で除し、RfD は 0.06 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データの信頼性:10】 経口ばく露による発生毒性や生殖毒性に関する情報の不足や他の</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												実験動物での毒性試験情報の不足により不確実係数を 10 と設定した。
123	塩化ビニル (Vinyl chloride)	2018	MDH	30	(ラッ ト):3	3	1	10			-	<p><u>肝臓重量、肝肥大(HED、PBPk)</u> CMA(1998)の NOAEL 値(10 ppm)を POD とし、PBPk モデルによりヒト等価用量(HED)を 1.0 mg/kg/day と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.033 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
124	カドミウム (Cadmium)	2015	MDH	(急性) 30 (慢性) 3	急性 (ラッ ト):3 慢性 -	急性 3 慢性 -	急性 1 慢性 -	急性 10 慢性 3			-	<p><u>発生毒性(HED)【急性毒性試験】</u> 胎児重量等の発生毒性に関する NOAEL 値(1 mg/kg/day)を POD とし、ヒト等価用量(HED)を 0.23 mg/kg/day(1.0 × 0.23)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.0077 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p><u>低分子タンパク尿(UCDL)【慢性毒性試験】</u> ATSDR(2012)の毒性評価のに基づき、推定尿中カドミウムレベルの 95%信頼下限値(UCDL₁₀)の 0.00033 mg/kg/day を POD とし、複合不確実係数 3 で除して RfD は 0.00011 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒト臨床研究データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 糖尿病患者はカドミウムの腎毒性に対し感受性が高い懸念があるが、多くの疫学試験で対象から除外されていたため、感受性の高い部分集団を考慮し、不確実係数 3 を適用する。</p>
125	キシレン (Xylenes)	2020	MDH	30	(ラッ ト):3	3	1	10			-	<p><u>視覚誘発電位変化(HED)</u> Dyer ら(2000)の報告における毒性の NOAEL 値(125 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づき DAF 0.24 を適用してヒト等価</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>用量(HED)を 30 mg/kg/day(125 × 0.24)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 1.0 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
126	キノリン (Quinoline)	2019	MDH	3,000	(ラット):3	3	1	10				<p><u>肝や腎細胞の毒性(HED)</u> 松本ら(2018)の報告における毒性の LOAEL 値(8.8 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づきデフォルトの DAF を適用してヒト等価用量(HED)を 2.38 mg/kg/day(8.8 × 0.27)と算出した。HED を複合不確実係数 3000 で除し、RfD は 0.00079 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 NOAEL の代わりに LOAEL を使用することを考慮し、係数 10 を適用した。</p> <p>【データ信頼性:10】 生殖・発生・免疫毒性・神経毒性試験のデータが不足しているため不確実係数 10 を適用した。</p>
127	クロロホルム (Chloroform)	2018	MDH	300	(マウス):3	3	1	10				<p><u>液性免疫の抑制(HED)</u> Munson ら(1982)の報告における毒性の LOAEL 値(50 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づき DAF 0.13 を適用してヒト等価用量(HED)を 6.5 mg/kg/day(50 × 0.13)と算出した。HED を複合不確実係数 300 で除し、RfD は 0.022 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 不 確 実 係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												【LOAEL-NOAEL:10】 NOAEL-LOAEL 外挿の不確実係数 10 を適用した。
128	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)	2018	MDH	100	(マウス):3	3	1	3	3	1	LOAEL- NOAEL: 10	<p><u>胸腺重量(HEC)</u> マウスにおける免疫毒性の LOAEL 値(0.35mg/kg/day)から算出したヒト等価濃度 HEC_{99,LOAEL} (0.19 mg/m³)を POD とし、複合不確実係数 100 で除して RfD を 0.0019 mg/m³(1.9 mg/m³)と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HEC の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3】 EPA(2011)の手法を適用して HEC を導出しているためトキシコキネティクスは考慮されており、トキシコダイナミクスのデフォルト値 3 を適用した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 NOAEL-LOAEL 外挿の不確実係数 10 を適用した。 (BMD モデリングは用量曲線が適切でなく不採用とされた)</p>
129	トルエン (toluene)	2020	MDH	30	(マウス):3	3	1	10			-	<p><u>免疫抑制(HED)</u> Hsieh ら(1989)の報告における毒性の NOAEL 値(22 mg/kg/day)を POD とし、体重スケールリングに基づき DAF デフォルト値 0.14 を適用してヒト等価用量(HED)を 3.08 mg/kg/day (22 mg/kg/day × 0.14)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.10 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
130	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2020	MDH	300	(マウス):3	3	1	10			LOAEL- NOAEL: 3 データ 信頼性: 3	<p><u>骨形成遅延や雄仔の包皮分離など(HED、クリアランス)</u> Lau ら(2006)の報告に基づき EPA が算出した血清濃度(38 mg/L)を POD とし、クリアランス効率に基づき算出した DAF (分布容積(L/kg) × ln2/半減期, days) = 0.17 L/kg × (0.693/840 days) = 0.00014 L/kg/day)を適用してヒト等価用量(HED)を 0.0053 mg/kg/day (38 × 0.00014)と算出した。HED を複合不確実係数 300 で除し、RfD は 0.000018 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:3】 包皮分離に関するデータを除き LOAEL で観察された影響は軽度であり、LOAEL-NOAEL の外挿の不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【データ信頼性:3】 対象とできる第二世代試験が不足しているため不確実係数を 3 と設定した。</p>
131	パーフルオロブタン スルホン酸 (Perfluorobutane sulfonic acid:PFBS)	2022	MDH	100	(マウス):3	3	1	10			データ 信頼性: 3	<p>総チロキシン(T4)レベル低下(HED)</p> <p>国際毒性プログラム(2019)で導出された BMDL_{1SD}(6.97 mg/kg/day)を POD とし、化学物質特異的トキシコキネティクス調整に基づく DAF (半減期_{雌ラット}/半減期_{ヒト} = 1.3 hr/1050 hr = 0.0012)を適用してヒト等価用量(HED)を 0.0084 mg/kg/day と算出した。HED を複合不確実係数 100 で除し、RfD は 0.000084 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:3】 免疫毒性や発達神経毒性などに関する懸念より不確実係数を 3 と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
132	ビスフェノール A (Bisphenol A)	2015	MDH	100	(マウス):3	3	1	10			データ 信頼性: 3	<p>小葉中心性肝細胞肥大、腎重量増加(HED) Tyl ら(2008)の報告における毒性の NOAEL 値(5.0 mg/kg/day)を POD とし、ヒト等価用量(HED)を 0.65 mg/kg/day(5 × 0.13)と算出 した。HED を複合不確実係数 100 で除し、RfD は 0.0065 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキ シコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:3】 潜在的リスク(生後早期のばく露、神経行動、免疫系、代謝性疾患) に関する追加データが必要であり不確実係数を 3 と設定した。</p>
133	ピラクロストロビン (pyraclostrobin)	2021	MDH	30	(マウス):3	3	1	10			-	<p>体重減少など(HED) US EPA(2001)の報告に基づく毒性の NOAEL 値(9.2 mg/kg/day)を POD とし、ヒト等価用量(HED)を 1.38 mg/kg/day(9.2 × 0.15)と算 出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.046 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキ シコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
134	ヘプタフルオロ酪酸 (Perfluorobutanoic acid)	2018	MDH	100	(ラ ッ ト):3	3	1	10			デ ー タ 信 頼 性: 3	<p><u>コレステロール値の低下(HED)</u> Butenoff ら(2007)により算出された BMDL_{1SD}(3.01 mg/kg/day)を POD とし、化学物質特異的トキシコキネティクス調整に基づく DAF ($t_{1/2\text{ヒト}}/t_{1/2\text{雄ラット}} = 72 \text{ hours} / 9.22 \text{ hours} = 8$)を適用してヒト等価用量 (HED)を 0.38 mg/kg/day (POD/DAF = 3.01 / 8)と算出した。HED を複合不確実係数 100 で除し、RfD は 0.0038 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため*³、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性:3】 甲状腺への影響に関する NOAEL や BMDL10 が設定されていない事や多世代生殖試験が実施されていないが、拡張第一世代生殖試験は実施されていることを考慮し、不確実係数を 3 と設定した。</p>
135	パーフルオロオクタ ン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2019	MDHHS	300	(マ ウ ス):3	3	1	10			LOAEL- NOAEL: 10	<p><u>神経毒性(HED、PK モデル)</u> Onishchenko ら(2011)の報告に基づき、神経行動学的影響の LOAEL 値から推定した平均血清濃度(8.29 mg/L)を POD とし、複合不確実係数 300 を適用し、毒性値を平均血清濃度として 0.028 mg/L と設定した。 【種差 AF:3】 ATSDR の評価手法を導入しているため PK モデル適用時にトキシコキネティクスは考慮されており、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:3】 LOAEL から NOAEL の外挿に際し、不確実係数 3 を追加することとした。</p>
136	パーフルオロオクタ ン スルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2019	MDHHS	300	(ラ ッ ト):3	3	1	10			修 正 係 数:10	<p><u>生殖・発達毒性(HED、PK モデル)</u> Luebker ら(2005)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値から推定した平均血清濃度(7.43 mg/L)を POD とし、複合不確実係数 300 を適用し、毒性値を平均血清中濃度として 0.0248 mg/L と設定した。 【種差 AF:3】 ATSDR が算出した NOAEL と関連する平均血清濃度を採用してい</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>るため(HED 算出時には血中半減期などのトキシコキネティクスパラメータが考慮される)、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【修正係数:10】 免疫毒性は発達毒性より高感度である可能性があり、不確実係数 10 を追加することとした。</p>
137	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2019	MDHHS	300	(マウス):3			10			データ 信頼性: 10	<p>発達毒性(HED) Dasら(2015)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値から推定した平均血清濃度(6.8 mg/L)を POD とし、複合不確実係数 300 を適用し、毒性値を平均血清中濃度として 0.0227 mg/L と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整(ATSDR の評価法を導入し、経験的クリアランスモデルを用いて時間加重平均(TWI)血清濃度を算出)を考慮し、不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:10】 データが不足していることを考慮し、係数 10 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
138	パーフルオロブタン スルホン酸 (Perfluorobutane sulfonic acid:PFBS)	2019	MDHHS	1,000	(ラッ ト):3	3	1	10				腎臓上皮異常(BMD、DAF) Lieder ら(2009)の報告に基づき、毒性に関する POD(EPA の評価 による BMDL ₁₀ : 78.7 mg/kg/day)に、DAF(350: ヒトとラットでの半減 期の比 665 hr /1.9 hr)を適用してヒト等価用量(HED)を 0.225 mg/kg/day と算出した。HED を複合不確実係数 1000 で除し、毒性 値は 230 ng/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 MDH のトキシコキネティクス調整を適用して HED を算出しているた め(HED 算出時には血中半減期などのトキシコキネティクスパラメ ータが考慮される)、トキシコダイナミクスによる不確実係数の 3 の みを適用した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性:3】 発達毒性に関するデータが不足していることを考慮し、係数 3 を設 定した。 【亜慢性→慢性:10】 亜慢性実験から慢性期間への外挿のため係数 10 を設定した。
139	パーフルオロヘキサン スルホン酸 (Perfluorohexanesulfoni c acid:PFHxS)	2019	MDHHS	300	(ラッ ト):3	3	1	10				甲状腺への影響(PBPK、HED) Butenhoff ら(2009)の報告に基づき、毒性の NOEL 値(1 mg/kg/day)から推定した平均血清濃度(73.22 mg/L)を POD とし、 複合不確実係数 300 を適用し、毒性値を平均血清中濃度として 0.2441 mg/L と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整(ATSDR の評価手法を導入し、クリアランスモデルにより 1 mg/kg/day でばく露された雄ラットでの時間加重平均(TWI)血清濃 度を推定)により、不確実係数 3 を適用した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性:10】 データが不足していることを考慮し、係数 10 を設定した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
140	アルジカルブ (Aldicarb)	2009	NAC/A EGL Committ ee	6	(ラ ッ ト):2			3			-	<p>コリンエステラーゼおよびアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用(BMD)</p> <p>ユニオンカーバイド社の報告(1985)に基づきラットにおける致死性の閾値(BMCL₀₅; 0.973753 mg/m³)を毒性のエンドポイントとし、複合不確実係数 6 で除して AEGL-3 (4h)を 0.16 mg/m³と設定した。</p> <p>【種差 AF:2】</p> <p>EPA(2007)による、BMD により算出したヒトとラットの赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の比較に基づき 2 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3】</p> <p>同グループの農薬と MOA は同じであることから、関連する N-メチルカーバメート系農薬であるオキサミルとメソミルの両方について幼若ラットと成体ラットの感受性の違いに基づき設定された不確実係数 3 をアルジカルブに適用した。</p>
141	メソミル (Methomyl)	2009	NAC/A EGL Committ ee	15	(ラ ッ ト):5			3.05			-	<p>コリンエステラーゼ活性阻害</p> <p>デュボン社の報告(1991)に基づきラットにおける致死性の閾値(BMCL₀₅; 157.3 mg/m³)を毒性のエンドポイントとし、複合不確実係数 15 で除して AEGL-3 (4h)を 10 mg/m³と設定した。</p> <p>【種差 AF:5】</p> <p>EPA(2007)による、BMD により算出したヒトとラットの赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の比較に基づき 5 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3.05】</p> <p>幼若ラット(生後 11 日)は成体ラットに比べ脳内コリンエステラーゼ阻害活性が高かったため、感受性の高い若者を保護するために不確実性係数を 3.05 と算出した。</p>
142	メタミドホス (Methamidophos)	2009	NAC/A EGL Committ ee	20	(ラ ッ ト):3			3			デ ー タ 信 頼 性: 2	<p>コリンエステラーゼ活性阻害</p> <p>Pauluhn らの報告(1991)に基づくラットにおけるコリンエステラーゼ阻害活性(BMCL₀₅; 24.3 mg/m³ for 4 hours)を毒性のエンドポイントとし、複合不確実係数 20 で除して AEGL-3 (4h)を 1.2 mg/m³と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】</p> <p>ラットおよびヒトでの経口投与試験で体内では急速に代謝・排泄されることから、不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3】</p> <p>幼若ラットは成体ラットに比べ有機リン系殺虫剤に対し感受性が高い可能性がある。米国 EPA(2006)は反復投与試験結果に基づき、</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												成体と幼若での毒性比を 2 と設定した。急性経口投与試験では感受性に差がなかったため、種内不確実性係数 3 が適当とした。 【データ信頼性:2】 異種データであることを考慮して、不確実係数を 2 と設定した。
143	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2019	NHDES	100	(ラット):3			10			データ信頼性:3	肝毒性(DAF、HED、BMD) Loveless ら(2006)の報告に基づき、肝重量増加に関する POD (4.351 ng/mL)に DAF(1.40×10^{-1} mL/kg/day = $V_d \times (\ln(2)/t_{1/2})$)と複合不確実性係数 100 を適用し、PFOA の RfD を 6.1 ng/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 齧歯動物の血中濃度をヒト経口用量に変換する際に DAF を適用しているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 のみを適用した。 【個体差 AF:3】 デフォルト値の 10 を設定。 【データ信頼性:3】 データ情報が不足していることを考慮して、不確実係数を 3 と設定した。
144	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2019	NHDES	100	(ラット):3			10			データ信頼性:3	免疫毒性(DAF、HED) Dongs ら(2011)の報告に基づき、IgM の抑制に関する NOAEL 値 (2,360 ng/mL)を POD とし、DAF(1.28×10^{-1} mL/kg/day)と複合不確実性係数 100 を適用し、PFOS の RfD を 3.0 ng/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 齧歯動物の血中濃度をヒト経口用量に変換する際に DAF を適用しているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 のみを適用した。 【個体差 AF:3】 デフォルト値の 10 を設定。 【データ信頼性:3】 データ情報が不足していることを考慮して、不確実係数を 3 と設定した。
145	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2019	NHDES	100	(ラット):3			10			データ信頼性:3	肝毒性(DAF、HED、BMD) Das ら(2015)の報告に基づき、妊娠マウスの肝重量増加に関する POD(4,900 ng/mL)に DAF(8.83×10^{-2} mL/kg/day)と複合不確実

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>性係数 100 を適用し、PFOS の RfD を 4.3 ng/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 齧歯動物の血中濃度をヒト経口用量に変換する際に DAF を適用しているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 のみを適用した。</p> <p>【個体差 AF:3】 デフォルト値の 10 を設定。</p> <p>【データ信頼性:3】 データ情報が不足していることを考慮して、不確実係数を 3 と設定した。</p>
146	<p>パーフルオロヘキサ スルホン酸 (Perfluorohexane Sulfonic Acid; PFHxS)</p>	2019	NHDES	300	(マウ ス):3			10				<p><u>生殖毒性(DAF、HED、BMD)</u> Chang ら(2018)の報告に基づき、CD1 マウスの平均生胎数に関する BMDL(13,900 ng/mL)を POD とし、DAF(8.61 × 10⁻² mL/kg/day) と複合不確実性係数 100 を適用し、PFOS の RfD を 4.0 ng/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 齧歯動物の血中濃度をヒト経口用量に変換する際に DAF を適用しているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 のみを適用した。</p> <p>【個体差 AF:3】 デフォルト値の 10 を設定。</p> <p>【データ信頼性:3】 データ情報が不足していることを考慮して、不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【亜慢性→慢性:3】 慢性期間より短い期間での外挿のため係数 3 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
147	バリウム (Barium)	2021	NHMRC NRMCC (Australia)	3	-	-	-	3			-	<p><u>腎機能や血圧</u> Brenniman らの疫学調査 (1985)による NOAEL 値 0.2 mg/kg bw/day から、飲料水ガイドラインは 0.2 mg/kg bw/day × 70kg × 0.8 / (3 × 2L/day) ≒ 2 mg/L と設定した。この疫学調査では最高用量においても毒性が認められなかったため、NOEL は飲料水ガイドラインを導出するために使用したものより高い可能性がある。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学研究データを利用したため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 疫学研究の対象者は 18 歳以上から無作為に選ばれているため、感受性の高い集団も含まれており、個体差の不確実係数は 3 と設定した。 (世界保健機関(WHO 2004)は、同じ疫学研究を対象に 個体差 AF として10を適用し 0.7 mg/L のガイドライン値を設定している。WHO (2006)は、これが非常に保守的である可能性があることを認めている。)</p>
148	ホウ素 (Boron)	2021	NHMRC NRMCC (Australia)	60	(ラット):10			6	3.2	1.8	-	<p><u>発生毒性:胎児体重</u> Price ら(1996)の報告に基づき、発生毒性に関する NOAEL 値(9.6 mg/kg bw/day)に複合不確実係数 60 を適用し、世界保健機関(WHO 2004)は一日耐用摂取量(TDI)を 0.16mg/kg 体重 (mg/kg bw) と定めた。</p> <p>平均的な成人の体重を 70kg と仮定すると、バックグラウンド摂取量は 0.03mg/kg bw/day と推定され、TDI の 0.16 mg/kg bw から差し引くと、残りの 0.13 mg/kg bw/day が水からの摂取に割り当てられる。</p> <p>以上のことから、オーストラリアの飲料水ガイドラインの標準式に当てはめると、ガイドライン値は 4 mg/L ≒ 0.13 mg/kg bw/day × 70 kg / (2 L/d)となる。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用</p> <p>【個体差 AF:6】 糸球体ろ過率の平均値(144 ml/min)と二標準偏差(80 ml/min)の比率によりトキシコキネティクスに関する不確実係数を 1.8 と設定し、トキシコダイナミクスに関してはデフォルト値の 3.2 を適用した。個体差 AF は 1.8×3.2≒6</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
149	1,3-ブタジエン (1,3-Butadiene)	2013	OEHHA	300	(マウ ス):10	10	1	30	3	10	-	<p>卵巣萎縮(PBPK、HEC) Doerrら(1993)の報告に基づき、毒性の BMDL(1.01 ppm)より平均ばく露量は 180 ppb(1.01 ppm × 6/24h × 5/7day)となり、ヒト等価濃度(HEC)を 302 ppb (180 ppb × 1.68 DAF)と算出した。HEC を複合不確実係数 300 で除し、cREL は 1.0 ppb (2.2 µg/m³)と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 用量評価に PBPK モデルを使用していることや、マウスは他の種に比べブタジエン代謝活性が高いという知見を考慮し、トキシコキネティクスに関する不確実係数は 1 とした。一方、マウスとヒトの間で予想されるトキシコダイナミクスの違いを反映するために、トキシコダイナミクスに関する不確実性係数は 10 とした。</p> <p>【個体差 AF:30】 Abdelらや Wickliffe らによって報告されているマイクロソームエポキシドヒドロラーゼ(mEH)遺伝子の多型によるばらつきの影響を考慮し、トキシコキネティクスを 10 と設定し、トキシコダイナミクスは 10 の 1/2 乗を適用した。</p>
150	アクリロニトリル (acrylonitrile)	2001	OEHHA	30	(ラッ ト):3			10			-	<p>鼻腔上皮の変性や炎症(BMD、HEC、RGDR) Quastら(1980)の報告に基づき、毒性の BMC₀₅(1.5 ppm)により平均ばく露量は 0.27ppm (1.5 ppm × 6/24h × 5/7day)となり、ヒト等価濃度(HEC)を 0.067ppm (0.27 ppm × 0.25 RGDR)と算出した。HEC を CUD30 で除し、吸入 RELs は 0.002 ppm (2 ppb; 0.005 mg/m³; 5 µg/m³)と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 RGDR(regional gas dose ratio)を適用したことによりトキシコキネティクスは考慮されているため^{*4}、トキシコダイナミクスの不確実係数 3 のみを設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
151	エチレングリコールモノ ブチルエーテル (Ethylene Glycol mono- n-Butyl Ether)	2018	OEHHA	(急性) 100 (慢性) 30	急性 - 慢性 (ラッ ト): 3.16	急性 - 慢性 3.16	急性 - 慢性 1	急性 10 慢性 10	急性 10 慢性 3.16	急性 1 慢性 3.16	LOAEL- NOAEL: 急性 10 慢性 -	<p>眼、呼吸器への刺激【急性】 Carpenterら(1956)の報告における毒性の LOAEL 値(473 mg/m³ (98 ppm))に基づき、急性 RELsを 4700 µg/m³ (1000ppb)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF:10】 認められる毒性は組織への直接作用であり全身への影響ではないため、トキシコキネティクスに関する不確実係数は不要とした。一方で、子供など感受性の高い集団における喘息の悪化の可能性や、重要な研究のサンプルサイズが小さい(n= 3~4)ため、種内不確実性係数を大きくする必要を考慮し、トキシコダイナミックに関する不確実係数を 10 とした。 【LOAEL-NOAEL:10】 NOEL の代わりに LOEL を使用することを考慮し、係数 10 を適用した。</p> <p>鼻腔嗅上皮の硝子質変性(BMD、HEC)【慢性】 NTP(2000)の報告に基づき BMC05(39.4mg/m³ (8.16 ppm))を POD とし、ヒト等価濃度(HEC)を 2.46 mg/m³ と算出し、慢性 RELs を 82 µg/m³ (17ppb)と設定した。 【種差 AF:3.16】 HEC (ヒト等価濃度)の用量調整を利用し、毒性学的エンドポイントが組織への直接作用であるため、トキシコダイナミクスの不確実係数のみを考慮し、10 の 1/2 乗とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
152	カドミウム (Cadmium)	2006	OEHHA	50	-	-	-	5	1	5	影 響 の 重 大 性 : 10	<p>腎毒性 疫学研究により得られた尿中カドミウム値 1 µg/g creatinine を基準とし、NOAEL 値としてカドミウムの一日当たりの摂取量が 19µg と推定され、カドミウムのばく露経路として飲料水の寄与率を 20%とし、PHGs(Public Health Goals)を 0.04 µg/L と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒトでの 50 年間のばく露に関する疫学調査データを採用しており不要。</p> <p>【個体差 AF:5】 カドミウムに対して感受性が高い女性のトキシコキネティクスに関するデータが不足しているため、高感受性の集団を保護するために不確実係数 5 を適用した。</p> <p>【影響の重大性:10】 経口ばく露による発がんリスクを考慮し、10 倍の不確実性係数を追加した。</p>
153	ジクロロ酢酸 (Dichloroacetic acid)	2020	OEHHA	1,000	(マウス):10	3.16	3.16	30	3.16	10	デ ー タ 信 頼 性 : √10	<p>肝毒性 DeAngelo ら(1991)による肝臓重量増加に関する NOAEL 値(7.6 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数 1000 で除して AAD (acceptable daily dose)を 0.0076 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【個体差 AF:30】 小児、妊婦、高齢者などの一部の集団が、一般集団よりも化学物質に対して感受性が高い可能性を考慮しトキシコキネティクスに関する不確実係数を 10(OEHHA のデフォルト値)とした。また、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は 10 の 1/2 乗と設定した。</p> <p>【データ信頼性:√10】 用量を適切に評価研究が不足しているため、不確実係数√10 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
154	スチレン (styrene)	2005	OEHHA	3	-	-	-	3			-	<p>神経毒性: 中枢神経系(BMD、HEC)</p> <p>Muttiら(1984)が報告した職業ばく露に関する疫学研究データの毒性の $BMC_{05}(1.7 \text{ ppm})$より職業平均ばく露量 0.61 ppm ($1.7 \text{ ppm} \times 10/20 \text{ m}^3 \text{ day} \times 5/7 \text{ day}$)が推定され、ヒト等価濃度 0.61 ppmに基づき吸入 RELsは 0.2 ppm (0.9 mg/m^3)と設定された。</p> <p>【種差 AF】</p> <p>ヒト臨床研究データを採用しており不要。</p> <p>【個体差 AF:3】</p> <p>健常人への連続ばく露($10 \text{ m}^3 \text{ per } 20 \text{ m}^3 \text{ day for } 5 \text{ d/wk}$)の適用により、個体差に関する不確実係数は3と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
155	トルエン (toluene)	2020	OEHHA	(急性) 30 (慢性) 39	-	-	-	急性 30 慢性 39	急性 10 慢性 10	急性 3 慢性 3.9	-	<p>反応速度の低下や頭痛、めまいなど【急性】 Andersen ら(1983)の疫学研究に基づき、NOAEL 値(150 mg/m³ (40 ppm))より RELs を 5 mg/m³(1.3 ppm)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF:30】 神経毒性に対して子供は感受性が高いことを考慮し、トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 10 とした。また、代謝される前の感覚性刺激作用であることを考慮して、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>色弱【慢性】 Zavalic ら(1998)の疫学研究に基づき(毒性の推定 LOAEL 値:587 mg/m³ (156 ppm)、推定 NOAEL 値:132 mg/m³ (35 ppm))、BMCL₀₅(45.1 mg/m³ (12 ppm))を POD として平均ばく露量 16.2 mg/m³ (4.3 ppm) (12 ppm × 10 /20 m³ × 5/7 days が推定され、RELs を 0.42 mg/m³(0.11 ppm)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF:39】 Nong ら(2006)の報告に基づき、成人での CYP2E1 発現量が新生児より高いことを考慮し、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 3.9(成人 AUC の 50 パーセンタイル値に対する新生児 AUC の 95 パーセンタイル値の比)とし、感受性の高い集団に対して保護的となるようにトキシコダイナミクスに関する不確実係数を 10 と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
156	メソミル (Methomyl)	(Peer Review) 2016	OEHHA	(Peer Review : 300)	-	-	-	30	3	10	修 正 係 数:10	(Peer Review) 赤血球コリンエステラーゼ阻害 McFarlane ら(1998)の報告にある毒性の BMDL ₁₀ (0.03mg/kg/day)を POD とすることに同意した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF:30】 影響を受けやすい集団を考慮し、トキシコダイナミクスに関する不 確実係数は DPR が推奨する 3 から 10 に引き上げ、種内 AF の合 計は 30 とした。 【修正係数:10】 非コリンエステラーゼ阻害による発達神経毒性について、子供は感 受性が高い可能性を考慮し、追加の係数 10 が推奨された。
157	チクロ (cyclamic acid and its sodium and calcium salts)	2000	SCF	32	(ラ ッ ト):10			3.2	3.2	1	-	精巢毒性 シクロヘキシルアミンの NOAEL 値(100 mg/kg bw)を POD とし、チク ロとシクロヘキシルアミンの分子量比、および摂取したチクロが体 内でシクロヘキシルアミンに代謝される変換率(85%)を考慮し、複 合不確実係数 32 を適用してチクロ類の ADI を 0-7 mg/kg bw と設 定した。 $ADI = (NOAEL \times MW \text{ 比}) / (\text{安全係数} \times \text{換算率}) = (100 \times 2 \times 100) / (32 \times 85) = 7.35 \approx 7 \text{ mg/kg bw}$ 【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【個体差 AF:3.2】 ADI の算出時に、チクロ/シクロヘキシルアミン変換率は個体差に 基づく最大値を適用しているため、トキシコキネティクスに関する考 慮を不要とし、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3.2 のみを 設定した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
158	1,3-ブタジエン (1,3-Butadiene)	2015	TCEQ	(急性)30 (慢性)30	急性 (マウス):3 慢性 (マウス):1	急性 3 慢性 3	急性 1 慢性 0.3	急性 10 慢性 10			データ 信頼性: 急性 - 慢性 3	<p>生殖毒性:胎児重量減少(BMD、HEC)【急性】 Hackettら(1987)の報告により、毒性のBMCL_{1SD}(51.3ppm)をPODとし、ヒト等価濃度(HEC: 51.3ppm × RGDR1 = 51.3ppm)に基づき急性 ReV を 3,700 µg/m³ (1,700 ppb)と設定した。 【種差 AF:3】 POD_{HEC} の算出時にトキシコキネティクスに関して考慮されているため AK_{AF} は 1 とし、トキシコダイナミクスに関する不確実係数として 3 を設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>生殖毒性:卵巣萎縮(BMD、HEC)【慢性】 NTP の評価(1993)の報告により、毒性のBMCL_{0.5}(0.462 ppm)をPODとし、ヒト等価濃度(HEC)に基づき慢性 ReV を 33 µg/m³ (15 ppb)と設定した。 【種差 AF:1】 経験的データに基づきトキシコキネティクスに関する不確実係数は 0.3 と設定され、トキシコダイナミクスに関する情報が少ないことからデフォルト値の 3 が採用された。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性:3】 多世代生殖試験に関するデータが不足しているため、不確実係数 3 を設定した。</p>
159	アクリロニトリル (acrylonitrile)	2015	TCEQ	30	(ラット):3	3	1	10			-	<p>粘膜刺激と頭痛(HEC.DAF) Quastら(1980)が報告している BMCL₁₀(0.564ppm)をPODとし、POD_{HEC}(0.564 ppm × 6/24 h × 5/7 day × RGDR1 = 0.1ppm)を算出し、慢性 ReV を 7.1 µg/m³ (3.3 ppb)と設定した。 【種差 AF:3】 HEC はトキシコキネティクスについて考慮されているため AKAF を 1 とし、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種差 AF	ADAF (種差 TD)	AKAF (種差 TK)	個体 差 AF	HDAF (個体 差 TD)	HKAF (個体 差 TK)	その 他の AF	CSAF 設定の概要
160	イソプレン (isoprene)	2017	TCEQ	90	(マウス):3	3	1	10			データ 信頼性: 3	<p>前肢および後肢の握力低下(HEC) NTP の評価(1994)に基づく NOAEL 値(70,000 ppb)を POD とし、 POD_{HEC}(70 ppm × 6/24 h × 5/7 day × RGDR1 = 12,500 ppb) を算出し、慢性 ReV を 390 µg/m³ (140 ppb)と設定した。 【種差 AF:3】 POD_{HEC}の算出時にトキシコキネティクスが考慮されているため AK_{AF} は 1 となり、トキシコダイナミクスに関する不確実係数として 3 を設定 した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性:3】 多世代生殖試験データの不足などデータベースの信頼性が中程度 のため、不確実係数 3 を適用。</p>
161	エチルベンゼン (Ethylbenzene)	2015	TCEQ	30	(ラット):3	3	1	10			-	<p>腎障害(HEC) NTP の評価(1999)に基づく NOAEL 値(75 ppm)を POD とし、 POD_{HEC}(75 ppm × 6/24 h × 5/7 day × RGDR1 = 13 ppm)を算 出し、慢性 ReV を 1,900 µg/m³ (450 ppb)と設定した。 【種差 AF:3】 POD_{HEC}の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トコ シコダイナミクスに関する不確実係数 3 を設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
162	塩化メチレン (Methylene Chloride)	2013	TCEQ	100	(ラット):3	3	1	10			データ 信頼性: 3	<p>肝毒性(HEC) Nitschke ら (1988)の報告に基づく NOAEL 値(199 ppm)を POD と し、POD_{HEC}(199 ppm × 6/24 h × 5/7 day × RGDR1 = 35.5 ppm)を算出し、慢性 ReV を 1,300 µg/m³ (360 ppb)と設定した。 【種差 AF:3】 POD_{HEC}の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トコ シコダイナミクスに関する不確実係数 3 を設定した。 【個体差 AF:10】 塩化メチレンの代謝や肝毒性の感受性に寄与する遺伝多型 (e.g., GSTT1, CYP2E1)を考慮し、デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性:3】 慢性急性ばく露によるヒトでの肝毒性データ、神経発生や免疫関連 のデータの不足を考慮し、不確実係数 3 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
163	カドミウム (Cadmium)	2016	TCEQ	300	(ラッ ト):3	3	1	10			LOAEL- NOAEL: 10	<p>肺障害(HEC、MPPD) NTP (1995)の評価に基づく LOAEL 値(0.088 mg Cd/m³ for 62 時間ばく露)を POD とし、POD_{HEC}(0.088 mg Cd/m³ × RDDR(regional deposited dose ratio) 1.87 = 165 µg Cd/m³)を算出して 24 時間急性 ReV を 0.55 µg Cd/m³ と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 MPPD モデルを用いた POD_{HEC} の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 を設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 感受性の高い集団を考慮し、デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL 値からの外挿を考慮し、不確実係数 10 を設定した。</p>
164	スチレン (styrene)	2013	TCEQ	1	-	-	-	1	1	1	-	<p>神経心理学的検査(BMD、HEC) Mutti ら (1992)の報告に基づき Rabovsky(2001)が導出した BMCL₀₅(0.3 ppm)を POD とし、POD_{HEC}(0.3 ppm × 10/20m³ × 5/7day =0.107 ppm)を算出して慢性 ReV を 470 µg Cd/m³(110 ppb) と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学研究データを採用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:1】 選択された POD_{HEC}(0.107 ppm)は最小 BMD(0.3 ppm)に基づき算出されているため、非常に保守的とされ不確実係数は 1 と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
165	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2016	TCEQ	24,300	(マウス)81	1	81	10				<p><u>発達毒性(DDEF)</u> Maconら(2011)の報告による LOAEL 値(0.3 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を $1.2E^{-05}$ mg/kg/day と設定した。 PFOA RfD = $0.3 \text{ mg/kg/day} / (81 \times 1 \times 30 \times 10 \times 1) = 0.000012 \text{ mg/kg/day}$ 【種差 AF:81】 マウスとヒトにおける PFOA の半減期の差を考慮した DDEF により、トキシコキネティクスを 81 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【LOAEL-NOAEL:30】 乳腺発達における影響は妊娠後期のばく露により LOAEL よりも 30 倍低い用量で確認されたため、係数は少なくとも 10-30 が妥当と考えられ、30 を設定した。</p>
166	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2016	TCEQ	26,300	(ラット): 263	1	263	10				<p><u>神経毒性(半減期)</u> ATSDR(2009)の報告に基づき LOAEL 値(0.6 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を $2.3E^{-05}$ mg/kg/day と設定した。 PFOS RfD = $0.6 \text{ mg/kg/day} / (263 \times 1 \times 10 \times 10 \times 1) = 0.000023 \text{ mg/kg/day}$ 【種差 AF:263】 ヒトとマウスにおける PFOS の半減期はそれぞれ 1971 日と 7.5 日と算出され、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 263 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL 値からの外挿において、不確実係数は 10 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
167	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2016	TCEQ	81,000	(ラッ ト):81	1	81	10				<p>免疫毒性:脾細胞(半減期) Feng ら (2010)の報告に基づき NOAEL 値(1 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を $1.2E^{-05}$ mg/kg/day と設定した。</p> <p>PFNA RfD = 1 mg/kg/day / (81 × 1 × 10 × 10 × 10) = 0.000012 mg/kg/day</p> <p>【種差 AF:81】 マウスとヒトにおける PFNS の半減期の比である 81 をトキシコキネティクに関する不確実係数として設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【データ信頼性:10】 データの不足を考慮し、不確実係数は 10 と設定した。</p> <p>【亜慢性→慢性:10】 亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に際し、不確実係数を 10 と設定した。</p>
168	パーフルオロブタンスルホン酸塩 (perfluorobutane sulfonate :PFBuS),	2016	TCEQ	42,600	(ラッ ト) : 142	1	142	10				<p>ヘモグロビンやヘマトクリットの減少(HED) Leider ら (2009)や York ら(2003)の報告に基づき NOAEL 値(60 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を $1.4E^{-03}$ mg/kg/day と設定した。</p> <p>PFBuS の RfD = 60 mg/kg/day / (142 × 1 × 10 × 3 × 10) = 0.0014 mg/kg/day</p> <p>【種差 AF:142】 MDH が HED(0.42mg/kg-day)と算出していることから、トキシコキネティクに関する不確実係数を 142 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【データ信頼性:10】 一つの試験データのみしか存在せず、データの不足を考慮し、不確実係数は 10 と設定した。</p> <p>【亜慢性→慢性:3】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に際し、不確実係数を 3 と設定した。
169	ヘプタフルオロ酪酸 (perfluorobutyric acid : PFBA)	2016	TCEQ	2,400	(ラッ ト):8	1	8	10				<p>肝重量(半減期) ATSDR (2009)の評価に基づき NOAEL 値(6.9 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を $2.9E^{-03}$ mg/kg/day と設定した。 PFBA RfD = $6.9 \text{ mg/kg/day} / (8 \times 1 \times 10 \times 3 \times 10) = 0.0029 \text{ mg/kg/day}$ 【種差 AF:8】 PFBAの半減期(ヒトは3日、ラットは9.22時間)の比に基づいてMDHが HED(0.86mg/kg/day)と算出していることからトキシコキネティクに関する不確実係数を 8 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【データ信頼性:10】 慢性毒性試験や多世代生殖毒性試験データの不足を考慮し、不確実係数は 10 と設定した。 【亜慢性→慢性:3】 亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に関して不確実係数を 3 と設定した。</p>
170	マンガン及びその無機 化合物 (Manganese and Inorganic Manganese Compounds)	2017	TCEQ	300	(アカ ゲザ ル):3	3		10				<p>気道炎(HEC) Dormanら (2005)が報告した LOAEL 値(1.5 mg Mn/m^3 (6 h))を POD とし、PODHEC($1.5 \text{ mg Mn/m}^3 \times \text{RDDR1} = 1.5 \text{ mg Mn/m}^3$)に基づき 24 時間急性 RfD を $5.0 \mu\text{g Mn/m}^3$ と設定した。 不確実係数の合計は 360 となるが、複合不確実係数は TCEQ ガイドライン(TCEQ 2015)に基づき、最大値の 300 を適用した。 【種差 AF:3】 HEC の算出時にトキシコキネティクは既に考慮されており、アカゲサルとヒトのトキシコダイナミクスの違いに基づき不確実係数は 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 影響を受けやすい集団(例:小児、高齢者、既往症のある者)を考慮しデフォルト値の 10 を採用した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 確実係 数	種 差 AF	ADAF (種 差 TD)	AKAF (種 差 TK)	個 体 差 AF	HDAF (個 体 差 TD)	HKAF (個 体 差 TK)	そ の 他 の AF	CSAF 設定の概要
												<p>【データ信頼性:6】 毒性学的データの不足を考慮し、不確実係数は6と設定した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:2】 肺病理所見では中程度/軽度の気道炎が評価されていたため、LOAEL から NOAEL への外挿には不確実係数を2と設定した。</p>
171	<p>ヘキサフルオロプロピ レンオキシド (Hexafluoropropylene Oxide (HFPO))</p> <p>Dimer Acid and Its Ammonium Salt: GenX</p>	2021	EPA	3,000	(マウス):3	3		10			<p>データ 信頼性: 10 亜慢性 →慢性: 10</p>	<p>発生毒性、生殖毒性(BMD、HED、PBPK) NTP (2019)が評価した毒性の NOAEL 値(0.01 mg/kg/day)を POD とし、PODHED に基づき慢性 RfD を 0.003 µg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HEC の算出時にトキシコキネティクスは既に考慮されており、残りのトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスに関する不確実係数を3と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の10を採用した。</p> <p>【データ信頼性:10】 毒性学的データの不足を考慮し、不確実係数は10と設定した。</p> <p>【亜慢性→慢性:10】 慢性試験への外挿に際し、不確実係数を10と設定した。</p>

※¹EPA/R-14/002F September 2014 Guidance for Applying Quantitative Data to Develop Data-derived Extrapolation Factors for Interspecies and Intraspecies Extrapolation

※²EPA/630/P-02/002F December 2002 A REVIEW OF THE REFERENCE DOSE AND REFERENCE CONCENTRATION PROCESSES

※³MDH January 2017 MDH Health Risk Assessment Methods: INCORPORATION OF HUMAN EQUIVALENT DOSE CALCULATIONS INTO DERIVATION OF ORAL REFERENCE DOSES

※⁴OEHHA June 2008 Noncancer Reference Exposure Levels

表 5-2-2 種差 TD が CSAF に置き換えられた評価事例

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
1	ホルムアルデヒド (Formaldehyde)	1999	ATSDR	(サル):3	1	3	<p>呼吸器毒性(HEC) Rusch ら(1983)の報告に基づき、サルで認められた鼻水や鼻上皮病変の NOAEL 値(10 ppm)からヒト等価濃度($NOAEL_{HEC}: 1.8 \text{ ppm} = 10 \times 6/24h \times 5/7days$)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.03 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 異なる種や異なる研究において、同様の濃度で同様の鼻腔内作用が報告されており、種による感受性のトキシコダイナミクスの違いはほとんどないことが示されているため不確実係数を 3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
2	グルタルアルデヒド (Glutaraldehyde)	2017	ATSDR	(マウス):1	1	1	<p>鼻炎症(HEC、BMC) Gross ら(1994)の報告や NTP(1990)の評価に基づき、雌マウスで認められた毒性の $BMCL_{10}$ (0.0034 ppm)からヒト等価濃度($BMCL_{10 \text{ HEC}}: 0.00008 \text{ ppm} = 0.0034 \times 6/24h \times 5/7days \times RGDR(\text{regional gas deposition ratio}) 0.134$)を算出し、複合不確実係数 3 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.00003 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF:1】 用量調整を行っているためトキシコキネティクスを考慮しており、また、重篤な毒性はグルタルアルデヒドが細胞膜タンパク質と反応し架橋する性質(Peters and Richards 1977)の結果であり、実験動物とヒトに共通の作用機序であることを理由とし不確実係数は 1 とした。</p> <p>【個体差 AF:3】 グルタルアルデヒドがばく露部位で細胞膜蛋白と反応し架橋する性質は、個体差によって大きく変化しないと思われる。また、重篤な毒性は、グルタルアルデヒドの吸収、分布、代謝及び排泄の動態に依存しない。したがって、トキシコキネティクスに関する不確実係数 1 と設定した。</p>
3	リン酸塩 (Phosphates)	2019	EFSA	(ラット):2	1	2	<p>尿細管におけるリン酸カルシウムの沈着 Hodge ら(1960)の報告に基づき、NOAEL 値(167 mg/kg bw/day)に複合不確実係数 4 を適用し、ADI を 40mg/kg bw/day(≒42mg/kg bw/day)と設定した。</p> <p>【種差 AF:2】 尿細管でのリン酸カルシウムの沈殿は原尿量の差に起因しており、糸球体濾過量の中央値のラットとヒトの比は 2 に等しい。ラットとヒトの比率が 2 であることは、膀胱から排泄される尿の量にも起因する。本影響に関するトキシコダイナミクスはリン酸カルシウムの物性に依存するため 1 と設定した。</p> <p>リン酸塩の特異的調整係数 TK の種間差 2 を考慮すると、リン酸塩の特異的調整係数は種間差 2 ($2(TK) \times 1(TD)$)となる。</p> <p>【個体差 AF:2】 TD は種差の場合と同じく物性に依存するため 1 となる。クレアチニンのクリアランスは腎濾過の</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差AF	ADAF(種差TD)	AKAF(種差TK)	CSAF 設定の概要
							生理作用を反映し、クレアチニンのクリアランスの平均値と範囲の下限値との比をとると 1.5 となる (より保守的な 2 を採用)。 種差と個体差を考慮したリン酸塩の複合不確実係数は、 $2 \times 2 = 4$ となる。
4	2-ブトキシエタノール (Ethylene glycol monobutyl ether)	2010	EPA	(ラット、マウス): 1	1	1	肝毒性(PBPK、HED) 2-ブトキシエタノールの慢性吸入毒性に関する参照用量(RfD)は、ヘモジリン沈着をもたらす BMDL (133 $\mu\text{mol}\cdot\text{hour}/\text{L}$) の PBPK モデリングにより特定されたヒト等価用量(HED、1.4 mg/kg/day)に基づき、0.1mg/kg/day と設定された。 【種差 AF: 1】 種差のトキシコキネティクスに関する不確実係数は PBPK モデルと実験動物の血中レベルの測定値の適用により HED を算出しているため 1 とした。また、ヒトはラットに比べ血液学的影響の感受性が低いことからトキシコダイナミクスも 1 と設定した。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。
5	アセトン (Acetone)	2003	EPA	(ラット):3	1	3	腎障害 NTP の評価(1991)や Dietz ら(1991)の報告に基づき、NOAEL 値(900 mg/kg/day)を複合不確実係数 1000 で除し、RfD を 0.9 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF: 3】 ヒトおよびげっ歯類では、低濃度では肝経路、高濃度では肝外経路を経て排泄されるが、ラットとヒトのトキシコキネティクスの定性的比較はできていない。したがって、種間外挿のための UF のトキシコキネティクスは 3 とした。最高用量のアセトンを与えた雄ラットでは、腎症の発生率と重症度が増加した。この影響が、老化したラットの間で見られる自然発生的かつ長期的に進行する腎症(慢性進行性腎症)に形態的に類似していると報告した。しかし、腎症は 1~5 段階の重症度評価で「1.最小」から「2.軽度」に増加するだけであったことから、ヒトがアセトンばく露の腎毒性作用に対して動物よりも感受性が高いとは考えられないため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 1 とした。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。 【亜慢性→慢性:3】 亜慢性試験から慢性ばく露条件への外挿を考慮し、3 を適用した。主要な研究は亜慢性研究である。慢性試験は存在しない。しかし、アセトンは人体で内因的に生成され、いくつかの報告では、正常な非絶食者におけるアセトンの存在を指摘しており、ヒトが日常的にアセトンにばく露されていることが示されている。 【データベースの不備:10】 データベースの不確実性を考慮し UF10 を使用した。アセトンの利用可能なデータベースには、マウスとラットの亜慢性経口投与と飲料水試験があり、いくつかの生殖パラメータの測定が含まれて

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差AF	ADAF(種差TD)	AKAF(種差TK)	CSAF 設定の概要
							いる。しかし、データベースには、多世代にわたる研究やアセトンの経口神経毒性、発達神経毒性、発達神経毒性等に関する研究が欠けている。
6	アルジカルブ (Aldicarb) : Case Study	(ケーススタディ) 2014	EPA	(ラット) 3	1	3	<p>発汗作用(デフォルト値を採用) Rhone-Poulenc ら(1992)らのヒト急性経口ばく露試験による発汗作用の NOAEL 値(0.01 mg/kg-day)に基づき RfD を $1E^{-3}$mg/kg-day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒトデータを利用しているため不要。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ) 毒性は、ラットの経口ばく露後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。 【種差 AF:3】 RPF(Relative Potency Factor)を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、脳内コリンエステラーゼ阻害が 10%になると推定されるレベル(BMD または BMD10)の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。 RBC コリンエステラーゼの BMDL10(ラット)を BMDL10(ヒト)で除し、$0.031 \div 0.016 = 1.9 \approx 2$となった。 DDEF アプローチによる N メチルカーバメート(NMC)のラット/ヒトの BMD の比は 2~5 であり、同グループの種差に関する不確実係数は 3 と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス(酵素再生)は、違いがほとんどない。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>
7	オキサミル (Oxamyl) : Case Study	2014	EPA	(ラット) : 3	1	3	<p>体重増加率低下(デフォルト値を採用) du Pont ら(1972)らの 2 年間のラット経口投与試験における毒性影響の NOAEL 値(2.5 mg/kg/day)に基づき RfD を $2.5E^{-2}$mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ) 毒性は、ラットの経口ばく露後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。 【種差 AF:3】 RPF(Relative Potency Factor)を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差AF	ADAF(種差TD)	AKAF(種差TK)	CSAF 設定の概要
							<p>脳内コリンエステラーゼ阻害が 10%になると推定されるレベル(BMD または BMD₁₀)の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。</p> <p>RBC コリンエステラーゼの BMDL₁₀(ラット)を BMDL₁₀(ヒト)で除し $0.278 \div 0.083 = 3.3 \approx 3$ となった。</p> <p>DDEF アプローチによる N メチルカーバメート(NMC)のラット/ヒトの BMD の比は 2~5 であり、同グループの種差に関する不確実係数は 3 と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス(酵素再生)は、違いがほとんどない。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>
8	カコジル酸 (Dimethyl arsenic acid)	2014	EPA	(ラット):3	1	3	<p><u>ラット膀胱腫瘍</u></p> <p>Arnold ら(1999)らのラットの慢性経口投与試験における膀胱上皮再生増殖に関する BMD₁₀(0.92 mg/kg/day)に基づき RfD を 0.014mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】</p> <p>2006 年のリスク評価では、膀胱尿路上皮におけるヒトとラットの反応は薬理学的に類似していることからトキシコダイナミクスを 1 に減らし、係数はトキシコキネティクスを考慮して 3 を使用した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>
9	メソミル (Methomyl) : Case Study	1998	EPA	(ラット):3	1	3	<p><u>腎・脾臓毒性(デフォルト値を採用)</u></p> <p>du Pont ら(1968)らの 2 年間のイヌ経口投与試験における毒性影響の NOAEL 値(2.5 mg/kg/day)に基づき RfD を 0.008 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ)</p> <p>NMC の毒性は、ラットの経口ばく露後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。</p> <p>【種差 AF:3】</p> <p>RPF(Relative Potency Factor)を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、脳内コリンエステラーゼ阻害が 10%になると推定されるレベル(BMD または BMD₁₀)の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。</p> <p>RBC コリンエステラーゼの BMDL₁₀(ラット)を BMDL₁₀(ヒト)で除し、$0.204 \div 0.040 = 5.1 \approx 5$ となった。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差AF	ADAF(種差TD)	AKAF(種差TK)	CSAF 設定の概要
							DDEF アプローチによるNメチルカーバメート(NMC)のラット/ヒトのBMDの比は2~5であり、同グループの種差に関する不確実係数は3と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス(酵素再生)は、違いがほとんどない。 【個体差AF:10】 デフォルト値の10を適用。
10	ダイオキシン(Dioxin)	2002	JECFA	(ラット):1	1	1	生殖毒性(EHMI、PKモデル) 動物実験の結果を2つのPKモデル(Linear model および Power model)を用いて一ヶ月あたりの摂取量(equivalent human monthly intake :EHMI)に換算し、不確実係数3.2(あるいは9.6)で除して計4つの暫定PTMIを算出したのち、中間値である70 pg/kg bw/monthをPTMIに設定した。 【種差AF:1】 ヒト等価用量を算出しているため、トキシコキネティクスに関する考慮は不要。トキシコダイナミクスは下記参照。 【個体差AF:3.2】 トキシコキネティクスに関するデータが限られていることに留意し、デフォルト値である3.2が適切であると判断した。ヒトはラットよりも毒性に関する感度が低い可能性があるが、他の影響については結論がでておらず、最も感受性の高いヒト集団ではラットと同様に感受性が高い可能性がある。そのため、個体差に関するトキシコダイナミクスの違いについては、いずれの可能性も考慮し、係数を適用する必要はないと決定した。 【LOEL-NOEL:3】 LOELを使用する場合には係数3を適用した。
11	1,3-ブタジエン(1,3-Butadiene)	2013	OEHHA	(マウス):10	10	1	卵巣萎縮(PBPK、HEC) Doerrら(1993)の報告に基づき、毒性のBMDL(1.01 ppm)より平均ばく露量は180 ppb(1.01 ppm × 6/24h × 5/7day)となり、ヒト等価濃度(HEC)を302 ppb(180 ppb × 1.68 DAF)と算出した。HECを複合不確実係数300で除し、cRELは1.0 ppb(2.2 µg/m³)と設定した。 【種差AF:10】 用量評価にPBPKモデルを使用していることや、マウスは他の種に比べブタジエン代謝活性が高いという知見を考慮し、トキシコキネティクスに関する不確実係数は1とした。一方、マウスとヒトの間で予想されるトキシコダイナミクスの違いを反映するために、トキシコダイナミクスに関する不確実性係数は10とした。 【個体差AF:30】 AbdelらやWickliffeらによって報告されているマイクロソームエポキシドヒドロラーゼ(mEH)遺伝子の多型によるばらつきの影響を考慮し、トキシコキネティクスを10と設定し、トキシコダイナミクスは10の1/2乗を適用した。
12	パーフルオロオクタン酸	2016	TCEQ	(マウス)81	1	81	発達毒性(DDEF) Maconら(2011)の報告によるLOAEL値(0.3 mg/kg/day)をPODとし、複合不確実係数を適用し

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差AF	ADAF(種差TD)	AKAF(種差TK)	CSAF 設定の概要
	(Perfluorooctanoic Acid; PFOA)						<p>て RfD を $1.2E^{-05}$ mg/kg/day と設定した。 PFOA RfD = $0.3 \text{ mg/kg/day} / (81 \times 1 \times 30 \times 10 \times 1) = 0.000012 \text{ mg/kg/day}$</p> <p>【種差 AF:81】 マウスとヒトにおける PFOA の半減期の差を考慮した DDEF により、トキシコキネティクスを 81 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:30】 乳腺発達における影響は妊娠後期のばく露により LOAEL よりも 30 倍低い用量で確認されたため、係数は少なくとも 10-30 が妥当と考えられ、30 を設定した。</p>
13	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2016	TCEQ	(ラット): 263	1	263	<p><u>神経毒性(半減期)</u> ATSDR (2009)の報告に基づき LOAEL 値(0.6 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を $2.3E^{-05}$ mg/kg/day と設定した。 PFOS RfD = $0.6 \text{ mg/kg/day} / (263 \times 1 \times 10 \times 10 \times 1) = 0.000023 \text{ mg/kg/day}$</p> <p>【種差 AF:263】 ヒトとマウスにおける PFOS の半減期はそれぞれ 1971 日と 7.5 日と算出され、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 263 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL 値からの外挿において、不確実係数は 10 を設定した。</p>
14	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2016	TCEQ	(ラット):81	1	81	<p><u>免疫毒性:脾細胞(半減期)</u> Feng ら (2010)の報告に基づき NOAEL 値(1 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を $1.2E^{-05}$ mg/kg/day と設定した。 PFNA RfD = $1 \text{ mg/kg/day} / (81 \times 1 \times 10 \times 10 \times 10) = 0.000012 \text{ mg/kg/day}$</p> <p>【種差 AF:81】 マウスとヒトにおける PFNS の半減期の比である 81 をトキシコキネティクスに関する不確実係数として設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【データ信頼性:10】 データの不足を考慮し、不確実係数は 10 と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差AF	ADAF(種差TD)	AKAF(種差TK)	CSAF 設定の概要
							【亜慢性→慢性:10】 亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に際し、不確実係数を10と設定した。
15	パーフルオロブタン スルホン酸塩 (Perfluorobutane sulfonate :PFBuS)	2016	TCEQ	(ラット): 142	1	142	ヘモグロビンやヘマトクリットの減少(HED) Leiderら(2009)やYorkら(2003)の報告に基づきNOAEL値(60 mg/kg/day)をPODとし、複合不確実係数を適用してRfDを $1.4E^{-03}$ mg/kg/dayと設定した。 PFBuSのRfD = $60 \text{ mg/kg/day} / (142 \times 1 \times 10 \times 3 \times 10) = 0.0014 \text{ mg/kg/day}$ 【種差AF:142】 MDHがHED(0.42mg/kg-day)と算出していることから、トキシコキネティクに関する不確実係数を142と設定した。また、RfDの導出において親化合物のAUCが毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差AF:10】 デフォルト値の10を採用した。 【データ信頼性:10】 一つの試験データのみしか存在せず、データの不足を考慮し、不確実係数は10と設定した。 【亜慢性→慢性:3】 亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に際し、不確実係数を3と設定した。
16	ヘプタフルオロ酪酸 (Perfluorobutanoic acid/Perfluorobutyric acid :PFBA)	2016	TCEQ	(ラット):8	1	8	肝重量(半減期) ATSDR(2009)の評価に基づきNOAEL値(6.9 mg/kg/day)をPODとし、複合不確実係数を適用してRfDを $2.9E^{-03}$ mg/kg/dayと設定した。 PFBA RfD = $6.9 \text{ mg/kg/day} / (8 \times 1 \times 10 \times 3 \times 10) = 0.0029 \text{ mg/kg/day}$ 【種差AF:8】 PFBAの半減期(ヒトは3日、ラットは9.22時間)の比に基づいてMDHがHED(0.86mg/kg/day)と算出していることからトキシコキネティクに関する不確実係数を8と設定した。また、RfDの導出において親化合物のAUCが毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差AF:10】 デフォルト値の10を採用した。 【データ信頼性:10】 慢性毒性試験や多世代生殖毒性試験データの不足を考慮し、不確実係数は10と設定した。 【亜慢性→慢性:3】 亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に関して不確実係数を3と設定した。

表 5-2-3 種差 TK が CSAF に置き換えられた評価事例

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
1	カドミウム (Cadmium)	2015	ATSDR	吸入 (ラット):3 経口 -	吸入 3 経口 -	吸入 1 経口 -	<p><u>肺胞組織学的変化(HEC)【吸入ばく露】</u> NTP(1995)の評価による LOAEL 値(0.022 mg Cd/m³)を POD とし、ヒト等価濃度(HEC)は 0.01 mg Cd/m³と算出された。LOAEL_{HEC} に不確実係数を適用し、MRL を 0.03 ug Cd/m³と設定した。 【種差 AF:3】 HEC の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため[*]、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL-NOAEL の外挿の不確実係数を 10 と設定した。</p> <p><u>低分子タンパク尿【経口ばく露】</u> Buchet ら(1990)や、Suwazono ら(2006)、そして Järu ら(2000)の報告に基づき、カドミウムの経口ばく露量は 0.5 ug Cd/m³(UCDL₁₀)と推定され、MRL を 0.1 ug Cd/m³と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを解析しているため不要。 【個体差 AF:3】 糖尿病患者はカドミウムの腎毒性に対し感受性が高い懸念があるが、多くの疫学試験で対象から除外されていたため、感受性の高い部分集団を考慮し、不確実係数 3 を適用する。</p>
2	1,4-ジクロロベンゼン (1,4-Dichlorobenzene)	2006	ATSDR	(ラット):3	3	1	<p><u>鼻病変(HEC, BMC)</u> Aiso ら(2005)や Japan Bioassay Research Center.(1990)の報告に基づき、雌ラットで認められた毒性の BMCL₁₀ (9.51 ppm)からヒト等価濃度(BMCL10_{HEC}:0.27 ppm = 9.51 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.16)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.01ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整(時間と濃度に対するヒト等価ばく露量[HEC]の計算)を行っているため、3 と設定。用量調整はトキシコキネティクスを考慮しており、トキシコダイナミクスに関する不確実性が残る。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
3	1, 2-ジクロロエタン (1,2-Dichloroethane)	(評価案) 2022	ATSDR	(ラット):3	3	1	(評価案) <u>嗅上皮変性(HEC)</u> Hotchkiss ら(2010)の報告に基づき、ラットで認められた毒性の BMCL ₁₀ (57.42 ppm) からヒト等価濃度 (BMCL ₁₀ _{HEC} :9.19 ppm = 57.42 × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.16)を算出し、複合不確実係数 30 で除して暫定急性吸入 MRL を 0.3ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
4	1, 1-ジクロロエタン (1,1-Dichloroethane)	2022	ATSDR	(ラット):3	3	1	<u>嗅上皮壊死(HEC、BMC)</u> NTP の評価(2015)に基づき、ラットで認められた毒性の BMCL ₁₀ (1.59 ppm) からヒト等価濃度 (BMCL ₁₀ _{HEC} :0.036 ppm = 1.59 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.13)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.001 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
5	グルタルアルデヒド (Glutaraldehyde)	2017	ATSDR	(マウス):1	1	1	<u>鼻炎症(HEC、BMC)</u> Gross ら(1994)の報告や NTP.(1990)の評価に基づき、雌マウスで認められた毒性の BMCL ₁₀ (0.0034 ppm) からヒト等価濃度 (BMCL ₁₀ _{HEC} :0.00008 ppm = 0.0034 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.134)を算出し、複合不確実係数 3 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.00003 ppm と設定した。 【種差 AF:1】 用量調整を行っているためトキシコキネティクスを考慮しており、また、重篤な毒性はグルタルアルデヒドが細胞膜タンパク質と反応し架橋する性質 (Peters and Richards 1977) の結果であり、実験動物とヒトに共通の作用機序であることを理由とし不確実係数は 1 とした。 【個体差 AF:3】 グルタルアルデヒドがばく露部位で細胞膜蛋白と反応し架橋する性質は、個体差によって大きく変化しないと思われる。また、重篤な毒性は、グルタルアルデヒドの吸収、分布、代謝及び排泄の動態に依存しない。したがって、トキシコキネティクスに関する不確実係数 1 と設定した。
6	ホウ素 (Boron)	2010	ATSDR	経口 (ラット): 10.4	経口 3.16 吸入 -	経口 3.3 吸入 -	<u>胎児重量【経口】</u> ホウ素の慢性経口ばく露に対する参照用量(RfD)を導出するにあたり、米国 EPA は、Allen ら(1996)が報告した BMDL05 の 10.3 mg ホウ素/kg/day に CSAF を適用した。中等量経口ばく露による重篤な毒性(胎児重量の減少)および POD(10.3 mg/kg/day の BMDL05)は、

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
				吸入 -			<p>EPA(2004)による慢性経口ばく露の報告と同じであったため、米国 EPA が慢性 RfD を導くために用いた化学物質固有の不確実性係数は、中等量 MRL においても適切であると考えられる。</p> <p>BMDL05 の 10.3 mg ホウ素/kg に適用される複合不確実係数は、以下のように導出される。</p> <p>【種差 AF:10.4】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 3.3 と設定。 $AF_{AK} = (CIR \times f_{AH} \times BWH) / (CIH \times f_{AR} \times BWR) = (1.00 \times 0.92 \times 67.6) / (66.1 \times 0.95 \times 0.303) = 3.3$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。</p> <p>【個体差 AF:6.32】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 2 と設定。 $AF_{HK} = GFR_{AVG} / (GFR_{AVG} - (3 \times SD_{GFR})) = 1.93 \approx 2$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。 複合不確実係数 $= (AF_{AK} \times AF_{AD} \times AF_{HK} \times AF_{HD}) = (3.3 \times 3.16 \times 2.0 \times 3.16) = 66$</p> <p>鼻水【吸入】 1つの職業ばく露と2つの疫学研究に関する情報を引用した。0.8 mg/m³ の NOAEL は、鼻汁量の有意な増加に関する最小限の LOAEL 1.5 mg/m³ と関連している。</p> <p>【種間 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 ホウ酸塩やホウ酸の吸入により呼吸器系組織に毒性を示す知見に基づいて、個体差に関する不確実係数 3 を適用した。門脈吸入毒性物質の場合、トキシコキネティクス(呼吸器への毒性物質の沈着)の個人差はないため、ヒトのトキシコダイナミクスに関する不確実性係数 10^{0.5}(または 3)に基づいている。</p>
7	ビスフェノール A (Bisphenol A)	2015	EFSA	(マウス): 2.5	2.5	1	<p>腎臓重量増加 BMDL、HED) CEF パネルは、HED の 609 µg/kg bw/day に複合不確実係数 150 を適用し、マウスにおける平均相対腎臓重量効果に基づき、暫定的な一日耐容摂取量(t-TDI)を 4 µg/kg bw と設定した。NTP/FDA が現在実施している長期試験の結果を待つため、TDI を暫定値としている。</p> <p>【種差 AF:2.5】 トキシコキネティクスは HED 算出時に考慮されているため、トキシコダイナミクスのデフォルト値 2.5 のみを適用。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種 差 AF	ADAF(種 差 TD)	AKAF(種 差 TK)	CSAF 設定の概要
							【データ信頼性:6】 データベース(乳腺および生殖系、神経行動系、免疫系、代謝系)の不確実性を考慮し、追加係数 6 を設定した。
8	リン酸塩 (Phosphates)	2019	EFSA	(ラ ッ ト):2	1	2	尿管管におけるリン酸カルシウムの沈着 Hodge ら(1960)の報告に基づき、NOAEL 値(167 mg /kg bw/day)に複合不確実係数 4 を適用し、ADI を 40mg/kg bw/day (≒42mg/kg bw/day)と設定した。 【種差 AF:2】 尿管管でのリン酸カルシウムの沈殿は原尿量の差に起因しており、糸球体濾過量の中央値のラットとヒトの比は 2 に等しい。ラットとヒトの比率が 2 であることは、膀胱から排泄される尿の量にも起因する。本影響に関するトキシコダイナミクスはリン酸カルシウムの物性に依存するため 1 と設定した。 リン酸塩の特異的調整係数 TK の種間差 2 を考慮すると、リン酸塩の特異的調整係数は種間差 2 (2(TK)×1(TD)) となる。 【個体差 AF:2】 TD は種差の場合と同じく物性に依存するため 1 となる。クレアチニンのクリアランスは腎濾過の生理作用を反映し、クレアチニンのクリアランスの平均値と範囲の下限値との比をとると 1.5 となる(より保守的な 2 を採用)。 種差と個体差を考慮したリン酸塩の複合不確実係数は、2×2=4 となる。
9	1,3-ブタジエン (1,3-Butadiene)	2002	EPA	(マウ ス):3	3	1	卵巣萎縮症(BMD) NTPの評価(1993)に基づき、BMCL ₁₀ (0.88ppm) を複合不確実係数 1,000 除し、RfC を 0.9ppb と設定した。 【種差 AF:3】 毒性の発現にはジエポキシド代謝物が寄与しているが、定量化することができないためトキシコダイナミクスはデフォルト値 3 を設定。トキシコキネティクスは 1 を設定。通常、デフォルト値は 10 だが、今回のような吸入ばく露において、種間で ppm の同等性を仮定する場合には 3 を使用。[U.S. EPA, 1994] 【個体差 AF:10】 デフォルト値を採用 【修正係数:10】 BMC ₁₀ ではモデルが超線形であったため、10%応答レベルでは係数 10 を設定した。BMC におけるばく露応答モデルの傾きに加えて、ベンチマークレスポンスレベルを考慮し導出された。 不確実係数 =x × [(BMC _x から 0 への直線の傾き)/(BMC _x における用量反応曲線の傾き)](x %は反応レベル)。式の結果は、最小値 3、最大値 x の範囲に限定される。 【データベース不備:3】 特に多世代間試験と発達神経毒性試験がないことを反映し、係数 3 を使用した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
10	2-ブトキシエタノール (Ethylene glycol monobutyl ether)	2010	EPA	(ラット、マウス): 1	1	1	<p><u>肝毒性(PBPK、HED)</u> 2-ブトキシエタノールの慢性吸入毒性に関する参照用量(RfD)は、ヘモジリン沈着をもたらす BMDL(133 $\mu\text{mol}\cdot\text{hour}/\text{L}$)の PBPK モデリングにより特定されたヒト等価用量(HED、1.4 mg/kg/day)に基づき、0.1mg/kg/day と設定された。</p> <p>【種差 AF:1】 種差のトキシコキネティクスに関する不確実係数は PBPK モデルと実験動物の血中レベルの測定値の適用により HED を算出しているため 1 とした。また、ヒトはラットくらべ血液学的影響の感受性が低いことからトキシコダイナミクスも 1 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
11	N-メチルピロリドン (N-Methyl-2-pyrrolidone)	2020	EPA	(ラット):3	3	1	<p><u>雄受精能異常(BMD, PBPK モデル)</u> Exxon ら(1991)の報告に基づき、BMDL₁₀(183 hr-mg/L)を POD とし、慢性ばく露のベンチマーク MOE として複合不確実係数 30 を設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 トキシコキネティクスは、PBPK モデルによって考慮されている。その結果、トキシコダイナミクスの不確実性のみが残り、この不確実性を考慮して 3 とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 PBPK モデルでは、ヒトのトキシコキネシスの変動は考慮されていない。ヒトの性別、年齢、健康状態、遺伝的構成が異なる場合、体内動態や反応にどの程度の差が生じるかについての情報は限られており、ヒト集団内の感受性のばらつきを考慮し、係数 10 を適用した。</p>
12	アクリルアミド (Acrylamide)	2010	EPA	(ラット):3	3	1	<p><u>神経毒性(BMDL、HED)</u> HEC_{BMDL} の 0.18 mg/m³ を連続吸入ばく露の POD とし、UCF30 で除して RfC を 0.006 mg/m³ と設定した。</p> <p>複合不確実係数 $30 = 3 (AD_{AF}) \times 1 (AK_{AF}) \times 10 (H_{AF})$</p> <p>【種差 AF:3】 トキシコダイナミクスについて、ラットからヒトへ外挿する際の不確実性を考慮し、AD_{AF} を $3(10^{0.5} = 3.16, \text{四捨五入})$ とした。ヒトにおける末梢神経障害は、アクリルアミドの職業ばく露(吸入および経皮)と関連しており、経口ばく露に関連する末梢神経障害の症例が報告されていることから、ラットで観察された神経障害作用はヒトにも関連すると考えるのが妥当である。アクリルアミド等の AUC 値により HED_{BMDL5} を算出したため、トキシコキネティクスは考慮に含まれる。</p> <p>【個体差 AF:10】 トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスの個体差を考慮し、影響を受けやすい個体群およびライフステージを保護するため、10 を設定した。雄ラットは雌ラットよりもアクリルアミドの神経毒性に対してわずかに感受性が高いようであり、その研究に基づいて RfD</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							の POD は算出されているが、ヒト集団におけるアクリルアミドに対する感受性のばらつきの程度は不明である。この情報が無いため、デフォルト値である 10 を選択した。
13	アルジカルブ (Aldicarb): Case Study	(ケーススタディ) 2014	EPA	(ラット)3	1	3	<p>発汗作用(デフォルト値を採用) Rhone-Poulenc ら(1992)らのヒト急性経口ばく露試験による発汗作用の NOAEL 値(0.01 mg/kg-day)に基づき RfD を $1E^{-3}$mg/kg-day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒトデータを利用しているため不要。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ) 毒性は、ラットの経口ばく露後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。 【種差 AF: 3】 RPF(Relative Potency Factor)を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、脳内コリンエステラーゼ阻害が 10%になると推定されるレベル(BMD または BMD10)の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。 RBC コリンエステラーゼの BMDL10(ラット)を BMDL10(ヒト)で除し、$0.031 \div 0.016 = 1.9 \approx 2$ となった。 DDEF アプローチによる N メチルカーバメート(NMC)のラット/ヒトの BMD の比は 2~5 であり、同グループの種差に関する不確実係数は 3 と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス(酵素再生)は、違いがほとんどない。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>
14	塩化ビニル (Vinyl chloride)	2014	EPA	(ラット):3	3	1	<p>肝毒性(PBPK, HED) 現在の IRIS ファイルでは経口 RfD は 0.003 mg/kg/day と設定されている。肝毒性に対する POD は、雄の Wistar ラットの慢性摂食試験で得られた NOAEL 値 0.13 mg/kg/day である。複合不確実係数 30 は、種間トキシコダイナミクスの違いをカバーするための係数 3 と個体差変動に対するデフォルト値 10 で構成されている。 【種差 AF: 3】 PBPK モデリングにより、HED は 0.09 mg/kg/day となり、種差トキシコキネティクスは不要となった。トキシコダイナミクスはデフォルト値 3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>(ケーススタディ) 種差 TK の DDEF を導き出す別の方法として、POD における標的組織のばく曝量が同じレベルになるラットとヒトのばく曝量の比率を使用できる。POD として HED が使用されている場合、</p> <p>【種差 AF: 4.32】 種差 TK の DDEF 値は $0.13 \div 0.09 = 1.44$ と示される。TD のデフォルト値である 3 と組み合わせると、DDEF は $3 \times 1.44 = 4.32$ となる。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用 動物の NOAEL(0.13 mg/kg-day)に上記で算出した DDEF(4.32 倍)と UF_H のデフォルト値 10 を適用すると、RfD は $0.13 \text{ mg/kg/day} \div 43.2 = 0.003 \text{ mg/kg-day}$ となる。これは IRIS 評価で計算された値と同じで、HED/UF、すなわち $0.09 \text{ mg/kg/day} \div 30$ で表される。</p>
15	オキサミル (Oxamyl): Case Study	2014	EPA	(ラット): 3	1	3	<p><u>体重増加率低下(デフォルト値を採用)</u> du Pont ら(1972)らの 2 年間のラット経口投与試験における毒性影響の NOAEL 値(2.5 mg/kg/day)に基づき RfD を $2.5E^{-2} \text{ mg/kg/day}$ と設定した。</p> <p>【種差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ) 毒性は、ラットの経口ばく曝後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。</p> <p>【種差 AF: 3】 RPF(Relative Potency Factor)を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、脳内コリンエステラーゼ阻害が 10%になると推定されるレベル(BMD または BMD_{10})の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。 $RBC \text{ コリンエステラーゼの } BMDL_{10}(\text{ラット}) \text{ を } BMDL_{10}(\text{ヒト}) \text{ で除し } 0.278 \div 0.083 = 3.3 \approx 3$ となった。 DDEF アプローチによる N メチルカーバメート(NMC)のラット/ヒトの BMD の比は 2~5 であり、同グループの種差に関する不確実係数は 3 と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス(酵素再生)は、違いがほとんどない。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
16	ジクロロメタン (Dichloromethane/Methylene chloride)	2011	EPA	(ラット):3	3	1	<p>肝機能障害(PBPK、BMD、HED) 雄ラットのデータから RfD 候補を導き出すために、雄ラット由来の BMDL₁₀ に関連する HED の分布の第一パーセンタイル値を複合不確実係数 30 で除した結果、推奨 RfD を 0.006 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 PBPK モデルを使用すると、ラットの肝病変データを外挿する際のトキシコキネティクスに関する不確実性は減少するが、トキシコダイナミクスの違いによりヒトがラットよりも感受性が高い可能性は考慮されない。したがって TD に関する不確実性について 3(10^{0.5}) を適用した。</p> <p>【個体差 AF:3】 本評価で使用した確率的ヒト PBPK モデルは、感受性の高いヒト集団のデータに基づき推定するため個体差に関するトキシコキネティクスに関する情報は組み込まれている。一方、トキシコダイナミクスに関して感受性が高い可能性は考慮されていない。したがって、感受性の高いヒトで起こりうる TD を考慮し、3(10^{0.5})が適用された。</p> <p>【データベースの不備:3】 経口ばく露のデータには、ラットとマウスを用いた慢性飲料水試験とラットとマウスの亜慢性試験がある。これらの研究は、ジクロロメタンの肝影響に関する用量反応データを提供し、また生殖毒性や発生毒性、免疫毒性研究も含まれる。しかし、二世代生殖試験の欠如、吸入二世代生殖試験における限界、神経発達毒性の可能性に関する利用可能なデータの妥当性に関する懸念があるため、3 が適用された。</p>
17	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)	2014	EPA	(マウス):3	3	1	<p>胸腺重量(PBPK) Keil ら(2009)の研究に基づき、飲水により 30 週間ばく露された雌の B6C3F1 マウスにおける胸腺重量の減少の LOAEL 値 (0.35 mg/kg/day) から PBPK モデルによりヒト等価用量 (HED_{99,LOAEL}: 0.048 mg/kg/day) を算出し、複合不確実係数 100 で除して候補 RfD を 0.00048 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 内部用量をマウスからヒトへ外挿するために PBPK モデルを使用すると、トキシコキネティクスの不確実性は減少するが、トキシコダイナミクスの違いによりトリクロロエチレンに対して感受性が高い可能性が残るため、トキシコダイナミクスの不確実性を考慮し 3 が適用された。</p> <p>【個体差 AF:3】 本評価で使用した確率的ヒト PBPK モデルには、ヒトにおける TCE のトキシコキネティクスに関する情報が組み込まれているが、トキシコダイナミクスの違いにより感受性が高い可能性については考慮されていないため、感受性の高いヒトにおけるトキシコダイナミクスを考慮し 3 が適用された。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							POD は毒性に関する LOAEL 値であるため、NOAEL-LOAEL 外挿の不確実係数 10 を適用した。
18	トリメチレントリニトロアミン (RDX (hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine))	2018	EPA	(ラット):3	3	1	<p>神経系への影響:痙攣(BMD, PBPK, HED) 動脈血中濃度 PBPK モデルに基づくヒト等価用量(BMDL_{05-HED})を複合不確実係数 300 で除し、総合 RfD を 0.004 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 PBPK モデルにより HED が導出されており、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 を適用した^{※1, 2}。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用</p> <p>【データ信頼性:10】 データベースの不確実性を考慮し 10 と設定。</p>
19	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2016	EPA	(ラット):3	3	1	<p><u>骨形成異常(HED)</u> Lau ら (2006) の報告に基づき、骨化の低下と思春期の促進に関する LOAEL 値 (1 mg/kg/day) から薬物動態学的ヒト等価用量 (PK-HED_{LOAEL}:0.0053 mg/kg/day (血中平均濃度 38 µg/mL:定常濃度の約 60%相当))を算出し、複合不確実係数 300 で除して RfD を 0.00002 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED は、動物とヒトのトキシコキネシスの違いを考慮したモデルを用い、血清濃度の平均値から導出した。種差に関するトキシコダイナミクスの違いを考慮し、3 が適用された。</p> <p>【個体差 AF:10】 用量反応に影響を与える内在的要因(トキシコキネティクス、遺伝、ライフステージ、健康状態など)と外的要因(ライフスタイル)に関する個体差を考慮し、10 を適用した。10 以外の係数を支持する情報は得られなかった。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 POD に LOAEL を使用することを考慮し、不確実係数 10 を適用した。</p>
20	ホウ素 (Boron)	2014	EPA	(ラット):10.4	3.16	3.3	<p><u>胎児重量(BMD)</u> ホウ素の EPA 基準用量(RfD)は、2 つの研究によるラットの発達影響に基づいて 0.2 mg/kg/day と設定した。この RfD は、ベンチマークドーズ(BMD)法とデータ由来の不確実係数 66 を用いて導出された。</p> <p>【種差 AF:10.4】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 3.3 と設定。 $AF_{AK} = (CIR \times fAH \times BWH) / (CIH \times fAR \times BWR) = (1.00 \times 0.92 \times 67.6) / (66.1 \times 0.95 \times 0.303) = 3.3$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。</p> <p>【個体差 AF:6.32】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>ヒトにおけるトキシコキネティクスを 2 と設定。 $AF_{HK} = GFR_{AVG} / (GFR_{AVG} - (3 \times SD_{GFR})) = 1.93 \approx 2$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。 複合不確実係数 = $(AF_{AK} \times AF_{AD} \times AF_{HK} \times AF_{HD}) = (3.3 \times 3.16 \times 2.0 \times 3.16) = 66$</p>
21	メソミル (Methomyl): Case Study	1998	EPA	(ラット): 3	1	3	<p><u>腎・脾臓毒性(デフォルト値を採用)</u> du Pont ら(1968)らの 2 年間のイヌ経口投与試験における毒性影響の NOAEL 値 (2.5 mg/kg/day) に基づき RfD を 0.008 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。</p> <p>(ケーススタディ) NMC の毒性は、ラットの経口ばく露後に阻害のピークで測定された脳 AChE 阻害作用により決定された。 【種差 AF: 3】 RPF (Relative Potency Factor) を推定するために、指数関数的な用量時間反応モデルを用いて、脳内コリンエステラーゼ阻害が 10% になると推定されるレベル (BMD または BMD₁₀) の BMD 推定値を算出した。これにより、同じ効果をもたらす用量を比較する比率を導出した。 RBC コリンエステラーゼの BMDL₁₀(ラット) を BMDL₁₀(ヒト) で除し、$0.204 \div 0.040 = 5.1 \approx 5$ となった。 DDEF アプローチによる N メチルカーバメート (NMC) のラット/ヒトの BMD の比は 2~5 であり、同グループの種差に関する不確実係数は 3 と設定された。生体内の標的組織における毒物濃度は、トキシコキネティクスに依存している。ラットとヒトのトキシコダイナミクス (酵素再生) は、違いがほとんどない。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を適用。</p>
22	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2016	FSANZ	(マウス): 3	3	1	<p><u>胎児毒性 (HED)</u> Lau ら (2006) の報告に基づき HED は 0.0049 mg/kg bw/day と算出され、複合不確実係数 30 で除して TDI を 160 ng/kg bw/day と設定した。 【種差 AF: 3】 トキシコダイナミクスの違いを考慮し、3 と設定した。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
23	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2016	FSANZ	(ラット):3	3	1	<p>仔体重(BMD,HED) Luebker ら(2005)の報告に基づき HED は 0.0006mg/kg bw/day と算出され、複合不確実係数 30 で除して TDI を 20 ng/kg bw/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 トキシコダイナミクスに関する不確実係数を考慮し 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p>
24	パーフルオロヘキサンスルホン酸 (Perfluorohexane Sulfonic Acid; PFHxS)	2012	Swedish EPA	(ラット):2.5	2.5	1	<p>血液学的影響 Butenhoff ら(2009)の報告の LOAEL(0.3 mg/kg/day)に基づき POD を 44 µg/mL serum とし、DNEL を 98 ng/mL serum と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 血清中濃度比を算出しているためトキシコキネティクスは考慮せず、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 2.5 を設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【LOEL-NOEL:3】 NOEL の代わりに LOEL を使用することを考慮し、係数 3 を適用した。</p> <p>【亜急性→慢性:6】 試験期間を考慮しデフォルト値 6 を採用した。</p>
25	エチルベンゼン (Ethylbenzene)	2014	Health Canada	(マウス):2.5	2.5	1	<p>下垂体過形成と肝細胞変化(BMD, PBPK, HED) マウス下垂体過形成や肝細胞変化に関する NOAEL 値(75 ppm)より、ヒト等価血中濃度に必要となる経口摂取量は 0.54 mg/kg bw/day と算出され、これを複合不確実係数 25 で除してエチルベンゼンの耐用一日摂取量を 0.022 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 PBPK モデルの適用によりトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスのデフォルト値 2.5 を採用した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p>
26	塩化ビニル (Vinyl chloride)	2013	Health Canada	(ラット):2.5	2.5	1	<p>肝細胞多型(PBPK) Till ら(1991)の研究に基づき、ラットの肝細胞変化に関する NOAEL 値 (0.13 mg/kg bw/day)より PBPK モデルを用いてヒトばく露量 (0.224 mg/kg bw/day)を算出し、複合不確実係数 25 で除して TDI を 0.009 mg/kg bw/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 PBPK モデルに動物とヒトのトキシコキネティクス(TK)の違いに関する考慮が含まれるため、TDI の導出時に TK は不要とした。一方、動物とヒトの組織感受性に関連するトキシコダイナミクス情報はないため、種間差 AF を 2.5 とした。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用した。
27	キシレン (Xylenes)	2014	Health Canada	(ラット): 2.5	2.5	1	運動機能(PBPK, BMD) ばく露 3ヶ月後と 6ヶ月後のロータロッド試験結果に基づき TDI を算出した。3ヶ月試験(ラット)における NOAEL 値 50 ppm のヒト等価血中濃度を得るために必要なヒトの経口摂取量は 1.0 mg/kg bw/day であり、これを複合不確実係数 75 で除しキシレンの耐用一日摂取量を 0.013 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF: 2.5】 PBPK モデルの適用によりトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスのデフォルト値 2.5 を採用した。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【亜慢性→慢性: 3】 3ヶ月試験結果を支持する 6カ月試験結果があるため、不確実係数を 3 と設定した。
28	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2018	Health Canada	(ラット): 2.5	2.5	1	肝細胞肥大(POD _{HEQ}) Perkin ら(2004)の毒性の BMDL ₁₀ (0.05 mg/kg bw/day)に基づきヒト等価 POD(POD _{HEQ} 0.000521 mg/kg bw/day)を算出し、複合不確実係数 25 で除して TDI を 0.000021 mg/kg bw/day と設定した。 【種差 AF: 2.5】 ラットとヒトのトキシコキネティクスの違いは POD _{HEQ} の計算時にすでに組み込まれており(TK は 96)、トキシコダイナミクスのデフォルト値のみを反映し種差 AF を 2.5 とした。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用した。(ただし一つの疫学研究で示されている個体差トキシコキネティクスの 10 倍の差が今後の研究でも再現される場合は、トキシコダイナミクスも定量的に評価できるよう不確実係数を増加させることもあるとしている。)
29	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2018	Health Canada	(ラット): 2.5	2.5	1	肝細胞肥大(POD _{HEQ}) Butenhoff ら(2012)の毒性の NOAEL 値(0.021 mg/kg bw/day)に基づきヒト等価 POD(POD _{HEQ} 0.0015 mg/kg bw/day)を算出し、複合不確実係数 25 で除して TDI を 0.00006 mg/kg bw /day と設定した。 【種差 AF: 2.5】 ラットとヒトのトキシコキネティクスの違いは POD _{HEQ} の計算時にすでに組み込まれており(TK は 14)、トキシコダイナミクスのデフォルト値のみを反映したため 2.5 とした。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用した。(ただし一つの疫学研究で示されている個体差トキシコキネティクスの 10 倍の差が今後の研究でも再現される場合は、トキシコダイナミクスも定量的に評価できるよう不確実係数を増加させることもあるとしている。)

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
30	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2020	Health Canada	(ラット): 2.5	2.5	1	<p><u>肝細胞肥大(BMD、POD_{HEQ})</u> Stump ら(2008)の毒性データに基づくベンチマークドーズモデリングにより、POD を 0.012 mg/kg bw/day と設定した。さらに、文献データに基づき、ヒトとラットの毒性動態の違いを考慮して AD_{AF}73 で調整した結果、ヒト等価開始点(POD_{HED})は 1.64×10^{-4} mg/kg bw/day となった。これを複合不確実係数 75 で除し、スクリーニング値を 20 ng/L と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 種差に関する不確実性係数のうちラットとヒトのトキシコキネシスの違いは PODHEQ の計算時にすでに組み込まれており(TK は 73)、トキシコダイナミクスのデフォルト値のみを反映したため 2.5 とした。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【データの信頼性:3】 データ不足を考慮し不確実係数 3 を適用した。</p>
31	安息香酸 (Benzoic acid, its salts)	2021	JECFA	5	2.5	2	<p><u>第一世代生殖毒性(AUC)</u> 新しい生殖毒性試験において最高用量でも毒性が認められなかったため、最高用量である 1,000 mg/kg bw/day を NOAEL とした。安息香酸である安息香酸、安息香酸塩(カルシウム、カリウム、ナトリウム)、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジルに適用するグループ ADI は 0~20 mg/kg bw と設定された。</p> <p>【種差 AF:5】 ヒトとラットの AUC 値の比較に基づき、トキシコキネティクスに関する不確実係数は 4 から 2 に変更し、トキシコダイナミクスはデフォルト値の 2.5 を採用した。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
32	ダイオキシン (Dioxin)	2002	JECFA	(ラット): 1	1	1	<p><u>生殖毒性(EHMI、PKモデル)</u> 動物実験の結果を 2 つの PK モデル(Linear model および Power model)を用いて一ヶ月あたりの摂取量(equivalent human monthly intake :EHMI)に換算し、不確実係数 3.2(あるいは 9.6)で除して計 4 つの暫定 PTMI を算出したのち、中間値である 70 pg/kg bw/month を PTMI に設定した。</p> <p>【種差 AF:1】 ヒト等価用量を算出しているため、トキシコキネティクスに関する考慮は不要。トキシコダイナミクスは下記参照。</p> <p>【個体差 AF:3.2】 トキシコキネティクスに関するデータが限られていることに留意し、デフォルト値である 3.2 が適切であると判断した。ヒトはラットよりも毒性に関する感度が低い可能性があるが、他の影響については結論がでておらず、最も感受性の高いヒト集団ではラットと同様に感受性が高い可能性が残る。そのため、個体差に関するトキシコダイナミクスの違いについて</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							は、いずれの可能性も考慮し、係数を適用する必要はないと決定した。 【LOEL-NOEL:3】 LOEL を使用する場合には係数 3 を適用した。
33	デオキシニバレノール (Deoxynivalenol)	2010	JECFA	(ブタ):5	2.5	2	嘔吐(Cmax, BMD) 豚の嘔吐に関する BMDL ₁₀ (0.21 mg/kg bw/day)を複合不確実係数 25 で除し、グループ ARFD を 8 µg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF:25】 DON による嘔吐は全身性の応答であり、その影響は濃度時間曲線下面積(AUC)よりも Cmax に依存しているため、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。この係数は JMPR が急性 Cmax 依存性の影響に対して設定している値である。
34	4-(トリフルオロメトキシ)アニリン (4-(Trifluoromethoxy)aniline)	2019	JMPR	(ラット)5	2.5	2	血液所見:ヘモグロビン値等(Cmax) トリフルムロンの評価のなかで、代謝物である 4-(トリフルオロメトキシ)アニリン[M07]による毒性影響の NOAEL 値(5 mg/kg bw)に基づき、4-(トリフルオロメトキシ)アニリンの ADI や ARFD を 0.02 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF:25】 チョコレート色の血液や高メトヘモグロビン値など認められた所見は Cmax に依存しているため、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。
35	カルバリル (Carbaryl)	2001	JMPR	(イヌ):5	2.5	2	アセチルコリンエステラーゼ阻害(Cmax) カルバリルの重篤な毒性はアセチルコリンエステラーゼ阻害による急性作用である。イヌの 5 週間試験における 125 ppm(3.8 mg/kg bw/day)の NOAEL 値に基づき、急性 RfD を 0.2 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF:25】 この毒性は可逆的であり、影響が血中ピーク濃度に依存することを考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。
36	カルボフラン (Carbofuran)	2008	JMPR	(ラット、イヌ):5	2.5	2	神経毒性(Cmax) 幼ラットの脳内アセチルコリンエステラーゼ活性阻害の NOAEL 値(0.03 mg/kg bw/day)に基づき、急性 RfD を 0.001 mg/kg bw と決定した。 【種差 AF および個体差 AF:25】 カルボフランなどのカルバメート化合物の毒性作用は、神経細胞のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することによって引き起こされ、Cmax 依存性である。カルボフランの毒性作用の NOAEL は、ばく露期間に関係なく同じである。これは、カルボフランが速やかに吸収・排泄されるトキシコキネティクスと、アセチルコリンエステラーゼが自然加水分解により速やかに再活性化するというトキシコダイナミクスの結果である。したがって、体内での蓄積による累積作用がもたらす毒性とは考えにくい。 神経アセチルコリンエステラーゼは、種間でよく保存されている。ヒトを含む多くの種の赤血球アセチルコリンエステラーゼは、カルボフラン等による阻害に対して同様の感受性を

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>示すことが in vitro, in vivo の研究で証明されており、ラット、イヌ及びヒトにおける NOAEL 値 は非常に類似している。種間トキシコダイナミクスのデフォルト値(AD_{UF}) 2.5 は、ヒトが実験動物よりも感受性が高いことを想定している。カルボフランについてはそうでないという十分な証拠があるため、AD_{AF} を多少修正することも可能ではある。</p> <p>個体差に関するトキシコダイナミクスのデフォルト値(HD_{UF})は 3.16 である。カルボフランのようなカルバメート化合物の場合、個体差はアセチルコリンエステラーゼの発現レベルおよび酵素の再活性化の速度に依存する。仔ラットでは、成体よりもカルボフランによるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に対して感受性が高い。したがって、このエンドポイントに基づきリスク評価では、集団内のばらつきに関する 1 つの要素はすでに考慮されており、残りの個体間差は酵素の再活性化によるものであるため、デフォルト値よりも小さいと想定される。</p> <p>上記考察に加え、カルバメートは体内で急速に吸収・排泄され、毒性が C_{max} に依存するというトキシコキネティクスを考慮し、不確実係数はデフォルトの 100 ではなく 25 とすることが適切と考えられた。</p> <p>$25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー一別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー一別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>
37	シハロトリン (Cyhalothrin/Lambda-cyhalothrin)	2007	JMPR	(イヌ):5	2.5	2	<p><u>神経毒性(C_{max})</u> ラムダシハロトリン/シハロトリンの重篤な作用は神経毒性(運動活性の低下)であり、ラットの急性毒性試験では閾値が 0.5 mg/kg bw と設定され、イヌの反復投与試験では(運動失調、振戦、時にけいれん)NOAEL 値が 0.5 mg/kg bw/day と設定された。これらの影響に基づき、複合不確実係数 25 を使用して、シハロトリンおよびラムダシハロトリンのグループ ADI を 0-0.02 mg/kg bw に設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 ラムダシハロトリンは比較的急速に吸収・排泄され、神経毒性作用は速やかに回復し C_{max} に依存する。AUC と比較して C_{max} の変動が小さく、毒性は全身作用であることを考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p> <p>$25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー一別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー一別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>
38	シフルトリン (Cyfluthrin and beta-Cyfluthrin)	2006	JMPR	5	2.5	2	<p><u>神経毒性(C_{max})</u> 急性神経毒性の NOAEL 値(1.0 mg/kg bw/day)に基づき、複合不確実係数 25 で除してシフルトリンとβシフルトリンのグループ ARfD を 0.04 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 (β)シフルトリンによる神経毒性は C_{max} に依存し可逆的であること考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p> <p>$25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー一別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー一別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
39	デルタメトリン (Deltamethrin)	2006	JMPR	(ラット):5	2.5	2	<p><u>急性神経毒性(デフォルト不確実係数)</u> ラットの神経毒性の NOAEL 値(5 mg/kg bw/day)に不確実係数のデフォルト値 100 を適用し、デルタメトリンの ARfD を 0.05 mg/kg bw と決定した。</p> <p>(再検討:コメント対応) EU からデルタメトリンの毒性評価に関する懸念が JMPR 事務局に寄せられ、2006 年の JMPR で検討された。 【種差 AF および個体差 AF:25】 デルタメトリンのラットへの経口ばく露による運動性低下は ED30 が 2.5 mg/kg bw であり、閾値は 1 mg/kg bw と導出されている。本毒性が Cmax に依存していること考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。ARfD は 0.04 mg/kg bw となり、2000 年に設定された ARfD と同値である。 $25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>
40	トリアジメノール、トリアジメホン (Triadimenol and Triadimefon)	2004	JMPR	(ラット):5	2.5	2	<p><u>神経毒性(Cmax)</u> トリアジメホンを経口投与したラットの急性神経毒性試験における多動性障害の NOAEL 値(2 mg/kg bw)に基づき、複合不確実係数 25 で除して ARfD を 0.08 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF:25】 毒性は Cmax に依存し可逆的であること考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p>
41	ヒドロキシアトラジン (Hydroxyatrazine)	2007	JMPR	(ラット):5	2.5	2	<p><u>腎毒性(Cmax)</u> アトラジンの評価において、ヒドロキシアトラジンの腎毒性における NOAEL 値(1.0 mg/kg bw)に基づき、ARfD を 0-0.04 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF:25】 炎症反応は物理化学的特性(水への溶解度が低いため結晶を生じる)に依存し、そのような作用の種差は AUC 依存的な効果より小さいことから、キネティクスに基づき係数 25 が適切と示唆された。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
42	ピラクロストロピン (Pyraclostrobin)	2018	JMPR	(イヌ): 2.5	2.5	1	<p><u>嘔吐・下痢(ADME)</u> イヌの 90 日及び 1 年間の飼育試験に基づく NOAEL 値 (5.8 mg/kg bw/day) に複合不確実係数 8 を適用し、ARfD を 0.7 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF:2.5】 毒性は消化管に対する直接かつ局所的な作用であり、吸収や代謝に依存しない局所濃度によるものであるためトキシコキネティクスは考慮せず、種間トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 2.5 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3.2】 毒性は消化管に対する直接かつ局所的な作用であり、吸収や代謝に非依存的な局所濃度によるものであるためトキシコキネティクスは考慮せず、個体差トキシコダイナミクスに関する不確実係数として 3.2 を設定した。</p>
43	トリメチルベンゼン (1,2,4-Trimethylbenzene; 1,3,5-Trimethylbenzene; 1,2,3-Trimethylbenzene)	2018	MDH	(ラット):3	3	1	<p><u>神経毒性(HED)</u> NOAEL 値 123mg/m³ 基づいて MDH が算出した連続吸入ばく露量(22.0 mg/m³)を POD に設定した。用量調整係数(DAF)は、US EPA(2016)の Chemical-Specific PBPK モデルによる 垂慢性経口 POD_{HED}(3.5mg/kg/day)と吸入 POD_{HEC}(18.15mg/m³)の比として 0.19mg/kg/day per mg/m³ となり、HED を 4.2 mg/kg/day(POD × DAF = 22.0 × 0.19)と算出した。HED を複合不確実係数 100 で除し、RfD は 0.042 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{*3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:3】 複数世代にわたる発達/生殖試験、および神経発達研究に関する情報がないため不確実係数 3 を設定。</p>
44	1, 1, 1-トリクロロエタン (1,1,1-Trichloroethane)	2018	MDH	(マウス):3	3	1	<p><u>体重低下(HED)</u> NTP の評価(2000)に基づく BMDL₁₀(2155 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づき DAF 0.14 を適用してヒト等価用量(HED)を 302 mg/kg/day(POD × DAF = 2155 × 0.14)と算出した。HED を不確実係数 300 で除し、RfD は 1.0 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:3】 吸入試験で重要なエンドポイントとなる神経学的評価が不十分であり、不確実性係数 3 を</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							設定した。 【亜慢性→慢性:3】 亜慢性実験から慢性期間への外挿のため係数 3 を設定した。
45	イミダクロプリド (Imidacloprid)	2020	MDH	(イヌ):3	3	1	震え(HED) Rufら(1990)の報告における毒性の NOAEL 値(8 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づき DAF 0.55 を適用してヒト等価用量(HED)を 4.4 mg/kg/day(POD × DAF = 8 × 0.55)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.15 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため ^{※3} 、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
46	エチニルエストラジオール (17-alpha Ethinylestradiol)	2016	MDH	(ラット):3	3	1	乳腺肥大(HED、BMD) NTP(2010)の BMDL ₁₀ (4.2 × 10 ⁻⁵ mg/kg/day)を POD とし、ヒト等価用量(HED)を 4.2 × 10 ⁻⁷ mg/kg/day(POD × DAF = 4.2 × 10 ⁻⁵ × 0.01)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 1.4 × 10 ⁻⁸ mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため ^{※3} 、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
47	エチルベンゼン (Ethylbenzene)	2020	MDH	(ラット):3	3	1	肝細胞肥大(HED) Mellertら(2007)の報告に基づき NOAEL 値(75 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づく DAF 0.24 を適用してヒト等価用量(HED)を 18 mg/kg/day(POD × DAF = 75 × 0.24)と算出した。HED を複合不確実係数 300 で除し、RfD は 0.06 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データの信頼性:10】 経口ばく露による発生毒性や生殖毒性に関する情報の不足や他の実験動物での毒性試験情報の不足により不確実係数を 10 と設定した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
48	塩化ビニル (Vinyl chloride)	2018	MDH	(ラット):3	3	1	<p><u>肝臓重量、肝肥大(HED、PBPK)</u> CMA(1998)の NOAEL 値(10 ppm)を POD とし、PBPK モデルによりヒト等価用量(HED)を 1.0 mg/kg/day と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.033 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
49	カドミウム (Cadmium)	2015	MDH	急性 (ラット):3 慢性 -	急性 3 慢性 -	急性 1 慢性 -	<p><u>発生毒性(HED)【急性毒性試験】</u> 胎児重量等の発生毒性に関する NOAEL 値(1 mg/kg/day)を POD とし、ヒト等価用量(HED)を 0.23 mg/kg/day (1.0 × 0.23)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.0077 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p><u>低分子タンパク尿(UCDL)【慢性毒性試験】</u> ATSDR(2012)の毒性評価の基づき、推定尿中カドミウムレベルの 95%信頼下限値(UCDL₁₀)の 0.00033 mg/kg/day を POD とし、複合不確実係数 3 で除して RfD は 0.00011 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒト臨床研究データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 糖尿病患者はカドミウムの腎毒性に対し感受性が高い懸念があるが、多くの疫学試験で対象から除外されていたため、感受性の高い部分集団を考慮し、不確実係数 3 を適用する。</p>
50	キシレン (Xylenes)	2020	MDH	(ラット):3	3	1	<p><u>視覚誘発電位変化(HED)</u> Dyerら(2000)の報告における毒性の NOAEL 値(125 mg/kg/day)を POD とし、体重スケールリングに基づき DAF 0.24 を適用してヒト等価用量(HED)を 30 mg/kg/day (125 × 0.24)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 1.0 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
51	キノリン (Quinoline)	2019	MDH	(ラット):3	3	1	<p>肝や腎細胞の毒性(HED) 松本ら(2018)の報告における毒性の LOAEL 値(8.8 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づきデフォルトの DAF を適用してヒト等価用量(HED)を 2.38 mg/kg/day(8.8 × 0.27)と算出した。HED を複合不確実係数 3000 で除し、RfD は 0.00079 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{*3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 NOAEL の代わりに LOAEL を使用することを考慮し、係数 10 を適用した。</p> <p>【データ信頼性:10】 生殖・発生・免疫毒性・神経毒性試験のデータが不足しているため不確実係数 10 を適用した。</p>
52	クロロホルム (Chloroform)	2018	MDH	(マウス):3	3	1	<p>液性免疫の抑制(HED) Munson ら(1982)の報告における毒性の LOAEL 値(50 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づき DAF 0.13 を適用してヒト等価用量(HED)を 6.5 mg/kg/day(50 × 0.13)と算出した。HED を複合不確実係数 300 で除し、RfD は 0.022 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{*3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 NOAEL-LOAEL 外挿の不確実係数 10 を適用した。</p>
53	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)	2018	MDH	(マウス):3	3	1	<p>胸腺重量(HEC) マウスにおける免疫毒性の LOAEL 値(0.35mg/kg/day)から算出したヒト等価濃度 HEC_{99,LOAEL}(0.19 mg/m³)を POD とし、複合不確実係数 100 で除して RfD を 0.0019 mg/m³(1.9 mg/m³)と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HEC の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{*3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							EPA(2011)の手法を適用して HEC を導出しているためトキシコキネティクスは考慮されており、トキシコダイナミクスのデフォルト値 3 を適用した。 【LOAEL-NOAEL:10】 NOAEL-LOAEL 外挿の不確実係数 10 を適用した。 (BMD モデリングは用量曲線が適切でなく不採用とされた)
54	トルエン (Toluene)	2020	MDH	(マウス):3	3	1	免疫抑制(HED) Hsieh ら(1989)の報告における毒性の NOAEL 値(22 mg/kg/day)を POD とし、体重スケーリングに基づき DAF デフォルト値 0.14 を適用してヒト等価用量(HED)を 3.08 mg/kg/day (22 mg/kg/day × 0.14) と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.10 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため ^{*3} 、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
55	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2020	MDH	(マウス):3	3	1	骨形成遅延や雄仔の包皮分離など(HED、クリアランス) Lau ら(2006)の報告に基づき EPA が算出した血清濃度(38 mg/L)を POD とし、クリアランス効率に基づき算出した DAF (分布容積(L/kg) × (Ln2/半減期, days) = 0.17 L/kg × (0.693/840 days) = 0.00014 L/kg/day)を適用してヒト等価用量(HED)を 0.0053 mg/kg/day (38 × 0.00014) と算出した。HED を複合不確実係数 300 で除し、RfD は 0.000018 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:3】 包皮分離に関するデータを除き LOAEL で観察された影響は軽度であり、LOAEL-NOAEL の外挿の不確実係数を 3 と設定した。 【データ信頼性:3】 対象となる第二世代試験が不足しているため不確実係数を 3 と設定した。
56	パーフルオロブタン sulfonic 酸 (Perfluorobutane sulfonic acid:PFBS)	2022	MDH	(マウス):3	3	1	総チロキシン(T4)レベル低下(HED) 国際毒性プログラム(2019)で導出された BMDL _{1SD} (6.97 mg/kg/day)を POD とし、化学物質特異的トキシコキネティクス調整に基づく DAF (半減期 _{ラット} /半減期 _{ヒト} = 1.3 hr/1050 hr = 0.0012)を適用してヒト等価用量(HED)を 0.0084 mg/kg/day と算出した。HED を複合不確実係数 100 で除し、RfD は 0.000084 mg/kg/day と設定した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:3】 免疫毒性や発達神経毒性などに関する懸念より不確実係数を 3 と設定した。</p>
57	ビスフェノール A (Bisphenol A)	2015	MDH	(マウス):3	3	1	<p>小葉中心性肝細胞肥大、腎重量増加(HED) Tyl ら(2008)の報告における毒性の NOAEL 値(5.0 mg/kg/day)を POD とし、ヒト等価用量(HED)を 0.65 mg/kg/day(5 × 0.13)と算出した。HED を複合不確実係数 100 で除し、RfD は 0.0065 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:3】 潜在的リスク(生後早期のばく露、神経行動、免疫系、代謝性疾患)に関する追加データが必要であり不確実係数を 3 と設定した。</p>
58	ピラクロストロビン (Pyraclostrobin)	2021	MDH	(マウス):3	3	1	<p>体重減少など(HED) US EPA(2001)の報告に基づく毒性の NOAEL 値(9.2 mg/kg/day)を POD とし、ヒト等価用量(HED)を 1.38 mg/kg/day(9.2 × 0.15)と算出した。HED を複合不確実係数 30 で除し、RfD は 0.046 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
59	ヘプタフルオロ酪酸 (Perfluorobutanoic acid/Perfluorobutyric acid : PFBA)	2018	MDH	(ラット):3	3	1	<p>コレステロール値の低下(HED) Butenoff ら(2007)により算出された BMDL_{1SD}(3.01 mg/kg/day)を POD とし、化学物質特異的トキシコキネティクス調整に基づく DAF ($t_{1/2\text{ヒト}}/t_{1/2\text{雌ラット}} = 72 \text{ hours} / 9.22 \text{ hours} = 8$)を適用してヒト等価用量(HED)を 0.38 mg/kg/day(POD/DAF = 3.01 / 8)と算出した。HED を複合不確実係数 100 で除し、RfD は 0.0038 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため^{※3}、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性: 3】 甲状腺への影響に関する NOAEL や BMDL10 が設定されていない事や多世代生殖試験が実施されていないが、拡張第一世代生殖試験は実施されていることを考慮し、不確実係数を 3 と設定した。</p>
60	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2019	MDHHS	(マウス):3	3	1	<p>神経毒性(HED、PK モデル) Onishchenko ら(2011)の報告に基づき、神経行動学的影響の LOAEL 値から推定した平均血清濃度(8.29 mg/L)を POD とし、複合不確実係数 300 を適用し、毒性値を平均血清濃度として 0.028 mg/L と設定した。</p> <p>【種差 AF: 3】 ATSDR の評価手法を導入しているため PK モデル適用時にトキシコキネティクスは考慮されており、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL: 3】 LOAEL から NOAEL の外挿に際し、不確実係数 3 を追加することとした。</p>
61	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2019	MDHHS	(ラット):3	3	1	<p>生殖・発達毒性(HED、PK モデル) Luebker ら(2005)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値から推定した平均血清濃度(7.43 mg/L)を POD とし、複合不確実係数 300 を適用し、毒性値を平均血清中濃度として 0.0248 mg/L と設定した。</p> <p>【種差 AF: 3】 ATSDR が算出した NOAEL と関連する平均血清濃度を採用しているため(HED 算出時には血中半減期などのトキシコキネティクスパラメータが考慮される)、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【修正係数: 10】 免疫毒性は発達毒性より高感度である可能性があり、不確実係数 10 を追加することとした。</p>
62	パーフルオロブタンズルホン酸 (Perfluorobutane sulfonic acid:PFBS)	2019	MDHHS	(ラット):3	3	1	<p>腎臓上皮異常(BMD、DAF) Lieder ら(2009)の報告に基づき、毒性に関する POD(EPA の評価による BMDL₁₀: 78.7 mg/kg/day)に、DAF(350: ヒトとラットでの半減期の比 665 hr /1.9 hr)を適用してヒト等価用量(HED)を 0.225 mg/kg/day と算出した。HED を複合不確実係数 1000 で除し、毒性値は 230 ng/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF: 3】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							MDH のトキシコキネティクス調整を適用して HED を算出しているため(HED 算出時には血中半減期などのトキシコキネティクスパラメータが考慮される)、トキシコダイナミクスによる不確実係数の 3 のみを適用した。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性: 3】 発達毒性に関するデータが不足していることを考慮し、係数 3 を設定した。 【亜慢性→慢性: 10】 亜慢性実験から慢性期間への外挿のため係数 10 を設定した。
63	パーフルオロヘキサンスルホン酸 (Perfluorohexane Sulfonic Acid; PFHxS)	2019	MDHHS	(ラット): 3	3	1	甲状腺への影響(PBPK、HED) Butenhoffら(2009)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値(1 mg/kg/day)から推定した平均血清濃度(73.22 mg/L)を POD とし、複合不確実係数 300 を適用し、毒性値を平均血清中濃度として 0.2441 mg/L と設定した。 【種差 AF: 3】 用量調整(ATSDR の評価手法を導入し、クリアランスモデルにより 1 mg/kg/day でばく露された雄ラットでの時間加重平均(TWI)血清濃度を推定)により、不確実係数 3 を適用した。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。 【データ信頼性: 10】 データが不足していることを考慮し、係数 10 を設定した。
64	1,3-ブタジエン (1,3-Butadiene)	2013	OEHHA	(マウス): 10	10	1	卵巣萎縮(PBPK、HEC) Doerrら(1993)の報告に基づき、毒性の BMDL(1.01 ppm)より平均ばく露量は 180 ppb(1.01 ppm × 6/24h × 5/7day)となり、ヒト等価濃度(HEC)を 302 ppb (180 ppb × 1.68 DAF)と算出した。HEC を複合不確実係数 300 で除し、cREL は 1.0 ppb (2.2 µg/m³)と設定した。 【種差 AF: 10】 用量評価に PBPK モデルを使用していることや、マウスは他の種に比べブタジエン代謝活性が高いという知見を考慮し、トキシコキネティクスに関する不確実係数は 1 とした。一方、マウスとヒトの間で予想されるトキシコダイナミクスの違いを反映するために、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は 10 とした。 【個体差 AF: 30】 Abdel らや Wickliffe らによって報告されているマイクロソームエポキシドヒドロラーゼ(mEH)遺伝子の多型によるばらつきの影響を考慮し、トキシコキネティクスを 10 と設定し、トキシコダイナミクスは 10 の 1/2 乗を適用した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
65	エチレングリコールモノブチルエーテル (Ethylene Glycol mono-n-Butyl Ether)	2018	OEHHA	急性 - 慢性 (ラット): 3.16	急性 - 慢性 3.16	急性 - 慢性 1	<p>眼、呼吸器への刺激【急性】 Carpenterら(1956)の報告における毒性の LOAEL 値(473 mg/m³ (98 ppm))に基づき、急性 RELsを 4700 µg/m³ (1000ppb)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF: 10】 認められる毒性は組織への直接作用であり全身への影響ではないため、トキシコキネティクスに関する不確実係数は不要とした。一方で、子供など感受性の高い集団における喘息の悪化の可能性や、重要な研究のサンプルサイズが小さい(n= 3~4)ため、種内不確実係数を大きくする必要を考慮し、トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 10 とした。 【LOAEL-NOAEL: 10】 NOEL の代わりに LOEL を使用することを考慮し、係数 10 を適用した。</p> <p>鼻腔嗅上皮の硝子質変性(BMD、HEC)【慢性】 NTP(2000)の報告に基づき BMC05(39.4mg/m³ (8.16 ppm))を POD とし、ヒト等価濃度(HEC)を 2.46 mg/m³と算出し、慢性 RELs を 82 µg/m³ (17ppb)と設定した。 【種差 AF: 3.16】 HEC (ヒト等価濃度)の用量調整を利用し、毒性学的エンドポイントが組織への直接作用であるため、トキシコダイナミクスの不確実係数のみを考慮し、10 の 1/2 乗とした。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
66	1,3-ブタジエン (1,3-Butadiene)	2015	TCEQ	急性 (マウス):3 慢性 (マウス):1	急性 3 慢性 3	急性 1 慢性 0.3	<p>生殖毒性:胎児重量減少(BMD、HEC)【急性】 Hackettら(1987)の報告により、毒性の BMCL_{1SD}(51.3ppm)を POD とし、ヒト等価濃度(HEC: 51.3ppm × RGDR1 = 51.3ppm)に基づき急性 ReV を 3,700 µg/m³ (1,700 ppb)と設定した。 【種差 AF: 3】 POD_{HEC}の算出時にトキシコキネティクスに関して考慮されているため AK_{AF}は 1 とし、トキシコダイナミクスに関する不確実係数として 3 を設定した。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>生殖毒性:卵巣萎縮(BMD、HEC)【慢性】 NTP の評価(1993)の報告により、毒性の BMCL_{0.5}(0.462 ppm)を POD とし、ヒト等価濃度(HEC)に基づき慢性 ReV を 33 µg/m³ (15 ppb)と設定した。 【種差 AF: 1】 経験的データに基づきトキシコキネティクスに関する不確実係数は 0.3 と設定され、トキシコダイナミクスに関する情報が少ないことからデフォルト値の 3 が採用された。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性: 3】 多世代生殖試験に関するデータが不足しているため、不確実係数 3 を設定した。</p>
67	アクリロニトリル (Acrylonitrile)	2015	TCEQ	(ラット):3	3	1	<p>粘膜刺激と頭痛(HEC,DAF)</p> <p>Quastら(1980)が報告している $BMCL_{10}(0.564\text{ppm})$ を POD とし、$POD_{HEC}(0.564\text{ppm} \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{day} \times RGDR1 = 0.1\text{ppm})$ を算出し、慢性 ReV を $7.1\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3.3 ppb) と設定した。</p> <p>【種差 AF: 3】 HEC はトキシコキネティクスについて考慮されているため AKAF を 1 とし、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
68	イソプレン (Isoprene)	2017	TCEQ	(マウス):3	3	1	<p>前肢および後肢の握力低下(HEC)</p> <p>NTP の評価(1994)に基づく NOAEL 値(70,000 ppb)を POD とし、$POD_{HEC}(70\text{ppm} \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{day} \times RGDR1 = 12,500\text{ppb})$ を算出し、慢性 ReV を $390\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ (140 ppb) と設定した。</p> <p>【種差 AF: 3】 POD_{HEC} の算出時にトキシコキネティクスが考慮されているため $AKAF$ は 1 となり、トキシコダイナミクスに関する不確実係数として 3 を設定した。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性: 3】 多世代生殖試験データの不足などデータベースの信頼性が中程度のため、不確実係数 3 を適用。</p>
69	エチルベンゼン (Ethylbenzene)	2015	TCEQ	(ラット):3	3	1	<p>腎障害(HEC)</p> <p>NTP の評価(1999)に基づく NOAEL 値(75 ppm)を POD とし、$POD_{HEC}(75\text{ppm} \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{day} \times RGDR1 = 13\text{ppm})$ を算出し、慢性 ReV を $1,900\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ (450 ppb) と設定した。</p> <p>【種差 AF: 3】 POD_{HEC} の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 を設定した。</p> <p>【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
70	ジクロロメタン (Dichloromethane/Methylene chloride)	2013	TCEQ	(ラット):3	3	1	<p>肝毒性(HEC)</p> <p>Nitschkeら(1988)の報告に基づく NOAEL 値(199 ppm)を POD とし、$POD_{HEC}(199\text{ppm} \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{day} \times RGDR1 = 35.5\text{ppm})$ を算出し、慢性 ReV を $1,300\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ (360 ppb) と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種 差 AF	ADAF(種 差 TD)	AKAF(種 差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>【種差 AF:3】 POD_{HEC} の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トコシコダイナミクスに関する不確実係数 3 を設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 塩化メチレンの代謝や肝毒性の感受性に寄与する遺伝多型(e.g., GSTT1, CYP2E1)を考慮し、デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:3】 慢性急性ばく露によるヒトでの肝毒性データ、神経発生や免疫関連のデータの不足を考慮し、不確実係数 3 を設定した。</p>
71	カドミウム (Cadmium)	2016	TCEQ	(ラ ッ ト):3	3	1	<p>肺障害(HEC、MPPD) NTP (1995)の評価に基づく LOAEL 値(0.088 mg Cd/m³ for 62 時間ばく露)を POD とし、POD_{HEC}(0.088 mg Cd/m³ × RDDR(regional deposited dose ratio) 1.87 = 165 μg Cd/m³)を算出して 24 時間急性 ReV を 0.55 μg Cd/m³ と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 MPPD モデルを用いた POD_{HEC} の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため、トコシコダイナミクスに関する不確実係数 3 を設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 感受性の高い集団を考慮し、デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL 値からの外挿を考慮し、不確実係数 10 を設定した。</p>
72	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2016	TCEQ	(マウ ス)81	1	81	<p>発達毒性(DDEF) Macon ら (2011)の報告による LOAEL 値(0.3 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を 1.2E⁻⁰⁵ mg/kg/day と設定した。 PFOA RfD = 0.3 mg/kg/day / (81×1×30×10×1) = 0.000012 mg/kg/day</p> <p>【種差 AF:81】 マウスとヒトにおける PFOA の半減期の差を考慮した DDEF により、トキシコキネティクスを 81 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:30】 乳腺発達における影響は妊娠後期のばく露により LOAEL よりも 30 倍低い用量で確認されたため、係数は少なくとも 10-30 が妥当と考えられ、30 を設定した。</p>
73	パーフルオロオクタンスルホン酸	2016	TCEQ	(ラ ッ ト) : 263	1	263	<p>神経毒性(半減期) ATSDR (2009)の報告に基づき LOAEL 値(0.6 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を 2.3E⁻⁰⁵ mg/kg/day と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	種 差 AF	ADAF(種 差 TD)	AKAF(種 差 TK)	CSAF 設定の概要
	(Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)						PFOS RfD = 0.6 mg/kg/day / (263 × 1 × 10 × 10 × 1) = 0.000023 mg/kg/day 【種差 AF:263】 ヒトとマウスにおける PFOS の半減期はそれぞれ 1971 日と 7.5 日と算出され、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 263 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL 値からの外挿において、不確実係数は 10 を設定した。
74	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2016	TCEQ	(ラ ッ ト):81	1	81	<u>免疫毒性:脾細胞(半減期)</u> Feng ら (2010)の報告に基づき NOAEL 値(1 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を 1.2E ⁻⁰⁵ mg/kg/day と設定した。 PFNA RfD = 1 mg/kg/day / (81 × 1 × 10 × 10 × 10) = 0.000012 mg/kg/day 【種差 AF:81】 マウスとヒトにおける PFNS の半減期の比である 81 をトキシコキネティクスに関する不確実係数として設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【データ信頼性:10】 データの不足を考慮し、不確実係数は 10 と設定した。 【亜慢性→慢性:10】 亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に際し、不確実係数を 10 と設定した。
75	パーフルオロブタンスルホン 酸塩 (Perfluorobutane sulfonate : PFBS),	2016	TCEQ	(ラ ッ ト) : 142	1	142	<u>ヘモグロビンやヘマトクリットの減少(HED)</u> Leider ら (2009)や York ら(2003)の報告に基づき NOAEL 値(60 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を 1.4E ⁻⁰³ mg/kg/day と設定した。 PFBS の RfD = 60 mg/kg/day / (142 × 1 × 10 × 3 × 10) = 0.0014 mg/kg/day 【種差 AF:142】 MDH が [§] HED(0.42mg/kg-day)と算出していることから、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 142 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【データ信頼性:10】 一つの試験データのみしか存在せず、データの不足を考慮し、不確実係数は 10 と設定し

No.	評価物質	発行年	評価機関	種差 AF	ADAF(種差 TD)	AKAF(種差 TK)	CSAF 設定の概要
							た。 【亜慢性→慢性:3】 亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に際し、不確実係数を 3 と設定した。
76	ヘptaフルオロ酪酸 (Perfluorobutanoic acid/Perfluorobutyric acid : PFBA)	2016	TCEQ	(ラット):8	1	8	肝重量(半減期) ATSDR (2009)の評価に基づき NOAEL 値(6.9 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数を適用して RfD を $2.9E^{-03}$ mg/kg/day と設定した。 PFBA RfD = $6.9 \text{ mg/kg/day} / (8 \times 1 \times 10 \times 3 \times 10) = 0.0029 \text{ mg/kg/day}$ 【種差 AF:8】 PFBA の半減期(ヒトは 3 日、ラットは 9.22 時間)の比に基づいて MDH が HED(0.86mg/kg/day)と算出していることからトキシコキネティクに関する不確実係数を 8 と設定した。また、RfD の導出において親化合物の AUC が毒性と関連する場合、トキシコダイナミクスに関する不確実係数はガイドラインに基づき不要とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。 【データ信頼性:10】 慢性毒性試験や多世代生殖毒性試験データの不足を考慮し、不確実係数は 10 と設定した。 【亜慢性→慢性:3】 亜慢性毒性試験の慢性試験への外挿に関して不確実係数を 3 と設定した。

表 5-2-4 個体差 TD が CSAF に置き換えられた評価事例

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
1	ヨウ素 (Iodine)	2004	ATSDR	1	1	1	<p>不顕性甲状腺機能低下</p> <p>Boyages ら(1989)の報告に基づき、不確実係数が 1 と設定されたため、ヒトで認められた毒性の NOAEL 値(0.01 mg/kg/day)を慢性経口 MRL に設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:1】 小児を対象として設定した NOAEL 値は、Chow ら(1991)や Szabolcs ら(1997)の高齢者を対象にした研究結果にも適用できるため、ヒトでの感受性のばらつきに関する不確実係数は不要とした。</p>
2	硝酸塩 (Nitrate)	2017	ATSDR	1	1	1	<p>乳児メヘモグロビン血症</p> <p>Walton ら(1951)の報告に基づき、ヒトで認められたメヘモグロビン血症に対する NOAEL 値(4.33 mg/kg/day)を複合不確実係数 1 で除し、経口 MRL を 4 mg/kg/day と設定した。なお、健常者が比較的大量の硝酸塩を摂取した場合、血中メヘモグロビン濃度は急速に上昇し、数時間で正常値に戻るため、急性・亜慢性・慢性の MRL は同一とした。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:1】 特に感受性の高い集団(メヘモグロビン血症のリスクが高くなっている 3 ヶ月未満の乳児)を対象とした NOAEL であるため、不確実係数を 1 とした。</p>
3	亜硝酸塩 (Nitrite)	2017	ATSDR	1	1	1	<p>乳児メヘモグロビン血症</p> <p>Walton ら(1951)の報告に基づき、ヒトで認められたメヘモグロビン血症に対する NOAEL 値(0.2 mg/kg/day = 4 × 0.05: Spiegelhalder(1976)の報告では摂取した亜硝酸塩の 5%が唾液中で亜硝酸塩に還元され、そのほとんどが小腸から吸収される)を複合不確実係数 1 で除し、経口 MRL を 0.1 mg/kg/day と設定した。また、硝酸塩と同様の理由で急性・亜慢性・慢性の MRL を同一とした。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:1】 特に感受性の高い集団(メヘモグロビン血症のリスクが高くなっている 3 ヶ月未満の乳児)を対象とした NOAEL であるため、不確実係数を 1 とした。</p> <p>【修正係数:2】 乳児が硝酸塩を摂取した場合の効果的なメヘモグロビン値は成人の最大 2 倍であると仮定しているが、乳児の硝酸塩から亜硝酸塩への変換に関する定量的データが不足しているため 2 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
4	メチル水銀 (Methylmercury)	2012	EFSA	6.4	1	6.4	<p><u>発達毒性(PKモデル、BMDL)</u> セイシェル諸島における栄養コホートによる NOEL(母体毛髪中 11 mg/kg)、フェロー諸島におけるコホート研究での BMDL05(母体毛髪中 12 mg/kg)の平均値を使用し、母体毛髪と母体血液の比率を 250 として悪影響がないとされる母体毛髪中水銀濃度から、母体血液中水銀濃度を 46 µg/L と推定した。 1 コンパートメント毒物動態モデルを用いて、母体血中水銀濃度 46 µg/L は 1 日の食事性水銀摂取量 1.2 µg/kg bw に換算され、複合不確実係数 6.4 を適用し、メチル水銀の週耐用摂取量(TWI)を 1.3 µg/kg bw と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要 【個体差 AF:6.4】 毛髪/血中比の個体差を考慮してトキシコキネティクスを 2 と設定。さらに、トキシコダイナミクスのデフォルト値 3.2 を適用し、合計 6.4 の不確実係数とした。</p>
5	リン酸塩 (phosphates)	2019	EFSA	2	1	2	<p>尿細管におけるリン酸カルシウムの沈着 Hodge ら(1960)の報告に基づき、NOAEL 値(167 mg /kg bw/day)に複合不確実係数 4 を適用し、ADI を 40mg/kg bw/day(≒42mg/kg bw/day)と設定した。 【種差 AF:2】 尿細管でのリン酸カルシウムの沈殿は原尿量の差に起因しており、糸球体濾過量の中央値のラットとヒトの比は 2 に等しい。ラットとヒトの比率が 2 であることは、膀胱から排泄される尿の量にも起因する。本影響に関するトキシコダイナミクスはリン酸カルシウムの物性に依存するため 1 と設定した。 リン酸塩の特異的調整係数 TK の種間差 2 を考慮すると、リン酸塩の特異的調整係数は種間差 2 (2(TK)×1(TD)) となる。 【個体差 AF:2】 TD は種差の場合と同じく物性に依存するため 1 となる。クレアチニンのクリアランスは腎濾過の生理作用を反映し、クレアチニンのクリアランスの平均値と範囲の下限値との比をとると 1.5 となる(より保守的な 2 を採用)。 種差と個体差を考慮したリン酸塩の複合不確実係数は、$2 \times 2 = 4$ となる。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
6	カドミウム (Cadmium)	2011	JECFA	1	1	1	<p>腎臓毒性(TKモデル、MC)</p> <p>尿中カドミウム濃度が 5.24 ug/g クレアチニン(90%信頼区間 4.94-5.57)より少なければ、被験者(≥50歳)での b2MG 排泄量の増加が認められないため、ブレイクポイントとした。単一コンパートメント TK モデルを用い、このブレイクポイントに相当する食事性カドミウムばく露の下限 5 パーセントイル値を 0.8 ug/kg bw/day 及び 25 ug/kg bw/month と推定した。カドミウムは半減期が長いこと、評価値は PTMI とした 25 ug/kg bw が採用された。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF】 推定尿中カドミウム排泄量は信頼区間を伴う比率の集団分布であるためトキシコキネティクスは考慮されており、個体差に関する感受性は上下方向に最大の変動幅が適用されたため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は不要とした。</p>
7	ダイオキシン (Dioxin)	2002	JECFA	3.2	1	3.2	<p>生殖毒性(EHMI、PKモデル)</p> <p>動物実験の結果を 2 つの PK モデル(Linear model および Power model)を用いて一ヶ月あたりの摂取量(equivalent human monthly intake :EHMI)に換算し、不確実係数 3.2(あるいは 9.6)で除して計 4 つの暫定 PTMI を算出したのち、中間値である 70 pg/kg bw/month を PTMI に設定した。</p> <p>【種差 AF:1】 ヒト等価用量を算出しているため、トキシコキネティクスに関する考慮は不要。トキシコダイナミクスは下記参照。</p> <p>【個体差 AF:3.2】 トキシコキネティクスに関するデータが限られていることに留意し、デフォルト値である 3.2 が適切であると判断した。ヒトはラットよりも毒性に関する感度が低い可能性があるが、他の影響については結論がでておらず、最も感受性の高いヒト集団ではラットと同様に感受性が高い可能性が残る。そのため、個体差に関するトキシコダイナミクスの違いについては、いずれの可能性も考慮し、係数を適用する必要はないと決定した。</p> <p>【LOEL-NOEL:3】 LOEL を使用する場合には係数 3 を適用した。</p>
8	メチル水銀 (Methylmercury)	2004	JECFA	6.4	1	3.2 × 2	<p>生殖毒性(BMDL、PKモデル、DDF)</p> <p>子供への毒性影響がないと予想されるばく露量として、メチル水銀の摂取量は 1 日当たり 1.5ug/kg bw と推定され、不確実性係数 6.4(2×3.2) を適用し、PTWI を 1.6 μg/kg bw と設定した。この PTWI は、最も感受性の高いサブグループ(発育中の胎児)を保護するのに十分であると考えられる。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:6.4】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
							血中メチル水銀濃度と摂取量の関係性に関するばらつきを考慮してトキシコキネティクスに関する不確実係数はデフォルト値の 3.2 を採用し、メチル水銀の毛髪/血中濃度比のばらつき(1.5~2.3)を考慮し、追加係数 2 を設定した。
9	エチレングリコールモノブチルエーテル (Ethylene Glycol mono-n-Butyl Ether)	2018	OEHHA	急性 10 慢性 10	急性 10 慢性 3.16	急性 1 慢性 3.16	<p>眼、呼吸器への刺激【急性】 Carpenterら(1956)の報告における毒性の LOAEL 値(473 mg/m³ (98 ppm))に基づき、急性 RELs を 4700 µg/m³ (1000ppb)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF:10】 認められる毒性は組織への直接作用であり全身への影響ではないため、トキシコキネティクスに関する不確実係数は不要とした。一方で、子供など感受性の高い集団における喘息の悪化の可能性や、重要な研究のサンプルサイズが小さい(n= 3~4)ため、種内不確実性係数を大きくする必要を考慮し、トキシコダイナミックに関する不確実係数を 10 とした。 【LOAEL-NOAEL:10】 NOEL の代わりに LOEL を使用することを考慮し、係数 10 を適用した。</p> <p>鼻腔上皮の硝子質変性(BMD、HEC)【慢性】 NTP(2000)の報告に基づき BMC05(39.4mg/m³ (8.16 ppm))を POD とし、ヒト等価濃度(HEC)を 2.46 mg/m³ と算出し、慢性 RELs を 82 µg/m³ (17ppb)と設定した。 【種差 AF:3.16】 HEC (ヒト等価濃度)の用量調整を利用し、毒性学的エンドポイントが組織への直接作用であるため、トキシコダイナミクスの不確実係数のみを考慮し、10 の 1/2 乗とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
10	カドミウム (Cadmium)	2006	OEHHA	5	1	5	<p>腎毒性 疫学研究により得られた尿中カドミウム値 1 µg/g creatinine を基準とし、NOAEL 値としてカドミウムの一日当たりの摂取量が 19µg と推定され、カドミウムのばく露経路として飲料水の寄与率を 20%とし、PHGs(Public Health Goals)を 0.04 µg/L と設定した。 【種差 AF】 ヒトでの 50 年間のばく露に関する疫学調査データを採用しており不要。 【個体差 AF:5】 カドミウムに対して感受性が高い女性のトキシコキネティクスに関するデータが不足しているため、高感受性の集団を保護するために不確実係数 5 を適用した。 【影響の重大性:10】 経口ばく露による発がんリスクを考慮し、10 倍の不確実性係数を追加した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
11	トルエン (toluene)	2020	OEHHA	急性 30 慢性 39	急性 10 慢性 10	急性 3 慢性 3.9	<p>反応速度の低下や頭痛、めまいなど【急性】 Andersen ら(1983)の疫学研究に基づき、NOAEL 値(150 mg/m³ (40 ppm))より RELs を 5 mg/m³(1.3 ppm)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF:30】 神経毒性に対して子供は感受性が高いことを考慮し、トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 10 とした。また、代謝される前の感覚性刺激作用であることを考慮して、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>色弱【慢性】 Zavalic ら(1998)の疫学研究に基づき(毒性の推定 LOAEL 値:587 mg/m³ (156 ppm)、推定 NOAEL 値:132 mg/m³ (35 ppm)、BMCL₀₅(45.1 mg/m³ (12 ppm))を POD として平均ばく露量 16.2 mg/m³ (4.3 ppm) (12 ppm × 10 /20 m³ × 5/7 days が推定され、RELs を 0.42 mg/m³(0.11 ppm)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF:39】 Nong ら(2006)の報告に基づき、成人での CYP2E1 発現量が新生児より高いことを考慮し、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 3.9(成人 AUC の 50 パーセンタイル値に対する新生児 AUC の 95 パーセンタイル値の比)とし、感受性の高い集団に対して保護的となるようにトキシコダイナミクスに関する不確実係数を 10 と設定した。</p>
12	スチレン (styrene)	2013	TCEQ	1	1	1	<p>神経心理学的検査(BMD、HEC) Mutti ら (1992)の報告に基づき Rabovsky(2001)が導出した BMCL₀₅(0.3 ppm)を POD とし、PODHEC(0.3 ppm × 10/20m³ × 5/7day =0.107 ppm)を算出して慢性 ReV を 470 µg Cd/m³(110 ppb)と設定した。 【種差 AF】 ヒト疫学研究データを採用しているため不要。 【個体差 AF:1】 選択された PODHEC(0.107 ppm)は最小 BMD(0.3 ppm)に基づき算出されているため、非常に保守的とされ不確実係数は 1 と設定した。</p>

表 5-2-5 個体差 TK が CSAF に置き換えられた評価事例

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
1	トルエン (Toluene)	2017	ANSES	5	3.16	1.7	<p><u>神経への影響(PBPK)</u> Zavalic ら(1998)の報告に基づき、労働者で認められた NOAEC 値(123 mg/m³; 32 ppm)から PBPK モデルにより調整濃度 96 mg/m³(25 ppm)を算出し、複合不確実係数 15 を適用して TRV(toxicity reference values)を 19 mg/m³(5 ppm)と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:5】 トキシコキネティクスは、内部用量の 95 パーセンタイル値と 50 パーセンタイル値の比率により、全集団に対する不確実係数として 1.7 が算出された。(Mörk ら、2014) トキシコダイナミクスは、デフォルト値の 3.16 を適用し、個体差 AF は、$HD_{AF} \times HK_{AF} = 3.16 \times 1.7 = 5.3 \div 5$ となった。</p>
2	銅 (Copper)	(評価案) 2022	ATSDR	3	3	1	<p>(評価案) <u>消化器への影響(HEC、BMD)</u> Pizarro ら(1999)の報告に基づき、腹痛に関する BMDL₁₀(0.05 mg/kg/day)を複合不確実係数 3 で除し、急性経口 MRL(仮)を 0.02 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:3】 直接的な接触作用には個体差に関する不確実係数は不要とし、不確実係数を 3 と設定した。</p>
3	グルタルアルデヒド (Glutaraldehyde)	2017	ATSDR	3	3	1	<p><u>鼻炎症(HEC、BMC)</u> Gross ら(1994)の報告や NTP(1990)の評価に基づき、雌マウスで認められた毒性の BMCL₁₀(0.0034 ppm)からヒト等価濃度(BMCL_{10HEC}:0.00008 ppm = 0.0034 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.134)を算出し、複合不確実係数 3 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.00003 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF:1】 用量調整を行っているためトキシコキネティクスを考慮しており、また、重篤な毒性はグルタルアルデヒドが細胞膜タンパク質と反応し架橋する性質(Peters and Richards 1977)の結果であり、実験動物とヒトに共通の作用機序であることを理由とし不確実係数は 1 とした。</p> <p>【個体差 AF:3】 グルタルアルデヒドがばく露部位で細胞膜蛋白と反応し架橋する性質は、個体差によって大きく変化しないと思われる。また、重篤な毒性は、グルタルアルデヒドの吸収、分布、代謝及び排泄の動態に依存しない。したがって、トキシコキネティクスに関する不確実係数 1 と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
4	ヨウ素 (Iodine)	2004	ATSDR	1	1	1	<p>不顕性甲状腺機能低下</p> <p>Boyages ら(1989)の報告に基づき、不確実係数が 1 と設定されたため、ヒトで認められた毒性の NOAEL 値(0.01 mg/kg/day)を慢性経口 MRL に設定した。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:1】 小児を対象として設定した NOAEL 値は、Chow ら(1991)や Szabolcs ら(1997)の高齢者を対象にした研究結果にも適用できるため、ヒトでの感受性のばらつきに関する不確実係数は不要とした。</p>
5	硝酸塩 (Nitrate)	2017	ATSDR	1	1	1	<p>乳児メトヘモグロビン血症</p> <p>Walton ら(1951)の報告に基づき、ヒトで認められたメトヘモグロビン血症に対する NOAEL 値(4.33 mg/kg/day)を複合不確実係数 1 で除し、経口 MRL を 4 mg/kg/day と設定した。なお、健常者が比較的大量の硝酸塩を摂取した場合、血中メトヘモグロビン濃度は急速に上昇し、数時間で正常値に戻るため、急性・亜慢性・慢性の MRL は同一とした。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:1】 特に感受性の高い集団(メトヘモグロビン血症のリスクが高くなっている 3 ヶ月未満の乳児)を対象とした NOAEL であるため、不確実係数を 1 とした。</p>
6	亜硝酸塩 (Nitrite)	2017	ATSDR	1	1	1	<p>乳児メトヘモグロビン血症</p> <p>Walton ら(1951)の報告に基づき、ヒトで認められたメトヘモグロビン血症に対する NOAEL 値(0.2 mg/kg/day = 4 × 0.05: Spiegelhalder(1976)の報告では摂取した亜硝酸塩の 5%が唾液中で亜硝酸塩に還元され、そのほとんどが小腸から吸収される)を複合不確実係数 1 で除し、経口 MRL を 0.1 mg/kg/day と設定した。また、硝酸塩と同様の理由で急性・亜慢性・慢性の MRL を同一とした。</p> <p>【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:1】 特に感受性の高い集団(メトヘモグロビン血症のリスクが高くなっている 3 ヶ月未満の乳児)を対象とした NOAEL であるため、不確実係数を 1 とした。</p> <p>【修正係数:2】 乳児が硝酸塩を摂取した場合の効果的なメトヘモグロビン値は成人の最大 2 倍であると仮定しているが、乳児の硝酸塩から亜硝酸塩への変換に関する定量的データが不足しているため 2 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
7	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)	2019	ATSDR	3.16	3.16	1	<p><u>発達毒性(HED、BMD、PBPK)</u> Johnson ら (2003)の報告に基づき、ラットで認められた胎児心奇形の BMDL₀₁ (0.0207 mg/kg/day) から PBPK モデルを用いてヒト等価用量 (HED₉₉:0.0051 mg/kg/day)を算出し、複合不確実係数 10 で除して慢性経口 MRL を 0.0005 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3.16】 PBPK モデルを用いたため、3.16 と設定。</p> <p>【個体差 AF:3.16】 PBPK モデルはトキシコキネティクスの変動を特徴づけているため、3.16 と設定。</p>
8	ホウ素 (Boron)	2010	ATSDR	経口 6.32 吸入 3	経口 3.16 吸入 3	経口 2 吸入 1	<p><u>胎児重量【経口】</u> ホウ素の慢性経口ばく露に対する参照用量(RfD)を導出するにあたり、米国 EPA は、Allen ら (1996)が報告した BMDL₀₅ の 10.3 mg ホウ素/kg/day に CSAF を適用した。中等量経口ばく露による重篤な毒性(胎児重量の減少)および POD(10.3 mg/kg/day の BMDL₀₅)は、EPA(2004)による慢性経口ばく露の報告と同じであったため、米国 EPA が慢性 RfD を導くために用いた化学物質固有の不確実性係数は、中等量 MRL においても適切であると考えられる。 BMDL₀₅ の 10.3 mg ホウ素/kg に適用される複合不確実係数は、以下のように導出される。</p> <p>【種差 AF:10.4】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 3.3 と設定。 $AF_{AK} = (CIR \times f_{AH} \times BWH) / (CIH \times f_{AR} \times BWR) = (1.00 \times 0.92 \times 67.6) / (66.1 \times 0.95 \times 0.303) = 3.3$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。 【個体差 AF:6.32】 ヒトにおけるトキシコキネティクスを 2 と設定。 $AF_{HK} = GFR_{AVG} / (GFR_{AVG} - (3 \times SD_{GFR})) = 1.93 \div 2$ トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。 複合不確実係数 = $(AF_{AK} \times AF_{AD} \times AF_{HK} \times AF_{HD}) = (3.3 \times 3.16 \times 2.0 \times 3.16) = 66$</p> <p><u>鼻水【吸入】</u> 1 つの職業ばく露と 2 つの疫学研究に関する情報を引用した。0.8 mg/m³ の NOAEL は、鼻汁量の有意な増加に関する最小限の LOAEL 1.5 mg/m³ と関連している。</p> <p>【種間 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 ホウ酸塩やホウ酸の吸入により呼吸器系組織に毒性を示す知見に基づいて、個体差に関する不確実係数 3 を適用した。門脈吸入毒性物質の場合、トキシコキネティクス(呼吸器への毒</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
							性物質の沈着)の個人差はないため、ヒトのトキシコダイナミクスに関する不確実性係数 $10^{0.5}$ (または 3)に基づいている。
9	ホウ素 (Boron)	2004	EFSA	6	3.2	1.8	<p><u>体重低下(クリアランス)</u> NOAEL の 9.6 mg/kg bw/day を複合不確実係数 60 で除し、1 日当たりの上限摂取許容量は 0.16 mg/kg bw/day となり、成人 一人あたりの一日摂取許容量 10 mg に等しい。 【種差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。ホウ素に関するヒトのデータベースは UL を設定するのに十分ではなく、動物で観察されたものと同等の発育・生殖影響に関するヒトのデータは存在しない。そのため、UL は動物実験で検出された最も感度の高いエンドポイント、すなわち妊娠中の母親のばく露に伴うラットの胎児体重減少の NOAEL に基づいている。 【個体差 AF:6】 妊婦の糸球体濾過量(GFR)は 144 ± 32 mL/min である。妊娠中の GFR のヒトでの変動は、平均 GFR を(平均 GFR から標準偏差の 2 倍を引いた値)($144/80$)で割った比率、すなわち 1.8 で算出した。そして、ホウ素のクリアランスに関わる重要な生理的過程である GFR の変動性に基づき、ヒトの変動性に関するトキシコキネティックの不確実性係数をデフォルト値の 3.2 から 1.8 へ置き換えた。ホウ素の毒物動態における種差やヒトの変動に関するデータはなく、デフォルト値を採用した。</p>
10	メチル水銀 (Methylmercury)	2012	EFSA	6.4	1	6.4	<p><u>発達毒性(PK モデル、BMDL)</u> セイシェル諸島における栄養コホートによる NOEL(母体毛髪中 11 mg/kg)、フェロー諸島におけるコホート研究での BMDL05(母体毛髪中 12 mg/kg)の平均値を使用し、母体毛髪と母体血液の比率を 250 として悪影響がないとされる母体毛髪中水銀濃度から、母体血液中水銀濃度を $46 \mu\text{g/L}$ と推定した。 1 コンパートメント毒物動態モデルを用いて、母体血中水銀濃度 $46 \mu\text{g/L}$ は 1 日の食事性水銀摂取量 $1.2 \mu\text{g/kg bw}$ に換算され、複合不確実係数 6.4 を適用し、メチル水銀の週耐用摂取量(TWI)を $1.3 \mu\text{g/kg bw}$ と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要 【個体差 AF:6.4】 毛髪/血中比の個体差を考慮してトキシコキネティクスを 2 と設定。さらに、トキシコダイナミクスのデフォルト値 3.2 を適用し、合計 6.4 の不確実係数とした。</p>
11	リン酸塩 (Phosphates)	2019	EFSA	2	1	2	<p><u>尿細管におけるリン酸カルシウムの沈着</u> Hodge ら(1960)の報告に基づき、NOAEL 値(167 mg/kg bw/day)に複合不確実係数 4 を適用し、ADI を 40 mg/kg bw/day ($\approx 42 \text{ mg/kg bw/day}$)と設定した。 【種差 AF:2】 尿細管でのリン酸カルシウムの沈殿は原尿量の差に起因しており、糸球体濾過量の中央値</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>のラットとヒトの比は 2 に等しい。ラットとヒトの比率が 2 であることは、膀胱から排泄される尿の量にも起因する。本影響に関するトキシコダイナミクスはリン酸カルシウムの物性に依存するため 1 と設定した。</p> <p>リン酸塩の特異的調整係数 TK の種間差 2 を考慮すると、リン酸塩の特異的調整係数は種間差 2 ($2(TK) \times 1(TD)$) となる。</p> <p>【個体差 AF:2】</p> <p>TD は種差の場合と同じく物性に依存するため 1 となる。クレアチニンのクリアランスは腎濾過の生理作用を反映し、クレアチニンのクリアランスの平均値と範囲の下限値との比をとると 1.5 となる(より保守的な 2 を採用)。</p> <p>種差と個体差を考慮したリン酸塩の複合不確実係数は、$2 \times 2 = 4$ となる。</p>
12	ジクロロメタン (Dichloromethane)	2011	EPA	3	3	1	<p>肝機能障害(PBPK、BMD、HED)</p> <p>雄ラットのデータから RfD 候補を導き出すために、雄ラット由来の $BMDL_{10}$ に関連する HED の分布の第一パーセンタイル値を複合不確実係数 30 で除した結果、推奨 RfD を 0.006 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】</p> <p>PBPK モデルを使用すると、ラットの肝病変データを外挿する際のトキシコキネティクスに関する不確実性は減少するが、トキシコダイナミクスの違いによりヒトがラットよりも感受性が高い可能性は考慮されない。したがって TD に関する不確実性について $3(10^{0.5})$ を適用した。</p> <p>【個体差 AF:3】</p> <p>本評価で使用した確率的ヒト PBPK モデルは、感受性の高いヒト集団のデータに基づき推定するため個体差に関するトキシコキネティクスに関する情報は組み込まれている。一方、トキシコダイナミクスに関して感受性が高い可能性は考慮されていない。したがって、感受性の高いヒトで起こりうる TD を考慮し、$3(10^{0.5})$ が適用された。</p> <p>【データベースの不備:3】</p> <p>経口ばく露のデータには、ラットとマウスを用いた慢性飲料水試験とラットとマウスの亜慢性試験がある。これらの研究は、ジクロロメタンの肝影響に関する用量反応データを提供し、また生殖毒性や発生毒性、免疫毒性研究も含まれる。しかし、二世代生殖試験の欠如、吸入二世代生殖試験における限界、神経発達毒性の可能性に関する利用可能なデータの妥当性に関する懸念があるため、3 が適用された。</p>
13	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)	2014	EPA	3	3	1	<p>胸腺重量(PBPK)</p> <p>Keil ら(2009)の研究に基づき、飲水により 30 週間ばく露された雌の B6C3F1 マウスにおける胸腺重量の減少の LOAEL 値 (0.35 mg/kg/day) から PBPK モデルによりヒト等価用量 ($HED_{99,LOAEL}$: 0.048 mg/kg/day) を算出し、複合不確実係数 100 で除して候補 RfD を 0.00048 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>内部用量をマウスからヒトへ外挿するために PBPK モデルを使用すると、トキシコキネティクスの不確実性は減少するが、トキシコダイナミクスの違いによりトリクロロエチレンに対して感受性が高い可能性が残るため、トキシコダイナミクスの不確実性を考慮し 3 が適用された。</p> <p>【個体差 AF:3】</p> <p>本評価で使用した確率的ヒト PBPK モデルには、ヒトにおける TCE のトキシコキネティクスに関する情報が組み込まれているが、トキシコダイナミクスの違いにより感受性が高い可能性については考慮されていないため、感受性の高いヒトにおけるトキシコダイナミクスを考慮し 3 が適用された。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】</p> <p>POD は毒性に関する LOAEL 値であるため、NOAEL-LOAEL 外挿の不確実係数 10 を適用した。</p>
14	ホウ素 (Boron)	2014	EPA	6.32	3.16	2	<p><u>胎児重量(BMD)</u></p> <p>ホウ素の EPA 基準用量(RfD)は、2 つの研究によるラットの発達影響に基づいて 0.2 mg/kg/day と設定した。この RfD は、ベンチマークドーズ(BMD)法とデータ由来の不確実係数 66 を用いて導出された。</p> <p>【種差 AF:10.4】</p> <p>ヒトにおけるトキシコキネティクスを 3.3 と設定。</p> $AFAK = (CIR \times fAH \times BWH) / (CIH \times fAR \times BWR) = (1.00 \times 0.92 \times 67.6) / (66.1 \times 0.95 \times 0.303) = 3.3$ <p>トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。</p> <p>【個体差 AF:6.32】</p> <p>ヒトにおけるトキシコキネティクスを 2 と設定。</p> $AFHK = GFRAVG / (GFRAVG - (3 \times SDGFR)) = 1.93 \approx 2$ <p>トキシコダイナミクスがデフォルトの 3.16 を採用。</p> $\text{複合不確実係数} = (AFAK \times AFAD \times AFHK \times AFHD) = (3.3 \times 3.16 \times 2.0 \times 3.16) = 66$
15	メチル水銀 (Methylmercury)	2001	EPA	10	3	3	<p><u>神経系、発達 (PBPK モデル)</u></p> <p>フェロー出生コホート研究で認められた児童の神経心理学的影響に関する BMDL(1.081 g/kg bw/day)に基づき、メチル水銀 RfD を 0.1 mg/kg bw/day と設定した。</p> <p>【種差 AF】</p> <p>ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:10】</p> <p>臍帯血中から吸収される推定メチル水銀量の不確実性とトキシコキネティクスを考慮し、3 と設定した。加えて、トキシコダイナミクスに関する違いの不確実性 3 が適用され、個体差 AF は 10 となった。またこの中にはデータ不足に伴う不確実性も含む。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
16	カドミウム (Cadmium)	2011	JECFA	1	1	1	<p><u>腎臓毒性(TKモデル、MC)</u> 尿中カドミウム濃度が 5.24 ug/g クレアチニン(90%信頼区間 4.94-5.57)より少なければ、被験者(≥50歳)での b2MG 排泄量の増加が認められないため、ブレイクポイントとした。単一コンパートメント TK モデルを用い、このブレイクポイントに相当する食事性カドミウムばく露の下限 5 パーセント値を 0.8 ug/kg bw/day 及び 25 ug/kg bw/month と推定した。カドミウムは半減期が長いこと、評価値は PTMI とした 25 ug/kg bw が採用された。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF】 推定尿中カドミウム排泄量は信頼区間を伴う比率の集団分布であるためトキシコキネティクスは考慮されており、個体差に関する感受性は上下方向に最大の変動幅が適用されたため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は不要とした。</p>
17	デオキシニバレノール (Deoxynivalenol)	2010	JECFA	5	3.16	1.58	<p><u>嘔吐(Cmax, BMD)</u> 豚の嘔吐に関する BMDL10 (0.21 mg/kg bw/day)を複合不確実係数 25 で除し、グループ ARfD を 8 ug/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 DON による嘔吐は全身性の応答であり、その影響は濃度時間曲線下面積(AUC)よりも Cmax に依存しているため、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。この係数は JMPR が急性 Cmax 依存性の影響に対して設定している値である。</p>
18	メチル水銀 (Methylmercury)	2004	JECFA	6.4	1	3.2 × 2	<p><u>生殖毒性(BMDL、PKモデル、DDF)</u> 子供への毒性影響がないと予想されるばく露量として、メチル水銀の摂取量は 1 日当たり 1.5ug/kg bw と推定され、不確実性係数 6.4(2×3.2) を適用し、PTWI を 1.6ug/kg bw と設定した。この PTWI は、最も感受性の高いサブグループ(発育中の胎児)を保護するのに十分であると考えられる。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学データを解析しているため不要。</p> <p>【個体差 AF:6.4】 血中メチル水銀濃度と摂取量の関係性に関するばらつきを考慮してトキシコキネティクスに関する不確実係数はデフォルト値の 3.2 を採用し、メチル水銀の毛髪/血中濃度比のばらつき(1.5~2.3)を考慮し、追加係数 2 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
19	4-(トリフルオロメトキシ)アニリン (4-(Trifluoromethoxy)aniline)	2019	JMPR	5	3.16	1.58	<p>血液所見:ヘモグロビン値等(Cmax) トリフルムロンの評価のなかで、代謝物である 4-(トリフルオロメトキシ)アニリン[M07]による毒性影響の NOAEL 値(5 mg/kg bw)に基づき、4-(トリフルオロメトキシ)アニリンの ADI や ARfD を 0.02 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 チョコレート色の血液や高メトヘモグロビン値など認められた所見は Cmax に依存しているため、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p>
20	カルバリル (Carbaryl)	2001	JMPR	5	3.16	1.58	<p>アセチルコリンエステラーゼ阻害(Cmax) カルバリルの重篤な毒性はアセチルコリンエステラーゼ阻害による急性作用である。イヌの 5 週間試験における 125 ppm(3.8 mg/kg bw/day)の NOAEL 値に基づき、急性 RfD を 0.2 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 この毒性は可逆的であり、影響が血中ピーク濃度に依存することを考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p>
21	カルボフラン (Carbofuran)	2008	JMPR	5	3.16	1.58	<p>神経毒性(Cmax) 幼ラットの脳内アセチルコリンエステラーゼ活性阻害の NOAEL 値(0.03 mg/kg bw/day)に基づき、急性 RfD を 0.001 mg/kg bw と決定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF:25】 カルボフランなどのカルバメート化合物の毒性作用は、神経細胞のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することによって引き起こされ、Cmax 依存的である。カルボフランの毒性作用の NOAEL は、ばく露期間に関係なく同じである。これは、カルボフランが速やかに吸収・排泄されるトキシコキネティクスと、アセチルコリンエステラーゼが自然加水分解により速やかに再活性化するというトキシコダイナミクスの結果である。したがって、体内での蓄積による累積作用がもたらす毒性とは考えにくい。</p> <p>神経アセチルコリンエステラーゼは、種間でよく保存されている。ヒトを含む多くの種の赤血球アセチルコリンエステラーゼは、カルボフラン等による阻害に対して同様の感受性を示すことが in vitro,in vivo の研究で証明されており、ラット、イヌ及びヒトにおける NOAEL 値 は非常に類似している。種間トキシコダイナミクスのデフォルト値(AD_{UF}) 2.5 は、ヒトが実験動物よりも感受性が高いことを想定している。カルボフランについてはそうでないという十分な証拠があるため、AD_{AF} を多少修正することも可能ではある。</p> <p>個体差に関するトキシコダイナミクスのデフォルト値(HD_{UF})は 3.16 である。カルボフランのようなカルバメート化合物の場合、個体差はアセチルコリンエステラーゼの発現レベルおよび酵素の再活性化の速度に依存する。仔ラットでは、成体よりもカルボフランによるアセチルコリンエステラーゼ活性阻害に対して感受性が高い。したがって、このエンドポイントに基づくリスク評価では、集団内のばらつきに関する 1 つの要素はすでに考慮されており、残りの個体間差は</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>酵素の再活性化によるものであるため、デフォルト値よりも小さいと想定される。</p> <p>上記考察に加え、カルバメートは体内で急速に吸収・排泄され、毒性が C_{max} に依存するというトキシコキネティクスを考慮し、不確実係数はデフォルトの 100 ではなく 25 とすることが適切と考えられた。</p> <p>$25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>
22	シハロトリン (Cyhalothrin/Lambda-cyhalothrin)	2007	JMPR	5	3.16	1.58	<p><u>神経毒性(C_{max})</u></p> <p>ラムダシハロトリン/シハロトリンの重篤な作用は神経毒性(運動活性の低下)であり、ラットの急性毒性試験では閾値が 0.5 mg/kg bw と設定され、イヌの反復投与試験では(運動失調、振戦、時にけいれん)NOAEL 値が 0.5 mg/kg bw/day と設定された。これらの影響に基づき、複合不確実係数 25 を使用して、シハロトリンおよびラムダシハロトリンのグループ ADI を 0-0.02 mg/kg bw に設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF: 25】</p> <p>ラムダシハロトリンは比較的急速に吸収・排泄され、神経毒性作用は速やかに回復し C_{max} に依存する。AUC と比較して C_{max} の変動が小さく、毒性は全身作用であることを考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p> <p>$25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>
23	シフルトリン (Cyfluthrin and beta-Cyfluthrin)	2006	JMPR	5	3.16	1.58	<p><u>神経毒性(C_{max})</u></p> <p>急性神経毒性の NOAEL 値(1.0 mg/kg bw/day)に基づき、複合不確実係数 25 で除してシフルトリンと β シフルトリンのグループ ARfD を 0.04 mg/kg bw と設定した。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF: 25】</p> <p>(β-)シフルトリンによる神経毒性は C_{max} に依存し可逆的であること考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。</p> <p>$25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$。</p>
24	デルタメトリン (Deltamethrin)	2006	JMPR	5	3.16	1.58	<p><u>急性神経毒性(デフォルト不確実係数)</u></p> <p>ラットの神経毒性の NOAEL 値(5 mg/kg bw/day)に不確実係数のデフォルト値 100 を適用し、デルタメトリンの ARfD を 0.05 mg/kg bw と決定した。</p> <p>(再検討:コメント対応)</p> <p>EU からデルタメトリンの毒性評価に関する懸念が JMPR 事務局に寄せられ、2006 年の JMPR で検討された。</p> <p>【種差 AF および個体差 AF: 25】</p> <p>デルタメトリンのラットへの経口ばく露による運動性低下は ED30 が 2.5 mg/kg bw であり、閾値は 1 mg/kg bw と導出されている。本毒性が C_{max} に依存していること考慮し、不確実係数を</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
							25 とすることが適切と考えられた。ARfD は 0.04 mg/kg bw となり、2000 年に設定された ARfD と同値である。 $25 = AK_{AF} \times AD_{UF} \times HK_{AF} \times HD_{UF} = 2(\text{カテゴリー別}) \times 2.5(\text{デフォルト}) \times 1.58(\text{カテゴリー別}) \times 3.16(\text{デフォルト})$ 。
25	トリアジメノール、トリアジメホン (Triadimenol and Triadimefon)	2004	JMPR	5	3.16	1.58	<u>神経毒性(Cmax)</u> トリアジメホンを経口投与したラットの急性神経毒性試験における多動性障害の NOAEL 値 (2 mg/kg bw) に基づき、複合不確実係数 25 で除して ARfD を 0.08 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF: 25】 毒性は Cmax に依存し可逆的であること考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。
26	ヒドロキシアトラジン (Hydroxyatrazine)	2007	JMPR	5	3.16	1.58	<u>腎毒性(Cmax)</u> アトラジンの評価において、ヒドロキシアトラジンの腎毒性における NOAEL 値 (1.0 mg/kg bw) に基づき、ARfD を 0-0.04 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF および個体差 AF: 25】 炎症反応は物理化学的特性 (水への溶解度が低いため結晶を生じる) に依存し、そのような作用の種差は AUC 依存的な効果より小さいことから、キネティクスに基づき係数 25 が適切と示唆された。
27	ピラクロストロビン (Pyraclostrobin)	2018	JMPR	3.2	3.2	1	<u>嘔吐・下痢 (ADME)</u> イヌの 90 日及び 1 年間の飼育試験に基づく NOAEL 値 (5.8 mg/kg bw/day) に複合不確実係数 8 を適用し、ARfD を 0.7 mg/kg bw と設定した。 【種差 AF: 2.5】 毒性は消化管に対する直接かつ局所的な作用であり、吸収や代謝に依存しない局所濃度によるものであるためトキシコキネティクスは考慮せず、種間トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 2.5 と設定した。 【個体差 AF: 3.2】 毒性は消化管に対する直接かつ局所的な作用であり、吸収や代謝に非依存的な局所濃度によるものであるためトキシコキネティクスは考慮せず、個体差トキシコダイナミクスに関する不確実係数として 3.2 を設定した。
28	トリクロロエチレン (Trichloroethylene)	2018	MDH	3	3	1	<u>胸腺重量 (HEC)</u> マウスにおける免疫毒性の LOAEL 値 (0.35mg/kg/day) から算出したヒト等価濃度 $HEC_{99,LOAEL}$ (0.19 mg/m ³) を POD とし、複合不確実係数 100 で除して RfD を 0.0019 mg/m ³ (1.9 mg/m ³) と設定した。 【種差 AF: 3】 HEC の算出時にトキシコキネティクスは考慮されているため ^{※3} 、トキシコダイナミクスによる不確実係数を 3 と設定した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
							<p>【個体差 AF:3】 EPA(2011)の手法を適用して HEC を導出しているためトキシコキネティクスは考慮されており、トキシコダイナミクスのデフォルト値 3 を適用した。</p> <p>【LOAEL-NOAEL:10】 NOAEL-LOAEL 外挿の不確実係数 10 を適用した。 (BMD モデリングは用量曲線が適切でなく不採用とされた)</p>
29	ホウ素 (Boron)	2021	NHMRC NRMCC (Australia)	6	3.2	1.8	<p><u>発生毒性:胎児体重</u> Price ら(1996)の報告に基づき、発生毒性に関する NOAEL 値(9.6 mg/kg bw/day)に複合不確実係数 60 を適用し、世界保健機関(WHO 2004)は一日耐用摂取量(TDI)を 0.16 mg/kg bodyweight (mg/kg bw) と定めた。 平均的な成人の体重を 70kg と仮定すると、バックグラウンド摂取量は 0.03mg/kg bw/day と推定され、TDI の 0.16 mg/kg bw から差し引くと、残りの 0.13 mg/kg bw/day が水からの摂取に割り当てられる。 以上のことから、オーストラリアの飲料水ガイドラインの標準式に当てはめると、ガイドライン値は $4 \text{ mg/L} \doteq 0.13 \text{ mg/kg bw/day} \times 70 \text{ kg} / (2 \text{ L/d})$となる。</p> <p>【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用</p> <p>【個体差 AF:6】 糸球体ろ過率の平均値(144 ml/min)と二標準偏差(80 ml/min)の比率によりトキシコキネティクスに関する不確実係数を 1.8 と設定し、トキシコダイナミクスに関してはデフォルト値の 3.2 を適用した。個体差 AF は $1.8 \times 3.2 \doteq 6$</p>
30	1,3-ブタジエン (1,3-Butadiene)	2013	OEHHA	30	3	10	<p><u>卵巣萎縮(PBPK、HEC)</u> Doerr ら(1993)の報告に基づき、毒性の BMDL(1.01 ppm)より平均ばく露量は $180 \text{ ppb} (1.01 \text{ ppm} \times 6/24 \text{ h} \times 5/7 \text{ d})$となり、ヒト等価濃度(HEC)を 302 ppb ($180 \text{ ppb} \times 1.68 \text{ DAF}$)と算出した。 HEC を複合不確実係数 300 で除し、cREL は 1.0 ppb ($2.2 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$)と設定した。</p> <p>【種差 AF:10】 用量評価に PBPK モデルを使用していることや、マウスは他の種に比べブタジエン代謝活性が高いという知見を考慮し、トキシコキネティクスに関する不確実係数は 1 とした。一方、マウスとヒトの間で予想されるトキシコダイナミクスの違いを反映するために、トキシコダイナミクスに関する不確実性係数は 10 とした。</p> <p>【個体差 AF:30】 Abdel らや Wickliffe らによって報告されているマイクロソームエポキシドヒドロラーゼ(mEH)遺伝子の多型によるばらつきの影響を考慮し、トキシコキネティクスを 10 と設定し、トキシコダイナミクスは 10 の 1/2 乗を適用した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
31	エチレングリコールモノブチルエーテル (Ethylene Glycol mono-n-Butyl Ether)	2018	OEHHA	急性 10 慢性 10	急性 10 慢性 3.16	急性 1 慢性 3.16	<p>眼、呼吸器への刺激【急性】 Carpenter ら(1956)の報告における毒性の LOAEL 値(473 mg/m³ (98 ppm))に基づき、急性 RELs を 4700 µg/m³ (1000ppb)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF:10】 認められる毒性は組織への直接作用であり全身への影響ではないため、トキシコキネティクスに関する不確実係数は不要とした。一方で、子供など感受性の高い集団における喘息の悪化の可能性や、重要な研究のサンプルサイズが小さい(n= 3~4)ため、種内不確実性係数を大きくする必要を考慮し、トキシコダイナミックに関する不確実係数を 10 とした。 【LOAEL-NOAEL:10】 NOEL の代わりに LOEL を使用することを考慮し、係数 10 を適用した。</p> <p>鼻腔嗅上皮の硝子質変性(BMD、HEC)【慢性】 NTP(2000)の報告に基づき BMC05(39.4mg/m³ (8.16 ppm))を POD とし、ヒト等価濃度(HEC)を 2.46 mg/m³ と算出し、慢性 RELs を 82 µg/m³ (17ppb)と設定した。 【種差 AF:3.16】 HEC (ヒト等価濃度)の用量調整を利用し、毒性学的エンドポイントが組織への直接作用であるため、トキシコダイナミクスの不確実係数のみを考慮し、10 の 1/2 乗とした。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
32	カドミウム (Cadmium)	2006	OEHHA	5	1	5	<p>腎毒性 疫学研究により得られた尿中カドミウム値 1 µg/g creatinine を基準とし、NOAEL 値としてカドミウムの一日当たりの摂取量が 19µg と推定され、カドミウムのばく露経路として飲料水の寄与率を 20%とし、PHGs(Public Health Goals)を 0.04 µg/L と設定した。 【種差 AF】 ヒトでの 50 年間のばく露に関する疫学調査データを採用しており不要。 【個体差 AF:5】 カドミウムに対して感受性が高い女性のトキシコキネティクスに関するデータが不足しているため、高感受性の集団を保護するために不確実係数 5 を適用した。 【影響の重大性:10】 経口ばく露による発がんリスクを考慮し、10 倍の不確実性係数を追加した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
33	ジクロロ酢酸 (Dichloroacetic acid)	2020	OEHHA	30	3.16	10	<p>肝毒性 DeAngelo ら(1991)による肝臓重量増加に関する NOAEL 値(7.6 mg/kg/day)を POD とし、複合不確実係数 1000 で除して AAD(acceptable daily dose)を 0.0076 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。 【個体差 AF: 30】 小児、妊婦、高齢者などの一部の集団が、一般集団よりも化学物質に対して感受性が高い可能性を考慮しトキシコキネティクスに関する不確実係数を 10(OEHHA のデフォルト値)とした。また、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は 10 の 1/2 乗と設定した。 【データ信頼性: √10】 用量を適切に評価研究が不足しているため、不確実係数√10 を設定した。</p>
34	トルエン (Toluene)	2020	OEHHA	急性 30 慢性 39	急性 10 慢性 10	急性 3 慢性 3.9	<p>反応速度の低下や頭痛、めまいなど【急性】 Andersen ら(1983)の疫学研究に基づき、NOAEL 値(150 mg/m³ (40 ppm))より RELs を 5 mg/m³(1.3 ppm)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF: 30】 神経毒性に対して子供は感受性が高いことを考慮し、トキシコダイナミクスに関する不確実係数を 10 とした。また、代謝される前の感覚性刺激作用であることを考慮して、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>色弱【慢性】 Zavalic ら(1998)の疫学研究に基づき(毒性の推定 LOAEL 値:587 mg/m³ (156 ppm)、推定 NOAEL 値:132 mg/m³ (35 ppm))、BMCL₀₅(45.1 mg/m³ (12 ppm))を POD として平均ばく露量 16.2 mg/m³ (4.3 ppm) (12 ppm × 10 /20 m³ × 5/7 days が推定され、RELs を 0.42 mg/m³(0.11 ppm)と設定した。 【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。 【個体差 AF: 39】 Nong ら(2006)の報告に基づき、成人での CYP2E1 発現量が新生児より高いことを考慮し、トキシコキネティクスに関する不確実係数を 3.9(成人 AUC の 50 パーセンタイル値に対する新生児 AUC の 95 パーセンタイル値の比)とし、感受性の高い集団に対して保護的となるようにトキシコダイナミクスに関する不確実係数を 10 と設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	個体差 AF	HDAF(個体差 TD)	HKAF(個体差 TK)	CSAF 設定の概要
35	メソミル (Methomyl)	(Peer Review) 2016	OEHHA	30	3	10	<p><u>赤血球コリンエステラーゼ阻害</u> McFarlane ら(1998)の報告にある毒性の BMDL₁₀(0.03mg/kg/day)を POD とすることに同意した。</p> <p>【種差 AF】 ヒト臨床研究データを採用しており不要。</p> <p>【個体差 AF:30】 影響を受けやすい集団を考慮し、トキシコダイナミクスに関する不確実係数は DPR が推奨する 3 から 10 に引き上げ、種内 AF の合計は 30 とした。</p> <p>【修正係数: 10】 非コリンエステラーゼ阻害による発達神経毒性について、子供は感受性が高い可能性を考慮し、追加の係数 10 が推奨された。</p>
36	チクロ (Cyclamic acid and its sodium and calcium salts)	2000	SCF	3.2	3.2	1	<p><u>精巢毒性</u> シクロヘキシルアミンの NOAEL 値(100 mg/kg bw)を POD とし、チクロとシクロヘキシルアミンの分子量比、および摂取したチクロが体内でシクロヘキシルアミンに代謝される変換率(85%)を考慮し、複合不確実係数 32 を適用してチクロ類の ADI を 0-7 mg/kg bw と設定した。 ADI = (NOAEL × MW 比)/(安全係数 × 換算率) = (100 × 2 × 100)/(32 × 85) = 7.35 ≒ 7 mg/kg bw</p> <p>【種差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【個体差 AF: 3.2】 ADI の算出時に、チクロ/シクロヘキシルアミン変換率は個体差に基づく最大値を適用しているため、トキシコキネティクスに関する考慮を不要とし、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3.2 のみを設定した。</p>
37	スチレン (Styrene)	2013	TCEQ	1	1	1	<p><u>神経心理学的検査(BMD、HEC)</u> Mutti ら (1992)の報告に基づき Rabovsky(2001)が導出した BMCL05(0.3 ppm)を POD とし、PODHEC(0.3 ppm × 10/20m³ × 5/7day = 0.107 ppm)を算出して慢性 ReV を 470 µg Cd/m³(110 ppb)と設定した。</p> <p>【種差 AF】 ヒト疫学研究データを採用しているため不要。</p> <p>【個体差 AF: 1】 選択された PODHEC(0.107 ppm)は最小 BMD(0.3 ppm)に基づき算出されているため、非常に保守的とされ不確実係数は 1 と設定した。</p>

表 5-2-6 種差 AF あるいは個体差 AF が CSAF に置き換えられた評価事例

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
1	2-エトキシエタノール/2-エトキシエチルアセテート (EGEE/EGEEA)	2017	ANSES	90	(ウサギ):3	10	亜慢性→生涯ばく露:3	<p><u>血液毒性</u> Barbee ら(1998)の報告に基づき、ウサギの吸入毒性試験の NOAEL 値 (100 ppm)を複合不確実係数で除し、職業性ばく露限界値 VLEP(8 時間)を 1 ppm(EGEE では 3.75 mg/m³, EGEEA では 5.49 mg/m³に相当)と設定した。 ウサギからヒトへの外挿に 3 を設定した。EGEE/EGEEA は代謝物である 2-エトキシ酢酸が毒性を持つ。 【個体差 AF:10】 白人とアジア人での酵素代謝の違いを考慮し 10 を適用した。 【亜慢性→生涯ばく露:3】 亜慢性試験によるばく露量(15 週間)から生涯ばく露量への外挿係数として 3 を適用した。</p>
2	アクリルアミド (Acrylamide)	2012	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	<p><u>生殖毒性(PBPK、HED)</u> 雄ラットにおけるアクリルアミド誘発性生殖毒性に関する不確実性に基づき、保守的なアプローチにより最も低い HED (0.31 mg/kg/day) が POD として選択され、これを複合不確実係数 30 で除してアクリルアミドの急性持続性経口 MRL を 0.01 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 HED 算出の際に PBPK モデルを適用しているため、不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。</p>
3	アンチモン (Antimony)	2019	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	<p><u>肺炎症(BMD、HEC)</u> Newton ら(1994)の報告に基づき、雌ラットにおける免疫毒性に関する BMCL₁₀ (0.10 mg Sb/m³)からヒト等価濃度 (BMCL_{HEC}: 0.008 mg Sb/m³ = 0.01 × 6/24 hours × 5/7 days × RDDR(deposited dose ratio) 0.436) を推定し、これを複合不確実係数 30 で除してアンチモンの慢性吸入 MRL は 0.0003 mg Sb/m³と設定した。 【種差 AF:3】 HEC 算出の際に用量調整を適用しているため、不確実係数は 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
4	ベンゼン (Benzene)	2007	ATSDR	300	(マウス): 3		LOAEL- NOAEL : 10	<u>免疫毒性(HEC)</u> Rozenら(1984)の報告に基づく LOAEL 値(10.2 ppm)を POD とし、ヒト等価濃度(HEC:2.55 ppm = 10.2 × 6/24h)を複合不確実係数 300 で除し、急性吸入 MRL は 0.09 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 種間 AF は用量変換を適用していることから 3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL からの外挿のため、デフォルト値 の 10 を使用。
5	ブロモメタン (Bromomethane)	2020	ATSDR	90	(ラット):3	10	LOAEL- NOAEL:3	<u>呼吸器影響(HEC)</u> Reuzel ら(1991)の報告に基づき、嗅上皮基底細胞の過形成に関する LOAEL 値(3.1 ppm)よりヒト等価濃度 (LOAEL _{HEC} :0.11 ppm = 3.1 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas dose ratio) 0.2)を算出し、複合不確実係数 90 で除して慢性吸入 MRL を 0.001 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:3】 最小 LOAEL を用いているため 3 と設定。
6	1-ブロモプロパン (1-Bromopropane)	2017	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	<u>神経毒性(HEC)</u> 本間ら(2003)の報告に基づき、雄ラットにおける NOAEL 値(10 ppm)よりヒト等価濃度(NOAEL _{HEC} :3.33ppm = 10 × 8/24h)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL は 0.1 ppm となった。 【種差 AF:3】 用量調整により 3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用
7	2-ブトキシエタノール (Ethylene glycol monobutyl ether)	1998	ATSDR	90	(ラット):3	3	LOAEL- NOAEL : 10	<u>血液学的影響</u> Ghanayemら(1987)の報告に基づくヘモグロビン尿に関する LOAEL 値(32 mg/kg)を、複合不確実係数 90 で除し、急性経口 MRL を 0.4 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 ヒトはラットに比べ感受性が低いため、3 と設定。 【個体差 AF:3】

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
								LOAEL は最も感受性が高い集団のデータから設定されており、また、in vitro 解析から 2-ブトキシエタノールは赤血球の著しい溶血を引き起こさないため、不確実係数は 3 と設定した。 【LOAEL-NOAEL:10】 LOAEL からの外挿のため 10 と設定。
9	クロリン (Chlorine)	2010	ATSDR	(急性) 3 (慢性) 30	急性 - 慢性 (サル)3	急性 3 慢性 10	-	肺機能【急性】 Rotman ら(1983)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値(0.5 ppm)を、連続ばく露により調整($0.5 \text{ ppm} \times 8/24 \text{ hours} = 0.167 \text{ ppm}$)し、これを複合不確実係数 3 で除して急性吸入 MRL を 0.06 ppm と設定した。 【種差 AF】 疫学データを使用しているため不要。 【個体差 AF:3】 感受性の高いヒトについて検討されているが、NOAEL (0.4-0.5 ppm) の領域での試験数が少ないため、感受性の高い群を考慮し不確実係数を 3 と設定した。 鼻病変(HEC)【慢性】 Klonne ら(1987)の報告に基づき、毒性の $BMCL_{10}$ (0.02 ppm)からヒト等価濃度($BMCL_{10[HEC]}: 0.00136 \text{ ppm} = 0.02 \text{ ppm} \times 6/24 \text{ hours} \times 5/7 \text{ days} \times \text{RGDR } 0.34$)を算出し、これを複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.00005 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整により 3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を採用。
10	緑泥石 (Chlorite)	2004	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	神経発達毒性 Gill ら(2000)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値(2.9 mg/kg/day)を複合不確実係数 30 で除し、亜慢性経口 MRL を 0.1 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を採用 【個体差 AF:3】 周産期ラット(高感受性群)で毒性影響が認められたことから、感受性の高い集団を考慮し、不確実係数を 3 と設定した。
11	クロロメタン (Chloromethane)	(評価案) 2022	ATSDR	(評価案: 300)	(マウス): 3	10	LOAEL- NOAEL : 10	(評価案) 脊髄軸索への影響(HEC) cord CIIT(1981)の報告に基づき、LOAEL 値(51 ppm)よりヒト等価濃度

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
								($LOEL_{HEC}: 9 \text{ ppm} = 51 \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{days}$) を算出し、複合不確実係数 300 で除して慢性吸入 MRL を 0.03 ppm (0.06 mg/m^3) と設定した。 【種差 AF: 3】 用量調整により 3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値 の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL: 10】 LOAEL からの外挿のため、デフォルト値 の 10 を採用。
12	ダイアジノン (Diazinon)	2008	ATSDR	30	(ラット): 3	10	-	<u>赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害(HEC)</u> Hartman ら(1990)の報告に基づき、NOAEL 値 (1.57 mg/m^3) よりヒト等価濃度 ($NOAEL_{HEC}: 0.28 \text{ mg/m}^3 = 1.57 \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{days} \times RDDR(\text{regional deposited dose ratio}) 1.558$) を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.01 mg/m^3 と設定した。 【種差 AF: 3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。
13	1, 2-ジクロロプロパン (1,2-Dichloropropane)	2021	ATSDR	30	(ラット): 3	10	-	<u>鼻病変(HEC, BMC)</u> Nitschke ら(1988)の報告に基づき、ラットで認められた毒性の $BMCL_{10}$ (2.38 ppm) からヒト等価濃度 ($BMCL_{10,HEC}: 0.05 \text{ ppm} = 2.38 \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{days} \times RGDR(\text{regional gas deposition ratio}) 0.115$) を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.002 ppm と設定した。 【種差 AF: 3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。
14	2, 3-ジクロロプロペン (2,3-Dichloropropene)	2008	ATSDR	90	(ラット): 3	10	LOAEL- NOAEL: 3	<u>呼吸器病変(HEC)</u> Zempel ら(1987)の報告に基づき、ラットで認められた毒性の LOAEL 値 (5 ppm) からヒト等価濃度 ($LOAEL_{HEC}: 0.1429 \text{ ppm} = 5 \times 6/24\text{h} \times 9/11\text{days} \times RGDR(\text{regional gas deposition ratio}) 0.1143$) を算出し、複合不確実係数 90 で除して急性吸入 MRL を 0.002 ppm と設定した。 【種差 AF: 3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
								【LOAEL-NOAEL:3】 最小の LOAEL を使用しているため 3 と設定。
15	1, 4-ジオキサン (1,4-Dioxane)	2012	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	<u>鼻腔上皮病変(HEC, BMC)</u> Kasai ら(2008)の報告に基づき、雄ラットで認められた毒性の BMCL ₁₀ (27.99 ppm)からヒト等価濃度(BMCL _{HEC} :4.998 ppm = 27.99 × 6/24h × 5/7days)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.2 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
16	ジスルホトン (Disulfoton)	(評価案) 2021	ATSDR	(評価案:30)	(ラット):3	10	-	(評価案) <u>脳アセチルコリンエステラーゼ阻害(HEC)</u> Thyssen ら(1980)の報告に基づき、雌ラットで認められた毒性の NOAEL 値 (0.1 mg /m ³)からヒト等価濃度(NOAEL _{HEC} :0.018 mg/m ³ = 27.99 × 6/24h × 5/7days × RGDR 1)を算出し、複合不確実係数 30 で除して暫定亜慢性吸入 MRL を 0.0006 mg/m ³ と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
17	エチオン (Ethion)	2000	ATSDR	30	(イヌ):3	10	-	<u>脳アセチルコリンエステラーゼ阻害</u> Bailey ら(1988)の報告に基づき、イヌで認められた毒性の NOAEL 値 (0.06 mg/kg/day)を複合不確実係数 30 で除し亜慢性経口 MRL を 0.002 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 Palazzollo ら(1970)の報告で、同じ用量にばく露された場合、エチオンの神経学的影響に対し、イヌはヒトと同等の感受性があると示唆されたことから不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
18	エチレンオキシド (Ethylene Oxide)	(評 価 案) 2020	ATSDR	(評 価 案 : 90)	(マウス): 3	10	修正係数: 3	(評価案) <u>神経毒性(HEC)</u> Snellings ら(1984)の報告に基づき、マウスで認められた毒性の NOAEL 値(10 ppm)からヒト等価濃度($NOAEL_{HEC}: 1.8 \text{ ppm} = 10 \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{days}$)を算出し、複合不確実係数 90 で除して暫定亜慢性吸入 MRL を 0.02 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【修正係数:3】 認知機能障害や記憶喪失などの神経学的エンドポイントについて動物試験で評価されておらず、他のエンドポイントより低い濃度で生じる懸念を考慮し 3 と設定。
19	アジンホスメチル (Guthion)	2008	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	<u>赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害(HEC)</u> Kimmerle ら(1976)の報告に基づき、ラットで認められた毒性の NOAEL 値 (1.24 mg/m^3)からヒト等価濃度($NOAEL_{HEC}: 0.37 \text{ mg/m}^3 = 1.24 \times 6/24\text{h} \times 5/7\text{days} \times \text{RDDR}(\text{regionally deposited dose ratio}) 1.695$)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.01 mg/m^3 と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
20	ヘキサクロロベンゼン (Hexachlorobenzene)	2015	ATSDR	90	(サル):3	10	LOAEL- NOAEL : 3	<u>卵胞の変性(HEC)</u> Bourque ら(1995)の報告に基づき、サルで認められたミトコンドリア異常の LOAEL 値 (0.01 mg/kg/day)を複合不確実係数 90 で除し、亜慢性経口 MRL を 0.0001 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 サルからヒトへの外挿のため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL: 3】 15ppm で観察された影響は最小の毒性であり、可逆的であると考えられたため 3 と設定。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
21	ヘキサクロロサイクロペンタジエン (Hexachlorocyclopentadiene)	1999	ATSDR	90	(ラット):3	10	LOAEL- NOAEL : 3	<p><u>呼吸器での黄褐色の色素形成(HEC)</u> NTP の評価(1994)に基づき、ラットで認められた毒性の LOAEL 値 (0.01ppm) からヒト等価濃度 (LOAEL_{HEC}: 0.02 ppm = 0.01 × RGDR(regional gas deposition ratio) 2.4)を算出し、複合不確実係数 90 で除して慢性吸入 MRL を 0.0002 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 LOAEL_{HEC} を用いて外挿しているため、3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【LOAEL-NOAEL: 3】 細胞への毒性が僅かであるため 3 と設定。</p>
22	ヘキサクロロエタン (Hexachloroethane)	1997	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	<p><u>神経毒性(HEC)</u> Weeks ら(1979)の報告に基づき、雌ラットで認められた震えの NOAEL 値 (48 ppm) から EPA(1988)の基準換気率(ラット, 0.245 m³/day; ヒト, 20 m³/day)と体重(ラット, 0.236 kg; ヒト, 70 kg) を用いてヒト等価濃度(HEC: 174 ppm)を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 6 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 動物からヒトへの外挿の不確実係数として 3 を設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>
23	ジクロロメタン (Dichloromethane/Methylene chloride)	2000	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	<p><u>肝毒性(HEC)</u> Nitschke ら(1988)の報告に基づき、雌ラットで認められた肝病理所見の NOAEL 値 (50 ppm) からヒト等価濃度 (NOAEL_{HEC}: 8.92 ppm = 50 × 6/24h × 5/7days)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.3 ppm と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 実験動物からヒトへの外挿のため 3 と設定。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
24	tert-ブチルメチルエーテル (Methyl tert-Butyl Ether: MTBE)	(評価案) 2022	ATSDR	(評価案 : 30)	(ラット):3	10	-	(評価案) <u>腎毒性(HEC)</u> Bird ら(1997)の報告に基づき、雌ラットで認められた腎重量増加や慢性進行性ネフロパシーの NOAEL 値 (400 ppm) からヒト等価濃度 (NOAEL _{HEC} :43.9 ppm = 400 × 6/24h × 5/7days × 0.615(ratio of animal:human blood gas partition coefficients))を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.01 mg/m ³ と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
25	モリブデン (Molybdenum)	2020	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	<u>呼吸器毒性(HEC、BMC)</u> NTP (1997)の評価に基づき、雌ラットで認められた喉頭蓋扁平上皮化生の BMCL ₁₀ (1.60 mg/m ³) からヒト等価濃度 (BMCL _{HEC} :0.071 mg/m ³ = 1.6 × 6/24h × 5/7days × RDDR(regional deposited dose ratio) 0.248) を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.002 mg/m ³ と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
26	ナフタレン (Naphthalene)	2005	ATSDR	90	(ラット):3	10	LOAEL- NOAEL:3	<u>妊娠期の一過性臨床症状</u> NTP (1991)の評価に基づき、妊娠ラットで認められた毒性の臨床徴候に対する LOAEL 値 (50 mg/kg/day) を複合不確実係数 90 で除し、急性経口 MRL を 0.6 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:3】 最小の LOAEL を採用しているため 3 を適用した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
27	ニトロベンゼン (Nitrobenzene)	(評価案) 2022	ATSDR	(評価案: 30)	(マウス): 3	10	-	(評価案) <u>嗅上皮変成と肺胞細気管支化(HEC)</u> Cattley ら(1994)の報告に基づき、マウスで認められた毒性の BMCL ₁₀ (0.93 ppm)からヒト等価濃度(BMCL _{HEC} :0.033 ppm = 0.93 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas dose ratio) 0.2)を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.001 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
28	トリメチレントリニトロアミン (RDX (hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine))	2012	ATSDR	30	(ラット): 3	10	-	<u>震え、痙攣(HED、PBPK)</u> U.S. Army (1983)の報告に基づき、ラットで認められた毒性に対する NOAEL 値(8 mg/kg/day)からラット PBPK モデルを用いて脳内ピーク濃度(4.051 mg/kg/day)を推定し、ヒト PBPK モデルによりヒト等価用量(NOAEL _{HED} :4.223 mg/kg/day)を算出した。これを複合不確実係数 30 で除し、慢性経口 MRL を 0.1 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
29	ストロンチウム (Strontium)	2004	ATSDR	90	(ラット): 10	3	修正係数: 3	<u>骨格系の毒性</u> Storey ら(1961)の報告に基づき、離乳ラットで認められた骨石灰化に関する NOAEL 値(140 mg/kg/day)を複合不確実係数 90 で除し、亜慢性経口 MRL を 2 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【個体差 AF:3】 感受性の高い若いラットを用いた解析結果に基づいており、ヒトでも若年期の感受性が高いとされ不確実係数は 3 を採用。 【修正係数:3】 試験期間が 20 日と短く、また骨格系以外の他の臓器への影響が検討されていないため、修正係数を 3 と設定した。
30	2, 3, 7, 8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン (2,3,7,8-	1998	ATSDR	90	(サル): 3	10	LOAEL- NOAEL: 3	<u>発達毒性</u> Schantz ら(1992)の報告に基づき、サルで認められた社会的行動変化に関する LOAEL 値(1.2 × 10 ⁻⁴ µg/kg/day: 5 ppt 投与群での推定一日用量((59.6 ng/kg)/(492 days))を複合不確実係数 90 で除し、慢性経口

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
	Tetrachlorodibenzo-p-dioxin :2,3,7,8-TCDD)							MRL を 0.000001 μ g/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 動物種の感受性を比較すると、ほとんどの健康影響については、多くの動物種の LOAEL は一桁以内に収まっていると示唆される。証拠の重みに基づき、ヒトの感受性は動物の感受性の範囲に収まると考えるのが妥当とし、不確実係数を 3 と設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL:3】 最小の LOAEL を採用しているため 3 を適用した。
31	1, 1, 2-トリクロロエタン (1,1,2-Trichloroethane)	2021	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	嗅上皮病変(HEC、BMC) Kirkpatrick ら(2002)の報告に基づき、ラットで認められた嗅上皮空胞化/小嚢胞形成の BMCL ₁₀ (3.15 ppm) からヒト等価濃度 (BMCL _{HEC} :0.073 ppm = 3.15 × 6/24h × 5/7days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.13) を算出し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.002 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
32	1, 2, 3-トリクロロプロパン (1,2,3-Trichloropropane)	2021	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	嗅上皮の変化(HEC) Miller ら(1986)の報告に基づき、ラットで認められた嗅上皮の厚みの減少に関する NOAEL 値 (1 ppm) からヒト等価濃度 (NOAEL _{HEC} :0.03 ppm = 1 × 6/24h × 9/11days × RGDR(regional gas deposition ratio) 0.133) を算出し、複合不確実係数 30 で除して急性吸入 MRL を 0.001 ppm と設定した。 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。
33	バナジウム (Vanadium)	2012	ATSDR	30	(ラット):3	10	-	喉頭蓋の変性(HEC、BMC) NTP の評価(2002)に基づき、ラットで認められた喉頭蓋呼吸器上皮の変性に関する BMCL ₁₀ (0.04 mg/m ³) からヒト等価濃度 (BMCL _{HEC} :0.003 mg/m ³ = 0.04 × 6/24h × 5/7days × RDDR 0.423) を算出し、複合不確実係数 30 で除して慢性吸入 MRL を 0.0001 mg/m ³ と設定した。 【種差 AF:3】

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
								用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。
34	キシレン (Xylenes)	2007	ATSDR	90	(ラット): 3	10	LOAEL- NOAEL : 3	神経毒性(HEC) Korsak ら(1994)の報告に基づき、ラットで認められた足舐め応答の減少に関する LOAEL 値 (50 ppm)から EPA の手法(1994)を用いてヒト等価濃度(LOAEL _{HEC} : 50 ppm = 50 × RGDR 1)を算出し、複合不確実係数 90 で除して亜慢性吸入 MRL を 0.6 ppm と設定した。 【種差 AF: 3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。 【LOAEL-NOAEL: 3】 最小の LOAEL を採用しているため 3 と設定。
35	エチルベンゼン (Ethylbenzene)	2010	ATSDR	30	(ラット): 3	10	-	肝細胞肥大(HED、PBPK) Mellert ら(2007)の報告に基づき、ラットで認められた肝毒性の BMCL ₁₀ (6.61 μmol/L: 肝臓での時間平均濃度基準)からヒト PBPK モデルを用いてヒト等価用量(HED: 10.68 mg/kg/day)を推定し、複合不確実係数 30 で除して亜慢性経口 MRL を 0.4 mg/kg/day と設定した。 【種差 AF: 3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値の 10 を採用。
36	塩化ビニル (Vinyl chloride)	2006	ATSDR	30	(ラット): 3	10	-	肝細胞多型(PBPK、HED) Til ら(1983, 1991)のラット経口試験における肝細胞多型の発生率に関する NOAEL 値 0.17 mg/kg/day から PBPK モデルによるヒト等価用量 0.09 mg/kg/day を算出した。この POD を複合不確実係数 30 で除し、慢性経口 MRL は 0.003 mg/kg/day と算出された。 【種差 AF: 3】 用量調整を行っているため 3 と設定。 【個体差 AF: 10】 デフォルト値 の 10 を使用

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
37	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2021	ATSDR	300	(ラット):3	10	LOAEL- NOAEL : 10	<p><u>長骨形成と骨細胞分化(BMD、HED)</u> Koskelaら(2016)の報告の LOAEL 値 (8.29μg/ml)より、実験動物で設定された血清濃度においてヒトが同等の影響を受けるという仮説に基づき、一次の単一コンパートメントモデルを用いてヒト等価用量(HED)を算出した。LOAEL_{HED} を複合不確実係数 300 で除し、亜慢性経口 MRL を設定した。</p> <p>$MRL = LOAEL_{HED} \div UF_s$ $0.000821 \text{ mg/kg/day} \div (10 \times 3 \times 10) = 3 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/day}$</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。 $D_{ss} = C_{ss}(\text{mg/kg}) \cdot ke \cdot Vd(\text{L/kg}) / AF \quad ke = \ln(2) / t_{1/2}$</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用 【LOAEL-NOAEL: 10】 LOAEL 使用のため 10 を使用</p>
38	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2021	ATSDR	300	(ラット):3	10	修正係数 (MF):10	<p><u>発生毒性:開眼や授乳期の体重(HED)</u> Luebker ら(2016)の報告の NOAEL 値 (7.48μg/ml)より、実験動物で設定された血清濃度においてヒトが同等の影響を受けるという仮説に基づき、一次の単一コンパートメントモデルを用いてヒト等価用量(HED)を算出した。NOAEL_{HED} を複合不確実係数 30 および修正係数(MF)10 で除し、亜慢性経口 MRL を設定した。</p> <p>$MRL = NOAEL_{HED} \div (\text{複合不確実係数} \times MF)$ $0.000515 \text{ mg/kg/day} \div ((3 \times 10) \times 10) = 2 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/day}$</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。 【修正係数:10】 免疫毒性に関する薬物動態パラメータは入手できなかったが、発生毒性よりも感度の高いエンドポイントである可能性があるため、修正係数として 10 と設定。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
39	パーフルオロヘキサンスルホン酸 (Perfluorohexane Sulfonic Acid; PFHxS)	2021	ATSDR	300	(ラット): 3	10	修正係数 (MF): 10	<p><u>甲状腺濾胞上皮肥大(BMD、HED)</u> Butenhoff ら(2009)の報告の NOAEL 値 (89.12µg/ml)より、実験動物で設定された血清濃度においてヒトが同等の影響を受けるという仮説に基づき、一次の単一コンパートメントモデルを用いてヒト等価用量(HED)を算出した。NOAEL_{HED} を複合不確実係数 30 および修正係数(MF)10 で除し、亜慢性経口 MRL を設定した。 $MRL = LOAEL_{HED} \div UFs$ $0.0047 \text{ mg/kg/day} \div (10 \times 3 \times 10) = 2 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/day}$ 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。 【修正係数:10】 PFHxS の中期的なばく露に関するデータの不足を考慮し不確実係数を 10 と設定。</p>
40	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2021	ATSDR	300	(マウス): 3	10	修正係数 (MF): 10	<p><u>体重低下(BMD、HED)</u> Das ら(2015)の報告の LOAEL 値 (8.91µg/ml)より、実験動物で設定された血清濃度においてヒトが同等の影響を受けるという仮説に基づき、一次の単一コンパートメントモデルを用いてヒト等価用量(HED)を算出した。NOAEL_{HED} を複合不確実係数 30 および修正係数(MF)10 で除し、MRL を設定した。 $MRL = LOAEL_{HED} \div UFs$ $0.001 \text{ mg/kg/day} \div (10 \times 3 \times 10) = 3 \times 10^{-6} \text{ mg/kg/day}$ 【種差 AF:3】 用量調整を行っているため、3 と設定。 【個体差 AF:10】 デフォルト値 の 10 を使用。 【修正係数:10】 PFNA の中期的なばく露に関するデータの不足を考慮し不確実係数を 10 と設定。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
41	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2016	EPA	30	(ラット): 3	10	-	<p>発毒性(HED) Luebker ら(2005)の報告に基づき、ラットの2世代間試験における胎児の体重減少の NOAEL 値(0.1 mg/kg/day)から薬物動態学的ヒト等価用量(PK-HED_{NOAEL}:0.00051 mg/kg/day (血中平均濃度 6.26 µg/mL:定常濃度の約 30%相当))を算出し、複合不確実係数 30 で除し、RfD を 0.00002 mg/kg/day と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 HED は、動物とヒトのトキシコキネシスの違いを考慮したモデルを用い、血清濃度の平均値から導出した。種差に関するトキシコダイナミクスの違いを考慮し、3 が適用された。</p> <p>【個体差 AF:10】 用量反応に影響を与える内在的要因(トキシコキネティクス、遺伝、ライフステージ、健康状態など)と外的要因(ライフスタイル)に関する個体差を考慮し、10 を適用した。10 以外の係数を支持する情報は得られなかった。</p>
42	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid :PFNA)	2019	MDHHS	300	(マウス): 3	10	データ信頼性:10	<p>発毒性(HED) Das ら(2015)の報告に基づき、毒性の NOAEL 値から推定した平均血清濃度(6.8 mg/L)を POD とし、複合不確実係数 300 を適用し、毒性値を平均血清中濃度として 0.0227 mg/L と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】 用量調整(ATSDR の評価法を導入し、経験的クリアランスモデルを用いて時間加重平均(TWI)血清濃度を算出)を考慮し、不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p> <p>【データ信頼性:10】 データが不足していることを考慮し、係数 10 を設定した。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
43	アルジカルブ (Aldicarb)	2009	NAC/AEGL Committee	6	(ラット): 2	3	-	<p>コリンエステラーゼおよびアセチルコリンエステラーゼ活性阻害作用 (BMD)</p> <p>ユニオンカーバイド社の報告(1985)に基づきラットにおける致死性の閾値 (BMCL₀₅: 0.973753 mg/m³)を毒性のエンドポイントとし、複合不確実係数 6 で除して AEGL-3 (4h)を 0.16 mg/m³と設定した。</p> <p>【種差 AF:2】</p> <p>EPA(2007)による、BMD により算出したヒトとラットの赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の比較に基づき 2 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3】</p> <p>同グループの農薬と MOA は同じであることから、関連する N-メチルカーバメート系農薬であるオキサミルとメソミルの両方について幼若ラットと成体ラットの感受性の違いに基づき設定された不確実係数 3 をアルジカルブに適用した。</p>
44	メソミル (Methomyl)	2009	NAC/AEGL Committee	15	(ラット): 5	3.05	-	<p>コリンエステラーゼ活性阻害</p> <p>デュポン社の報告(1991)に基づきラットにおける致死性の閾値 (BMCL₀₅: 157.3 mg/m³)を毒性のエンドポイントとし、複合不確実係数 15 で除して AEGL-3 (4h)を 10 mg/m³と設定した。</p> <p>【種差 AF:5】</p> <p>EPA(2007)による、BMD により算出したヒトとラットの赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害活性の比較に基づき 5 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3.05】</p> <p>幼若ラット(生後 11 日)は成体ラットに比べ脳内コリンエステラーゼ阻害活性が高かったため、感受性の高い若者を保護するために不確実性係数を 3.05 と算出した。</p>
45	メタミドホス (Methamidophos)	2009	NAC/AEGL Committee	20	(ラット): 3	3	データ信頼性: 2	<p>コリンエステラーゼ活性阻害</p> <p>Pauluhn らの報告(1991)に基づくラットにおけるコリンエステラーゼ阻害活性 (BMCL₀₅: 24.3 mg/m³ for 4 hours)を毒性のエンドポイントとし、複合不確実係数 20 で除して AEGL-3 (4h)を 1.2 mg/m³と設定した。</p> <p>【種差 AF:3】</p> <p>ラットおよびヒトでの経口投与試験で体内では急速に代謝・排泄されることから、不確実係数を 3 と設定した。</p> <p>【個体差 AF:3】</p> <p>幼若ラットは成体ラットに比べ有機リン系殺虫剤に対し感受性が高い可能性がある。米国 EPA(2006)は反復投与試験結果に基づき、成体と幼若での毒性比を 2 と設定した。急性経口投与試験では感受性に差がなかったため、種内不確実性係数 3 が適当とした。</p>

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不確実係数	種差 AF	個体差 AF	その他の AF	CSAF 設定の概要
								【データ信頼性:2】 異種データであることを考慮して、不確実係数を 2 と設定した。
46	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic Acid; PFOA)	2019	NHDES	100	(ラット):3	10	データ信頼性:3	肝毒性(DAF、HED、BMD) Loveless ら(2006)の報告に基づき、肝重量増加に関する POD(4,351 ng/mL)に DAF(1.40×10^{-1} mL/kg/day = $V_d \times (\ln(2)/t_{1/2})$)と複合不確実性係数 100 を適用し、PFOA の RfD を 6.1 ng/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 齧歯動物の血中濃度をヒト経口用量に変換する際に DAF を適用しているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 のみを適用した。 【個体差 AF:3】 デフォルト値の 10 を設定。 【データ信頼性:3】 データ情報が不足していることを考慮して、不確実係数を 3 と設定した。
47	パーフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane Sulfonate; PFOS)	2019	NHDES	100	(ラット):3	10	データ信頼性:3	免疫毒性(DAF、HED) Dongs ら(2011)の報告に基づき、IgM の抑制に関する NOAEL 値(2,360 ng/mL)を POD とし、DAF(1.28×10^{-1} mL/kg/day)と複合不確実性係数 100 を適用し、PFOS の RfD を 3.0 ng/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 齧歯動物の血中濃度をヒト経口用量に変換する際に DAF を適用しているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 のみを適用した。 【個体差 AF:3】 デフォルト値の 10 を設定。 【データ信頼性:3】 データ情報が不足していることを考慮して、不確実係数を 3 と設定した。
48	パーフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic Acid:PFNA)	2019	NHDES	100	(ラット):3	10	データ信頼性:3	肝毒性(DAF、HED、BMD) Das ら(2015)の報告に基づき、妊娠マウスの肝重量増加に関する POD(4,900 ng/mL)に DAF(8.83×10^{-2} mL/kg/day)と複合不確実性係数 100 を適用し、PFOS の RfD を 4.3 ng/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 齧歯動物の血中濃度をヒト経口用量に変換する際に DAF を適用しているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 のみを適用した。 【個体差 AF:3】 デフォルト値の 10 を設定。 【データ信頼性:3】 データ情報が不足していることを考慮して、不確実係数を 3 と設定した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	複合不 実係数	種差 AF	個体差 AF	その 他 の AF	CSAF 設定の概要
49	パーフルオロヘキサンスルホン酸 (Perfluorohexane Sulfonic Acid; PFHxS)	2019	NHDES	300	(マウス): 3	10	データ信頼性:3 亜慢性→慢性:3	<p><u>生殖毒性(DAF、HED、BMD)</u> Chang ら(2018)の報告に基づき、CD1 マウスの平均生胎数に関する BMDL(13,900 ng/mL)を POD とし、DAF(8.61×10^{-2} mL/kg/day)と複合不確実性係数 100 を適用し、PFOS の RfD を 4.0 ng/kg/day と設定した。 【種差 AF:3】 齧歯動物の血中濃度をヒト経口用量に変換する際に DAF を適用しているため、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 のみを適用した。 【個体差 AF:3】 デフォルト値の 10 を設定。 【データ信頼性:3】 データ情報が不足していることを考慮して、不確実係数を 3 と設定した。 【亜慢性→慢性:3】 慢性期間より短い期間での外挿のため係数 3 を設定した。</p>
50	アクリロニトリル (Acrylonitrile)	2001	OEHHA	30	(ラット):3	10	-	<p><u>鼻腔上皮の変性や炎症(BMD、HEC、RGDR)</u> Quast ら (1980)の報告に基づき、毒性の $BMC_{05}(1.5 \text{ ppm})$により平均ばく露量は $0.27 \text{ ppm} (1.5 \text{ ppm} \times 6/24 \text{ h} \times 5/7 \text{ day})$となり、ヒト等価濃度(HEC)を $0.067 \text{ ppm} (0.27 \text{ ppm} \times 0.25 \text{ RGDR})$と算出した。HEC を CUD30 で除し、吸入 RELs は $0.002 \text{ ppm} (2 \text{ ppb}; 0.005 \text{ mg/m}^3; 5 \text{ }\mu\text{g/m}^3)$と設定した。 【種差 AF:3】 RGDR(regional gas dose ratio)を適用したことによりトキシコキネティクスは考慮されているため^{*4}、トキシコダイナミクスの不確実係数 3 のみを設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用。</p>

表 5-2-7 CSAF が不採用になった事例が収録された評価書の一覧

No.	評価物質	発行年	評価機関	不採用判断基準	CSAF 不採用の概要
1	1,3-ブタジエン (1,3-Butadiene)	2012	ATSDR	リスクを過大評価する可能性があり、基準値を設定しない (inhalation MRL)	1,3-ブタジエン血中濃度は、マウスではラットより 50 倍高く、ヒトに対しては 1,000 倍高いことが報告されている。また、ヒトとマウスでは同じ酵素により代謝されることが分かっているが、活性型代謝物の産生と分解には顕著な差が存在し、マウスはヒトより何倍もの感受性を持つことが示されている。そのため、不確実性係数は 1 とした(あるいは不確実性係数を適用しない)が、1,3-ブタジエンの場合、MRL がヒトに対するリスクを過大評価する可能性があり、吸入 MRL を導出しないことを選択した。
2	アクリロニトリル (Acrylonitrile)	2011	EPA	疫学研究データにより RfC を算出することとしたため	ラットの鼻病変に対する BMDL10 を複合不確実係数 30 (種差 3[HEC は TK を考慮しているため]、個体差 10)で除し、RfC は 0.003 mg/m ³ (または 3 µg/m ³)及び 0.002 mg/m ³ (または 2 µg/m ³)と導き出された。しかし、動物毒性試験の結果を外挿するよりヒト労働者の健康影響に関する横断的研究の結果を用いて、RfC を算出する方が不確実性が低い。ヒトに基づく RfC と動物に基づく RfC は約 2 倍の差しかないため、ヒトベースの LOAEL データにデフォルトの不確実係数 100 を適用した RfC (0.0009 mg/m ³ または 0.9 µg/m ³) を推奨基準値とした。 (※RfD には CSAF が適用されている) 前胃病変(PBPK) Johannsen ら(2002)の報告に基づき、毒性の BMDL10(雄 7.65 × 10 ⁻⁵ mg/L、雌 9.23 × 10 ⁻⁵ mg/L)を POD とし、RfD は 3.0 × 10 ⁻⁴ mg/kg-day(平均)と設定された。 【種差 AF:3】 PBPK モデルはトキシコキネティクスについて考慮しており、アクリロニトリルやその代謝物に対するラットとヒトの標的組織での反応性の違いを考慮し、トキシコダイナミクスに関する不確実係数 3 を設定した。 【個体差 AF:10】 デフォルト値の 10 を採用した。
3	臭素酸塩 (Bromate)	2015	Health Canada	PBPK モデルの不確実性、特に検証されたヒトモデルがないことを考慮した	PBPK モデルを開発し HED 推定に用いたが、ヒト PBPK モデルは検証されていないことを理由に、デフォルトの種間 UF が採用された。さらに、PBPK モデルでは、in vitro 試験で測定された血中臭素酸塩の急速な減衰が反映されていないことに注意する必要があり、これは、あるレベル以下では全身分布がほぼないことを示している可能性がある。このような in vitro データは、in vivo における血漿濃度と一致しなかった。この減少を臭素酸塩モデルに組み込むには、in vivo 手法の開発が必要である。また、非ばく露ラットで測定されたバックグラウンド臭素酸塩レベルや、モデルの検証に使用できるヒトのデータがないことに対し不確実性が指摘された。 ラット用の臭素酸塩 PBPK モデルは、ラットの血漿動態と尿中排泄を適切に予測し in vivo データを再現できるが、モデルの検証のためにヒトの濃度を利用できなかった。
4	アミノピラリド (Aminopyralid)	2007	JMPR	ARfD のカットオフ値を超えたため、ARfD を設定しないことにした	アミノピラリドによる歩行障害は反復投与でも高濃度の単回投与(1~2 回)でも認められ NOAEL はそれぞれ、26 mg/kg bw と 250 mg/kg bw と算出された。この影響は C _{max} に依存し、アミノピラリドのキネティクスとこの反応のダイナミクスを考慮し、不確実係数を 25 とすることが適切と考えられた。250 mg/kg bw の NOAEL に 25 の安全係数を適用すると、推定 ARfD は 10 mg/kg bw となり、JMPR が推奨する ARfD のカットオフ値である 5 mg/kg bw よりも大きくなるため ARfD を設定する必要はないとの結論に達した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	不採用判断基準	CSAF 不採用の概要
5	チアクロプリド (Thiacloprid)	2006	JMPR	重篤な毒性が Cmax に依存することが確認できていないため、CSAF は算出できないと結論付けた。	重篤な毒性(運動ニューロン活動、LOAEL 値 11 mg/kg bw)が Cmax に依存していることを示す適切な トキシコキネティクスデータが確認できていないため、易代謝化合物の中では Cmax に基づく CSAF を適用することはできない。
6	ビフェントリン (Bifenthrin)	2011	JMPR	Cmax に対する CSAF 値を適用するには TK データ不十分	Cmax に依存する毒性作用の不確実係数を検討する場合、化合物は速やかに吸収・排泄され(トキシコキネティクス)、ばく露間隔をまたいで累積作用を生じない(トキシコダイナミクス)必要がある。ビフェントリンの場合、提供されたデータではその根拠にはならない。検討された Selim ら (1986) の研究では、投与後 4 ~6 時間で血中濃度のピークに達し、投与 10 時間後にピーク時の 50%未満に低下した。つまり、このデータは血中濃度の減少が緩やかであることを示しており、化合物固有の Cmax 調整係数を適用するのに十分な トキシコキネティクスデータがないと結論づけた。また、ビフェントリンの Cmax と発達毒性との関係も不明である。
7	ピリミホスメチル (Pirimiphos methyl)	2006	JMPR	神経性アセチルコリンエステラーゼ阻害の発現と重症度は AUC ではなく Cmax に依存しているけれども、CSAF を用いることは適切ではないと判断した	ピリミホスメチルの血漿中濃度は経口投与後 0.5 時間でピークとなるが、脳内アセチルコリンエステラーゼ阻害の最大は約 24 時間後である。そして、疎水性が高いピリミホスメチル I は(log Kow = 4.2)、チオリン酸塩として アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害するために代謝(P=S から P=O へ)されなければならないが、P=S 酸化に関する個体差のデータがない。また、脳内コリンエステラーゼ活性の回復が遅いことから、アセチルコリンエステラーゼ阻害による毒性と重症度は、AUC よりも Cmax に依存すると考えられるが、化学物質固有の調整係数を用いることは適切でないとされた。
8	2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-Dichlorophenoxyacetic acid)	2016	MDH	ヒト TK データは、サンプルサイズが小さい(N= 3)、変動が大きい、男性のみであるなど、あまりに限定的であると考えられた	ヒト TK データは、サンプルサイズが小さい(N= 3)、変動が大きい、男性のみであるなど、あまりに限定的であると考えられる。 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸の腎クリアランスを評価するにはデータが不十分であり、また、血漿蛋白結合率が高いため組織への取り込みが制限されており、TK への影響が十分でない。血漿中相対 T%の使用が検討されたが、EPA2014 年ガイダンスによると、T%は体重や分布量に関係しないため、用量調整への使用は適切でないとしてされていることもあり、採用されなかった。しかし、ヒト(11.6~33 時間)とラット(1~2 時間)の血漿中半減期の違いが明らかであるという懸念から、HED 適用時に TK は通常考慮されるとしても種間因子(TK 3 と TD 3)の両方を維持することとした。公表されている PBPK モデルは検証されておらず、CSAF の作成に必要なパラメータも報告されていない。感受性の高い集団に対して適切な CSAF を決定するためのデータが不十分である。ヒト腎臓組織スライスを用いた解析からヒト TK および/または TD の修正も検討されたが、実験デザイン等の問題により適用されるには至らなかった。このような状況にかかわらず、データを推定し、さらに平均と SD [CSAF = 平均 + (2 SD/ 平均), WHO 2005 による] について分析したところ、結果 (2.8) はヒト TK の 3 倍変動(デフォルト)を支持するものであった。ヒトの UF 因子は TK で 3、TD で 3 という既定値が維持された。
9	ホウ素 (Boron)	2015	FSCJ	提案された TK データとその解釈は、ヒトの TK の違いを普遍的に説明するには不十分	日本の食品安全委員会の専門家会議では、ホウ素の TDI を導き出すために CSAF アプローチが提案された。ホウ素については、ラット及びヒトにおける妊娠時のクリアランスや GFR といった TK に関するデータが存在したことから、本評価において、不確実係数の分割及び置き換えに基づく種差・個体差の不確実係数の適用について検討を行った。その結果、種差・個体差の不確実係数を PK/PD に分割する考え方が、日本においてはまだ必ずしも一般的でない状況であることに加え、標準的な日本人妊婦の適切な GFR 情報が得られないことから、PK/PD 分割を適用せず、不確実係数 100(種差 10、個体差 10)を設定した。

No.	評価物質	発行年	評価機関	不採用判断基準	CSAF 不採用の概要
10	パーフルオロオクタン酸 (Perfluorooctanoic acid (PFOA))	2009	UK COT	ラットで認められた高い腎クリアランスが種に特有であったため	ヒトでは PFOA の半減期が長いことから、リスク評価は、特定のエンドポイントに対する内部用量の動物とヒトでの比較に基づくと考えられる。この方法は、特定のエンドポイントに対する NOAEL または LOAEL とヒトの推定ばく露量との比として算出されるばく露マージンを用いる方法と類似している。しかし、齧歯類およびヒトにおける PFOA のトキシコキネティクスは、まだ十分に理解されていない。特に、ラットにおける PFOA の半減期の性差は、雌ラットで認められる腎クリアランス活性が種特異的であるとして、不確実性の要因に指摘された。このため、リスク評価に内部ばく露量を用いることは、データに基づき適切ではないと考えられた。種間および種内の変動を考慮し、不確実性係数 100 を適用した。
11	クロルピリホス (Chlorpyrifos)	2018	MDH	CSAF を適用して導出された基準値より、不確実係数 100 が適用された基準値の方が保守的であるため	Mattsson ら(1998)の報告における赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に関する BMDL10(0.03 mg/kg-d)を POD とし、ヒト等価用量(HED)が $0.03 \text{ mg/kg-d} \times 0.23 = 0.0069 \text{ mg/kg/day}$ と算出された。種差に関する不確実係数は、HED の算出時にトキシコキネティクスが考慮されているため、トキシコダイナミクスによる不確実係数の 3 と設定した亜慢性 RfD は $0.00023 \text{ mg/kg/day}$ と算出された。しかし、この亜慢性試験に基づく HBV 値(1 ug/L)より、急性毒性試験(不確実係数 100)に基づく HBV 値(0.6 ug/L)の方が低かったため、亜慢性期の nHBV は、亜慢性期に発生する急性および短期暴露を保護するものでなければならぬため、急性 nHBV の 0.6 ug/L が採用された。

5.3 学術論文の文献データ

学術論文等は、一覧を作成し、CSAF に関する記述分類、CSAF に関する特記事項を記載した。

表 5-3-1 学術論文の書誌情報に関する文献リスト

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
1	Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: is the kinetic default uncertainty factor adequate?	Dorne JLCM, Walton K, Slob W, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 40(11):1633-56.	2002	CYP2D6 基質の動態におけるヒトのばらつきを、この多型酵素によって広範囲(60%以上)に代謝される化合物のデータベースを用いて定量化した。表現型を持たない健康成人、表現型を持つ通常活性型(EM)、中活性型(SEM)、および低活性型(PM)における経口および静脈内投与後の薬物動態試験を、主に慢性ばく露に関連するパラメータ(代謝および全クリアランス、血漿中濃度時間曲線下面積)と主に急性ばく露に関連するパラメータ(ピーク濃度)のデータを用いて分析した。また、人口のサブグループ(年齢、民族、疾病)についても、入手可能なデータを用いて同様の解析を行った。経口ばく露のマーカ―の動態における個人間の差は、非表現型の人と EM で大きかった(変動係数はクリアランスで 67~71%、C(max)で 54~63%)のに対し、静脈内投与のデータでは変動が小さかった(34~38%)。EM、SEM、PM の比較では、SEM と PM では経口投与量が増加し(EM との比較ではそれぞれ 3、9~12)、非表現型の人と比較して変動が少なかった(変動係数は SEM が 32~38%、PM が 30%)。リスク評価に用いられる不確実係数との関連では、ほとんどのサブグループはキネティックのデフォルト値である 3.16 ではカバーされないであろう。各サブグループの 95~99%をカバーするために必要な CYP2D6 関連係数は、非表現型の健康成人および EM では 2.7~4.1、PM では 15~18、小児では 22~45 であった。CYP2D6 代謝の程度と不確実係数の間には指数関数的な関係(R(2)=0.8)が認められた。基質の代謝に CYP2D6 がどの程度関与しているかは、CYP2D6 関連係数を推定する上で重要である。3.16 のキネティック関連のデフォルト係数は、EM において CYP2D6 が代謝の 25%までを担っている基質の PM をカバーするものである。
2	Human variability in Xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review	Dorne JLCM, Walton K, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 43(2):203-16.	2005	この総説では、第 I 相代謝(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、加水分解、アルコール脱水素酵素)、第 II 相代謝(N-アセチルトランスフェラーゼ、グルクロン酸抱合、グリシン抱合、硫酸化)および腎排泄におけるヒトの変動性を定義したデータベースから得られた最近の進展について説明している。このデータベースは、化学物質のリスク評価において、トキシコキネティクスの変動性を考慮した経路関連の不確実係数を導出するために使用された。各排泄経路のプロブ基質は、経口吸収率が 95%以上で、代謝経路がその化合物の主要排泄経路(投与量の 60~100%)であることを前提に選定した。吸収率にばらつきがある化合物については、静脈内投与のデータを用いた。各化合物について、健康成人およびその他のサブグループにおける(経口および静脈内投与後の)公表された薬物動態試験から、慢性ばく露(代謝および全クリアランス、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC))および急性ばく露(Cmax)に関するパラメータを用いて、キネティクスにおけるヒト変動を定量化した(ここではデータは示していない)。経路に関連する不確実係数は、健康な成人の母集団および各サブグループの 95%、97.5%、99%をカバーするように計算された。経路関連不確実係数を用いることで、健康影響に基づく指標値の導出に代謝データを組み込むことができる。この不確実係数は、一般的なキネティックデフォルト係数(3.16)と化学物質に特化した調整係数の中間的なアプローチを構成する。化学物質のリスク評価における経路関連の不確実係数の応用と、この手法の今

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					後の精緻化について議論した。デフォルトの仮定から脱却するために、それ以下では毒性影響が観察されない閾値を示す生体異物のキネティクスにおけるヒトの変動性を予測する知識に基づいた枠組みを提案する。
3	Mathematical modelling and quantitative methods	Edler L, Poirier K, Dourson M, Kleiner J, Mileson B, Nordmann H, Renwick A, Slob W, Walton K, Würtzen G	Food Chem Toxicol, 40(2-3):283-326.	2002	本レビューでは、ハザード特性評価に現在利用可能な数学的手法および統計的手法について報告する。欧州の規制決定に用いられている数学的モデリングと定量的手法の技術的現状と、食品や食事に含まれる化学物質のリスク評価に用いられる可能性のある追加的な手法について説明している。JECFA、FDA、EPAなどの既存の手法について、その共通点と相違点を検討する。新規および改良された定量的方法論の開発のための枠組みが確立されている。ギャップ分析により、各手法の精緻化、改善、効率化のための領域を特定する。この批判的な評価に基づいて、将来の研究のためのニーズが定義されている。本研究では、用量反応関係を数学的にモデル化することで、リスク評価プロセスを改善できると結論づけた。用量反応関係を数学的にモデル化するためには、様々な反応レベルを得るために十分な数の用量群を使用する必要がある。適切な設計がなされていれば、必ずしも試験に用いる動物の総数を増やす必要はない。化学物質の作用機序や機序、トキシコキネティクスに関する化学物質固有のデータは、可能な限り用量反応特性に使用すべきである。結論として、単一のハザード特性評価方法がすべての種類のリスク評価に適しているわけではなく、利用可能なデータとリスク判定の問題に最も適した方法を使用するためには、さまざまな異なるアプローチが必要であると考えられた。今後、用量反応特性評価を精緻化する際には、結果として得られる出力の不確実性や変動性の程度をより明確に取り入れるべきである。
4	Human variability and noncancer risk assessment – An analysis of the default uncertainty factor	Renwick AG, Lazarus NR	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230097911958	1998	非がんのリスク評価では、化学物質の生体内運命(キネティクス)と標的臓器感受性(ダイナミクス)の個体差を考慮して、10倍の不確実性係数が用いられる。これらの各側面における変動性に関するデータベースの分析では、10倍係数をキネティクス用の10(0.5)(3.16)とダイナミクス用の10(0.5)(3.16)に均等に細分化することで一致している。3.16の係数ではカバーできない正規分布および対数正規分布の母集団における被験者の数を分析すると、この細分化と、両方の側面を考慮した10倍の係数の使用が支持される。母集団のサブグループのキネティックデータを分析した結果、標準的なキネティックのデフォルト値である3.16は、すべての排泄経路および母集団のすべてのグループに対して適切ではないことが判明した。検討中の化学物質の生物学的運命と影響に関する知識に基づいて、適切なデフォルトの不確実係数を選択することができるスキームが提案されている。
5	The use of surrogate end points to assess potential Toxicity in humans	Renwick AG, Walton K	Toxicol Lett, 120(1-3):97-110.	2001	ヒトへの毒性影響に関するデータは、疫学研究、事故による中毒、サーベイランス政策、あるいは意図的なばく露後に得られる。多くの場合、有害影響に関連する代替エンドポイントが調査される。意図的なばく露により生じる影響は、通常、懸念される有害影響のうち、容易に可逆的で軽度の代替エンドポイントに限られる。対象となる臓器における初期の相互作用のすべてが毒性作用に関連しているわけではなく、多くの測定値は反応ではなくばく露のバイオマーカーである。反応のバイオマーカーは、それが作用機序にとって重要である場合にのみ、反応の代替エンドポイントとなる。バイオマーカーの使用と、代替エンドポイントを使用した場合に起こりうる問題について、アニリン、カドミウム、一酸化炭素、エリスロシン、パラセタモール(アセトアミノフェン)、ステレンに関するデータを用いて説明している。in vivoの代替エンドポイントは、通常、リスク評価に直接使用されるが、in vitroの代替エンドポイントは、生物学的根拠に基づいた用量反応モデルの開発によって組み込まれたり、デフォルトの不確実係数を化学物質特異的調整係数に置き換えるために使用される。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
6	Pathway-related factors: The potential for human data to improve the scientific basis of risk assessment	Renwick AG, Dorne JLCM, Walton K	Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, 7(1):165-180.	2001	リスク評価に用いられるデフォルトの不確実係数は、用量反応曲線の外挿の異なる側面を考慮するため、またはデータベースの欠陥を考慮するために適用される。トキシコキネティックまたはトキシコダイナミクスのデフォルト値を化学物質固有のデータで置き換えることにより、化学物質固有の値とデフォルトの不確実係数の積である化学物質特異的「データ由来係数」を算出することができる。このような化学物質固有の複合値は、その化学物質のリスク評価の科学的根拠を向上させるものであるが、必要な化学物質固有のデータが入手できることは稀である。全体的な運命やメカニズムは分かっているが、デフォルト値を置き換えたり、データ由来の総合的な係数を開発したりするには化学物質固有のデータが不十分な場合、排泄経路や毒性のメカニズムに関連したカテゴリー別のデフォルト値を使用することができる。現在、十分なデータが得られているプロープ基質のデータを用いて、経路に関連したカテゴリー別のデフォルト値の開発が進められている。この手法の概念と難しさを、CYP1A2 のデータを用いて説明している。
7	Species-specific uncertainty factors for compounds eliminated principally by renal excretion in humans	Walton K, Dorne JLCM, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 42(2):261-74.	2004	動物での研究データに基づき、化学物質のヒトへの摂取量に対する健康影響に基づく指標値を導出するために、100 の不確実係数が用いられている。この 100 倍の係数は、種差と反応の個体間差それぞれのための 10 倍の係数からなる。それぞれの 10 倍係数は、トキシコキネティックな側面とトキシコダイナミックな側面に細分化され、試験種とヒトとの間のキネティックな差異を考慮して 4.0 倍の係数が加えられる。今回の研究では、ヒトにおいて主に腎排泄によって排除される化合物の内部用量(トキシコキネティクス)の種差がどの程度あるかを明らかにした。公表されているデータを分析した結果、同定されたプロープ基質のほとんどが、試験動物においても腎排泄が主な排泄経路であることがわかった。腎排泄のメカニズム(糸球体濾過、尿細管分泌や再吸収)と血漿タンパク結合の程度には種間差が見られ、これらは腎クリアランスに影響を与え、その結果、内部用量の種差の大きさに影響を与えると考えられる。ヒトと被験種の両方で変化なく排泄される化合物の場合、ヒトと動物の内部用量の平均的な差は、イヌでは 1.6、ウサギでは 3.3、ラットでは 5.2、マウスでは 13 であった。このことから、腎排泄については、ヒトとラット、特にマウスとの差は、トキシコキネティクスのデフォルト係数である 4.0 倍を超える可能性があると考えられる。
8	Case studies of categorical data-derived adjustment factors	Naumann BD, Silverman KC, Dixit R, Faria EC, Sargent EV	Human and Ecological Risk Assessment, 7(1):61-105.	2001	異なる 5 つの治療クラスの代表的な化合物について、個体間のばらつきを考慮したカテゴリーデータ由来の調整係数の使用を評価するため、調査を実施した。対象とした 5 つの薬効分類は、抗うつ薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、コレステロール低下薬、抗生物質であった。それぞれのケーススタディでは、治療効果と有害影響の両方について、原因となるそのクラスの作用機序と、そのクラスの個々の化合物について、これらの反応の発生可能性を決定する主要な薬力学的(PD)および薬物動態学的(PK)パラメータがまとめられている。各クラスについて、個体間のばらつきを決定する重要な因子や、クラス全体(あるいは少なくともクラス内の特定のサブクラス)に適用できるカテゴリー別デフォルト調整係数を確立するための共通の基盤があるかどうかを特定する試みが行われた。PK および PD パラメータを、安全なばく露レベルを設定するための重要なエンドポイントに結びつけることは、調査全体を通して重要な基本テーマであった。これらのクラスを代表するサロゲート化合物の公開文献には PK および PD に関する情報が豊富に含まれていたが、各クラスに広く適用できるカテゴリー別調整係数を導出することは困難であった。情報量の多さが、評価の妨げになった可能性もある。十分なデータが得られれば、「一般的な」化学物質の様々なクラスに対するカテゴリー別デフォルト値を導出することは、より簡単なことかもしれない。いくつかのケース(三環系抗生物質、ACE 阻害剤、特定の抗炎症剤など)では、カテゴリー別のデフォルト値を提案することができたが、その適用によって生じる不確実性の低減が、その適用によって追加される不確実性によって相

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					殺されるかどうかは不明である。カテゴリー別デフォルト値の根拠となる仮定の信頼度によっては、不確実性が残る可能性がある。カテゴリー別デフォルト値の有用性に関する結論にかかわらず、今回の調査は、化合物ごとにデータ由来の調整係数を使用することをさらに支持するものであった。
9	The use of Toxicokinetic and Toxicodynamic data in risk assessment: an international perspective	Gundert-Remy U, Sonich-Mullin C	Sci Total Environ, 288(1-2):3-11.	2002	<p>化学物質のリスク評価は、通常、ばく露により動物への毒性作用が生じた動物実験から得られたデータに基づいて行われる。外挿により、毒性影響が生じないヒトでの用量／ばく露量(「安全量」、「安全ばく露量」)が推定される。従来の方法では、「安全係数」または「不確実係数」を用いて、動物からヒトへ、また「平均的」対象者から感受性の高いサブグループを含む一般集団へと外挿する。従来は、種間変動を考慮して、デフォルトとして 10 の係数が使用されてきた。この係数を、トキシコキネティックな側面を扱うサブ係数とトキシコダイナミックな側面を扱う第二のサブ係数に細分化することを提案する。同様に、種内変動を考慮して、サブ係数付きの 10 のデフォルト係数を提案する。国際化学物質安全性計画 (IPCS) の「化学物質へのばく露によるリスク評価手法の調和」プロジェクトの枠組みの中で、リスク評価における種間変動と個体間変動を考慮した定量的な化学物質固有のデータの使用について、リスク評価者にガイダンスを提供する活動が開始された。トキシコキネティックな側面に取り組むためには、活性種、関連する内部ばく露、適切な指標を考慮しなければならない。データの質と入手可能性、in vitro か in vivo か、投与経路、関連する用量レベルは、種間外挿に関連する情報である。研究対象となる集団の妥当性を含めた実験データの入手可能性、対象となるグループで得られた被験者数やサンプル数により、集団の分布を推定することができる(例: 中央 傾向と所定のパーセンタイルの差)。同様に、毒物力学的データにも取り組む必要がある。活性化学種の同定に加えて、関連するエンドポイントを決定しなければならない。動物からヒトへの外挿においては、ほとんどの場合、決定的なエンドポイント(例: 貧血)が欠けている。それが重要なイベントであり、ヒトと同様に動物の毒性にも関連している場合には、in vitro データ(例: in vitro 溶血)で代替することが可能である。動物からヒトへの外挿においては、用量-効果関係が重要な役割を果たす。ヒトの集団におけるトキシコダイナミックな変動性を考慮するためには、トキシコキネティクスについて議論したのと同様の側面を考慮しなければならない。IPCS の文書は IPCS のウェブサイトで公開されているが、その改訂や改善のため、リスク評価者にはこの枠組みを使用し、経験を報告することが奨励されている。</p>
10	Genetic polymorphisms in assessing interindividual variability in delivered dose	Haber LT, Maier A, Gentry PR, Clewell HJ, Dourson ML	Regul Toxicol Pharmacol, 35(2 Pt 1):177-97.	2002	<p>毒性物質に対するヒトの感受性のばらつきを考慮する手法が洗練されてきたことは、リスク評価科学の継続的な進化における成功例の一つである。ヒトの多様性には、遺伝子多型が重要な役割を果たしていると考えられている。最近では、結果として生じる全体的な変動性を決定する方法として、代謝酵素の多型に関するデータを生理学的薬物動態学 (PBPK) モデルと統合する手法がとられている。本研究では、塩化メチレン、フルフェリン、パラチオン、ジクロロ酢酸という 4 種類の化合物の体内動態を調節する酵素の多型が、どのような影響を及ぼすかを分析した。これらのケーススタディを通して、多型データを使用する際に遭遇し得る主な不確実性を明らかにし、環境毒性物質に対するヒトの感受性の実質的な変動要因は遺伝的要因であるという仮説を検証するために必要な、潜在的な単純化された仮定を明らかにする。これらの不確実性には、(1)複数の酵素系の相対的な寄与、(2)複合ばく露による誘導/阻害の程度、(3)主要な民族の対立遺伝子頻度、(4)主要な酵素の異なる対立遺伝子の型のキネティックパラメータに関する化学物質固有のデータの欠如、(5)多数の低頻度対立遺伝子、(6)in vitro と in vivo のキネティックデータの違いに関する不確実性、などが含まれる。今回の取り組みは、重要なデータを取得し、集団のばらつきを定量化する手段として、多型データと PBPK モデリングをさらに統合するための基礎となるものである。</p>

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
11	Development of good modeling practice for physiologically based pharmacokinetic models for use in risk assessment: the first steps	Loizou G, Spendiff M, Barton HA, Bessems J, Bois FY, d'Yvoire MB, Buist H, Clewell HJ, Meek B, Gundert-Remy U, Goerlitz G, Schmitt W	Regul Toxicol Pharmacol, 50(3):400-11.	2008	様々な管轄区域における化学物質のリスク評価で、薬物動態モデルを用いて推定された組織用量の使用が増加するに従い、国際的に認知されたモデリングの優良事例 (GMP) の開発が必要となっている。これらの実践は、モデルおよびモデル評価の共有を促進し、リスク評価における一貫した適用を可能にする。(1)モデル開発 (研究・分析活動)、(2)モデルの特性評価 (モデルが生物学とどの程度整合しているか、感度分析などの利用可能なモデルやデータの強みと限界を説明する方法)、(3)モデルの文書化、(4)モデルの評価 (独立したレビュー) に関する優良事例を明確に記述することは、リスク評価者がモデルを使用するかどうか、どのように使用するかを決定する際に、また、モデル開発者が様々な目的 (例えば、研究とリスク評価への応用) で期待されることを理解するために参考になる。2007 年 4 月 27~29 日にギリシャで開催された「PBPK モデルのための GMP 開発に関する国際ワークショップ」における、欧州、カナダ、米国における生理学的薬物動態 (PBPK) モデルのリスク評価への適用の現状をレビューし、GMP に関するガイダンスの開発とモデルの科学的根拠を向上させるための研究における次のステップについて解説する。
12	Evaluation of the potential impact of age- and gender-specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry	Clewell HJ, Gentry PR, Covington TR, Sarangapani R, Teeguarden JG	Toxicol Sci, 79(2):381-93.	2004	異物の組織濃度の経時的推移 (薬物動態) を決定する生理学的・生化学的過程は、年齢や性別によって大きく異なる場合がある。年齢や性別による違いが、組織内濃度、ひいては個人のリスクに影響を及ぼす可能性があることは知られているが、様々なライフステージにおいて、要因となる過程の相対的な重要性や、これらの違いがもたらす定量的な影響については、十分にその特徴が明らかにされていない。本研究の目的は、組織用量に影響を及ぼす生理学的・生化学的過程の年齢および性別による違いを特定し、それらを生理学的薬物動態 (PBPK) ライフステージ予測モデルに統合することであった。このライフステージモデルを、様々な物理化学的、生化学的、および作用機序上の特性を持つ複数の環境化学物質に対して適用した。一般的に、ライフステージ間での化学物質の平均的な薬物動態学的用量指標の予測は 2 倍以内であったが、特に新生児期にはより大きな一時的変動が予測された。最も重要な年齢依存性の薬物動態学的要因は、周産期には多くの代謝酵素系が未熟であるために有害化学物質のクリアランスが低下する可能性があることであると考えられるが、この要因により反応性代謝物の生成が低下する可能性もある。生後間もない時期に年齢に依存した薬力学的要因が発生する可能性があることを考えると、比較的短期間にクリアランスが低下することでリスクに大きな影響を与える化学物質や健康上の転帰がある可能性がある。
13	A Bayesian analysis of the influence of GSTT1 polymorphism on the cancer risk estimate for dichloromethane	Jonsson F, Johanson G	Toxicol Appl Pharmacol, 174(2):99-112.	2001	ジクロロメタン (DCM) の発がん性は、グルタチオントランスフェラーゼ・シター 1 (GSTT1) を介する代謝活性化に関係しており、一方、酸化は解毒経路として機能している。本研究の目的は、ベイズ統計学を用いて、DCM による過剰がんリスクを算出することである。第一段階として、マルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションを用い、既に開発されている DCM の人口生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを 250-1000ppm の DCM にばく露した 27 人の男性ボランティアの広範なヒト・トキシコキネティックデータに同時に適合させた。その結果、PBPK モデルパラメータの母集団推定値が改善された。第二段階として、1-1000ppm の DCM に生涯にわたってばく露した場合の過剰がんリスクをモンテカルロシミュレーションにより算出した。スウェーデン人集団における GSTT1 遺伝子頻度のデータを使用し、3 つの遺伝子型をすべて含んだ。推定された平均値および中央値の過剰リスクは、以前に導出されたものとほぼ一致した。しかし、我々は、信頼区間の上限ではより高い過剰リスクであると推定した。さらに、我々のシミュレーションでは、スウェーデンの人口の 1% は、平均目標用量から離れた 4.2-7.1 の係数でカバーされていないことが示唆された。カバーされない集団の大部分は、GSTT1 ホモ接合体に分類された。このことから、多様な生物活性化を有する物質の非がんリスク評価においては、一般的に使用されている 3.16 よりも高い不確実係数を考慮すべきであると考えられる。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
14	Practical application of kinetic data in risk assessment—an IPCS initiative	Meek ME, Renwick A, Sonich-Mullin C	Toxicol Lett, 138(1-2):151-60.	2003	本論文では、国際化学物質安全性計画(IPCS)の「化学物質へのばく露によるリスク評価手法の調和」プロジェクトで作成されたガイダンスを、用量反応評価における種間差やヒトのばらつきを定量的に外挿するための生理学的トキシコキネティクス(PTK)モデルの妥当性評価に適用するという観点から検討したものである。本ガイダンスは、トキシコキネティクスまたはトキシコダイナミクスに関連する化学物質固有の定量的データを組み込むことで、耐用摂取量や参照用量・濃度の設定において、種間差やヒトのばらつきに対する通常のデフォルト不確実係数である 100 倍の一部または全部を置き換えることができるという枠組みの中で作成された。しかし、本ガイダンスは、種間差やヒトのばらつきに対するデフォルトの不確実性を置き換えるためのキネティックまたはダイナミックデータの妥当性に特化したものであることから、がんの効力やリスクの推定など、用量反応分析の他の手法にも適用可能である。また、この枠組みは、データが十分であれば、確率的な特性評価にも対応する。このガイダンスは、一連の企画・技術会議や大規模なワークショップを通じて開発・改良されており、学术界、政府機関、民間企業からの幅広い参加者が準備を進め、ケーススタディを通じて適用の経験を積んできた。デフォルト値に代わるキネティックデータの妥当性に関するガイダンスは、活性化学種の決定、適切なキネティックパラメータや実験データの選択など、いくつかのカテゴリーに分けて提示されており、後者には、集団の関連性、経路の関連性、用量・濃度の関連性、被験者・サンプル数の妥当性に関する言及が含まれている。本ガイダンスは、主にリスク評価者のための資料として作成されたものであり、PTK モデルを含むキネティクスやダイナミクスにおける種間差やヒトのばらつきを定量化するための化学物質固有のデータの妥当性の基準について、理解を深めることを主な目的としている。このガイダンスは、適切なデータやモデルの作成を促し、規制目的のための用量・濃度反応評価への組み入れを容易にすることも期待している。この論文では、主に PTK モデルが参考になった例を参照しながら、ガイダンスの適用を検討する。
15	A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action	Meek ME, Bucher JR, Cohen SM, Dellarco V, Hill RN, Lehman-McKeeman LD, Longfellow DG, Pastoor T, Seed J, Patton DE	Crit Rev Toxicol, 33(6):591-653.	2003	ヒト関連性フレームワーク(HRF)では、実験動物における作用機序(MOA)のデータに始まり、動物における腫瘍のヒトへの関連性を評価するための 4 つのプロセスを概説している。HRF は、動物の MOA 分析に関する米国 EPA および IPCS の提案を参考に、想定される動物の MOA とヒトのデータソースから得られる関連情報との比較可能性、あるいは比較可能性の欠如に関する体系的な評価を含むよう、分析を拡張している。HRF は、いくつかの異なる MOA を対象とした一連のケーススタディを経て発展してきた。HRF の分析では、動物およびヒトから得られるデータに応じて、完全なリスク評価につながるものから、プロセスを中止するものなど、さまざまな結果が得られた。2 つの事例では、完全なリスク評価が求められている。一つはデフォルトである。試験動物の MOA を確信を持って仮定するにはデータが不十分な場合、動物の腫瘍データはリスク評価に関連するものと推定され、完全なリスク評価が必要となる。もう一つは、動物の MOA がヒトに関連しているという、データに基づいた知見が得られた場合である。本論文で検討した特定の MOA とエンドポイントの組み合わせでは、動物およびヒトにおける細胞毒性与細胞増殖(事例 6、クロロホルム)および尿路結石形成(事例 7、メラミン)に関連する可能性のある MOA について完全なリスク評価が必要である。その他の状況では、化学物質とエンドポイントの組み合わせに関するデータに基づいた知見により、腫瘍に関連する動物の MOA がヒトにも当てはまる可能性が低いと判断された場合、その組み合わせのリスク評価を継続する理由はほとんどない。同様に、定性的な考察により試験種に特異的な MOA が同定された場合や、定量的な考察により動物の MOA がヒトでは起こりにくいことが示された場合、そのような危険性の知見は一般的に決定的であり、研究中のエンドポイントと MOA の組み合わせについてさらなるリスク評価は必要ない。事例としては、実験動物に特異的な腫瘍関連タンパク質(事例 3、d-リモネン)、実験動物には典型的だがヒトにはないホルモン抑制

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					による腫瘍の結果(事例4、アトラジン)、化学物質に関連してヒトに比べて動物のホルモンクリアランス率が高まる場合(事例5、フェノバルビタール)などが挙げられる。ヒトとの関連性の分析は、分析対象となる化学物質-MOA-組織-エンドポイントの組み合わせに強く依存する。ある化学物質について、異なる組織、異なるエンドポイント、あるいは別の MOA を用いると、異なるヒトとの関連性の知見が得られる可能性がある。HRF は、MOA データを使用するための体系的な手法を提供することで、科学界ががんリスク評価の予測力、信頼性、透明性を高めるための総合的な取り組みを行う上での新たなツールとなる。
16	Deriving uncertainty factors for threshold chemical contaminants in drinking water	Ritter L, Totman C, Krishnan K, Carrier R, Vezina A, Morisset V	J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 10(7):527-57.	2007	飲料水ガイドラインの作成では、動物実験からの毒性の外挿やヒトの体内での変動など、データベースの不確実性を考慮して不確実係数が使用されており、その結果、リスクに関する不確実性が生じる。不確実係数の適用は、世界中の毒物学的リスク評価で定着しているが、一貫して適用されているわけではない。本報告書は、カナダ保健省と共同で作成され、化学汚染物質の飲料水水質ガイドラインを作成する際に使用した、不確実係数の前提条件の導出に関する評価を行っている。カナダ保健省がガイドラインの策定に使用した前提条件を他のいくつかの主要な規制管轄区と比較した。この評価により、不確実係数の仮定が過去の慣行に大きく影響されていることが明らかになった。特定の不確実係数の適用は規制当局の実務に定着しているようにみられるが、これらの係数を選択するための十分に文書化された規律ある根拠は、カナダ、米国、オーストラリア、または WHO のデフォルトの仮定を裏付けるとの文献にも見られなかった。本報告書に記載されている管轄区域では、非閾値汚染物質の飲料水水質ガイドラインを作成する際、ほとんどの場合では、基本的なスキームが使用されているが、他領域の不確実性を考慮して追加の要因が含まれることもある。これらの要因には、亜慢性データを予想される慢性ばく露に外挿することや、NOAEL の代わりに LOAEL を使用することなどが含まれる。各不確実係数のデフォルト値は一般的に 3 または 10 の因子であるが、これらの追加不確実係数を開発・適用するための包括的なガイダンスは、レビューした文献からは明らかになっていない。リスク評価プロセスで遭遇する不確実性の範囲を考慮して、適切な不確実係数を選択するためのガイダンスとして、決定木が開発された。種間および種内変動のための化学物質固有の調整係数を導出するために、WHO が最近開発した一連の「決定木」は、証拠に基づく不確実係数を特定するためのより体系的なアプローチの機会を提供する可能性がある。
17	Approaches for applications of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment	Thompson CM, Sonawane B, Barton HA, DeWoskin RS, Lipscomb JC, Schlosser P, Chiu WA, Krishnan K	J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 11(7):519-47.	2008	生理学根拠に基づく薬物動態(PBPK)モデルは、医薬品とは異なり、標的組織や適切な代替物における推定上の毒性構造の内部用量を推定するためのヒトデータがほとんど、あるいは全くない場合が多い環境毒性物質へのばく露をシミュレーションする際に特に有用である。この論文では、参照用量、参照濃度、およびがんリスクの推定値を導出する過程での PBPK モデルの適用に関する知識と手法の現状をレビューしている。過去の米国環境保護庁(EPA)のリスク評価や査読付き文献のヒト健康リスク評価から引用した例では、種間および種内の不確実係数の薬物動態学的要素を定量化するためにPBPKモデルを使用する方法と手段が示されており、また経路間、高用量から低用量、期間間の外挿を実施するためにも使用されている。適切な用量指標を選択することは、リスク評価における様々な用途に PBPK モデルを使用する際の鍵となる。ヒトの等価用量(または濃度)を導出する前と後のどちらに不確実係数を適用するのが最も適切かという問題については、引き続き検討が必要である。用量評価におけるライフステージや遺伝子の違い、およびそれらが感受性のばらつきに与える影響についての理解が科学的に進み、また PBPK モデルの不確実性を特徴づける分析方法の開発が進んでいることから、リスク評価での使用の可能性が高まっている。このように、PBPK モデルを用

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					いて有害組織反応を外部濃度ではなく毒性構造の目標内部織用量で表現することで、リスク評価の科学的根拠や信頼性が高まることが期待されている。
18	Uncertainty factors for chemical risk assessment: interspecies differences in glucuronidation	Walton K, Dorne JL, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 39(12):1175-90.	2001	がん以外の影響のリスク評価では、ヒトの安全な 1 日摂取量は、一般的に動物種における代用閾値(例: NOAEL)から導出され、そこに通常 100 の不確実係数が適用される。この 100 倍という数字は、毒性物質に対する反応の種間(10 倍)および個体間(10 倍)の違いを許容するためのものであり、トキシコダイナミックおよびトキシコキネティックな側面からの変動性を取り入れている。今回の研究では、グルクロン酸抱合が主要な代謝経路である化合物の内部用量における種間差の大きさを、ヒトまたは被験種のいずれかにおいて測定した。その結果、代謝経路、全身循環前代謝の程度、腸肝再循環など、内部用量に影響を与える生物学的過程の性質に、種間で大きな違いがあることがわかった。発表された研究は、種間トキシコキネティックのデフォルト値を種や経路に応じた値に改良することを支持するものではないが、化学物質の内部用量(トキシコキネティクス)や毒性物質とその標的部位との相互作用(トキシコダイナミクス)に影響を与える基本的な過程を定義した定量的な化学物質固有のデータを用いたリスク評価の必要性を提示している。
19	Uncertainty factors for chemical risk assessment: interspecies differences in the in vivo pharmacokinetics and metabolism of human CYP1A2 substrates	Walton K, Dorne JL, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 39(7):667-80.	2001	100 倍のデフォルト不確実係数は、動物毒性試験で得られた無毒性量(NOAEL)をヒトが摂取する際の「安全な」値に変換するために使用される。この 100 倍は、毒物に対する反応の種間差(10 倍)および個体間差(10 倍)の可能性を考慮したもので、トキシコダイナミックおよびトキシコキネティックの面からの変動が組み込まれている。本研究の目的は、ヒトの CYP1A2 によって排除される化合物(カフェイン、テオブロミン、テオフィリン、パラキサンチン)の公表データを用いて、試験種(イヌ、ウサギ、ラット、マウス)ごとにトキシコキネティクスの種間デフォルト値(4.0)の妥当性を評価することであった。公表されている文献を分析した結果、各プローブ基質について、吸収、バイオアベイラビリティ、排泄経路は、ヒトと被験種の間で概ね類似していた。しかし、代謝経路とその過程に関与する酵素については、種間で違いが確認された。内部用量の種間差の大きさを見ると、マウス(10.6)およびラット(5.4)の値は既定の 4.0 倍を超えていたが、ウサギ(2.6)およびイヌ(1.6)の値はこの値を下回っていた。この研究結果は、一般的なデフォルト係数を、特定の関連性のある定量的データから得られた化合物関連の値に置き換える必要性を裏付けている。これにより、より適切で信頼性の高い非がんリスク評価が可能になる。
20	Categorical default factors for interspecies differences in the major routes of Xenobiotic elimination	Walton K, Dorne JL, Renwick AG	Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, 7(1):181-201.	2001	閾(しきい)値毒性を示す化学物質がもたらすヒトの健康へのリスクについては、本質的に不確実性が含まれるデフォルトの手法から、より生物学的に妥当なリスク評価へと移行する必要性が高まっている。しかし、ほとんどの化学物質のデータベースには、トキシコキネティックおよびトキシコダイナミックの不確実性のうち、種間および個体間の不確実性を代替するのに十分な量と質のデータが含まれていない。今回の分析の目的は、現行の種間トキシコキネティック不確実係数 4.0 の代わりに、代替となる種固有の経路関連の「カテゴリー別の」デフォルト値の使用を評価することであった。これにより、各試験種における化合物の内部用量の違いの程度を、ヒトにおける特定の代謝経路に関連付けることが可能となる。この改良により、毒性物質のヒトでの代謝運命が分かっている場合には、異なるカテゴリーの既定値を使用することができるようになる。4 種類の異なるヒト生体異物代謝酵素のプローブ基質について、代謝、排泄、バイオアベイラビリティの種間差を比較した。CYP1A2(カフェイン、パラキサンチン、テオブロミン、テオフィリン)、CYP3A4(リドカイン)、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ(AZT)、エステラーゼ(アスピリン)の 4 種類の異生物代謝酵素のプローブ基質について、種間の違いを比較した。この分析の結果、プローブ化合物の代謝運命、関与する酵素、排泄経路、経口バイオアベイラビリティなど、毒性物質の内部用量におけるヒトと被験種との差の程度に影響を与える要因

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					のすべてにおいて、ヒトと4つの被験種との間に大幅な違いがあることが明らかになった。化合物間と生物種間の両方に大きなばらつきがあることから、現在のデフォルトの手法を改良する上で、種差を考慮したカテゴリー別手法の有益性は低いかもしれない。しかし、将来的には、ヒトにおいてあらゆる経路で広範に代謝される化合物のより広範なデータベースを取り入れることで、異なる試験種がデフォルト値の4.0でカバーされていない範囲についてより多くの情報を得ることができる。最終的には、この研究は、化合物固有のデータの生成と使用により、リスク評価プロセスから不確実性を取り除く必要性を支持するものである。
21	Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach	Bokkers BGH, Slob W	Crit Rev Toxicol, 37(5):355-73.	2007	動物実験データからヒトの健康に基づくばく露限界値を導出する際には、動物とヒトの間の化合物に対する感受性の違いを考慮しなければならない。こうした種間の違いは、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスの違いによって生じる。また、動物種によって体格が異なるため、通常、投与量を体重に比例させることで説明する(すなわち、mg/kg body weight 1.0/day で表す)。この用量指標には、潜在的なトキシコキネティックおよびトキシコダイナミックの違いを考慮して、デフォルトの評価係数(AF)10を適用するのが一般的である。しかし、体重比例のスケールリングやデフォルトのAFは、経験的な知見に直接基づくものではない。そこで、NOAELなどの様々な毒性学的な値を用いて、データに基づく評価係数やアロメトリックスケールリング指数を導出する試みがなされている。本研究では、NOAEL法とBMD法を用いて、マウスとラットのNOAEL比とBMD比を求め、これらの情報に基づいて、アロメトリックスケールリング指数と種間AFを推定した。種間の体格差を考慮するためには、0.7程度の指数で体重を等比級数的にスケールリングすることが適切であるというこれまでの知見を裏付ける結果が得られた。mg/kgBW単位の投与量をアロメトリックな投与量スケールに変更するために必要な係数は、他の知見と同様に、約1.7(イヌ)から10(マウス)の範囲であった。種間のトキシコキネティックおよびトキシコダイナミックの違いを考慮するために必要な追加係数は、関連する比率分布の95パーセンタイルに基づいた場合、BMDの信頼下限値(BMDL)では3.1、NOAEL(アロメトリックスケールリングされた用量に適用)では8.3となる。これらの結果は、特に小型の試験種の結果に適用した場合、一般的に使用されているデフォルトのAF10では、潜在的な種間差をカバーできない可能性があることを示している。したがって、デフォルトのAFを10とすると、ヒトのばく露限界値が十分に保護されないものになる可能性がある。さらに、我々の結果は、出発点がNOAELではなくBMDLである場合、種間外挿に必要なデータベースのAFは小さくなることを示している。確率論的ハザード特性評価の観点から、我々の結果は、種間AF分布の(幾何学的)SDは、BMDL(またはBMD不確実性分布)を用いた場合には約2.0となり、NOAELをさらなるリスク評価の出発点として用いた場合には約3.4となることを示している。
22	A unified probabilistic framework for dose-response assessment of human health effects	Chiu WA, Slob W	Environ Health Perspect, 123(12):1241-54.	2015	化学物質による健康被害が確認された場合、確率論的な用量反応評価(「ハザード」評価)により、ヒトへのばく露の関数としての毒性の不確実性や変動性を定量化する。既存の確率論的手法は、エンドポイントや作用機序の種類によって異なり、統一的な枠組みは存在しない。確率論的な用量反応評価の統一的な枠組みを構築することを目的とし、a)個人と集団の用量反応は異なる、b)すべての(非連続的なものを含む)エンドポイントの用量反応関係は、個体レベルでの反応の基本的な連続的測定に関連するものと捉え直すことができる、c)ヒトに関連する影響については、この基本的な個体反応の「毒性学的に等価な」サイズを定義するために「影響指標」を指定することができる、d)用量反応評価には、不確実性と変動性を調整して考慮することが必要である、という4つの原則に基づく枠組みを構築した。そして、非確率的な参照用量の導出と同様に、動物毒物データの用量反応を評価するためのステップバイステップの確率論的手法を導き出し、非がんおよびがんのデータセットを例に挙げて説明した。その結果、確率論的に導出されたばく露限界値は、「目標ヒト用

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					量」(HDMI)の推定に基づいており、これにはリスク管理を考慮した、そこから防護すべき個々の影響の程度(M)、集団内でM以上の影響を受ける個体の残りの発生率(I)、および信頼度(%)の選択が必要である。データセットの例では、(I=)1%の集団が、程度(M)が1%-10%以上の影響を経験することになる、確率的に導き出されたHDMI値の90%信頼区間は、40倍から60倍の範囲にあった。いくつかの課題は残っているものの、この統一された確率的枠組みは、化学物質のハザードをより完全かつ透明に表現し、より情報に基づいたリスク管理の決定をサポートする。
23	Empirically observed distributions of pharmacokinetic and pharmacodynamic variability in humans – Implications for the derivation of single point component uncertainty factors providing equivalent protection as existing RfDs	Hattis D, Lynch MK	Toxicokinetics in risk assessment, 69–93.	2007	本編の他の章で説明され、多用されているデータ由来の不確実係数を開発するためのIPCSの枠組みは、非がん影響に対する従来のリスク評価システムを開放するための歓迎すべき取り組みである。これは、特定の環境化学物質の毒性の原因となっている親化学物質や代謝物について、ヒトの個体間変動や種間の用量予測について、通常よりも多くの情報がある場合に、ケースバイケースで従来の調整係数を修正するためのガイダンスを提供するものである。しかし、この目標は歓迎すべきものであるが、IPCSガイダンスの作成には、現在利用可能な薬物動態的および薬力学的変動観測の広範なデータベースは利用されていない。また、個々の化学物質のヒト薬物動態的および薬力学的変動の「ベースライン」不確実性の定量的分析に基づいて、既存の不確実係数を修正するための具体的な指針を導き出していない。「ベースライン」の不確実性とは、これらの変動に関する化学物質固有の情報がない場合に、類似が推定される化学物質に関する過去の観測結果に基づいて得られる不確実性を意味している。本章では、そのような分析を開始する。最終的には、個体間変動の総量(およびこの変動の不確実性)を薬物動態学的要素と薬力学的要素に配分することに関連する予備的な結論を導き出す。この解析は、特定の毒性物質に対する反応における、ヒトの薬物動態学的または薬力学的変動の量の不確実性をすべて取り除くことができると仮定する、新しい情報を得た場合と得られなかった場合とで行った。簡潔に説明すると、我々は以前に行ったヒトの個体間変動データの解析で、一般的に薬力学的変動が薬物動態学的変動よりも大きいことを明らかにした。本章の分析では、薬物動態学的変動と薬力学的変動の不確実性を新たに推定することで、これを拡張した。これに基づき、薬物動態的変動に関する完全な情報から得られる情報利益は、最新のIPCSガイダンスに記載されている式を単純に適用した場合に予想されるものよりも少ないことが分かった。最後のセクションでは、非連続的毒性エンドポイントか連続的毒性エンドポイントか、および従来の全体的な不確実係数(亜慢性試験と慢性試験、種間予測、LOAELとNOAELの使用などに導入される係数を含む)がより大きいかより小さいかに基づいて、RfDによって与えられる健康保護に一貫性を持たせるために、ヒトの個体間変動に対する既定の係数の変更に関する数値的なガイダンスを提供する。以下では、まずIPCSのガイダンス(第2章で詳述)を簡単に説明する。次に、我々が以前に行った研究で開発した枠組みを検討し、従来の「不確実性」の各要素を経験的な分布に置き換え、それらの分布を用いて、IRISデータベースから無作為に選択した18種類のRfDのリスク性能の可能性をモンテカルロシミュレーションした。[すなわち、潜在的にばく露している多様な集団は、'多種多様な生理的要因や進行中の病理のために、個々の脆弱性/感受性が大きく異なるが、一般的に、集団全体の被害発生率が真の意味でゼロになると仮定できる有限の「集団の閾値」は存在しないと仮定する]。次に、これらのシミュレーションの結果を、我々が仮定した「ストローク」リスク管理基準と比較する。すなわち、RfDでのばく露による一般集団の予測リスクは、軽度の有害影響の発生率が1/100,000以下であるという95%の信頼性が必要である。今回の論文では、これまでの研究で得られた計算ツールに加えて、ヒトの個体間変動に関する最新のデータベースからの情報に基づいている。その目的は、基礎的な毒物学的データからRfDを推論

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					<p>するための改訂された枠組みに、従来の単一ポイントの不確実係数のどのような値を含めれば、これら 18 種類のサンプル RfD 化学物質について、ほぼ同等のリスク性能が得られるかについて、予備的な評価を行うことである。この分析は、薬物動態学的または薬力学的変動の程度に関する完全な情報を提供すると仮定して、追加の測定を行った場合と行わなかった場合で実施した。そのために、まず、AUC (36 薬剤) および Cmax (29 薬剤) のパラメーターの個体間変動測定値の分布を要約し*、既存の薬力学データベースの類似データと組み合わせることで、ヒトの感受性全体における想定対数正規分布が薬物動態的要素と薬力学的要素に分かれるという基本推測を導き出した。そして、この 2 つの要素の不確実性を比較分析する。それぞれのケースにおいて、我々のデータベースに登録されている研究のサンプルサイズが限られていることに起因する、薬物動態学的および薬力学的パラメータに関する化学物質固有の推定値のばらつきを可能な限り補正する。このようにして、薬物動態および薬力学的変動の推定値における化学物質間の残りの差は、無作為に抽出された RfD 化学物質または医薬品の実際の薬物動態学的および薬力学的変動における不確実性の推定値を表す。これらの不確実性は、ランダムに抽出された RfD 化学物質の薬物動態学的および薬力学的変動を実験的に測定することで低減される可能性がある。完全な情報は、「ストローマン」リスクシミュレーションシステム内のサンプル RfD 化学物質に対するこれらの変動性の推定値の一方または両方の不確実性をゼロにすることによってモデル化される。</p>
24	New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis	Meek ME, Boobis A, Cote I, Dellarco V, Fotakis G, Munn S et al.	J Appl Toxicol, 34(1):1-18.	2013	<p>世界保健機関/国際化学物質安全性計画の作用機序/ヒト関連性フレームワークは、その適用で得られた経験を反映し、毒性試験や非試験法の新たな分野にその有用性を拡大するために更新された。基本的な原則は変わっていないが、フレームワークの範囲が拡大され、生物学的組織の様々なレベルの情報を統合できるようになり、より広範な潜在的応用分野での経験を反映している。作用機序と種の一致の分析は、リスク評価を支援する上で、仮説に基づくデータ生成や研究の優先順位にも参考となる。修正されたフレームワークはロードマップに組み込まれており、フィードバックループにより、目的に合った試験戦略とリスク評価を継続的に改善していくことができる。この構成で重要なのは、用量反応関係の考慮と、証拠の重み付けにおける種の一致の分析である。化学物質へのばく露の毒性学的な結果が既知である場合の適用に関する経験の増加を反映し、修正ブラッドフォード・ヒル考慮事項が更新され、さらに明確化された。この修正された枠組みは、化学物質のばく露による毒物学的影響が分かっている場合や、化学物質のばく露による影響を仮定する際に、適切な in vitro または in silico システムやその他の証拠から得られた確立された作用機序における推定上のキイベントに関する情報を用いて、当初の目的通りに使用することができる。この修正された作用機序フレームワークとそれに付随するロードマップおよび事例は、従来のデータソースと進化した手法の両方に基づく作用機序/種の一致性分析において、証拠の重み付けの検討を明示的に扱うことで、透明性の向上に貢献することが期待される。</p>
25	A probabilistic effect assessment model for hazardous substances at the workplace	Schneider K, Schuhmacher-Wolz U, Hassauer M, Darschnik S, Elmshäuser E, Mosbach-Schulz O	Regul Toxicol Pharmacol, 44(2):172-81.	2006	<p>リスク評価における大きな問題は、不確実性の定量化である。本研究では、職場における有害物質の影響評価における不確実性を考慮するための確率論的モデルを開発した。外挿係数(時間外挿、種間および種内外挿)の分布を、適切な経験データに基づいて決定した。例示物質である 2,4,4-トリメチルペンテン(TMP)とアニリンの物質別用量反応モデリングから得られた参照用量の分布と合わせて、これらの分布は確率的モデリングの入力分布となる。これらの分布は、モンテカルロシミュレーションによって結合された。結果として得られた目標分布は、ある用量で労働者望ましい保護レベルが達成される確率と、その評価に伴う不確実性を記述する。アニリンの場合は、感受性の違い(種間、N-アセチルトランスフェラーゼの遺伝子多型によるヒト個体間)</p>

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					に関する物質固有のデータをモデルに組み込んだ。TMP とアニリンの基本モデルで得られた目標分布の中央値は、決定論的に導出された参照値と類似していたが、アニリン特有のモデルでは異なっていた。目標分布の中央値と5パーセンタイルの間に1桁以上の差があることは、これらの物質の影響評価に関連する実質的な不確実性を示している。確率論的影響評価モデルは、不確実性や変動性に関する定量的な情報をハザード特性評価に統合するための実用的なツールであることが証明された。
26	IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans	Boobis, AR; Doe, JE; Heinrich-Hirsch, B; Meek, ME; Munn, S; Ruchirawat, M; Schlatter, J; Seed, J; Vickers, C.	Crit Rev Toxicol, 38(2):87-96.	2008	構造化された枠組みは、化学物質のリスク評価において、透明性のある調和された手法を推進する上で非常に有効である。特に成功しているのは、実験動物における化学的発がん物質の作用機序(MOA)とそのヒトへの関連性を分析する分野である。国際化学物質安全性計画(IPCS)は最近、ヒトとの関連性を考慮した動物におけるMOAの枠組みの最新版を発表した(cancer human relevance framework, HRF)。この作業は現在、がんと非がんの両方のエンドポイントに対する枠組みの手法を調和させることを最終的な目的として、非がん影響にも拡大されている。がんのHRFと同様、最初のステップは、実験的観測に基づく証拠の重みが、仮説的なMOAを確立するのに十分かどうかを判断することである。これは、ブラッドフォード・ヒル基準に基づく手法を用いて特定された、毒性作用に因果関係のある一連のキーイベントからなる。そして、これらのイベントを実験動物とヒトの間で定性的に、次に定量的に比較する。分析の結果、結論が明確に示され、その結果の信頼性、分析、意味合いが提示される。この枠組みは、透明性のあるデータ評価、重要なデータギャップの特定、用量反応関係など、化合物のさらなるリスク評価に有用な情報の特定、潜在的に影響を受けやすいサブグループの認識(例えば、ライフステージを考慮した場合など)を確実にする手段となる。
27	Guidelines for application of compound specific adjustment factors (CSAF) in dose/concentration response assessment	Meek, ME; Renwick, A; Ohanian, EO; Dourson, M; Lake, B; Naumann, B; Vu, V.	Toxicology, 181-182:115-20.	2001	この原稿では、国際化学物質安全性計画(IPCS)の「化学物質へのばく露によるリスク評価手法の調和」プロジェクトで作成された、用量反応評価における種間差やヒトのばらつきを考慮した定量的な外挿を行うための、キネティックおよびダイナミックデータの使用に関するガイダンスを取り上げている。このガイダンスは、学界、政府機関、民間企業からの幅広い参加者による一連の企画・技術会議や大規模なワークショップを通じて開発・改良されてきた。種間差やヒトの変動性に関する一般的な初期設置値を置き換えるためのデータの妥当性に関するガイダンスは、活性化学種の決定、適切な指標(キネティック要素)またはエンドポイント(ダイナミック要素)の選択、実験データの性質など、いくつかの一般的な分類の観点から提示されている。本ガイダンスは、主にリスク評価者のための情報源として作成されたが、その主な目的は、キネティクスやダイナミクスにおける種間差やヒトの変動を定量化するための化学物質固有のデータの構成要素とその妥当性の基準について、理解を深めることにある。このガイダンスが、適切なデータの開発を促し、それらが規制のための用量反応評価に一貫した方法で取り入れられることを促進することを期待している。
28	Data derived uncertainty factors, boric acid (BA) as a case study	Murray, FJ; Andersen, ME.	Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, 7(1):125-138.	2001	データ由来の不確実係数の使用を支持する声が高まっている。近年、ホウ酸のリスク評価は、IEHR、ECETOC、IPCS、WHOなど、いくつかの著名な組織によって行われてきた。いずれの機関でも、主要な試験はラットの発生毒性試験であり、NOEL(no-observed-adverse-effect level)は55 mg BA/kg/dayとされている。これらのリスク評価では、ホウ酸の薬物動態データが入手できたことで、この化合物の全体的なデータを評価する際の不確実性が低減されたため、ホウ酸の不確実係数を25~60の範囲で設定した。しかし、これまでのリスク評価の限界として、妊娠ラットおよび妊娠中の女性におけるホウ酸の腎クリアランスに関する特定のデータがなかったことが挙げられる。新しいデータでは、腎クリアランスを体重で正規化した場合(ml/min/kg)、妊娠ラットは妊娠女性の約3倍の割合でホウ酸をクリアすることが示された。また、クリアランス対体重の対数プロットから、ホウ酸に特異的なアロメトリックな関係が決定された。この新しい腎クリアランスのデータに基づ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					き、妊娠ラットに投与したホウ酸量の 30%を妊婦に投与した場合、妊婦とラットの AUC は同じになると推定された。したがって、妊婦およびラットの腎クリアランスに関するホウ酸固有のデータは、種間および種内の薬物動態の不確実係数をそれぞれ約 3 および 2 に低減することを裏付けるものである。さらに、動物における必須性を示す証拠が増えており、毒性試験における種間の影響の一貫性と相まって、ホウ酸の薬力学的不確実係数の低減が適切であることを示唆している。この化合物については、22~44 の範囲の総不確実係数が科学的に正当化される。許容できる 1 日の摂取量は、NOAEL の 55 mg BA/kg/day に 22~44 の不確実係数を適用することで、1.25~2.5mg BA/kg/day と推定される。データから得られた不確実係数は可能な限り使用すべきであり、一貫した方法で決定・適用されるべきである。最終的には、標的組織の用量調整関係に基づく推定値の方が、リスク評価に適した手法を提供するはずである。
29	Uncertainty analysis of the estimated ingestion rates used to derive the methylmercury reference dose	Swartout, J; Rice, G.	Drug Chem Toxicol, 23(1):293-306.	2000	米国 EPA のメチル水銀 (MeHg) の参照用量 (RfD) は、単純な 1 コンパートメントのトキシコキネティックモデルを用いて、毛髪中の水銀濃度の測定値から摂取量 (mg/kg-day) を推定している。このモデルにはいくつかの入力変数が含まれており、それらに対して点推定が行われる。入力変数の不確実性は、3 倍の不確実係数を用いることで対応している。しかし、各変数には公表された範囲があり、これを用いて各入力変数の分布を作成した。モデルのモンテカルロ出力を作成した。90%信頼区間は、毛髪中の任意の水銀濃度に対する摂取量の 3 倍から 5 倍の範囲にわたっている。毛髪：血中水銀濃度比が出力の分散に最も寄与している。この結果から、不確実係数 3 が適切であることがわかる。
30	Harmonization of cancer and noncancer risk assessment: Proceedings of a consensus-building workshop	Bogdanffy, MS; Daston, G; Faustman, EM; Kimmel, CA; Kimmel, GL; Seed, J; Vu, V.	Toxicol Sci, 61(1):18-31.	2001	健康リスク評価には、関連するすべての科学的情報を使用することが求められている。この原則は、世界保健機関の国際化学物質安全性計画、米国環境保護庁、カナダ保健省などの国際機関のリスク評価ガイダンス文書でも明記されている。リスク評価の科学的根拠を向上させることは、毒性学会 (Society of Toxicology) の主要な戦略目標である。近年、化学物質の毒性のメカニズムに関する研究が盛んに行われており、毒性物質に対するがん以外の反応と、がんなど、その後顕在化した毒性症状との間に、メカニズム上の関連性があることがわかってきた。これらの研究は、がんと非がんの毒性のリスクを評価するための手法の違いを解決し、すべての毒性エンドポイントについて用量反応評価のための共通の幅広いパラダイムを開発する必要があることを示唆している。1999 年 11 月、「がんと非がんのリスク評価の調和 (Harmonization of Cancer and Noncancer Risk Assessment)」と題したワークショップが開催され、すべてのエンドポイントについて、より一貫性のある統一されたリスク評価手法を開発するために必要な最も重要な課題について議論された。政府、産業界、学術界から招待された参加者は、調和の基礎となる作用機序、用量反応評価に用いる毒性間の有害影響の共通レベル、スケーリングと不確実係数の分野において焦点となる課題について議論した。本報告書は、これらの議論の結果をまとめたものである。全会一致ではないものの、すべての毒性エンドポイントについて、リスク評価を導く調和された一連の原則の開発を現在の科学が支えているという点で、幅広い合意が得られた。参加者の間では、化学物質の作用機序の理解がデフォルトではないリスク評価を行う上で最終的に重要であること、異なる毒性に対する共通の作用機序を定義することができること、毒性を評価するための手法は生物学的に一貫したものでなければならないことなどが受け入れられた。
31	The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: A study based	Pahl, MV; Culver, BD; Strong, PL; Murray, FJ; Vaziri, ND.	Toxicol Sci, 60(2):252-6.	2001	ホウ素は、自然界ではホウ酸塩やホウ酸として多く存在し、単体では存在しない。その最大の用途は、ガラス、洗剤、農業である。高等植物には必須であるが、脊椎動物にも必須であるという証拠が増えている。ヒトは 1 日に約 1 ミリグラムのホウ素を摂取するが、そのほとんどは果物や野菜由来である。高用量のホウ素は、動物の発生毒や生殖毒となる。妊娠中のラットが最も感受性が高い。ホウ酸を与えた Sprague-Dawley ラット

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	on normal dietary intake of boron				の発生毒性については、9.6 mg B/kg/day の経口 NOAEL が設定されている。大規模な動物のホウ素毒性データベースからヒト、特に妊娠中の女性に外挿するためには、ホウ素の腎クリアランスに関する情報が必要であった。本研究の目的は、妊娠中および非妊娠中の女性におけるホウ素の腎クリアランスを測定することであった。妊娠中期の女性 16 名と、年齢をマッチさせた妊娠していない 15 名を対象に、食事で摂取したホウ素による血中および尿中のホウ素濃度を用い、ホウ素クリアランスを計算した。妊娠中および非妊娠中のホウ素摂取量は、それぞれ 1.35 および 1.31 mg ホウ素/24 時間であった。尿は、臨床研究センターで最初の 2 時間、センター外で 22 時間採取し、量、ホウ素、クレアチンを測定した。最も完全な採尿時間である最初の 2 時間で測定した腎ボロンクリアランスは、妊娠中の被験者では 68.30 ml/min/1.73m(2)、非妊娠中の被験者では 54.31 ml/min/1.73 m(2)であった。腎ホウ素クリアランスとクレアチンクリアランスを比較すると、妊娠中および非妊娠中の女性では、ホウ素の尿細管再吸収が起こっていることが判明した。
32	The effect of pregnancy on renal clearance of boron in rats given boric acid orally	Vaziri, ND; Oveisi, F; Culver, BD; Pahl, MV; Andersen, ME; Strong, PL; Murray, FJ.	Toxicol Sci, 60(2):257-63.	2001	ホウ酸 (H ₃ BO ₃) は、妊娠ラットの子孫に発生異常を引き起こすことが示されている。ホウ酸 (BA) にばく露された妊娠中および非妊娠中のラットおよびヒトにおけるホウ素 (B) の腎クリアランスの比較データがあれば、ラットからヒトへの種間外挿の不確実性を低減できる。本研究の目的は、Sprague-Dawley ラットにホウ酸を単回経口投与した際のホウ素の血漿中半減期および腎クリアランスに及ぼす妊娠の影響を評価することであった。半減期試験では、非妊娠および妊娠中 (妊娠 16 日目) のラットに、ホウ酸 30 mg/kg を単回経口投与し、2~3 時間間隔で血漿を採取した。血漿中のホウ素の半減期は、非妊娠ラットで 2.9±0.2 時間、妊娠ラットで 3.2±0.3 時間であった。クリアランス試験では、非妊娠ラットおよび妊娠ラット (GD16) にホウ酸 0.3、3、30 mg/kg を単回経口投与した。ホウ素のクリアランスは、非妊娠ラット (それぞれ 3.1±0.8、3.0±0.6、3.2±0.5 ml/min/kg) に比べて妊娠ラット (それぞれ 3.3±0.6、3.2±0.5 ml/min/kg) でわずかに高かったが、その差は統計的に有意ではなく、用量との関連性もなかった。ホウ素のクリアランスはクレアチンのクリアランスよりも小さく、両群ともに尿細管での再吸収が示唆された。以上より、本試験の条件下では、妊娠は Sprague-Dawley ラットのホウ素の腎クリアランスおよび血漿中半減期を有意に変化させないと考えられた。
33	A chronic oral reference dose for hexavalent chromium-induced intestinal cancer	Thompson CM, Kirman CR, Proctor DM, Haws LC, Suh M, Hays SM, Hixon JG, Harris MA.	J Appl Toxicol, 34(5):525-36.	2014	飲料水に含まれる高濃度の六価クロムは、マウス (ラットを除く) の小腸において、絨毛細胞障害および代償性クリプト過形成を誘発する。このような細胞毒性濃度に生涯さらされると、マウスの腸腫瘍が増加することから、六価クロムによる腸腫瘍の作用機序には、腸の慢性的な傷と代償性の細胞増殖が関与していることが示唆された。そこで、我々は、腸の損傷、ひいては腸癌を予防するように設計された慢性経口参照用量 (RfD) を導出した。マウスにおけるクロムの生理学的な薬物動態モデルを用いて、1 日に各腸組織 (十二指腸、空腸、回腸) の内腔から流入する六価クロムの量を推定した (腸組織の重量で標準化)。これらの内部用量の指標と、それに対応するびまん性過形成の発生率を用いて、ベンチマークドーズモデリングと制限付き非線形回帰を用いて出発点を導出した。どちらのモデリング手法も同様の出発点を導出し、続いてヒトの生理学的薬物動態モデルを用いてヒトの等価用量に変換した。適切な不確実係数を適用して、腫瘍形成に先行するびまん性過形成に対する RfD を 0.006 mg/kg/day とした。この RfD は、小腸における非がんおよびがんの両方の影響を防ぐものであり、安全な飲料水の等価レベルである 210 µg l(-1) に相当する。この濃度は、現在の連邦政府による総クロムの最大汚染度 (100 µg l(-1)) よりも高く、米国の飲料水に含まれる六価クロムの濃度 (通常は 5 µg l(-1) 以下) をはるかに上回る。
34	Human variability in hepatic and renal	Dorne JL	J Appl Toxicol, 27(5):411-20.	2007	ヒトにおける生体異物の主な排泄経路は、肝代謝と腎排泄である。閾値汚染物質のヒトに対するリスク評価を改善するためには、その排泄 (トキシコキネティクス) と潜在的な毒性作用 (トキシコダイナミクス) に関する定

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	elimination: implications for risk assessment				量的なデータを取り入れる必要がある。この種のデータは、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスにおけるヒトの変動性を考慮して、標準的な不確実係数(UF = 10)を置き換えるための科学的根拠となる。このレビューでは、リスク評価プロセスに肝および腎の排泄(トキシコキネティクス)におけるヒトの変動性を組み込むことを目的とした最近の研究成果に焦点を当てている。治療薬データベースは、主に各経路で排出される化合物(60%以上の投与量)のデータを用いて、母集団のサブグループ(健常成人、新生児、高齢者)におけるヒトの第I相および第II相の肝代謝と腎排泄の経路関連変動を定量化するために開発された。そして、集団の各サブグループと排泄経路について、各サブグループの95~99%をカバーする経路関連のUFを導出した。全体として、デフォルトのトキシコキネティックUFは、新生児、ほとんどの排泄経路における高齢者、および多型アイソザイム(CYP2C19やCYP2D6など)を介して代謝される化合物についてはどのサブグループも、カバーしないことになる。これらの経路に関連したUFは、in vivoでの代謝やトキシコキネティックデータをリスク評価プロセスに組み込むことを可能にし、デフォルトのUFと生理学的薬物動態モデルから得られる化学物質特異的調整係数(CSAF)の間の柔軟な中間的選択肢を提供する。肝代謝と腎排泄におけるヒトのばらつきが化学物質のリスク評価に与える影響について議論する。
35	Chemical specific adjustment factors for intra-species variability of acetone Toxicokinetics using a probabilistic approach	M€ork AK, Johanson G.	Toxicol Sci, 116(1):336-48.	2010	ヒトの健康リスク評価では、従来の手法から脱却し、デフォルト評価係数をより合理的でデータに基づいた、いわゆる化学物質特異的調整係数(CSAF)に置き換えることが始まっている。本研究では、確率論的手法を用いて代替用量の種内トキシコキネティック変動を定量化することにより、一般および職業的ばく露集団におけるCSAFを導出するスキームを示した。モデル物質としてアセトンを用いた。CSAFは、アセトンの生理学的薬物動態モデル、男性ボランティアの実験データをベイズ解析して得られたモデルパラメータの確率分布、および女性と小児の生理学的・解剖学的パラメータの公表された分布を組み合わせ、モンテカルロシミュレーションにより導出された。シミュレーションでは、年齢、性別、内因性アセトン生成量、職場の空気濃度や作業量の変動などの要因が、代替用量として用いられる血中アセトン濃度のピーク値と平均値にどのように影響するかを検討した。シミュレーションによると、一般集団の上位90%、95%、97.5%における代替用量の違いをカバーするには、2.1、2.9、3.8のCSAFで十分である。しかし、子供の同じパーセンタイルをカバーするには、より高い係数が必要であった。職業的にばく露した集団に対応するCSAFは、1.6、1.8、1.9であった。ここで紹介した方法では、集団全体だけでなく、対象となる部分集団についてもCSAFを導出することが可能である。さらには、様々な種類の実験データをモデルに容易に組み込むことも可能である。
36	Application of a physiologically based pharmacokinetic model for isopropanol in the derivation of a reference dose and reference concentration	Gentry PR, Covington TR, Andersen ME, Clewell HJ	Regul Toxicol Pharmacol, 36(1):51-68.	2002	イソプロパノール(IPA)とその主要代謝物であるアセトンを記述する種間生理学的薬物動態(PBPK)モデルを適用して、経路間および種間の用量測定を行い、IPAの参照用量(RfD)および参照濃度(RfC)の値を導出した。また、ラットおよびヒトの成体PBPKモデルを拡張して、妊娠中のIPAへのばく露をシミュレートし、発育過程における母体および胎児の内部用量の推定に使用した。RfDおよびRfCの導出には、慢性毒性、発生毒性、生殖毒性の各試験から得られたエンドポイントを考慮した。IPAとアセトンの毒性の作用機序には不確実性があるため、ほとんどの回答に用いられた用量指標は、IPAとアセトンを組み合わせた血中濃度曲線下面積(AUC)の合計値であった。この複合的な投与量指標は、IPAまたはアセトンのAUCに基づくものよりも保守的な推定値を提供した。IPAのピーク血中濃度が神経行動学的影響の用量指標となった。IPAの推奨RfDおよびRfCは、胎児の体重減少に基づき、それぞれ10 mg/kg/day および40 ppmとした。様々なエンドポイントに対するPBPK由来のRfDまたはRfCの値は、動物実験でのばく露経路にかかわらず、すべて類似していた(係数3以内)。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
37	Application of a physiologically based pharmacokinetic model for reference dose and reference concentration estimation for acetone	Gentry PR, Covington T, Clewell H, Anderson M.	J Toxicol Environ Health A, 66(23):2209-25.	2003	アセトンの参照用量 (RfD) を提案するための最近の健康リスク評価は、ラットおよびマウスで実施された経口亜慢性試験の結果に基づいている。これらの評価では、実験的に決定された最も低い無毒性量 (NOAEL) を決定し、様々な不確実係数 (UF) を適用して RfD を設定するという伝統的な考え方が用いられている。この論文では、アセトンの RfD と吸入参照濃度 (RfC) を推定するために、亜慢性および発生毒性試験で観測された全身毒性に基づいたアセトンのリスク評価について述べている。具体的には、Dietz らによる亜慢性試験、アセトンの吸入発生毒性試験、ソプロパノール (IPA) のいくつかの毒性試験を検討した。これは、IPA とその代謝物であるアセトンについて既に開発されている生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを適用することで達成された。アセトンの RfD および RfC の導出に PBPK モデルを取り入れることで、外部ばく露に基づく手法ではなく、組織に基づく手法が可能となり、吸入試験から経口 RfD を導出することができた。さらに、IPA で実施された慢性試験および生殖・発生試験のデータを PBPK モデルで解析することで、アセトンが IPA の試験で観察された影響を引き起こす可能性を評価することができた。この解析により、RfD を決定するための経口亜慢性試験の NOAEL を調整する際に、UF の必要性を減らすための十分な情報が得られた。アセトンのリスク評価で PBPK モデルを使用した結果、亜慢性試験の複合 UF は 60 となり、一方で、最近の他のリスク評価の複合係数は 300~3000 であった。この違いにより、RfD は 16 mg/kg/d となり、一方で、以前に推定された値は 0.3~3 であった。吸入による発生研究の結果を考慮すると、RfD は 8.7 mg/kg/day となった。この研究を用いることで、RfD の導出にアセトンの経口データベースのみを考慮した場合に存在するアセトンのデータギャップを埋めることができる。また、Mast らの研究結果と PBPK モデルを組み合わせて、アセトンの RfC を 29 ppm と推定した。内因性アセトンがアセトンのリスク評価に与える潜在的な影響についても考察する。
38	Safety assessment of boron by application of new uncertainty factors and their subdivision	Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Dourson ML, Parker A, Ono A, Hirose A.	Regul Toxicol Pharmacol, 65(1):108-14.	2013	入手可能なホウ素の毒性情報を再評価し、4 つの適切な毒性試験を選択し、長谷川らが新たに提案した不確実係数 (UF) を用いて耐用一日摂取量 (TDI) を算出した。ラットおよびイヌの 2 年間の摂食試験において、重要な影響である精巣毒性について、17.5 mg B/kg/day および 8.8 mg B/kg/day の無毒性量 (NOAEL) が認められた。また、マウスおよびラットの発生毒性試験において、胎児の体重を 5% 減少させる参照用量 (BMDL(05)) の 95% 信頼下限値は、それぞれ 44.9 および 10.3 mg B/kg/day と算出された。ラットとヒトの間のホウ素クリアランスの違いや、妊婦の糸球体濾過量 (GFR) のばらつきについては、利用可能な実測値を用いて化学物質特異的 UF を算出した。残りの不確実性については、最新の情報をもとに確率論的手法で新たに提案されたデフォルト UF と、トキシコキネティックおよびトキシコダイナミックの変動に対する細分化された係数を適用した。最終的に全体の UF は、ラット精巣毒性が 68、イヌ精巣毒性が 40、マウス発生毒性が 247、ラット発生毒性が 78 と算出された。ラットの発生毒性に基づいて、ホウ素の TDI は 0.13 mg B/kg/day が最も適切であると結論付けられた。
39	Development of a physiologically based model to describe the pharmacokinetics of methylphenidate in juvenile and adult humans and nonhuman primates	Yang X, Morris SM, Gearhart JM, Ruark CD, Paule MG, Slikker Jr W, Mattison DR, Vitiello B, Twaddle NC, Doerge DR, et al.	PLoS One, 9(9):e106101.	2014	子供の発育に影響を与える可能性があることから、メチルフェニデート (MPH) の小児に広く使用されていることに、大きな注目が集まっている。MPH およびその一次代謝物であるリタリン酸の、種および年齢に依存したエナンチオマー特異的な薬物動態を定量的に評価するために、ヒト若年者、ヒト成人および霊長類を対象とした生理学的根拠に基づく薬物動態 (PBPK) モデルを初めて開発した。この PBPK モデルは、MPH のエナンチオマーの in vitro の酵素キネティックデータと、ヒト成人における MPH の血漿および尿中薬物動態データを用いて、ヒト成人で最初にキャリブレーションされた。MPH の経口バイオアベイラビリティの低さを考慮して、小腸での MPH の代謝を想定した。情報が不足していたため、小児、若年、および成体の非ヒト霊長類のモデル開発は、主にアロメトリックスケーリングを用いた種内・種間外挿に依存した。若年サルは、成人サルやヒト (成

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					人および小児)に比べて MPH の代謝が速いと見受けられた。モデルによる予測性能は、二乗平均平方根誤差の平均が 4.1 および 2.1 と、若年サルと小児で同等であり、毒性所見の種間外挿の科学的根拠となった。また、モデルにより推定された小児のヒト等価用量は、若年サルの思春期遅延に関連するものと同様の内部用量指標に達し、小児患者に使用される MPH の治療用量に近いものであることがわかった。この計算論的解析は、MPH を安全に使用するためには、ファーマコビジランス評価を継続することが賢明であることを示唆している。
40	Evaluation of the potential impact of age- and gender specific pharmacokinetic differences on tissue dosimetry	Clewell HJ, Gentry PR, Covington TR, Sarangapani R, Teeguarden JG	Toxicological Sciences, 79(2):381-393.	2004	生体異物の組織濃度の経時的変化(薬物動態)を決定する生理学的・生化学的過程は、年齢や性別によって大きく異なり、場合によってはそれが顕著である。年齢や性別による違いが、組織内濃度、ひいては個体のリスクに影響を与える可能性があることは知られているが、様々なライフステージにおける要因となる過程の相対的な重要性や、これらの違いがもたらす定量的な影響については、十分に明らかにされていない。本研究の目的は、組織用量に影響を及ぼす生理学的・生化学的過程の年齢および性別による違いを特定し、それらを生理学的薬物動態(PBPK)ライフステージ予測モデルに統合することであった。このライフステージモデルを、物理化学的、生化学的、および作用機序の異なるいくつかの環境化学物質に対して適用した。一般的に、ライフステージ間での化学物質の平均的な薬物動態学的用量指標の予測は 2 倍以内であったが、特に新生児期にはより大きな一時的変動が予測された。最も重要な年齢依存性の薬物動態学的要因は、周産期には多くの代謝酵素系が未熟であるために有害化学物質のクリアランスが低下する可能性があることであると考えられるが、この要因により反応性代謝物の生成が低下する可能性もある。生後間もない時期に年齢に依存した薬力学的要因が発生する可能性があることを考えると、比較的短期間にクリアランスが低下することでリスクに大きな影響を与える化学物質や健康上の転帰があるかもしれない。
41	Using physiologically-based pharmacokinetic modeling to address nonlinear kinetics and changes in rodent physiology and metabolism due to aging and adaptation in deriving reference values for propylene glycol methyl ether and propylene glycol methyl ether acetate	Kirman CR, Sweeney LM, Corley R, Gargas ML	Risk Anal, 25(2):271-84.	2005	プロピレングリコールメチルエーテル(PGME)については、経口参照用量(RfD)および吸入参照濃度(RfC)を含む参照値を、そのアセテート(PGMEA)については、経口参照用量(RfD)を設定した。これらの値は、F344 ラットおよび B6C3F1 マウスを用いた 2 年間の吸入試験で認められた一過性の鎮静作用に基づいている。鎮静作用の用量反応関係は、PGME およびその酢酸塩の生理学的薬物動態(PBPK)モデルによって予測された内部用量測定値を用いて特徴づけられた。PBPK モデルは、慢性吸入試験の第 1 週、第 2 週、第 26 週、第 52 週、および第 78 週に収集したデータに基づいて、加齢および順応によるネズミの生理および代謝の変化を考慮するために使用された。鎮静作用の作用機序を考慮し、脳とその他の灌流状態の良い組織との組織分配の類似性から、灌流状態の良い組織(脳)における PGME のピーク濃度を最も適切な内部用量の指標として選択した。内部用量(PGME のピーク組織濃度)は、2 年間の試験における各時点、種、および性別での鎮静の有無に基づいて、無毒性量(NOEL)または最小毒性量(LOEL)のいずれかに指定された。内部用量で表された NOEL および LOEL 値の分布は、算術平均と標準偏差を用いて特徴付けられ、平均内部 NOEL が参照値の基礎となり、これを適切な不確実係数で除した。データが提出されている場合は、不確実係数のデフォルト値である 10 に替えて、化学物質特異的調整係数を算出した。100 ppm を超える PGME 濃度におけるすべての生物種でモデルにより予測された非線形動態は、種間および低用量外挿を困難にする。この問題を解決するために、外挿の順序が異なる 2 つの方法で参照値を算出した。(1)ヒト等価濃度を決定するための種間外挿(PBPK モデリング)の後に不確実係数を適用するというデフォルトの手法、および(2)不確実係数を適用した後に種間外挿(PBPK モデリング)を行うという手法である。この 2 つの方法で得られた参照値は大きく異なり、後者の方法で得られた値は前者の方法で得られた値よりも 7 倍も高い値となった。このよ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					うな 2 つのアプローチの顕著な違いは、NOAEL の範囲内で飽和速度が生じる化合物に対する不確実係数と種間外挿の適用に関して、これまであまり注目されてこなかった根本的な問題を明らかにしている。このような議論が行われるまでは、PGME および PGMEA のヒトへのばく露を伴うリスク評価には、前者の手法に基づく参照値が推奨される。
42	Derivation of noncancer reference values for acrylonitrile	Kirman CR, Sweeney LM, Gargas ML, Strother DE, Collins JJ, Deskin R.	Risk Anal, 28(5):1375-94.	2008	アクリロニトリル (AN) の非がん影響について、亜慢性および慢性の経口参照用量 (RfD) と吸入参照濃度 (RfC) の値を導出する目的で、用量反応評価を行った。入手可能な毒性データを評価した結果、AN の刺激性と神経系への影響が参照値を導き出すのに適切であると判断した。AN およびその代謝物である 2-シアノエチレンオキシド (CEO) のラットおよびヒトにおけるトキシコキネティクスを記述した PBPK モデルは、経口 RfD 値の内部用量測定の見点から用量反応データを評価するために使用されたが、吸入 RfC 値の導出には使用できなかった。すべての参照値の導出にはベンチマークドーズ (BMD) 法を用いた。十分な情報が得られた場合には、BMD 法によって決定された出発点に、データに由来する不確実係数を適用した。この評価により、亜慢性および慢性の経口 RfD 値は、それぞれ 0.5 および 0.05 mg/kg/day となった。同様に、亜慢性および慢性吸入 RfC 値として、それぞれ 0.1 および 0.06 mg/m(3) が得られた。AN に関する参照値の信頼性は、主要な研究、毒性データベース、用量評価、用量反応モデルの信頼性を考慮した結果、中程度から高程度と考えられた。
43	Quantitative human health risk assessment for 1, 3-butadiene based upon ovarian effects in rodents	Kirman CR, Grant RL	Regul Toxicol Pharmacol, 62(2):371-84.	2012	1,3-ブタジエン (BD) の非がんリスク評価について、NAS (2009) に記載されたガイドラインを特に考慮し、げっ歯類における卵巣萎縮影響に基づいてケーススタディを作成した。卵巣毒性は、過去に BD の感度の高いエンドポイントとして特定されており、規制機関による非がんリスク評価の基礎となっている。メタアナリシスでは、ラットおよびマウスの用量反応データを、卵巣毒性と因果関係のある内部用量推定値 (血中 DEB) を用いて正規化した。時間-反応モデル (多段階ワイブル) を用いて、プールされた 13 週から 105 週までのばく露期間のネズミのデータセットを同時に適合させた。卵巣の卵胞数のヒトでのばらつきは、卵胞の減少に伴う有害影響 (早発閉経) に対する感受性のばらつきを反映していると仮定した。女性の卵胞数に関する情報は、2 つの方法で使用された: (1) 影響を受けやすい時期 (出生から閉経まで) を、平均的な卵胞数で生まれた女性は 49.6 年、低い卵胞数で生まれた女性は 38.7 年、高い卵胞数で生まれた女性は 60.0 年と定義する、(2) 卵胞数はトキシコダイナミック要因によるヒトの影響を反映していると仮定する。多段階ワイブルモデルを用いて、3 つのシナリオ (平均、低、高の卵胞数で 0.2~20ppm の参照濃度値を生成) の用量反応曲線を予測した。このケーススタディでは、作用機序に関する情報が、用量測定、低用量外挿、バックグラウンドばく露、感受性の高い亜集団の特定に関して、用量反応評価における重要な決定を導くためにどのように使用できるかを提示している。
44	Bayesian estimation of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in a mode-of-action-based cancer risk assessment for chloroform	Liao KH, Tan YM, Conolly RB, Borghoff SJ, Gargas ML, Andersen ME, Clewell HJ.	Risk Anal, 27(6):1535-51.	2007	クロロホルムはげっ歯類に対する発がん性物質であり、その発がん性は細胞障害と再生細胞増殖に関連した事象に二次的に現れる。本研究では、クロロホルムの新しいがんの用量反応評価をサポートするために、クロロホルムの代謝、修復可能な細胞損傷、細胞死、再生可能な細胞増殖のプロセスをリンクさせた生理学的根拠に基づく薬物動態/薬力学 (PBPK/PD) モデルを開発した。モデルのパラメータは、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 解析を用いて、2 段階のアプローチで推定した: (1) 雄雌のマウスおよびラットの代謝パラメータを、入手可能な密閉型チャンバーのガス取り込みデータから推定し、(2) 4 つのげっ歯類グループの PD パラメータを、吸入ばく露後の肝および腎の標識率データから推定した。その後、結果として得られたげっ歯類の PD パラメータと、ヒトの年齢依存的な生理学的および代謝学的パラメータの文献値を用いて、げっ歯類モデ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					ルをヒトモデルにスケールアップした。このヒトモデルを用いて、成人および小児の肝臓および腎臓でクロロホルムを介した細胞死が起こると予想されるばく露条件を予測した。ヒトモデルを用いて、不確実係数 10 を用いて、吸入参照濃度 (RfC) と経口参照用量 (RfD) を導出した。肝臓と腎臓の用量指標に基づき、RfC はそれぞれ 0.9 と 0.09 ppm、RfD はそれぞれ 0.4 と 3 mg/kg/day となった。
45	Application of PBPK modeling in support of the derivation of Toxicity reference values for 1,1,1-trichloroethane	Lu Y, Rieth S, Lohitnavy M, Dennison J, El-Masri H, Barton HA, Bruckner J, Yang RS	Regul Toxicol Pharmacol, 50(2):249-60.	2008	PBPK モデリングは、化学物質のリスク評価における用量、経路、種の外挿に適用されることが多くなっている。1,1,1-トリクロロエタン (1,1,1-TCE) の毒性参照値を導出するための PBPK モデリングの使用について研究した。この作業には 5 つのステップがあった: (i) ラットおよびヒトにおける 1,1,1-TCE のいくつかの公開された PBPK モデルの再構築、(ii) モデル比較のための適切な薬物動態データセットの選択、(iii) 参照値の導出をサポートするための最も適切な PBPK モデルの決定、(iv) 内部用量指標を推定するための 2 つの重要な研究の PBPK モデルシミュレーション、(v) 参照値導出のためのヒトのばく露シナリオの内部用量指標の計算。Reitz らが発表したモデル、メチルクロロホルムを用いた生理学的根拠に基づく薬物動態モデル: 種間、高用量/低用量、および投与経路外挿への影響が、最も適していると判断した。このモデルは、肝臓、脂肪、急速および緩徐に灌流されるコンパートメントを持ち、1,1,1-TCE の肝代謝のための飽和過程を含み、3 生物種における複数のばく露経路に対応している。急性吸入ばく露を含むヒトボランティア研究からのデータ、1,1,1-トリクロロエタンばく露時の行動変化: 時間経過と血中溶剤濃度との関係、およびラットの慢性吸入試験 1,1,1-トリクロロエタン製剤、ラットおよび B6C3F1 マウスを用いた慢性吸入毒性およびがん原性試験は、参照値の出発点を導出するのに適切な内部用量データをシミュレートするために選択された。内部用量指標に基づいて、期間、経路、および種の外挿を行った。
46	Guidelines for application of chemical-specific adjustment factors in dose/concentration-response assessment	Meek ME, Renwick A, Ohanian E, Dourson M, Lake B, Naumann BD, Vu V.	Toxicology, 181-182:115-20.	2002	この原稿では、国際化学物質安全性計画 (IPCS) の「化学物質へのばく露によるリスク評価手法の調和」プロジェクトで作成された、用量反応評価における種間差やヒトのばらつきを考慮した定量的な外挿を行うための。キネティックおよびダイナミックデータの使用に関するガイダンスを取り上げている。このガイダンスは、学界、政府機関、民間企業からの幅広い参加者による一連の企画・技術会議や大規模なワークショップを通じて開発・改良されてきた。種間差やヒトの変動性に関する一般的な初期設置値を置き換えるためのデータの妥当性に関するガイダンスは、活性化学種の決定、適切な指標 (キネティック要素) またはエンドポイント (ダイナミック要素) の選択、実験データの性質など、いくつかの一般的な分類の観点から提示されている。本ガイダンスは、主にリスク評価者のための情報源として作成されたが、その主な目的は、キネティクスやダイナミクスにおける種間差やヒトの変動を定量化するための化学物質固有のデータの構成要素とその妥当性の基準について、理解を深めることにある。このガイダンスが、適切なデータの開発を促し、それらが規制のための用量反応評価に一貫した方法で取り入れられることを促進することを期待している。
47	Case study illustrating the WHO/IPCS guidance on characterization and application of physiologically based pharmacokinetic	Meek ME, Barton HG, Bessems J, G, Lipcomb J, C, Krishnan K.	Regul Toxicol Pharmacol, 66(1):116-29.	2013	世界保健機関 (WHO) の国際化学物質安全性計画 (IPCS) の「リスク評価における生理学的薬物動態モデルの特性化と適用に関するガイダンス」(IPCS, 2010) には、リスク評価者とモデル開発者のための重要な原則が記載されている。WHO ガイダンスでは、モデルの文書化のためのテンプレートが作成され、ケーススタディも含まれている。ここでは、テンプレートを含む WHO ガイダンスを要約し、2-ブトキシエタノール (CAS NO.111-76-2) の既存のリスク評価に基づいて、その適用を説明するために追加のケーススタディを提示する。WHO ガイダンスおよび本論文の目的は、モデル作成者とリスク評価者の間のコミュニケーションと良好な相互関係を促進することにより、PBPK モデルのような複雑な生物学的記述を伴うファーマコキネティック (またはトキシコキネティック) モデルに対する規制当局の受け入れを拡大することである。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	models in risk assessment				
48	Adjustment factors for toluene, styrene and methyl chloride by population modeling of Toxicokinetic variability	M€ork AK, Jonsson F, Johanson G.	Regul Toxicol Pharmacol, 69(1):78-90.	2014	近年、化学物質へのばく露に対するヒトの反応のばらつきを定量化するための基礎となる実験データの入手可能性が高まっている。これにより、科学的根拠に基づくデータ主導型の調整係数(AF)をリスク評価過程に導入することが可能になった。この開発の一環として、我々は、トルエン、スチレン、塩化メチルという3種類の親油性有機溶剤について、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを用いて、集団の枠組みの中で、ヒトのトキシコキネティック変動(HK)に対するAFを導出した。モンテカルロシミュレーションでは、一般集団におけるトキシコキネティック動態の変動に対する年齢と性別の影響、職場の換気量、成人男女労働者のばく露レベルと作業量の変動を考慮した。導出された AFHK は、労働者の急性影響のマーカーを除いて、すべてのサブ集団、ばく露シナリオ、化学物質について2.2(95パーセンタイル)以下であり、係数は最大5.0であった。
49	Physiological-model-based derivation of the adult and child pharmacokinetic Human Variability uncertainty factors for volatile organic compounds	Pelekis M, Gephart LA, Lerman SE.	Regul Toxicol Pharmacol, 33(1):12-20.	2001	種内不確実係数(UF(HH)=10x)は、参照用量または参照濃度の決定に使用され、ヒト集団内の薬物動態および薬力学的不均一性を考慮する。1996年の食品品質保護法では、小児へのばく露と毒性に関するデータが完全ではないことから、出生前および出生後の毒性の可能性を考慮し、追加の不確実係数(UF(HC)=10x)の使用が義務付けられている。UF(HH)およびUF(HC)の大きさを裏付ける、あるいは反論する決定的な実験的あるいは理論的な正当性はなく、また、ヒト個体間の変動を考慮するために100のファクターが必要であることを示唆する決定的な証拠もない。本研究では、揮発性有機化合物(VOC)の種間不確実係数(UF(HH-PK)およびUF(HC-PK))の薬物動態(PK)成分を推定する、化学物質に特化した新しい手法を提案した。この手法では、検証された生理学的薬物動態(PBPK)モデルと簡略化された生理学的モデルに基づく代数式を利用して、成人と小児の環境ばく露濃度を組織用量に変換し、その比をUF(HH-PK)とUF(HC-PK)とした。その結果、次のことが示唆された:(i)UF(HH-PK)とUF(HC-PK)は化学物質に依存する、(ii)本研究で使用した化学物質では、UF(HH-PK)とUF(HC-PK)の間には有意な差はない、(iii)UF(HH-PK)及びUF(HC-PK)の大きさが、組織及び血液濃度に関して0.033から2.85の間で変動する、(iv)体重、換気量、心拍出量のうち肝臓に流れる割合、血中空気分配係数、肝抽出率が、種内の組織および血中用量の変動に重要な役割を果たす唯一のパラメータである、(v)簡略化した定常方程式で得られたUF(HH-PK)およびUF(HC-PK)の大きさは、PBPKモデルで得られたものと基本的に同じである。以上のことから、本研究では、吸入ばく露時には、VOCの親化学物質濃度に関し大人と子供の差が生じる可能性はないと示唆された。本研究で用いられた生理学的モデルに基づくアプローチは、UF(HH-PK)とUF(HC-PK)を推定するために用いられ、その大きさに科学的根拠を与えるものである。これらの手法は、現在使用されている経験的なデフォルトの手法に取って代わり、将来のリスク評価において化学物質固有のUF(HH-PK)を提供することが可能である。
50	Evaluation of the potential impact of age- and gender-specific lung morphology and ventilation rate on the dosimetry of vapors	Sarangapani R, Gentry PR, Covington TR, Teeguarden JG, Clewell HJ, III.	Inhal Toxicol, 15(10):987-1016.	2003	小児と成人の間の薬物動態学的および薬力学的な違いのため、化学物質にばく露された後の有害影響のリスクは、小児においてより高いのではないかという懸念が近年高まっている。この研究の具体的な目標は、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを用いて、男性と女性の成人と小児の吸入後の内部用量を比較する手法を示すことであった。ガスは、気道で急速かつ不可逆的に反応するもの(オゾン)、比較的水溶性で非反応性なもの(イソプロパノール)、比較的水不溶性で非反応性なもの(スチレン、塩化ビニル、パークロロエチレン)の3種類を検討した。非反応性の化学物質は、呼吸器で代謝されることから選択された。推定用量指標に見られる加齢による変化は、吸入された蒸気の物理化学的特性と体内での相互作用によるものである。低代謝の蒸気(PERCなど)、中程度代謝の蒸気(STなど)、高代謝の蒸気(IPAやVCなど)のいずれであっても、す

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					すべての蒸気について推定された血中濃度の幼児と成人の間の違いは 2 倍以下であった。さらに、これらの変化は生後 1 年間に限られており、個人の寿命に比べて比較的短い期間であった。一方、血中の循環代謝物濃度、肝臓や肺での代謝量は、関連する代謝酵素系の成熟度に依存するため、年齢に強く依存すると考えられた。
51	Development of a physiologically-based Toxicokinetic model of acrylamide and glycidamide in rats and humans	Sweeney LM, Kirman CR, Gargas ML, Carson ML, Tardiff RG.	Food Chem Toxicol, 48(2):668-85.	2010	生理学的根拠に基づくトキシコキネティック(「ファーマコキネティック」)(PBPK または PBTK)モデリングは、ヒトとラットにおけるアクリルアミド(AA)とその代謝物であるグリシダミド(GA)の内部用量を比較するためのツールとして用いることができる。ラットにおける AA と GA の初期の PBTK モデルを改良し、新しいデータに基づいてヒトに拡張した。前述のパラメータを調整することで、雄の Fisher 344 ラットのデータの大部分に優れた適合性が得られた。ヒトモデルの運動パラメータは、尿中の AA の代謝物や、ヒトのボランティアが既知の用量の AA を摂取した研究で測定された、AA および GA のヘモグロビン付加体のレベルに関する入手可能なヒトデータとの適合性に基づいて推定された。ラットとヒトのモデルを用いて行ったシミュレーションでは、ラットとヒトが同程度の量の AA(mg/kg 日)を摂取した場合、血液や組織中の GA の濃度も同程度になると予測された。この結果は、ラットとヒトの薬物動態の違いにより、ヒトのリスクが 3.2 倍になると想定したデフォルトの手法とは対照的である。このモデルは、関連論文において、摂取した AA の安全レベルを推定するために使用された。
52	Development of a physiologically-based pharmacokinetic model of 2-phenoxyethanol and its metabolite phenoxyacetic acid in rats and humans to address Toxicokinetic uncertainty in risk assessment	Troutman JA, Rick DL, Stuard SB, Fisher J, Bartels MJ.	Regul Toxicol Pharmacol, 73(2):530-43.	2015	2-フェノキシエタノール(PhE)は、複数の生物種を対象とした亜慢性および慢性試験において、400 mg/kg/day 以上の投与量で肝毒性、腎毒性、溶血を引き起こすことが示されている。そこで、PhE とその代謝物である 2-フェノキシ酢酸(PhAA)の生理学的薬物動態(PBPK)モデルを開発した。この PBPK モデルには、経口および経皮ばく露後の PhE および PhAA の吸収、分布、代謝、排泄を記述する主要なキネティック過程が組み込まれている。ラットにおける反復投与試験のシミュレーションにより、ラットおよびヒトにおける PhE および PhAA への内部ばく露を評価するための適切な用量指標として、全身性 AUC を選択した。PBPK モデルを使用した結果、動物データをヒトに外挿する際のデフォルト UF の合計値が 100 から 25 に改善された。製品の組成および製品の総使用量に関する非常に保守的な仮定に基づき、モデルが予測した成人および幼児の化粧品へのばく露による PhE および PhAA へのばく露量は、ラットの NOAEL 用量で観測された PhE の内部用量を大幅に下回っていた。また、すべてのばく露シナリオにおける MOE の計算値は、PBPK で精緻化された UF である 25 を上回っていた。
53	Quantitative risk analysis for N-methyl pyrrolidone using physiologically based pharmacokinetic and benchmark dose modeling	Poet TS, Kirman CR, Bader M, van Thriel C, Gargas ML, Hinderliter PM.	Toxicol Sci, 113(2):468-82.	2010	N-メチルピロリドン(NMP)は溶剤として広く使用されているため、職業ばく露限度(OEL)を設定することが重要である。げっ歯類を対象とした研究によると、最も感度の高い毒性エンドポイントは、NMP を経口、経皮、吸入した後に観察される胎児・仔の体重の減少である。親化合物が原因物質であることを示す証拠がある。ラットからヒトへの外挿の不確実性を低減するために、両種における NMP の薬物動態を記述する生理学的薬物動態(PBPK)モデルが開発された。子宮内でのばく露が懸念されることから、このモデルでは、妊娠期間中に母獣や母親に生じる主要な生理的变化を考慮した。ラットの PBPK モデルを用いて、母体の血中 NMP 濃度と、NMP 蒸気ばく露後の胎児・仔の体重減少との関係を調べた。蒸気ばく露後に見られた体重減少は、経口および経皮ばく露後に見られたものよりも低い NMP 血中濃度で発生した。ラットにおける 2 つの吸入試験から得られた用量反応情報に基づいて、胎児・仔の体重変化の出発点(POD)をより明確にするために、ベンチマークドーズモデルを使用した。次に、POD とヒト PBPK モデルを用いて、NMP の OEL 値を導出するためのヒト等価濃度(HEC)を推定した。ラット試験で得られた POD の幾何平均値は 350 mg h/l(内部用量として)と推定され、これは 480 ppm の HEC(8 時間/日、5 日/週の職業ばく露)に相当する値である。この HEC は、最

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					近開発された国際的に認められた NMP の OEL (10-20 ppm) よりもはるかに高く、この OEL が NMP 蒸気にさらされる労働者を十分に保護することを示唆している。
54	Characterization of the human kinetic adjustment factor for the health risk assessment of environmental contaminants	Valcke M, Krishnan K.	J Appl Toxicol, 34(3):227-40.	2014	非がんリスク評価を行う際、トキシコキネティクス の 個体間変動を考慮して、デフォルトの不確実係数 3.16 ($\sqrt{10}$) を適用している。WHO/IPCS が提案するように、特定の化学物質について関連するヒトデータを用いて、トキシコキネティクス の 個体間変動に対する化学物質特異的調整係数 (ヒトキネティクス調整係数、HKAF と呼ばれる) を定量化することで、このデフォルト係数を評価し、必要に応じて置き換えることが可能である。HKAF は、関連集団における薬物動態パラメータ (半減期、曲線下面積、最大血中濃度など) の分布に基づいて決定されている。本稿では、環境汚染物質の HKAF の特性評価における生理学的なアルゴリズムとモデルの使用に関する知識の現状に焦点を当てる。ここでは、母集団の特性、化学物質とその作用機序 (用量指標)、および評価に関連するばく露シナリオの関数としての HKAF の計算に関する最近のモデリング作業をレビューする。これらの研究結果を総合すると、HKAF は、感受性の高いサブ集団と対象となる用量指標、考慮されるばく露条件 (経路、期間、強度)、関与する代謝経路、計算の基礎となる理論モデルの関数として変化することが示唆された。HKAF がデフォルト値である 3.16 を超えることは、幼い子供 (生後 3 ヶ月未満) や親化合物が毒性構造部位である場合を除き、ほとんどなかった。全体として、公衆衛生の観点からは、環境汚染物質の非がんリスク評価において、デフォルトの不確実係数はヒトの変動性を考慮するのに十分であることが、現在の知識の状況から概ね示唆されている。
55	Assessing the impact of the duration and intensity of inhalation exposure on the magnitude of the variability of internal dose metrics in children and adults	Valcke M, Krishnan K.	Inhal Toxicol, 23(14):863-77.	2011	本研究の目的は、ばく露期間と強度がヒトキネティック調整係数 (HKAF) に与える影響を評価することであった。ベンゼン、スチレン、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 4-ジオキサンを吸入ばく露した成人、新生児 (0-30 日)、幼児 (1-3 歳)、および妊婦を対象に、生理学的薬物動態モデルを用いて目標用量指標 (最大血中濃度 (C(max)) および代謝量/肝臓 L/24 時間 (Amet)) を算出した。ばく露シナリオは、化学物質の参照濃度 (低) と米国 EPA の急性ばく露ガイドラインレベル (AEGL) のうちの 6 つ (高) に基づく様々な濃度で、10 分、60 分、8 時間、24 時間の継続時間と定常状態でシミュレーションを行った。体重 (BW)、身長 (H)、肝 CYP2E1 含量の分布は、文献または P3M ソフトウェアから入手し、血流および組織容積は BW および H から算出した。HKAF は、モンテカルロシミュレーションで得られた用量指標の分布 (各サブ集団の 95 パーセンタイル/成人の中央値) に基づいて算出した。低用量ばく露の場合、C(max) に基づく HKAF の範囲は化学物質によって 1-6.8 であり、1, 4-ジオキサンが最大値を示した。高濃度の場合は 1.1~5.2 であり、スチレンが最大値を示した。新生児は常に C(max) に基づいて最も感受性の高いサブ集団であり、妊婦は Amet に基づいて大部分のケースで最も感受性が高かった (1.3-2.1)。これらの結果から、化学物質固有の HKAF は、ばく露時間と吸入ばく露の強度の関数として変化し、時にはリスク評価で使用されるデフォルト値を超えることが示された。
56	Using physiologically based pharmacokinetic modeling and benchmark dose methods to derive an occupational exposure limit for N-methylpyrrolidone	Poet TS, Schlosser PM, Rodriguez CE, Parod RJ, Rodwell DE, Kirman CR.	Regul Toxicol Pharmacol, 76:102-12.	2016	NMP (N-メチルピロリドン) の発育影響については、Sprague-Dawley ラットの以下の経口、吸入および経皮ばく露による研究がよく行われている。短期および長期の職業ばく露限度 (OEL) は、NMP の最新の生理学的薬物動態 (PBPK) モデルおよびベンチマークドーズモデリングを用いて導出された。(1) 急性ばく露の場合、骨格奇形の発生率の増加が見られ、この影響は、母親と胎児に毒性がある経口用量でのみ認められた。(2) NMP の反復ばく露の影響を調べるため、胎児の体重を変化させて測定した。可能であれば、用量反応データセットの予測力を高めるために、複数の試験からデータをプールした。内部被ばく用量を推定するため、各エンドポイントについて感受性を推定し、用量反応モデリングに使用した。また、経口及び吸入試験のプールデータから、骨格奇形に対する出発点の値として 390 mg/L (血中 NMP ピーク値) を算出した。胎児の体重変化につい

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					ては、プールされたデータを用いた用量反応モデルの適合性は得られなかった。これらのデータを個別に評価し、吸入試験で得られた幾何平均値(470 mg*hr/L)を慢性 OEL の算出に使用した。ヒトにおける NMP の PBPK モデルを用いて、内部被ばく出発点値に対応するヒト等価濃度を算出した。出発点の値に、データ由来の外挿因子を組み込んだ正味の不確実性係数 20~21 を適用すると、短期および慢性の職業ばく露限界値はそれぞれ 86 ppm および 24 ppm となる。
57	Evolution of chemical-specific adjustment factors (CSAF) based on recent international experience; increasing utility and facilitating regulatory acceptance	Bhat VS, Meek MEB, Valcke M, English C, Boobis A, Brown R	Crit Rev Toxicol, 47(9):729-749.	2017	ハザードの定量化における種間差やヒトの変動性に対処するために、化学物質に特化したトキシコキネティックデータやトキシコダイナミックデータを適用することにより、従来のデフォルトまたはカテゴリーベースの不確実係数を使用する場合と比較して、不確実性を低減し、変動性をよりよく特徴づけられる可能性がある。本レビューでは、2005 年に化学物質特異的調整係数(CSAF)に関する世界保健機関/国際化学物質安全性計画(WHO/IPCS)ガイダンスが導入されて以来の最新科学の現状と、2010 年の生理学的薬物動態学(PBPK)モデリングに関する WHO/IPCS ガイダンス、2014 年のデータ由来の外挿係数に関する米国 EPA ガイダンスなど、最近の適用可能なガイダンスをまとめている。世界の規制当局や公表された文献から得られた 100 件以上のケーススタディを分析して得られた教訓をまとめたもので、規制の決定における CSAF の有用性と進化を示している。CSAF の開発における課題は、PBPK モデルの検証や妥当性の確認など、裏付けとなるデータの妥当性や信頼性に関するものであった。また、用語の統一性がなく、裏付けデータやリスク評価の背景についての報告が限定的であったり、一貫性がなかったりするなど、CSAF の文書化の妥当性に関する問題も確認された。この分析に基づいて、CSAF の開発とガイダンスの継続的な進化を促進するために、標準化された用語、文書化、関連する学際的な研究と関与に関する推奨事項が含まれている。
58	Challenges Associated with Applying Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling for Public Health Decision-Making	Tan YM, Worley RR, Leonard JA, Fisher JW	Toxicol Sci, 162(2):341-348.	2018	化学毒物学における生理学的薬物動態(PBPK)モデルの開発と応用は、1980 年代に登場して以来、着実に成長してきた。しかし、公衆衛生に関する連邦政府機関の意思決定を支援するための PBPK モデルの重要な評価は、これまでのところ一部の環境化学物質についてのみ行われている。リスク評価における PBPK モデルの重要な役割を意思決定者に理解してもらうためには、いくつかの重要な課題があり、モデリングコミュニティの早急な対応が必要とされている。この最新のレビューの目的は、これらの課題のうち、以下の 3 つに焦点を当てることである：(1)適切なモデリングの専門知識と経験を持つ査読者を採用することの難しさ、(2)モデル評価のための組織/血漿濃度データが存在しない PBPK モデルに対する信頼性の欠如、(3)モデリングプラットフォーム間の移行性の欠如。PBPK モデリングの分野が発展し、公衆衛生上の意思決定を支援するために PBPK モデルがより日常的に適用されるためには、これらの問題を克服する必要がある。これらの 3 つの問題に対処するためのいくつかの推奨事項を提示し、PBPK モデリングコミュニティメンバー間の対話の開始を促すものである。
59	Health effects classification and its role in the derivation of minimal risk levels: Immunological effects	Abadin HG, Chou CH, Lladós FT	Regul Toxicol Pharmacol, 47(3):249-56.	2006	ATSDR(Agency for Toxic Substances and Disease Registry)は、最小リスクレベル(MRL)と呼ばれる健康影響に基づく指標値を導き出している。MRL とは、特定のばく露期間において、がん以外の有害影響のリスクを回避できる可能性が高いとされる、物質ごとに推定された 1 日あたりのばく露量である。MRL は、ヒトでの試験が可能な場合はそれに基づいて、また、最も感受性の高い動物種とヒトに最も関連するエンドポイントに基づいて決定される。現在までに 346 件の MRL を作成している。このうち 15 件の MRL は、データベースによって免疫系が最も感受性の高い毒性標的として特定された 11 種類の化学物質について導出された。その化学物質とは、ベンゼン、クロルフェンピホス、エンドスルファン、ヘプタクロル、γ-ヘキサクロロシクロヘキサン、ジブチルスズ、トリブチルスズ、PCB、2,3,4,7,8-ペンタクロロジベンゾフラン、2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ダ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					イオキシシ、2,4-ジクロロフェノールである。免疫系のエンドポイントの分類について、設定した機関の提示する根拠について議論し、免疫系のエンドポイントを用いた MRL 策定のために選択された、重要な試験の簡単な説明がなされている。
60	Approaches for describing and communicating overall uncertainty in Toxicity characterizations: US Environmental Protection Agency's Integrated Risk Information System (IRIS) as a case study	Beck NB, Becker RA, Erraguntla N, Farland WH, Grant RL, Gray G, Kirman C, LaKind JS, Jeffrey Lewis R, Nance P, Pottenger LH, Santos SL, Shirley S, Simon T, Dourson ML	Environ Int, 89:110-28.	2016	化学物質のハザード評価やリスク評価では、部位や用途に応じたばく露に関連する潜在的なリスクを評価するために、参照用量(RfD)のようなヒトの健康に対するハザード・毒性の値を一点推定することが一般的に行われている。結果として得られた点推定値は、基準設定、排出規制の決定、化学物質へのばく露の緩和を含む規制上の意思決定のために、リスク管理者がしばしば使用する。リスク管理者や利害関係者(利害関係者や影響を受ける当事者)は、ハザードとリスクの両方の数値推定における仮定や不確実性の要因について、限られた情報しか持っていない場合が多い。さらに、不確実性に対処するために、透明性の異なる様々な手法を使用することは、規制上の意思決定の科学的裏付けに対する信頼性の欠如につながる可能性がある。本論文は、参加者を募ったワークショップから生まれたもので、リスク評価者、リスク管理者、利害関係者による不確実性の理解、検討、情報に基づいた利用を向上させるために、毒性値を透明性のある方法で提示するための5つの手法を提示することを目的としている。不確実性の提示とコミュニケーションを改善するための5つの手法は、米国環境保護庁(EPA)の統合リスク情報システム(IRIS)をケーススタディとして用いて説明されている。これらの手法は、EPA、Agency for Toxic Substances and Disease Registry(ATSDR)、および官民の他の同様の評価プログラムにおける毒性値の文書化、開発、および使用の透明性を確保するものである。さらに実証実験を重ねることで、特定の対象者や状況に最も適した手法を知ることができるであろう。
61	Bayesian evaluation of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for perfluorooctane sulfonate (PFOS) to characterize the interspecies uncertainty between mice, rats, monkeys, and humans: development and performance verification	Chou WC, Lin Z	Environ Int, 129:408-422.	2019	パーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)のリスク評価における課題は、そのトキシコキネティクスの種間差が大きいことであり、その結果、動物からヒトへの用量測定や毒性の外挿には大きな不確実性が伴う。この問題に対処するため、本研究の目的は、PFOSの種特異的なトキシコキネティック・パラメータを考慮したオープンソースの生理学的薬物動態(PBPK)モデルを開発することである。PFOSのトキシコキネティック特性に関する利用可能な知識を考慮して、マウス、ラット、サル、およびヒトにおけるPFOSの静脈内投与および経口投与後のPBPKモデルを作成した。モデルのキャリブレーションと最適化には、入手可能な種特異的なトキシコキネティックデータを使用し、モデルの評価には独立したデータセットを使用した。モデルの最適化、および化学物質固有のパラメータの不確実性と種間変動の特徴を明らかにするため、マルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)シミュレーションを用いたベイズ統計解析を行った。モデルの予測値は、4種すべての大部分のデータセットとよく相関し、モデルはラット、サル、ヒトの独立したデータで検証された。このモデルを用いて、ラットおよびサルを用いた重要な毒性試験で報告された出発点に基づくヒト等価用量(HED)を、米国EPAのガイドラインに従って予測した。モデルから得られたHEDの下限値は、米国EPAが推定したHEDよりも全体的に低かった(例えば、ラットの血漿データに基づく0.2 vs. 1.3 µg/kg/day)。この統合的な比較分析は、PFOSの種間外挿と定量的リスク評価の改善に向けた重要な一歩であり、このオープンソースモデルは、他のパーフルオロアルキル物質のモデル開発の基盤となるものである。
62	Guideline levels for PFOA and PFOS in drinking water: the role of scientific uncertainty, risk	Cordner A, De La Rosa VY, Schaidler LA, Rudel RA, Richter L, Brown P	J Expo Sci Environ Epidemiol, 29(2):157-171.	2019	全米のコミュニティが、パーフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質(PFAS)に汚染された飲料水を発見し、適切な対応を検討している。広範囲にわたる飲料水の汚染、どこにでもある人口レベルのばく露、健康への有害影響を示す毒物学的・疫学的証拠があるにもかかわらず、現在、連邦政府によるPFAS飲料水基準は存在しない。連邦政府のPFAS基準がないため、米国の複数の州は、汚染された場所の浄化や飲料水の監視・処理に関する意思決定の指針として、健康状態に基づく独自の水ガイドラインレベルを策定して

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	assessment decisions, and social factors				いる。私たちは、水を飲む人々を守るために米国環境保護庁(EPA)と州機関が策定したパーフルオロオクタン酸(PFOA)とパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)の水ガイドラインレベルを検討し、これらのレベルがどのように、またなぜ異なるのかをまとめた。EPA の健康勧告(HA)とは異なる PFOA や PFOS の飲料水および地下水のガイドラインレベルを持つ州を特定するために、州間技術・規制協議会(ITRC)が 2018 年 6 月に発表した文書と表を参照した。また、現行のガイドラインを特定・確認するために、州のウェブサイトから評価文書を収集し、州の環境・保健機関に問い合わせた。7つの州が、PFOA や PFOS に関する独自の水ガイドラインレベルを 13~1000 ng/L の範囲で策定しているが、これに対して EPA の HA では両化合物の単独または合計で 70ng/L である。我々は、ばく露およびハザード評価の決定を通じた PFAS ガイドラインレベルの策定は、科学的に不確実性の管理、技術的決定と能力、関係する利害関係者からの社会的、政治的、経済的影響を含む、複数の科学的、技術的、社会的要因に影響されることを発見した。複数の州および学術科学者による評価は、EPA の HA が十分に保護されていないことを示唆している。各州が独自のガイドラインレベルおよび基準を策定する能力は、他の州および連邦規制当局のモデルとなる多様なリスク評価手法を提供する一方で、十分に保護され、科学的に健全であり、強制力のある連邦基準は、より一貫した保護を提供し得る。
63	Inter-ethnic differences in CYP3A4 metabolism: A Bayesian meta-analysis for the refinement of uncertainty factors in chemical risk assessment	Keyvin Darney, Emanuela Testai, Franca M. Buratti, Emma Di Consiglio, Emma E.J. Kasteel, Nynke Kramer, Laura Turco, Susanna Vichi, Alain-Claude Roudot, Jean-Lou Dorne, Camille Béchaux.	Computational Toxicology, 12:100092.	2019	CYP3A4 は、既知の生体異物の 50%以上の代謝に関与するヒトの主要なチトクローム P450 アイソフォームである。ここでは、15 種類の CYP3A4 プローブ基質の薬物キネティックデータと、急性期(C _{max} 、経口投与)および慢性期(クリアランスおよび血漿中濃度曲線下面積、経口投与および静脈内投与)のばく露を反映したパラメータの系統的レビューを通じて、CYP3A4 代謝の民族間の違いを調べた。すべてのデータは構造化されたデータベースに抽出され、CYP3A4 代謝のパラメータ、経路、および集団固有の変動分布を導出するために、R フリーウェアの階層的ベイズモデルを用いてメタアナリシスが行われた。2 つの異なる手法が適用された。1) 北米の健康成人を参照群として、欧州、アジア、中東、南米の健康成人との比較、民族、高齢者、小児、新生児との比較を行い、個体間の差異を定量化した。2) 参照群との比較を行わずに、民族内特有の変動分布を導き出した。全体として、CYP3A4 変動性のサブ集団別分布は、集団の 95%または 97.5%をカバーする CYP3A4 関連の不確実係数(UF)を導出する基礎となり、ヒトのデフォルトのトキシコキネティック UF(3.16)と比較された。その結果、健康成人における CYP3A4 関連の UF は、慢性的な経口ばく露(2.5-3.0、UF95 および UF97.5、10 化合物)の方が、静脈内ばく露(1.7-1.8、2 化合物)よりも高かった。すべての UF は、デフォルトの TK UF の範囲内であった。これらの分布から、以下のことが可能となる。1) in vitro CYP3A4 代謝のエビデンスがある化合物のリスク評価に、動物実験データを必要とせずに CYP3A4 関連の UF を適用すること。2) CYP3A4 関連の変動分布と in vitro 代謝データを生理学的根拠に基づくキネティック(PBK)モデルに統合し、定量的な in vitro から vivo への外挿(QIVIVE)を行うこと。3) 代謝の変動分布を用いて化学物質のリスク評価における UF を推定すること。
64	Human variability in influx and efflux transporters in relation to uncertainty factors for chemical risk assessment	Darney K, Turco L, Buratti FM, Di Consiglio E, Vichi S, Roudot AC, Béchaux C, Testai E, Dorne JLCM, Lautz LS	Food Chem Toxicol, 140:111305.	2020	トランスポーターは、ABC ファミリーと SLC スーパーファミリーに分類され、様々な外来物質や内因性基質の細胞外への排出と流入を仲介している。ここでは、P-gp、BCRP、OAT1/3 の in vivo プローブ基質を特定するために広範囲な文献検索を行った。その他のトランスポーター(OCT、OATP など)については、利用可能な文献から in vivo プローブ基質を特定することはできなかった。142 件の文献からヒトのキネティックデータ(C _{max} 、クリアランス、AUC)を抽出し、階層モデルを用いてベイズメタ解析を行い、ばらつき分布と関連する不確実係数(UF)を導出した。P-gp については、中央値を考慮したキネティックデフォルト UF(3.16)で 97.5%以上の健康者をカバーできるが、信頼区間の上限を超えてしまうというヒトのばらつきが示された。BCRP と

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					OAT1/3 については、信頼区間の上限を考慮した場合、既定の UF を超えることはないと考えられる。トランスポーターの多型については、限られたキネティックデータしかなかったが、プローブ基質についての表現型間変動が報告されており、現在のデフォルトキネティック UF では、このような多型をカバーするには不十分である可能性がある。全体的に、地理的祖先を越えたヒトの遺伝子多型を調査することは、地理的祖先だけの場合に比べて、遺伝的差異のより強固な代替指標を提供することになるため推奨される。この分析は、人体から比較的早く排出されることが多い医薬品のプローブ基質に基づいている。この分析の化学的空間を広げ、環境濃度におけるトランスポーターとの潜在的な相互作用の可能性を評価するために、環境汚染物質や食品に関連する化学物質の輸送を調査する必要がある。
65	Human variability in isoform-specific UDP-glucuronosyltransferase: markers of acute and chronic exposure, polymorphisms and uncertainty factors	Kasteel EEJ, Darney K, Kramer NI, Dorne JLCM, Lautz LS	Arch Toxicol, 94(8):2637-2661.	2020	UDP-glucuronosyltransferase (UGT) は、異種生物の第二相共役反応に関与しており、そのアイソフォーム活性の違いにより、UGT プローブ基質のキネティクスに個人差が生じる。ここでは、様々な UGT アイソフォーム (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15) のプローブ基質 (14) と、ヒトの多型の頻度を特定するために、広範囲な文献検索を行った。化学物質特有の薬物キネティックデータをデータベースに収集し、急性期 (Cmax) および慢性期 (曲線下面積、クリアランス) のばく露のマーカールにおける個体差を定量化した。このデータベースを用いて、UGT に関連する不確実係数を導き出し、キネティクスの個体差を考慮したデフォルトの係数 (例: 3.16) と比較した。その結果、薬物キネティックデータは主に白人集団で得られ、地理的に異なる祖先を持つ他の集団では乏しいことがわかった。さらに、UGT 多型と薬物動態パラメータとの関係については、対象とした研究ではほとんど取り上げられていない。本データによると、UGT 関連の不確実係数は、5 つのプローブ基質 (1-OH-ミダゾラム、エゼチミブ、ラルテグラビル、SN38、トリフルオベラジン) を除いて、ほとんどがデフォルトのトキシコキネティック不確実係数である 3.16 を下回っており、これらの基質のうち 3 つは多型のアイソフォーム 1A1 によって代謝されていた。化学物質のリスク評価における定量的な in vitro-in vivo 外挿法を開発するために、UGT 関連の変動分布を in vitro データと統合するためのデータギャップと今後の課題について議論する。
66	Dispelling urban myths about default uncertainty factors in chemical risk assessment-sufficient protection against mixture effects?	Martin OV, Martin S, Kortenkamp A	Environ Health, 12(1):53.	2013	化学物質の健康への有害な影響を評価するためには、動物での実験データをヒトの集団に外挿する必要がある。これは、実験動物で観測可能な影響との関連性が認められなかった用量に、デフォルトの不確実係数 100 を適用することで達成される。一般的には、このデフォルト不確実係数の下位要素であるトキシコキネティックおよびトキシコダイナミクスの要素は、最悪のケースのシナリオを表しており、これらの成分を掛け合わせることで、ヒトに対する安全レベルの保守的な推定値が得られると考えられている。この保守性は、混合物の影響からの適切な保護にもつながると主張されることがある。歴史的な観点から不確実係数の変遷を分析することで、デフォルト係数とその下位要素は、最悪のシナリオではなく適切なシナリオを表すことが意図されていることが明らかになった。混合物の影響に対して評価係数を使用する意図は、30 年前に放棄されている。また、不確実係数の保守性 (またはそうでないもの) は、定義された保護レベルに関連してのみ考慮されるということもしばしば無視される。一般的には、バックグラウンドの発生率に対して 0.001~0.0001% の影響の大きさに相当する保護が許容されると考えられている。しかし、不確実係数を用いて得られた許容用量で、このレベルの防護が実際に実現されているかどうかを判断することは不可能である。したがって、不確実係数がヒト集団の感受性の違いを過大評価しているのか過小評価しているのかを評価することは困難である。また、サブ係数の乗算に対する確率論的手法の結果は、確率分布の選択に依存することもしばしば理解されていない。したがって、デフォルトの不確実係数が、動物実験における統計的検出力の不足を説明し、潜在的な混

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					合影響を防ぐことができる、過度に保守的な最悪のケースのシナリオであるという考えは根拠のないものである。我々は、予防的な規制は、より良いデータを生成するためのインセンティブを提供すべきであると主張し、混合物のリスク評価には、実用的ではあるが科学的な根拠に基づいた手法を採用することを推奨する。
67	Physiological modeling and derivation of the rat to human Toxicokinetic uncertainty factor for the carbamate pesticide aldicarb	Pelekis M, Emond C	Environ Toxicol Pharmacol, 28(2):179-91.	2009	アルジカルブ (ALD、2-methyl-2-(methylthio)-propionaldehyde O-(methyl-carbamoyl) oxime、Temik) は、殺虫剤、殺線虫剤、殺ダニ剤として広く使用されており、アルジカルブは酸化されてアルジカルブ・スルホキシド (ALX) とアルジカルブ・スルホン (ALU) になる。ALD およびその代謝物のトキシコキネティックモデルやばく露生物における目標組織用量の推定値はいずれも得られていない。本研究の目的は、(1) ラットおよびヒトにおける ALD の生理学的トキシコキネティック (PBTK) モデルを構築する、(2) ALD の種間トキシコキネティック不確実係数 (UF(AH-TK)) を決定すること、である。このモデルは、血液、肝臓、腎臓、肺、脳、脂肪、その他の体内コンパートメントにおける ALD の時間経過を記述する一連のマスバランス微分方程式から構成されている。モデルの生理学的パラメータ(血流量、心拍出量、組織容積)は文献から入手し、ラットおよびヒトにおける ALD 酸化の最大速度 (mg/kg/min) およびミカエリス定数 (mg/l) は、in vitro AH-TK ミクロソームアッセイによって決定した。組織:血液分配係数の推定は、PBTK モデルにおいて、組織を中性脂質、リン脂質、水の複合体として表現し、植物油:水の分配係数を入力パラメータとして与えることで実現した。ラット PBTK モデルの妥当性は、ALD (0.1 mg/kg および 0.4 mg/kg、iv) をラットに投与して得られた ALX の血中濃度の経時変化と赤血球および血漿中のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の阻害パターンのモデルシミュレーションを比較することで評価した。血液中の AChE 阻害パターンのシミュレーションを、ALD を経口投与したヒトの実験データと比較することで、ヒト PBTK モデルを検証した。また、ALD の UF(AH-TK) は、ALD および ALX のラットおよびヒトにおける血中および脳内濃度対時間曲線下面積 (AUCCV、AUCCBR) を同一用量で除して求めた。その結果、親化学物質に関しては、ラットとヒトで同等の用量を投与すると、両種の AUC(CV) および AUC(AH-TK) にそれぞれ 9.5 倍の差が生じ、代謝物に関しては AUC(CV) および AUC(CBR) に 17 倍の差が生じることがわかった。言い換えれば、ラットとヒトでトキシコキネティックが同等であるためには、親化学物質と代謝物のそれぞれについて、前者はヒトの 9.5 倍と 17 倍の用量に曝されなければならないということである。全体として、本研究は、UH(AH-TK) の定量的評価における PBTK モデルの適用性を示すとともに、その現在のデフォルト値が、少なくとも ALD に関しては不正確であることを示しており、これは、それらから得られたリスク推定値の保護を主張する上で、潜在的に否定的な意味を持つものである。
68	Bayesian methods for uncertainty factor application for derivation of reference values	Simon TW, Zhu Y, Dourson ML, Beck NB	Regul Toxicol Pharmacol, 80:9-24.	2016	2014 年、米国研究評議会 (NRC) は、EPA が非発がん性物質の毒性基準を策定するために使用する方法を検討した「Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process」を発表した。これらの基準は、経口ばく露に対する参照用量 (RfD) と、吸入ばく露に対する参照濃度 (RfC) である。NRC レビューでは、出発点となる用量や濃度をヒト集団に有害影響を及ぼさないと考えられるレベルに調整するために、不確実係数 (UF) の適用にベイズ法を用いることが提案された。NRC はベイズ手法が、ハイスループトアッセイ、動物実験、観察疫学などの異なる情報源から得られた毒性データを組み合わせる際に有用であると予測している。UF は、調整と不確実性の考慮の両方が必要となる 5 つの異なる分野を表している。NRC は、UF をベイズ事前分布で表現することを提案し、合成 UF を表すために対数正規分布を使用することを示した。また、この分布を出発点 (POD) の不確実性を表す対数正規分布と組み合わせることで、全体の不確実性を反映させた。ここでは、これらの提案を検討し、NRC が提案した手法を改良して、個々の UF を分布として考慮する方法を提示する。EPA の IRIS プログラムで行われた 24 件の評価を調べたところ、この方法で個々の UF を表現した

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					場合、RfD または RfC の値の幾何学的平均倍数変化は、使用した個々の UF の数と評価の精巧さに応じて、3 から 30 以上まで増加した。計算例と、改良された NRC の手法を導入するための推奨事項を紹介する。
69	Food ingredient safety evaluation: Utility and relevance of Toxicokinetic methods	Kabadi SV, Zang Y, Fisher JW, Smith N, Whiteside C, Aungst J	Toxicol Appl Pharmacol, 382:114759.	2019	食品成分の安全性を評価する上で、トキシコキネティック(TK)データの使用は、安全性データパッケージに組み込まれる TK 情報の増加に伴い、より一般的になってきている。中・高レベルの潜在毒性の食品成分やその代謝物の、1)吸収の程度、2)組織分布、3)代謝経路と代謝速度、4)排泄速度、を示すデータは、毒性試験の計画・立案において、毒性試験の用量選択、種差への対応、潜在的な作用機序の理解などに有益であり、安全性を評価する上で有用である。文献で報告されている TK データや、メカニスティック研究で得られた TK データは、コンパートメント TK 法やノンコンパートメント TK 法などの数学的手法を用いて解析することができ、その予測により観察された影響の解釈を深めることができる。最近の進歩により、利用可能な TK データの分析感度を向上させ、食品成分の安全性を評価するための不確実性を低減するために、いくつかの手法が開発された。先進的な TK 法の一例として、生理学的・生化学的なパラメータを TK の枠組みに組み込んで内部ばく露を予測する生理学的根拠に基づく TK(PBTK)モデリングが挙げられる。この総説では、いくつかの TK 法の有用性を論じ、食品成分の安全性評価との関連性や潜在的な価値を探る。また、これらの TK 法の長所と限界を説明し、食品成分の安全性評価への応用を拡大するための現在の課題と機会についても議論する。このレビューは、食品成分の安全性評価における TK 法の有用性と関連性に関する科学的状況の報告であり、ガイダンス文書ではない。
70	Risk Assessment Paradigm for Glutamate	Roberts A, Lynch B, Rietjens IMCM	Ann Nutr Metab, 73 Suppl 5(Suppl 5):53-64.	2018	背景: 欧州食品安全機関(EFSA)によるグルタミン酸およびグルタミン酸塩(以下、グルタミン酸)の使用に関する再評価では、グループの 1 日許容摂取量(ADI)を 30 mg/kg bw/day とすることが提案された。概要: この ADI は通常の食事からの摂取量を下回り、母乳栄養児の遊離グルタミン酸の摂取量でさえ、この ADI を上回ることがある。さらに、EFSA が選択した出生前の発生毒性試験は、40 年近く前から利用可能であったにもかかわらず、世界中の規制当局がグルタミン酸の安全性評価に使用したことはない。また、EFSA は、トキシコキネティックデータが、キネティックの種間差に対する不確実係数の使用を排除するための裏付けとなることを無視した。キーメッセージ: 広範な脳の病理組織学を含むマウスの 3 世代生殖毒性試験では、試験の最高用量である 6,000 mg/kg bw/day まで影響がないことが示されており、良い出発点となっている。さらに、キネティックデータは、化合物固有の不確実係数を 100 ではなく 25 とすることを支持しており、したがって、少なくとも 240 mg/kg bw/day の ADI が必要である。実際には、従来の ADI である「特定せず」を変更する必要性を示す説得力のある証拠はない。
71	Advances in assessing ingredient safety	Dourson ML, York RG	Regul Toxicol Pharmacol, 79 Suppl 2:S112-8.	2016	21 世紀の食品成分の安全性は、正確ではあるが不明確な有害影響を及ぼす集団閾値以下の用量を推定すると考えられている「安全な」用量概念などの伝統的な方法と、ベンチマークドーズ(BMD)、化学物質特異的調整係数(CSAF)、生理学的根拠に基づく薬物動態モデル、生物学的根拠に基づく用量反応モデリングなどの現代的な方法を混合して評価される。また、毒物学 21 に関連した新たな研究により、これらのリスク評価手法が改善されたり、新たな手法が提案されたりするかもしれない。これらの伝統的、現代的、そして新しい手法や研究について簡単に説明する。
72	Risk assessment of micronutrients	Renwick, A. G., & Walker, R.	Toxicology letters, 180(2):123-130.	2008	微量栄養素のリスク評価では、摂取量の増加に伴って減少する欠乏症のリスクと、摂取量の増加に伴って増加する毒性のリスクという、2 つの異なる摂取量反応関係を考慮しなければならない。微量栄養素に関する利用可能なデータベースは、低摂取時の有益性に焦点を当てている傾向があり、通常、高摂取時のハザードの特定や特性評価に関する信頼できるデータはほとんどない。種差、ヒトのばらつき、データベースの不備など

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					を考慮した通常のデフォルトの不確実係数を適用すると、欠乏症を引き起こす「推奨」上限摂取量になる可能性がある。ビタミンやミネラルの耐用上限摂取量を設定するために、低い不確実係数や大いに恣意的な不確実係数を使用した包括的なレビューが数多く行われてきた。最近の FAO/WHO ワークショップで、単一の複合不確実係数を適用するための構造的な手法が開発された。最近では、毒性のリスクと欠乏のリスクのバランスを考慮したリスク・ベネフィット・手法が開発され、より科学的な根拠に基づいた方法の可能性を提供している。
73	Hazard characterization of silver nanoparticles for human exposure routes	Li Y, Cummins E	J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng, 55(6):704-725.	2020	銀ナノ粒子(AgNP)は、その安全性に関する十分な包括的知識がないまま、多くの用途に広く使用されている。特に、ハザード特性評価に関するデータの欠如は、潜在的なヒトの健康リスクに関する不確実性につながる可能性がある。本研究では、AgNP のヒト健康リスク評価の基礎を提供するために、報告されている薬物動態、症状、およびそれらに対応する用量反応関係を含む既存のハザード特性評価データを評価する。また、動物の用量反応関係から外挿することで、ヒト等価性の関係を提供する。分析されたデータから、AgNP はヒトの体内で長期間(数日から数年)持続する可能性があると考えられる。外来物質の伝統的的主要標的におけるAgNP の毒性は、一般的に過小評価されていることがわかった。AgNP の毒性評価では、生殖毒性や神経毒性など、敏感なシステムに対する毒性が省略されていることがあり、注意が必要である。ナノ材料に特化した毒性試験の確立の必要性が強調されている。本研究では、毒性試験戦略の科学的基礎が助言されており、様々な産業における ENP の利用の監視と規制への道を開いている。
74	Toxicology and human health assessment of decabromodiphenyl ether	Hardy ML, Banasik M, Stedford T	Crit Rev Toxicol, 39 Suppl 3:1-44.	2009	2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5', 6, 6'-デカブロモジフェニルエーテル(BDE-209) (CASRN 1163-19-5)の利用可能な薬物キネティックデータおよびヒトと動物の毒性データを評価し、利用可能な最善の科学に基づいて参照用量(RfD)を導き出すことを目的とした。RfD を導き出すために利用可能な研究は、まず Klimisch 基準でスクリーニングされ、さらに米国環境保護庁のデータの質と関連性に関する一般的な評価係数(健全性、適用性と有用性、明確性と完全性、不確実性と変動性、評価と見直しなど)を用いて評価された。RfD の導出には、米国国家毒性プログラム(NTP、1986、Technical Report Series No. 309)が実施した2年間の慢性食餌療法試験を選択した。雄ラットの肝細胞変性を RfD 策定の重要なエンドポイントとした。用量反応を明らかにするため、動物実験データにベンチマークドーズモデルを適用し、経口ばく露における出発点(肝細胞変性が10%増加した場合の95%信頼区間の下限)を419mg/kg-dayとした。BDE-209の薬物動態特性が生物種間で類似していることに基づき、体重の3/4乗に基づいた用量調整係数を適用して、この値をヒトの等価用量である113 mg/kg-dayに換算した。また、種内不確実性10、種間不確実性3(トキシコダイナミクス3×トキシコキネティクス1)、データベースの不備1からなる複合不確実係数30を用いて、経口RfDを4 mg/kg-dayとした。このRfDは、女性、その胎児、子供、肝細胞疾患のあるヒトなど、影響を受けやすい集団を十分に保護するものであると考えられる。
75	Comparison of PBTK model and biomarker based estimates of the internal dosimetry of acrylamide	DeWoskin RS, Sweeney LM, Teegarden JG, Sams R 2nd, Vandenberg J	Food Chem Toxicol, 58:506-21.	2013	アクリルアミド(AA、2-プロペンアミド; CASRN: 79-06-1)およびその活性代謝物であるグリシダミド(GA)の内部用量の推定値を、内部ばく露のバイオマーカー(ラットおよびヒトにおけるヘモグロビン付加体レベル)またはPBTKモデル(Sweeney et al, 2010)を用いて比較した。その結果、ヒト等価用量(HED、経口ばく露)、ヒト等価濃度(HEC、吸入)、および最終的な参照値への影響も評価した。両方の手法により、最も感受性の高い非がん影響である神経毒性に対するAA HEDおよびHECは類似しており、経口参照用量(RfD)は 2×10^{-3} mg AA/kg bw/dと同一であり、吸入参照濃度はほぼ同一であった(それぞれ、RfC=0.006 mg/m ³ および0.007 mg/m ³ 、バイオマーカーおよびPBTKの結果)。発がん性に関するHEDとHECの値は非常に類似し

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					ており、吸入単位リスクは 0.1/(mg AA/m ³)), 口腔がんスロープ係数はほぼ同じ(0.4 および 0.5 /mg AA/kg bw/d)、バイオマーカーおよび PBTK の結果がそれぞれ得られた。これらの 2 つの多様な手法による推定 HED、HEC、参照値の一致は、それらの値の信頼性を高めるものである。それぞれの手法の利点と具体的な応用について議論する。(注: PBPK モデルを用いて導出された参照値は本研究の一部であり、現在 IRIS: http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0286tr.pdf に掲載されている値を置き換えるものではない)。
76	Benchmark dose (BMD) modeling: current practice, issues, and challenges	Haber LT, Dourson ML, Allen BC, Hertzberg RC, Parker A, Vincent MJ, Maier A, Boobis AR	Crit Rev Toxicol, 48(5):387-415.	2018	ベンチマークドーズ(BMD)モデリングは、現在、リスク評価の出発点を決定するための科学の最先端である。主な利点としては、特定の実験で得られた特定の影響に関するすべてのデータを考慮したモデリングが可能であること、一貫性が向上すること、統計的不確実性をより適切に考慮できることなどが挙げられる。このような利点がある一方で、米国環境保護庁(US EPA)と欧州食品安全機関(EFSA)の勧告の違いなど、モデリングの具体的な側面については意見が分かれている。また、連続データに対するベンチマーク応答(BMR)の選択、無制限モデルの使用、使用する数学モデルにも違いがあり、これらが最終的な BMDL の違いにつながる可能性がある。BMDL を選択する際には、単に最小値を選択するのではなく、モデルの信頼性を考慮することが重要である。この分野は、モデルの平均化の方向に進んでいる。これにより、基礎となる生物学的知見が示唆していない場合に、単一の最適なモデルを選択するという課題の多くを回避することができるが、平均化の際に使用する重みに生物学的考察を組み込む方法については、さらなる研究が必要である。また、疫学データのように、デフォルト値よりも低い BMR を支持する研究に適切に使用するためには、BMR と UF の相互作用に関する追加研究が必要である。これらの問題に取り組むことは、手法の調和を図り、リスク評価の分野を前進させることにつながる。
77	Nutrient risk assessment: setting upper levels and an opportunity for harmonization	Aggett PJ	Food Nutr Bull, 28(1 Suppl International):S 27-37.	2007	上限値とは、ある栄養素を生涯にわたって毎日摂取しても健康に大きな影響を与えない量の推定値である。栄養素の上限値を設定するための手法である栄養素のリスク評価は、食品に意図的に添加されたり、汚染物質として食品に含まれている外国の化学物質のリスク評価に由来している。このリスク評価のプロセスは、厳密で透明性が高く、特に入手可能なデータから生じる不確実性や、その評価とヒト集団への外挿に対応している。異物に適用されるハザードの特定と特性化、すなわち用量反応パターンについてまず議論し、次にこの手法を栄養素に適用することの難しさについて検討する。栄養素は、外来化学物質とは対照的に、特異的かつ選択的な代謝経路とホメオスタシス、さらには特異的な機能を有している。このことが、国内外の様々な諮問機関が作成する栄養素のリスク評価の違いの原因となっている。このような演習では同じデータが使用されるが、有害作用の特定、評価における不確実性の性質、上限レベルとばく露評価や食事の参照値とのマッチングについては、異なる判断が下される。国や国際社会によって異なる上限値が設定されていることは、公衆衛生政策や実務における混乱の原因であり、貿易の障害となっている。栄養素のリスク評価に用いられている既存の手法を調和させるための基盤として、世界保健機関と食糧農業機関の合同タスクフォースによって最近記述された、栄養素および関連物質の上限摂取量を設定するためのモデルを共同で開発することが提案されている。
78	Derivation of an oral reference dose (RfD) for the nonphthalate alternative plasticizer 1,2-cyclohexane	Bhat VS, Durham JL, Ball GL, English JC	J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 17(2):63-94.	2014	ポリ塩化ビニル可塑剤である 1,2-シクロヘキサジカルボン酸 1,2-ジイソノニルエステル(DINCH)は、食品、飲料、医療機器などに使用されており、一般の人々がばく露される可能性がある。ヒトでの明らかな毒性情報はなかったが、実験動物でのデータが充実しており、DINCH のハザード特定の基礎となる。実験動物における DINCH の反復食餌ばく露に関連する標的組織は、肝臓、腎臓、甲状腺および乳腺である。一部のフタル酸エステル系可塑剤とは対照的に、DINCH はラットにおいて肝ペルオキシソーム増殖、精巢毒性、肝腫瘍など

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	dicarboxylic acid, di-isononyl ester (DINCH)				の証拠を示さなかった。DINCH のばく露に伴う肝臓および甲状腺への影響は、代謝酵素の誘導が長期間続いたことによる甲状腺の代償刺激によるものと考えられた。雌ラットにおける乳腺線維腺腫の毒性学的意義は不明であるが、この良性で自然に発生する腫瘍タイプはラットに特有のものである。エビデンスの重みから、DINCH は遺伝毒性がなく、提案されている甲状腺病変の作用機序 (MOA) は閾値があると考えられた。2 世代試験では、生殖への有害影響は認められなかった。同じく胎内ばく露した F1 ラットの成体で見られた甲状腺肥大・過形成のヒト等価 BMDL10 の 21 mg/kg-day から、0.7 mg/kg-day の経口参照用量 (RfD) を導出した。不確実係数は、種内係数 (10 倍) とデータベース係数 (3 倍) の合計 30 倍とした。なお、提案されている甲状腺病変の間接的 MOA に関しては、げっ歯類の方がヒトよりも感受性が高いため、種間外挿係数は適用しなかった。
79	Bayesian meta-analysis of inter-phenotypic differences in human serum paraoxonase-1 activity for chemical risk assessment	Darney K, Kasteel EEJ, Buratti FM, Turco L, Vichi S, Béchaux C, Roudot AC, Kramer NI, Testai E, Dorne JLCM, Di Consiglio E, Lautz LS	Environ Int, 138:105609.	2020	パラオキシナーゼ-1 (PON1) 活性のヒトでの変動は、有機リン (OP) 系殺虫剤の活性オキシンの内部用量に影響する遺伝子多型によってもたらされる。ここでは、広範な文献検索を行い、様々な地理的祖先のサブグループにおけるヒトの遺伝子型頻度 (L55M, Q192R, C-108T など) と、3 つのプローブ基質 (パラオキソン、ジアゾキソン、酢酸フェニル) における PON1 活性を収集した。ベイジアン・メタアナリシスを実施して、PON1 活性の変動分布と PON1 関連の不確実係数 (UF) を推定するとともに、研究間、表現型間、個体間の差を定量化した。表現型間の差異は、PON1 活性が高い集団を基準群として定量化した。メタアナリシスの結果、PON1 の変動分布が得られ、これらを生理学に基づく一般的なキネティックモデルに実装することで、定量的な in vitro in vivo 外挿モデルを開発することができる。白人集団における PON1 関連の UF は、2 つの特定の遺伝子型、すなわちジアゾキソンをプローブ基質とした-108CC、パラオキソンをプローブ基質とした-108CT、-108TT、55MM、192QQ において、デフォルトのトキシコキネティック UF である 3.16 を上回っていた。しかし、PON1 遺伝子型の頻度と活性分布を統合すると、すべての UF はデフォルトのトキシコキネティック UF の範囲内であることがわかった。PON1 活性の定量的な個体間差は、化学物質のリスク評価において重要であり、特に有機リン剤の毒性に対する潜在的な感受性に関しては重要である。
80	Acetylcholinesterase inhibition in electric eel and human donor blood: an in vitro approach to investigate interspecies differences and human variability in Toxicodynamics	Kasteel EEJ, Nijmeijer SM, Darney K, Lautz LS, Dorne JLCM, Kramer NI, Westerink RHS	Arch Toxicol, 94(12):4055-4065.	2020	化学物質のリスク評価では、種間や個体間の違い、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスの違いを考慮して、デフォルトの不確実係数が用いられる。しかし、これらのデフォルトの不確実係数は、科学的な裏付けがほとんどない。そこで、我々の目的は、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害を原理とする in vitro 法を開発し、トキシコキネティクスの種間差と個体間差の両方を評価することであった。電気ウナギの酵素と 20 人の異なるドナー (男性 12 人/女性 8 人) のヒト血液を 8 種類の化合物 (クロルピリホス、クロルピリホス-オキソン、ホスメット、ホスメット-オキソン、ダイアジノン、ダイアジノン-オキソン、ピリミカブ、リバスタグミン) にばく露し、エルマン法を用いて AChE の阻害を測定した。有機リン化合物の親化合物であるクロルピリホス、ホスメット、ダイアジノンは AChE の阻害を示さなかった。その他の化合物はすべて AChE の濃度依存的な阻害を示し、ヒト血液中の IC50 は 0.2~29µM、IC20 は 0.1~18µM であり、in vivo のヒトの状況に適した濃度で AChE が阻害されることがわかった。オキソン類縁体は、ヒトの AChE と比較して、電気ウナギの AChE をより強力に阻害した。カルバミン酸塩ではその逆の結果となり、AChE 阻害作用には種差があることが示唆された。ヒトの個体間ばらつきは低く、濃度に応じて 5~25% であった。本研究は、AChE のトキシコダイナミクスにおけるヒトの変動性を評価するための信頼性の高い in vitro の手法を提供するものである。このデータは、デフォルトの不確実係数 (~3.16) がこの毒性エンドポイントのヒトの変動性を過大評価している可能性を示唆しており、特定

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					のトキシコダイナミクス関連の調整係数が、化学物質のリスク評価を向上させるために、キネティックデータとダイナミックデータを結びつける定量的な <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> への外挿をサポートすることを示している。
81	Pharmacokinetic data reduce uncertainty in the acceptable daily intake for benzoic acid and its salts	Zu K, Pizzurro DM, Lewandowski TA, Goodman JE	Regul Toxicol Pharmacol, 89:83-94.	2017	安息香酸とその塩の食品添加物としての現在の一日摂取許容量(ADI)は 0~5 mg/kg 体重である。これには、種間差を考慮したデフォルトの係数 10 を含む、合計 100 の不確実係数(UF)が考慮されている。げっ歯類とヒトの薬物動態データに基づいて、種間 UF の薬物動態の要素に対する化学物質特異的調整係数(CSAF)を 2 とした。この CSAF は保守的であり、ラットとヒトの種間差は 1 に近い可能性があることが追加解析で示された。ヒトの臨床試験では、安息香酸およびその塩の薬物動態は小児と成人で類似しており、げっ歯類の無毒性量(NOAEL)と同程度の用量では、ヒトでは有害影響が認められないことが示されている。このことから、その程度は計算されていないが、種内変動に対する薬物動態学的な UF、および UF の薬力学的な要素も、減少している可能性がある。結論として、トータルの UF は 50(薬物動態の種間差に対して 2、薬力学の種間差に対して 2.5、種内変動に対して 10)に低減可能であり、ADI は 0~10 mg/kg 体重に増加すると考えられる。
82	Hazard characterisation of chemicals in food and diet dose response, mechanisms and extrapolation issues	Dybing E, Doe J, Groten J, Kleiner J, O'Brien J, Renwick AG, Schlatter J, Steinberg P, Tritscher A, Walker R, Younes M	Food Chem Toxicol, 40(2-3):237-82.	2002	食品や食事に含まれる低分子化学物質のハザードの特性評価では、一般的に無毒性量(NOAEL)または参照用量を出発点として使用する。作用機序に閾値がないと考えられる有害性については、低用量外挿やその他のモデル化の手法を適用することができる。デフォルトの立場では、げっ歯類はヒトの良いモデルである。しかし、化学物質の中には、種特異的な毒性症候群を引き起こすものがある。定量的な種差に関する情報は、実験動物からヒトへの外挿に適用されるデフォルトの不確実係数を修正するために使用される。外挿の中心となるテーマは、観察された重大な影響の作用機序を解明することである。食品は、非常に複雑で変化しやすい化学物質の混合物と考えることができる。一般的にばく露レベルが NOAEL をはるかに下回ることから、低分子量化学物質間の相互作用はまれであると考えられる。微量栄養素のハザード特性評価では、摂取量が少なすぎる(欠乏)だけでなく、多すぎる(毒性)場合にも有害影響が生じることを考慮しなければならない。異なる栄養素間の相互作用は、このようなハザードの特性評価を複雑にする可能性がある。主要栄養素および全食品のハザード特定およびハザード特性評価には、実質的同等性の原則を適用することができる。主要栄養素および全食品はケースバイケースで評価しなければならず、定型的な評価プロトコルに従うことはできない。
83	Association of low-level arsenic exposure in drinking water with cardiovascular disease: a systematic review and risk assessment	Tsuji JS, Perez V, Garry MR, Alexander DD	Toxicology, 323:78-94.	2014	米国環境保護庁(EPA)は、無機ヒ素(iAs)の非がん性およびがんリスク評価の統合評価を行っている。iAs へのばく露と関連する心血管疾患(CVD)は多くの研究で検討されており、ヒ素ばく露による潜在的な非がん性健康リスクを評価するための参照用量(RfD)を評価するための基礎となる。ヒト集団における低レベルのヒ素ばく露(すなわち、ヒ素水濃度が 100-150 µg/L 未満)と CVD に関する本系統的レビューでは、米国、台湾、バングラデシュ、中国の 13 のコホート研究と症例対照研究が特定され、RfD を導き出すための証拠として厳密に検討された。また、米国で実施された 8 件の横断的研究および生態学的研究についても、追加情報として検討した。バングラデシュの前向きコホートデータは、「虚血性心疾患とその他の心疾患」の複合エンドポイントに基づいて RfD 候補を設定する際に、出発点を決定する上での最も強力な証拠となった。この研究と全体的な文献は、水中のヒ素について 100 µg/L という無毒性量を支持しており、これは 0.009 mg/kg-day の iAs 用量に相当した(集団固有の水消費率と食事による iAs 摂取量に基づく)。この研究集団は、ヒ素のメチル化や一炭素代謝に影響を及ぼす栄養不足や、CVD リスクの増加により、ヒ素毒性に敏感であると考えられた。米国における CVD のリスクファクター(糖尿病、肥満、高血圧など)と低用量のヒ素との相互作用については、証拠が明確ではない。不確実係数が 3 までの場合、CVD の RfD は 0.003~0.009 mg/kg-day の範囲となっ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					た。これらの結果を米国の一般集団に外挿するには注意が必要であるが、これらの用量は EPA が導き出した現行の RfD (台湾南西部の皮膚病に基づく) の 10~30 倍のばく露マージンを許容するものである。これらの知見は、現行の EPA RfD が CVD を保護することを示唆している。
84	Principles of risk assessment for determining the safety of chemicals: recent assessment of residual solvents in drugs and di(2-ethylhexyl) phthalate	Hasegawa R, Koizumi M, Hirose A	Congenit Anom (Kyoto), 44(2):51-9.	2004	化学物質のリスク評価は、化学物質の安全性を評価するために不可欠であり、動物の毒性データは、ハザードの特定、用量反応評価、ばく露評価、リスクの判定からなる評価過程で一般的に使用される。ハザードの特定には、入手可能なすべての毒性データの収集と、反復投与毒性、発がん性、遺伝毒性、種特異性などの知見に基づく毒性エンドポイントの評価が必要である。レビューがまとめられると、いくつかの指標に基づく用量反応評価から化学物質の生涯許容ばく露量が推定される。非発がん性物質や非遺伝毒性発がん性物質の場合は、無毒性量 (NOAEL) を不確実係数 (環境汚染物質の場合など) や安全係数 (食品添加物の場合など) で除して、それぞれ耐用一日摂取量 (TDI) や一日許容摂取量 (ADI) を算出する。これらの係数には、種差や個体差、ばく露期間、データの質、発がん性や神経毒性などの毒性の性質が含まれる。遺伝毒性発がん性物質については、あるレベルの過剰生涯がんリスクと関連するばく露レベルを得るために、出発点から数学的モデリング (線形多段階モデルなど) を用いて低用量外挿が行われる。ばく露評価には、食品、水、大気中の化学物質のレベルに関するデータが日常的に使用される。最後に、確立された「安全な」ばく露レベルが実際のばく露の推定レベルを上回っていることを確認するために、リスクの判定が行われる。これらの原則に基づき、いくつかの既存の化学物質が評価されている。医療用残留溶剤のガイドラインを作成するために、N,N-ジメチルホルムアミドについては発生毒性 (奇形) に基づいて、N-メチルピロリドンについては発生神経毒性に基づいて、TDI に相当する許容一日ばく露量 (PDE) を導出した。フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) の TDI は、精巢毒性の評価から導出された。
85	Experiencing a probabilistic approach to clarify and disclose uncertainties when setting occupational exposure limits	Vernez D, Fraize-Frontier S, Vincent R, Binet S, Rousselle C	Int J Occup Med Environ Health, 31(4):475-489.	2018	目的: 化学物質の参照濃度を算出する際には、評価係数 (AF) がよく用いられる。これらの係数は、種間および種内の変動、ばく露期間の外挿、最小毒性量 (LOAEL) から無毒性量 (NOAEL) への外挿など、データセットの変動性や不確実性を考慮している。決定論的な手法では、AF の値は専門家間で議論された結果であり、しばしば保守的な値がデフォルトの選択に使用される。本論文では、職業ばく露限界 (OEL) を設定する際に、不確実性や変動性をより適切に考慮するための 確率論的な枠組みを提示し、議論する。一般的に使用されている各 AF のデフォルトの分布の範囲と形状を設定する前に、簡単な文献を調べた。結果: 広いデフォルト分布から出発して、専門家は特定の化学物質について利用可能な科学的知識に応じて、最も可能性の高い範囲に絞り込んだ。単一の決定論的な値ではなく分布を導入することで、OEL 構築過程に内在する変動性や不確実性を開示・明確化することができる。この確率論的手法は、モデル出力値の可能な範囲と相対的な可能性の両方について定量的な洞察をもたらす。それにより、意思決定においてより望ましいサポートを提供し、透明性を向上させる。
86	Inter-phenotypic differences in CYP2C9 and CYP2C19 metabolism: Bayesian meta-regression of human population variability in kinetics	Quignot N, Więcek W, Lautz L, Dorne JL, Amzal B	Toxicol Lett, 337:111-120.	2021	薬物動態 (PK) および薬物力学 (TK) の変動性を定量化することは、化学物質のリスク評価における不確実係数 (UF) を精緻化するための科学的根拠に基づく手法となる。この観点から、シクロム P450 (CYP) の遺伝子多型は、表現型間の差異をもたらす、その結果、薬物やその他の生体異物の代謝が低下または増加する可能性がある。ここでは、ヒトの多型アイソフォーム CYP2C9 および CYP2C19 のプローブ基質の PK データを特定するために、広範な文献検索を行った。158 件の文献から、慢性的なばく露のマーカー (クリアランスおよび血漿中濃度時間曲線下面積) に関連するデータを抽出し、ベイズ型メタ回帰モデルを用いて分析した。酵素機能 (EF) は、代謝能力の高いヒトと低いヒト (EM と PM) に存在する様々なアロザイムの表現型間の違いによ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	and application in chemical risk assessment				り、また、代謝された割合 (Fm) は、代謝に最も大きな影響を与えられた。ベイズ型メタ回帰モデルは、このような表現型間の差異を良好に予測した。表現型間の差異の母集団分布と EF および Fm の推定値を統合することにより、CYP2C9 および CYP2C19 に関連する UF は 2.7 から 12.7 の範囲となり、PM および主要基質 (Fm > 60%) については TK のヒトのばらつきのデフォルト係数 (3.16) を上回っていた。これらの結果は、CYP2C9 および CYP2C19 の代謝における変動性を in vitro のキネティックエビデンスを用いて統合するための保守的な in silico の選択肢として、母集団分布および経路関連の UF を提供しているが、ヒトでのデータはない。化学物質のリスク評価において、ヒトの in vitro および in vivo の PK または TK データと経路関連の変動性を統合することに特に注目し、定量的な外挿モデルの今後の開発について議論する。
87	Metabolism and pharmacokinetics of pharmaceuticals in cats (Felix sylvestris catus) and implications for the risk assessment of feed additives and contaminants	Lautz LS, Jeddi MZ, Girolami F, Nebbia C, Dorne JLCM	Toxicol Lett, 338:114-127.	2021	動物の健康に関するリスク評価では、飼料添加物のハザード特性評価は、試験種(ラット、マウス、イヌ、ウサギ)における無毒性量を、農場やコンパニオンアニマル種における慢性ばく露の「安全」レベルに変換するために、デフォルトの不確実係数(UF) 100 を使用することが多い。歴史的には、両方の 10 倍係数は、入手可能な場合、両方の次元の化学物質固有のデータを含むようにさらに分割されてきた。ネコ(Felis Sylvestris catus) の場合は、特にグルクロン酸抱合とグリシン抱合ができないことから、デフォルトの UF5 が追加で適用されている。本論文では、第 I 相および第 II 相代謝の基質 30 種について、ラットとネコの間でキネティックパラメータを比較することにより、キネティックの種間差を考慮した UF(4.0) およびネコに適用される追加の UF の科学的根拠と妥当性を評価することを目的としている。親化合物がグルクロン酸抱合を受ける場合には、ジドブジンと S-カルプロフェンを除いて、デフォルトの係数である 4.0 を超える。主に腎排泄される化合物では、デフォルトの 4.0 倍を超えることはなかった。ラットの CYP3A で代謝される化学物質については、様々な結果が得られた。化学物質を静脈内に投与した場合、クロミプラミン、リドカイン、アルフェンタニルを除き、既定の 4.0 倍を超えることはなかった。経口投与で見られた違いは、初回通過代謝とバイオアベイラビリティの違いによるものと考えられる。化学物質のハザード特性を評価するためのデータベースや in silico モデルの開発を支援するために、猫の第 I 相、第 II 相酵素およびトランスポーターの特性をさらに明らかにするためのさらなる研究が必要である(特に飼料添加物について)。
88	Health effect levels for risk assessment of childhood exposure to arsenic	Tsuji JS, Benson R, Schoof RA, HookgC	Regul Toxicol Pharmacol, 39(2):99-110.	2004	米国では、土壌や消費財に含まれる化学物質による子どもの健康リスクが規制の対象となっている。本研究では、幼児(0~6 歳)のヒ素ばく露に関する短期健康影響レベルを検討した。急性健康影響は、水や食品からのヒ素中毒の症例報告や薬によるヒ素治療の研究では、主に成人において記述されている。いくつかの疫学研究では、主に発展途上国の子供の飲料水からの亜慢性的なヒ素ばく露による健康影響が報告されている。急性期の健康影響としては、一般的に消化器系、神経系、皮膚への影響があり、少数ではあるが顔面浮腫や心筋梗塞も報告されている。皮膚症状は、大人でも子供でも慢性的なばく露で最も一貫して報告されている。低濃度のばく露では、疾患の有病率と重症度は一般的に年齢(すなわちばく露期間)とヒ素の用量に応じて増加する。利用可能なデータを総合すると、急性および亜慢性的なばく露において、最小毒性量は 0.05 mg/kg-day 程度である。低用量の場合、体重当たりの用量では小児の方が成人よりも感受性が高いとは言えないが、急性ばく露のデータは限られており、低レベルの亜慢性的なばく露における潜在的な神経系や血管系への影響を定量化するには不確実性が存在する。これらのデータに基づいて、幼児の急性および亜慢性的なばく露に対する可能な基準レベルは、それぞれ 0.015 および 0.005 mg/kg-day である。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
89	Human variability in the renal elimination of foreign compounds and renal excretion-related uncertainty factors for risk assessment	Dorne JL, Walton K, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 42(2):275-98.	2004	腎排泄は生体異物の重要な排泄経路であり、化合物の腎クリアランスは3つのプロセス(糸球体濾過(約120 ml/min)、能動的腎尿細管分泌(120 ml/min以上)、受動的再吸収(120 ml/min未満))によって決定される。この経路で扱われる環境汚染物質のリスク評価のための腎分泌関連の不確実係数を開発するために、腎臓から広範囲(投与量の60%以上)に排泄される15種類の化合物のデータベースを用いて、キネティクスにおけるヒトの変動性を定量化した。健康成人およびその他のサブグループを対象とした(経口および静脈内投与後の)発表済みの薬物動態試験のデータを分析し、主に慢性ばく露に関するパラメータ(腎クリアランスおよび全クリアランス、血漿濃度時間曲線下面積(AUC))と急性ばく露に関するパラメータ(C _{max})を用いた。いずれのばく露経路においても、キネティクスの個体間変動は低く、変動係数は21%(経口)および24%(静脈内)であり、関与する腎プロセスにはほとんど依存しなかった。腎排泄関連の不確実係数は、高齢者(経口投与データ)と新生児(静脈内投与データ)を除くほとんどのサブグループでデフォルトのキネティック不確実係数である3.16を下回っており、これらのサブグループの99%までをカバーするためには、それぞれ4.2および3.2の腎排泄関連係数が必要となる。
90	The Yin-Yang of CYP3A4: a Bayesian meta-analysis to quantify inhibition and induction of CYP3A4 metabolism in humans and refine uncertainty factors for mixture risk assessment	Quignot N, Wiecek W, Amzal B, Dorne JL	Arch Toxicol, 93(1):107-119.	2019	薬物動態学(PK)と薬物力学(TK)の違いを定量化することは、化学物質のリスク評価における不確実係数(UF)を精緻化するための科学的根拠に基づいた手法となる。ヒトの肝および腸の主要なCYPであるチトクロームP450(CYP)3A4とP糖タンパク質(P _{gp})トランスポーターには共通の基質が数多く存在し、グレープフルーツジュース(GFJ)やセイヨウオトギリソウ(SJW)の存在下で、それぞれ阻害または誘導されることでPKが変化する可能性がある。そこで、GFJおよびSJWを経口投与した際のCYP3A4基質およびP _{gp} 基質のPK相互作用について、広範囲文献検索を行った。急性期(C _{max})および慢性期(クリアランスおよび血漿濃度時間曲線下面積(AUC))の両方のばく露マーカーについて抽出された、109件の文献から得られた関連データを階層的ベイズ型メタ解析モデルで計算した。バイオアベイラビリティ(F)とCYP3A4で代謝される基質の割合(F _m)は、相互作用の大きさに最も影響を与える変数として同定された。開発されたベイズ型メタ回帰モデルは、阻害(GFJで最大5.3倍)および誘導(SJWで最大2.3倍)の大きさを良好に予測した。CYP3A4の変動、F、F _m 、相互作用の大きさを統合することで、CYP3A4およびP _{gp} に関連する様々なUFを導き出すことができた。このようなCYP3A4およびP _{gp} 関連のUFは、ヒトでのデータがない場合、in vitroでCYP3A4/P _{gp} の阻害または誘導を示すTKの証拠を用いて、in silicoの保守的な選択肢として導出することができる。混合物のリスク評価のための定量的なin vitro-in vivo外挿モデルの今後の開発について、経路に関連する変動性と相互作用に関するヒトのin vitroおよびin vivo P/TKデータの統合に特に注意して議論する。
91	Chemical-specific adjustment factors (inter-species Toxicokinetics) to establish the ADI for steviol glycosides	Roberts A, Lynch B, Rogerson R, Renwick A, Kern H, Coffee M, Cuellar-Kingston N, Eapen A, Crincoli C, Pugh G Jr, Bhusari S, Purkayastha S, Carakostas M	Regul Toxicol Pharmacol, 79:91-102.	2016	市販されているステビオール配糖体の1日当たりの許容摂取量(ADI)は、ラットの慢性試験で得られた無毒性量に100倍の不確実係数を適用した結果、現在0~4 mg/kg体重/日となっている。この100倍の不確実係数の中には、トキシコキネティクス(4倍)とトキシコダイナミクス(2.5倍)の種間差を考慮した10倍の不確実係数が含まれている。ステビオシドの単回投与による薬物動態をラット(40および1000 mg/kg bw)およびヒト男性被験者(40 mg/kg bw)で調査し、化学物質固有の種間トキシコキネティクス調整係数を作成した。ステビオールのT _{max} 値は、ラットでは投与後約8時間、ヒトでは投与後約20時間であった。ステビオールのピーク濃度はラットとヒトで同程度であったが、ステビオールのグルクロニド濃度はヒトで有意に高かった。ラットにおけるグルクロン酸抱合は、40~1000 mg/kg bwの用量範囲で飽和しなかった。ステビオールのAUC _{0-last} は、ラットに比べてヒトでは約2.8倍であった。ラットからヒトへのトキシコキネティクスを外挿するための化学物質固有の調整係数として、C _{max} およびAUC _{0-last} のデータに基づいてそれぞれ1および2.8が設定された。こ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					これらの係数はデフォルト値である 4.0 よりも低いいため、ステピオール配糖体の ADI は 6~16 mg/kg bw/day と高めに設定することが妥当である。
92	Uncertainty factors for chemical risk assessment: interspecies differences in glucuronidation	Walton K, Dorne JL, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 39(12):1175-90.	2001	がん以外の影響のリスク評価では、ヒトの 1 日あたりの安全摂取量は、通常、動物種における代用閾 値用量 (NOAEL など) から導出され、そこに通常 100 倍の不確実係数が適用される。この 100 倍という数字は、毒性物質に対する反応の種間 (10 倍) および個体間 (10 倍) の違いを許容するためのものであり、トキシコダイナミックおよびトキシコキネティックな側面からの変動性を取り入れている。今回の研究では、グルクロン酸抱合が主要な代謝経路である化合物の内部用量における種間差の大きさを、ヒトまたは被験種のいずれかにおいて測定した。その結果、代謝経路、全身性前代謝の程度、腸肝再循環など、内部用量に影響を与える生物学的プロセスの性質に、種間で大きな違いがあることがわかった。しかし、化学物質の内部用量 (トキシコキネティクス) や毒性物質とその標的部位との相互作用 (トキシコダイナミクス) に影響を与える基本的なプロセスを定義した定量的な化学物質固有のデータを用いて、リスク評価を行う必要性があることを示している。
93	Human variability in CYP3A4 metabolism and CYP3A4-related uncertainty factors for risk assessment	Dorne JL, Walton K, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 41(2):201-24.	2003	CYP3A4 は、肝臓の主要なチトクローム P450 アイソザイムであり、既知の薬物の 50% 以上の酸化に関与している。この経路で扱われる環境汚染物質のリスク評価のための CYP3A4 関連の不確実係数を開発するために、この CYP アイソフォームによって広範囲 (60% 以上) に代謝される 15 化合物のデータベースを用いて、この経路のキネティクスにおけるヒトの変動性を定量化した。健康成人およびその他のサブグループを対象とした (経口および静脈内投与後の) 発表済みの薬物動態試験データを、主に慢性ばく露に関するパラメータ (代謝および全クリアランス、血漿濃度時間曲線下面積 (AUC)) および急性ばく露に関するパラメータ (C _{max}) を用いて分析した。キネティクスの個体間変動は、経口投与で 46% (12 化合物)、静脈内投与で 32% (14 化合物) と大きかった。この 2 つのばく露経路の違いの生理学的・分子論的根拠について考察した。リスク評価に用いられる不確実係数との関連では、デフォルトのキネティクス係数 3.16 は成人には適切であるが、CYP3A4 活性が低い新生児の 99% までをカバーするには CYP3A4 関連係数 12 が必要である。
94	Human variability in glucuronidation in relation to uncertainty factors for risk assessment	Dorne JL, Walton K, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 39(12):1153-73.	2001	グルクロン酸抱合について、主にこの経路で代謝される基質の広範なデータベースを用いて、キネティクスにおけるヒトの変動に対するデフォルトの不確実係数の妥当性を検討した。健康成人およびその他のサブグループを対象とした薬物動態試験 (経口および静脈内投与後) で発表された 15 化合物について、慢性ばく露に関するパラメータ (代謝および全クリアランス、血漿濃度時間曲線下面積 (AUC)) と急性ばく露に関するパラメータ (C _{max}) を用いて、個体間変動を定量化した。健康成人に静脈内または経口投与した場合、すべてのパラメータ (体重補正したクリアランス、していないクリアランス、代謝性クリアランス、経口 AUC、C _{max}) において、低い個体間変動 (約 30~35%) が認められた。健康成人におけるグルクロン酸抱合の全体的な変動性が 31% であったことから、このグループに対するデフォルトのキネティック不確実係数 3.16 は 99% 以上の個人をカバーするものであり、その妥当性が裏付けられた。平均値と変動性の差を用いて、潜在的に感受性の高いサブグループと健康成人とを比較したところ、新生児はグルクロン酸抱合の障害が最も大きいことが示され、成人の平均データに適用された 3.16 のキネティックなデフォルト係数は、このサブ集団には不十分であることが示された。この in vivo データを用いて、主にグルクロン酸抱合を介して除去される化合物の経路関連デフォルト係数を導出した。
95	Methylmercury exposure assessment using dietary and	Sirost V, Guérin T, Mauras Y, Garraud H,	Environ Res, 107(1):30-8.	2008	背景: 毒物学者は魚介類をメチル水銀 (MeHg) の主な発生源と考えているが、魚介類の汚染やフランスの一般消費者のメチル水銀の状況に関するデータはほとんどない。方法: ばく露評価には、現在使用されている食品摂取量とばく露のバイオマーカーという 2 つの手法を用いた。有効な食品摂取頻度調査票 (FFQ) を用い

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	biomarker data among frequent seafood consumers in France CALIPSO study	Volatier JL, Leblanc JC			て、フランスの4つの沿岸地域に住む18歳以上の頻りに魚介類を食べる人385人の80品目の魚介類摂取量を評価した。魚介類のサンプルは、保存方法及び供給習慣を考慮し、総合的な食事調査のサンプリングに従って各地域で収集された。食品サンプルでMeHgの分析を行った。ばく露量は、消費量と汚染データを組み合わせて評価した。結果:MeHgへの平均的な食事ばく露量または週間摂取量(WI FFQ)は $1.51 \pm 1.17 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{week}$ であった。被験者の35%がJECFA(Joint Expert Committee on Food Additives:食品添加物に関する専門家会議)の暫定許容量である週間摂取量(PTWI)を超えていたが、生物学的結果とJECFA/EPA(Environmental Protection Agency:環境保護庁)の1コンパートメント薬物動態モデルを用いて週間摂取量を算出したところ(WI PKM)、PTWIを超えている被験者はわずか2%であった。WI FFQ/WI PKMの個体比の平均は4.3で、WI FFQと血中MeHg濃度が高いほど比は低く、1-2に近い値を示した。これらの解析結果は、本研究で用いたFFQに基づく方法ではメチル水銀の計算用量が過大評価されるという仮定を支持するものである。FFQはリスク評価に一般的に使用されているため、用量の過大評価は公衆衛生上好ましいものであり、特にJECFAやEPAが個体間の薬物動態の変動を考慮してそれぞれ3.2または3の不確実係数を適用していることから、この知見は公衆衛生の観点からやや安心できるものである。
96	Toxicology of micronutrients: adverse effects and uncertainty	Renwick AG	J Nutr, 136(2):493S-501S.	2006	微量栄養素の安全な上限摂取量を設定するためには、欠乏症と毒性の両方に対する摂取反応関係を考慮する必要がある。ほとんどの微量栄養素の毒性に関するデータは限られており、農薬や食品添加物など、食品中の他の化学物質のリスク評価に不可欠と考えられる基準を満たす研究はほとんど行われていない。場合によっては、生涯を通じて毎日摂取しても安全な化学物質の量を設定するために使用される大きな不確実係数を適用すると、微量栄養素の摂取量が栄養学的に不十分になる可能性がある。そのため、多くの微量栄養素の安全または許容摂取量の決定には、通常よりも低い不確実係数が適用されている。微量栄養素の代謝と排泄、あるいは大量に摂取した場合に報告されている有害影響の性質に基づいて、微量栄養素の毒性に対して低い不確実係数を使用することには、明確な科学的根拠がない。最近のビタミンやミネラルの評価を見てみると、米国の医学研究所(Institute of Medicine)やEUの食品科学委員会(Scientific Committee on Foods)など、異なる諮問グループによる不確実係数の適用にはほとんど一貫性がない。また、栄養学的な要求に適合する結果を得るために不確実係数が選択されている場合もあり、不確実係数はハザードの特性評価ではなく、リスク管理の一部であることが明らかになっている。食品中の化学物質に関する通常のリスク評価手順を微量栄養素についても見直し、低すぎる摂取量と高すぎる摂取量に関連するリスクをリスク・ベネフィット分析の一環として同等に考慮するべきである。
97	Physiological-model-based derivation of the adult and child pharmacokinetic intraspecies uncertainty factors for volatile organic compounds	Pelekis M, Gephart LA, Lerman SE	Regul Toxicol Pharmacol, 33(1):12-20.	2001	種内不確実係数(UF(HH)=10x)は、参照用量または参照濃度の決定に使用され、ヒト集団内の薬物動態および薬力学的不均一性を考慮する。1996年の食品品質保護法では、出生前および出生後の毒性の可能性を考慮し、小児へのばく露と毒性に関するデータが完全ではないことから、追加の不確実係数(UF(HC)=10x)の使用が義務付けられている。UF(HH)およびUF(HC)の大きさを支持あるいは反論する決定的な実験的あるいは理論的な正当性はなく、また、ヒト内部の変動性を考慮するために100の係数が必要であることを示唆する決定的な証拠もない。本研究では、揮発性有機化合物(VOC)の種間不確実係数(UF(HH-PK)およびUF(HC-PK))の薬物動態(PK)成分を推定する、化学物質に特化した新しい手法を提案した。この手法では、検証済みの生理学的薬物動態(PBPK)モデルと簡略化された生理学的モデルに基づく代数方程式を利用して、成人と小児の環境ばく露濃度を組織用量に変換し、その比率をUF(HH-PK)とUF(HC-PK)とした。その結果、次のことが示唆された。(i)UF(HH-PK)とUF(HC-PK)は化学物質に依存する。(ii)本研究で使用した化学物質で

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					は、UF(HH-PK)とUF(HC-PK)の間には有意な差はない。(iii)UF(HH-PK)とUF(HC-PK)の大きさは、組織と血中濃度に関して、0.033 から 2.85 の間で変化する。(iv)体重、換気量、心拍出量のうち肝臓に流れる割合、血中空気分配係数、肝抽出率が、種内の組織および血中用量の変動に重要な役割を果たす唯一のパラメータである。(v)簡略化した定常方程式で得られた UF(HH-PK)および UF(HC-PK)の大きさは、PBPK モデルで得られたものと基本的に同じであること。以上のことから、本研究では、吸入ばく露時に VOC の親化学物質濃度に大人と子供の差が生じる可能性はないと考えられる。本研究で用いられた生理学的モデルに基づく手法は、UF(HH-PK)と UF(HC-PK)を推定するために用いられ、その大きさに科学的根拠を与えるものである。今後のリスク評価では、現在使用されている経験的なデフォルトの手法に代わって、化学物質固有の UF(HH-PK)を提供することができる。
98	Application of a source-to-outcome model for the assessment of health impacts from dietary exposures to insecticide residues	Price PS, Schnelle KD, Cleveland CB, Bartels MJ, Hinderliter PM, Timchalk C, Poet TS	Regul Toxicol Pharmacol, 61(1):23-31.	2011	この論文では、成人(30歳)と子供(3歳)の集団において、殺虫剤であるクロルピリホスの食事ばく露による健康被害を評価するために、「発生源から結果まで(Source-to-Outcome)」のモデルを適用したケーススタディを紹介している。このモデルは、一般に公開されているソフトウェアに基づいており、縦断的な食事ばく露とばく露された人の体格を特徴づける。これらの予測値を検証済みの PBPK/PD モデルに適用し、脳および赤血球の AChE 阻害(キーイベント)、血中のクロルピリホス濃度および尿中の TCPy(ばく露のバイオマーカー)の個体間および経時的な変動を推定した。予測されたクロルピリホスと TCPy の濃度を、公表されているバイオマーカーの測定値と比較した。RBC AChE の予測値は、コリン作動性の有害影響が生じる可能性を判断するために、ヒトで報告されたばく露関連の影響に関連する阻害レベルと比較した。血液中のクロルピリホスと尿中の TCPy の予測分布は、公表された値とほぼ一致しており、発生源から結果までのモデルのうち、ばく露と PBPK の部分の予測値を支持するものであった。食事ばく露の予測における主な不確実性の要因を調査したところ、モデル予測への影響はわずかであることがわかった。今後は、代謝に関する理解の深まりを考慮し、他の年齢層(乳幼児)への手法の拡大や、他のばく露経路からの摂取量に対応した発生源から結果まで(Source-to-Outcome)のモデルの開発が可能である。
99	Allometric principles for interspecies extrapolation in Toxicological risk assessment—empirical investigations	Schneider K, Oltmanns J, Hassauer M	Regul Toxicol Pharmacol, 39(3):334-47.	2004	種間比較に、4種類のデータ(ヒトを含む6種の医薬品のトキシコキネティックデータ、8種の動物のLD(50)値、マウス、ラット、イヌの農薬の長期NOAEL値、ヒトを含む6種の抗悪性腫瘍剤の毒性データ)を用いた。キネティックパラメータと毒性に関する種差を評価し、カロリー要求量(アロメトリック指数0.75)または体重(アロメトリック指数1)に応じたアロメトリックスケーリングによる予測値との一致を確認した。LD(50)値については、どちらのアロメトリー概念でも一致率は低かった。最近報告されたLD(50)の種差と体重スケリングとの一致は、偏ったデータ選択に起因すると考えられる。他の3つのデータセットは、カロリー需要に応じたアロメトリックスケールと明らかに一致している。このように、カロリー要求量によるスケリングは、物質固有のデータがない場合の一般的な種間外挿として提案されている。さらに、評価されたデータは、アロメトリック規則による種間外挿のプロセスに関連する不確実性を記述することを可能にしている。
100	Could pesticide Toxicology studies be more relevant to occupational risk assessment?	Ross JH, Driver JH, Cochran RC, Thongsinthusak T, Krieger RI	Ann Occup Hyg, 45 Suppl 1:S5-S17.	2001	農薬毒物学の研究デザインは、食品残留物による経口ばく露の懸念から発展してきた。経口経路を重視することは、主に経皮経路で農薬を取り扱うか、農薬処理された農地に再び入ることでばく露される労働者には一般的に適用されない。そのため、労働者のリスク評価を行う際には、経口毒物学の結果と経皮ばく露との関係について多くの仮定を立てなければならない。これらの仮定は高レベルの不確実性をもたらす。リスク評価時の不確実性を低減するために、代替の毒性試験デザインが提案されている。経皮投与と経路は職業上のリスクを評価する上で非常に重要であるため、経皮吸収の推定精度を向上させるための方法が提案されてお

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					り、これには経皮吸収を研究するためのヒト被験者の使用が含まれる。さらに、労働者のばく露量を反映させるために、経皮、経口、吸入の各キネティック試験のデザインを調整することも提案されている。また、単回投与による影響や NOAEL を複数回投与によるものと区別するために、神経毒性の試験デザインに倣った単回投与毒性試験を定期的実施することが提案されている。最後に、断続的な労働者のばく露を最もよく反映した毒性試験の投与法を決定するために、種間薬物動態試験を提案する。
101	Uncertainty factors for chemical risk assessment: interspecies differences in the in vivo pharmacokinetics and metabolism of human CYP1A2 substrates	Walton K, Dorne JL, Renwick AG	Food Chem Toxicol, 39(7):667-80.	2001	動物毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) をヒトが摂取する際の「安全」な値に変換するためには、100 倍のデフォルトの不確実係数が用いられる。複合不確実係数 (100) は、トキシコキネティクスおよびトキシコダイナミクスにおける種間 (10 倍) および個体間 (10 倍) の違いを考慮しなければならない。本研究の目的は、ヒトの CYP1A2 によって排除される化合物 (カフェイン、テオブロミン、テオフィリン、パラキサンチン) の公表データを用いて、試験種 (イヌ、ウサギ、ラット、マウス) ごとにトキシコキネティクスの種間デフォルト値 (4.0) の妥当性を評価することであった。公表されている文献を分析した結果、各プローブ基質について、吸収、バイオアベイラビリティ、排泄経路は、ヒトと被験種の間で概ね類似していた。しかし、代謝経路とその過程に関与する酵素については、種間で違いが確認された。種間の内部用量の差の大きさを見ると、マウス (10.6) およびラット (5.4) の値はデフォルトの 4.0 倍を超えていたが、ウサギ (2.6) およびイヌ (1.6) の値はこの値を下回っていた。この研究結果は、一般的なデフォルト係数を、特定の関連性のある定量的データから得られた化合物関連の値に置き換える必要性を裏付けている。これにより、より適切で信頼性の高い非がんリスク評価が可能となる。
102	Establishment of the cumulative margin of exposure for a group of polychlorinated biphenyl (PCB) congeners using an improved approach that accounts for both variability and uncertainty	Kalantari F, Bergkvist C, Berglund M, Fattore E, Glynn A, Håkansson H, Sand S	Regul Toxicol Pharmacol, 65(3):325-33.	2013	本研究では、作用機序に関連した毒性エンドポイントとしての肝レチノイドの減少に基づいて、ポリ塩化ビフェニル (PCB) グループについて累積ばく露マージン (MOE) を推定した。MOE は、ベンチマークドーズ (BMD) 法を用いて算出した参照用量と、ヒトの食生活における PCB ばく露量の推定値との比として定義した。累積 MOE の分布は、個体間および個体内のばらつきやデータ測定の不確実性を考慮して設定された。累積 MOE は主に PCB、126 の MOE を反映しており、他の PCB 分子種は累積ばく露量と MOE にほとんど寄与していなかった。累積 MOE の 0.1 パーセンタイルの中央値は、女性では約 20 であり、パーセンタイルに応じて、男性の累積 MOE は女性に比べて 2~4 倍高かった。さらに、累積 MOE を推定するために、相対効力係数 (RPF) に基づく手法と RPF を用いない手法を比較した。RPF を用いない手法は、変動性や不確実性をより完全に考慮することができるが、RPF を用いた手法に比べてデータ量が多くなる。しかし、RPF を用いた手法は、実際の運用が容易であり、RPF の過去のデータを利用することができる。議論された手法を考慮することで、累積健康リスク評価の改善に貢献できる可能性がある。
103	A new approach method for characterizing inter-species Toxicodynamic variability	Burnett SD, Karmakar M, Murphy WJ, Chiu WA, Rusyn I	J Toxicol Environ Health A, 84(24):1020-1039.	2021	トキシコダイナミクスにおける生物種間の差異は、安全性評価における重要な不確実性の要因となることが多く、通常はデフォルトの調整係数を用いて対処される。異なる生物種の細胞を用いた in vitro 研究では、寿命や体重と細胞毒性に対する感受性の関係を推定することにある程度成功しているが、これらのモデルのリスク評価への有用性を評価した明らかな研究はない。そこで、様々な生物種や個体から採取した皮膚線維芽細胞を用いた in vitro モデルを用いて、トキシコダイナミクスにおける種間および個体間の変動の程度を知ることができるのではないかと仮説を立てた。この仮説を検証し、細胞毒性における種間および個体間のばらつきの特徴を明らかにするために、多様な 54 種の 68 個体から採取した初代真皮線維芽細胞を用いて、40 種類の化学物質の濃度反応細胞毒性スクリーニングを行った。対象とした化学物質は、医薬品、環境汚染物質、食品・香料などで、そのほとんどが in vivo あるいは in vitro で種間あるいは個体間のばらつきを評価した

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					ものであった。種は、典型的な前臨床種であるヒトと、他の目の代表的な哺乳類および鳥類を含む。その結果、細胞死に対する感受性の違いには、種間および個体間の両方の変動要素が関与していることが明らかになった。さらに、観察された種間および個体間の差異の大きさは、化学物質に依存することも明らかになった。本研究は、in vivo 毒性試験に依存していたリスク評価のパラダイムシフトに貢献するものであり、デフォルトの調整係数の使用をトキシコダイナミックな個体間変動の実験的特性評価に置き換え、トキシコダイナミックな種間変動にも対応する戦略を拡張するものである。
104	A revised probabilistic estimate of the maternal methyl mercury intake dose corresponding to a measured cord blood mercury concentration	Stern AH	Environ Health Perspect, 113(2):155-63.	2005	2001年、米国環境保護庁(EPA)は、メチル水銀(MeHg)の改訂された参照用量(RfD)を0.1µg/kg/dayとすることを採択した。このRfDは、母親の食事からのMeHgへの胎内ばく露に関連し、子供に測定された神経発達への影響に基づいている。RfDは、胎児の臍帯血中の水銀濃度(1リットルあたりマイクログラム)の測定値を出発点として導出された。しかし、RfDは母親の用量(マイクログラム/キログラム/日)である。この臍帯血濃度に対応する母親の用量を、この推定値の周辺の変動を含めて再構築することは、RfDの導出において重要なステップである。米国EPAが採用した1コンパートメント薬物動態モデルを用いた用量再構築には、2つの重大な不確実性が含まれている。すなわち、臍帯血と母体血のHg濃度の比の影響を直接考慮しておらず、また、妊娠および妊娠後期特有のモデルパラメータの最も適切な中心傾向の推定値に関する不確実性を解決していない。これらの不確実な領域を解決するために、また一般的にモデルの入力パラメータの仕様を再検討するために、この用量再構築の確率的再評価を行った。文献を精査し、感度分析を含む1コンパートメントモデルの再計算を行った結果、胎児の臍帯血中Hg濃度58µg/Lに対応する母親の摂取量の95パーセンタイルおよび99パーセンタイル(すなわち下限の5および1パーセンタイル)は、それぞれ0.3および0.2µg/kg/dayと推定した。99パーセンタイルについては、これまで米国EPAが推定していた値の半分である。
105	Possible range of dioxin concentration in human tissues: simulation with a physiologically based model	Maruyama W, Yoshida K, Tanaka T, Nakanishi J	J Toxicol Environ Health A, 65(24):2053-73.	2002	ダイオキシン類のリスク評価では、ヒト組織中の化学物質の濃度をモニタリングすることが重要なステップであり、これらの濃度データは、動物毒性データとともに、ヒトの症状の外挿に利用することができる。しかし、ダイオキシン類を大量に摂取したことのない人であっても、ダイオキシン類の濃度には大きな差があり、リスク分析の際に問題となることがある。このような個人差は、ばく露量だけでなく、体格、年齢、食物摂取歴なども要因となる。生理学的根拠に基づく薬物動態(PBPK)モデルを用いて、ダイオキシンの体重、消化管吸収、半減期および摂取量の違いが組織化学物質濃度に及ぼす影響を検討した。ポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン(PCDDs)、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、コプラナーポリ塩化ビフェニル(CoPCBs)について、ヒトの肝臓、腎臓、脂肪、血液、筋肉、豊富な灌流組織における40年間のダイオキシン濃度をシミュレーションした。CoPCBの組織-血液分配係数などのモデルパラメータを用意し、これらのパラメータについても感度解析を行った。組織濃度の範囲は、標準的なモデルパラメータを用いて算出した標準濃度の約0.17倍から4.1倍であった。シミュレーションされた範囲は、肝臓、脂肪、血液における2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-p-ジオキシン、1,2,3,7-ペンタクロロジベンゾ-p-ジオキシン、3,3',4,4',5-ペンタクロロビフェニルの個々の解剖学的データの80%以上を含んでいた。これらの結果は、体重、消化管吸収、食物摂取行動の違いにより、組織濃度のばらつきや、一般的な日本人の場合に約24であると考えられる個体間の不確実性の一部を説明できることを示唆している。
106	Total allowable concentrations of monomeric inorganic	Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ	Crit Rev Toxicol, 42(5):358-442.	2012	最大汚染濃度は、飲料水に含まれる化学物質がもたらす潜在的な健康被害を管理するために用いられるが、アルミニウム(Al)については、国内および国際的な一次規制値は採用されていない。本評価では、毒性プロファイルの違いを考慮して、飲料水に含まれる特定の無機アルミニウム化合物(塩化物、水酸化

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	aluminum and hydrated aluminum silicates in drinking water				<p>物、酸化物、リン酸塩、硫酸塩を含む)および水和した Al ケイ酸塩(アタパルジャイト、ペントナイト/モンモリロナイト、イライト、カオリナイトを含む)の総許容濃度を導出した。アルミニウム材料の化学、毒物学および臨床経験は広範囲にわたっており、特定の物理的および化学的形態に依存している。一般に、単量体の Al 材料の水溶性は pH に依存し、その水溶性と胃腸でのバイオアベイラビリティは、水和した Al ケイ酸塩のそれよりもはるかに大きい。Al を含む制酸剤や緩衝剤入りのアスピリンを除けば、ほとんどの健康なヒトにとっては食品が Al ばく露の主な原因となる。単量体塩を摂取した後の Al の全身への取り込みは、食物(0.1%)よりも飲料水(0.28%)の方がやや多い。いったん吸収された Al は、骨、脳、肝臓、腎臓に蓄積され、骨はヒトにおける Al の主な沈着部位となっている。腎機能が低下した人の高リン酸血症を抑制するために、腸内のリン酸塩を結合させる目的で水酸化 Al の経口投与が日常的に行われている。筋骨格系における慢性的な Al 中毒の兆候としては、ビタミン D 抵抗性の骨軟化症(骨基質の蓄積と鈣化の低下、骨芽細胞と破骨細胞の数の減少、Al 濃度の上昇に伴う薄板状の骨基質の減少を特徴とする膜性骨形成の狂い)があり、骨痛と近位筋障害を呈する。アルミニウムによる骨疾患は、肋骨、大腿骨、脊椎骨、上腕骨および中足骨のストレス骨折に進行する可能性がある。血清中の Al が 100 µg/L 以上の場合、Al 骨疾患の陽性予測値は 75~88%である。慢性的な Al の毒性は、造血系においてもエリスロポエチン抵抗性の小球性低色素性貧血として現れる。中枢神経系における Al 中毒の兆候(発話困難→完全なミュータンス→顔面グリミング→多面的な発作と運動障害)は、脳への Al 蓄積に関連しており、これらの症状は率直な脳症に進行する可能性がある。単量体の Al 塩を繰り返し摂取した場合、全身性の Al 中毒のリスクが高くなるのは、早産児、先天性尿毒症の乳児、腎臓病の小児および成人の 4 グループである。腎機能が低下したヒトでは、血清および尿中の Al が用量依存的に増加するが、腎機能の回復により、全身に吸収された Al が正常に処理され、Al 骨疾患が解消される。腎機能が低下した男女に 960 mg/日の Al(OH)(3)(~5 mg Al/kg-day)を 3 ヶ月間にわたって経口投与した臨床経験では、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび血清フェリチンの不顕性の低下が認められた。腎機能が低下した成人男女を対象に、Al(OH)(3)を 2.85 g/日(~40 mg/kg-day Al)、7 年間摂取させたところ、骨の Al が増加したが、重大な骨毒性は認められなかった。AlCl(3)を大量に摂取した後、培養リンパ球で DNA が損傷したという報告が 1 件あるが、一般的な無機 Al 化合物を摂取することで発がんリスクが増加したり、生殖や発達に有害影響を及ぼすリスクが増加するという証拠はない。ネズミの記憶に関する Al ばく露の研究がいくつか発表されているが、その結果は一貫していない。現時点では、アルツハイマー病の病因が、北米や西欧に住む人々が摂取するレベルの食品や飲料水に含まれる Al にあるという仮説を実証する証拠はない。アタパルジャイト(パリゴルスカイト)は、3~6 歳の子供に 2、100mg/日、6~12 歳の子供に 4、200mg/日、成人に 9、000mg/日の経口投与(連続した 2 日間を超えないことが推奨される)で数十年にわたって使用されてきた。不溶性の水和ケイ酸アルミニウム(kg)を慢性的に摂取すると、主に粘土が腸内の内容物と結合し、糞便中の鉄や亜鉛の排泄が促進される結果、鉄やカリウムの状態が乱れることがある。十分な量のケイ酸アルミニウム(50 g/日以上)を長期間摂取した場合、鉄分の経口補給で改善可能な欠乏性貧血を引き起こす可能性がある。水和したケイ酸アルミニウムを摂取しても、基本的には全身への Al の取り込みはない。20,000 ppm の Ca モンモリロナイト(水和した Al ケイ酸塩として 1,860 ppm の総 Al に相当)を 28 週間摂取させたラットには、有害な徴候は見られなかった。モンモリロナイトを用いて健康な成人ボランティアを対象に 14 日間および 90 日間にわたって実施された食餌療法の第 I 相および第 II 相臨床試験の結果では、Al として 40 mg/kg-day までの給餌で副作用は認められなかった。水和したケイ酸アルミニウムの摂取に関連する Al は全身循環に吸収されない</p>

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					め、1日の摂取量が臨床的または栄養補助食品として使用される量よりも大幅に多い場合を除いて、水和したケイ酸アルミニウムが医学的問題を引き起こすことはほとんどないと考えられる。リン酸塩結合剤として水酸化 Al を最長 7 年間投与した成人の血液透析患者に見られた組織学的骨軟化症に基づいて、総 Al として 13 mg/kg-day の無毒性量 (NOAEL) を特定することができる。米国 EPA の経口参照用量 (RfD) の計算方法に従い、種内不確実係数 10 倍を適用した結果、慢性経口参照用量 (RfD) は 1.3 mg Al/kg-day となった。体重 70 kg の成人が 1 日に 2 L の飲料水を摂取すると仮定し、デフォルトの 20% 相対源寄与を調整すると、飲料水の最大濃度は総 Al として 9 mg/L となる。モンモリロナイトの慢性 NOAEL は、水和した Al ケイ酸塩の代表として、雄と雌の Sprague-Dawley ラットを用いた 28 週間のバイオアッセイで与えた最高食餌濃度 (20,000 ppm) から特定された。若いラットは標準的な実験室用の餌を約 23g/日摂取しているため、この濃度は 56 mg Al/kg-day に相当する。種間の不確実係数と試験期間を考慮した 3 倍の係数を適用した結果、慢性経口 RfD は 6 mg Al/kg-day となった。なお、この RfD は、土食症の人が消費するケイ酸アルミニウムの経口摂取量よりも 5~10 倍少なく、飲料水の最大濃度である 40 mg Al/L に相当する。ここで得られた値を利用するためには、リスク管理者は、水道水に含まれる Al の特定の製品 (例: ミョウバン) または供給源 (例: 地下水、河川水、粘土またはセメント管) を認識し、適切な分析方法 (原子吸光、エネルギー分散型 X 線回折、赤外スペクトル分析および/または走査型透過電子顕微鏡) を適用し、その結果を最も適切な基準と比較しなければならない。ここで得られた飲料水の濃度は、米国 EPA の二次的な最大汚染度 (MCL) である 0.05-0.2 mg/L [40 CFR 143.3] を上回っている。そのため、この濃度の水の家庭での使用は、その濁りの外観が最大許容値 (0.5-5.0 ネファロメトリック濁度単位; 40 CFR Part 141 および 142) を超えることから、自ずと制限されると考えられる。したがって、水に含まれる Al の有機的な特性は、市中の飲料水に通常存在する濃度の潜在的な健康被害とは対照的に、飲料水の一般的な受け入れを決定する。
107	Determination of a site-specific reference dose for methylmercury for fish-eating populations	Shipp AM, Gentry PR, Lawrence G, Van Landingham C, Covington T, Clewell HJ, Gribben K, Crump K	Toxicol Ind Health, 16(9-10):335-438.	2000	米国におけるメチル水銀の環境リスク管理には、米国環境保護庁 (USEPA) が策定した参照用量 (RfD) が用いられている。この RfD は、イラクで起きたメチル水銀殺菌剤に汚染された穀物をパンの焼成に誤って使用したことによる急性中毒事件の回顧的研究に基づいている。比較的高濃度ではあったが、わずか数ヶ月間のばく露で、成人 (主に感覚障害) と乳児 (歩行の遅れ、会話の遅れなど) の両方に神経学的な影響が見られた。一般に、メチル水銀の神経学的影響については、発達中の胎児が特に感受性の高い集団であると考えられている。USEPA は、胎内でばく露された子供の神経学的エンドポイントを組み合わせたベンチマークドーズ (BMD) モデルに基づいて、0.1 µg/kg/day の RfD を導出した。この RfD には、ヒト薬物動態の変動性とデータベースの限界 (多世代影響や周産期ばく露による長期後遺症の可能性に関するデータの欠如) を考慮して、不確実係数 10 が含まれている。アルコア社は、テキサス州のポイント・コンフォート工場と隣接するラバカ湾において、過去に排出された水銀を含む廃水の影響を調査するために、修復調査/実現可能性調査 (RI/FS) を実施するための同意の行政命令に署名した。アルコア社は、テキサス州天然資源保全委員会および USEPA 第 VI 地域と協力して、人の健康と環境に対する潜在的なリスクを評価するためのベースライン・リスク評価を実施した。この評価の一環として、アルコアは、ラバカ湾の汚染されたヒレのある魚や貝の摂取に関連した潜在的な人体への影響を特に考慮して、メチル水銀の地区固有の RfD の開発を進めた。公表された USEPA RfD をこの地区に適用することには問題がある。RfD の基礎となる研究は比較的高濃度のメチル水銀への急性ばく露を対象としているが、ポイント・コンフォートのサイトで懸念されるばく露は、魚に含まれる比較的低濃度のメチル水銀を慢性的に摂取することによるものである。USEPA の RfD が発表されて以来、魚を食

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					<p>べる人たちのメチル水銀への慢性ばく露に関するいくつかの分析が報告されている。ここで報告された分析の目的は、これらの新しい研究に基づいて、特に魚食の場合のメチル水銀のRfDを導き出す可能性を評価することである。問題となっている地区の修復方法の開発に関連するリスク管理の決定をサポートするために、この分析は、他の魚食集団の疫学研究の結果と一致することが合理的に期待できる、集団全体の許容摂取率の分布に関する情報を提供することを目的としている。メチル水銀の影響に関する文献を精査した結果、セイシェル諸島の住民を対象とした研究が本分析のための重要な研究として選ばれた。この集団のメチル水銀へのばく露は、汚染された魚を多世代にわたって慢性的に摂取することによるものである。この前向き研究は慎重に実施・分析され、母子の大規模なコホートを含み、交絡係数が比較的少ない。この研究の結果は基本的に否定的であり、推定されたばく露量から導出された無毒性量(NOEL)は、最近では、メチル水銀の慢性経口最小リスクレベル(MRL)の基礎として有害物質・疾病登録局(ATSDR)によって使用されている。本研究では、統計的に有意な影響は観察されなかったが、報告されたデータはBMD法による用量反応解析に適している。この分析に用いられたBMD法の評価では、現行のUSEPA RfDと同様に、10%参照用量の95%下限値(BMDL)が従来のNOELの保守的な推定値を示し、セイシエルの研究のように用量反応情報が得られる場合には「平均」または「グループ化」されたばく露推定値を用いるよりも優れていることが示されている。フェロー諸島で行われた最近の研究では、メチル水銀のばく露と神経学的影響との間に統計的に有意な関連性があることが報告されたが、データの報告が不十分であったことと、ポリ塩化ビフェニル(PCB)との共ばく露による交絡があったため、用量反応モデルには使用できなかった。セイシエルの研究で報告された広範な神経学的エンドポイントを対象にBMDモデルを作成したところ、母親の毛髪中のメチル水銀のBMDLは21ppmと最も低くなった。次に、このBMDLを、個体間のばらつきの影響を評価するため、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを用いたモンテカルロ解析によって、集団全体における1日の摂取量の予想分布に変換した。その結果、BMDLにおける摂取率の分布は、幾何平均値が1.60μg/kg/day、幾何標準偏差が1.33で、分布の第1、5、10パーセンタイルは、0.86、1.04、1.15μg/kg/dayとなった。現行のRfDのように薬物動態のばらつきに対する不確実係数を3とする代わりに、1日摂取量分布のこれらの低いパーセンタイルの1つを用いることで、科学的根拠に基づき、母集団における薬物動態のばらつきの影響を考慮した保守的な根拠を得ることができる。一方で、今回の分析では、データベースの限界を考慮して不確実係数3を用いるべきだと考えた。セイシエルでのベンチマーク推定NOEL21ppmには高い信頼性があるが、ニュージーランドとフェロー諸島での試験では、母体毛髪濃度が10ppm以下でも影響がある可能性を示唆する結果も出ている。さらに、慢性的な後遺症の可能性に関する懸念は、入手可能なデータでは裏付けられていないものの、絶対に否定することはできない。不確実係数を3とすることは、母体毛髪中のNOELを7ppmとすることと同等であり、一部の集団において低濃度で影響が生じる可能性に対する追加的な保護となる。上述の分析に基づき、アルコア社のポイント・コンフォート事業所における地区固有のリスク管理決定の基礎として推奨される1日当たりの許容摂取量(RfD)の分布は約0.3~1.1μg/kg/dayであり、集団の中央値(50パーセンタイル)は0.5μg/kg/dayである。米国環境保護庁(USEPA)のガイドラインでは、ばく露評価における分布の適用にパーセンタイルを使用することになっているため、10パーセンタイルは合理的に保守的な指標となる。これに基づき、部位別RfDを0.4μg/kg/dayとすることを推奨する。</p>

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
108	The use of safety or uncertainty factors in the setting of acute reference doses	Renwick AG	Food Addit Contam, 17(7):627-35.	2000	動物実験に基づいてヒトの1日あたりの安全摂取量を導出するために、約40年前から100倍の安全係数または不確実係数が使用されている。100倍の係数は、種の違いや個体間のばらつきを考慮して、別々の10倍係数で構成されている。それぞれの係数は、トキシコキネティックおよびトキシコダイナミックの違いを考慮しなければならない。10倍係数をキネティックデフォルト値とダイナミックデフォルト値に細分化し、それらを掛け合わせることで10の積を得ることは、多くの利点をもたらす。この細分化の主な理由は、デフォルトのサブ係数の1つまたは複数を置き換えるために化学物質固有のデータを導入することができ、その結果、化学物質に関連する全体の係数に貢献することができるからである。しかし、10倍の係数を細分化することで、全体の10倍の既定値の妥当性を分析したり、乳幼児や小児などの特殊な状況を分析したりすることが可能になった。動物実験に基づく急性参照用量の設定には、種差と個体間変動の両方を考慮しなければならない。慢性影響に用いられる係数との比較から、ある一定の特定状況下では通常のデフォルト値の修正が適切であるかもしれないが、ほとんどのケースでは通常のデフォルト値である100が引き続き適切であることが示唆される。
109	Establishing the level of safety concern for chemicals in food without the need for Toxicity testing	Schilter B, Benigni R, Boobis A, Chiodini A, Cockburn A, Cronin MT, Lo Piparo E, Modi S, Thiel A, Worth A	Regul Toxicol Pharmacol, 68(2):275-96.	2014	毒物学的なデータが得られない化学物質の食事ばく露に関連して、安全性の懸念レベルを設定する方法が求められている。このような状況では、in silico手法の適用が有望である。安全性を主張するためには、有害影響が認められないレベルや、DNAに反応する化学物質の発がん性など、毒性学的な参照値を定量的に予測する必要がある。ばく露情報と、定量的構造活性相関((Q)SAR)ソフトウェアおよびリードアクロス技術を用いて得られた毒物学的参照点の予測値を統合するために、決定木(DT)が開発された。予測された毒性学的値は、ばく露量と比較され、ばく露のマージン(MoE)が得られる。MoEの大きさは安全性の懸念レベルを決定するものであり、古典的な種間変動や個体間変動のほか、ケースバイケースで決定されるその他の不確実性を考慮する必要がある。in silico手法の不確実性の分析とケーススタディの結果から、DTの適用に基づく安全性懸念の設定は、実験データに基づくものよりも著しく不確実性が高いとは考えられないことが示唆される。DTは、利用可能なすべてのデータを最大限に活用し、適切な保守性を確保する。迅速な意思決定が必要な場合に使用することができる。
110	Critical review of dose-response options for F344 rat mammary tumors for acrylamide – additional insights based on mode of action	Maier A, Kohnman-Vincent M, Hertzberg R, Allen B, Haber LT, Dourson M	Food Chem Toxicol, 50(5):1763-75.	2012	これまでのリスク評価レビューでは、食事中的アクリルアミドが乳がんリスクを増加させる可能性を分析した。ここでは、乳腺腫瘍に関するアクリルアミドの動物バイオアッセイデータを、ヒトへの関連性を考慮して批判的に検討した。我々は、科学的確実性の合理的な基準を用いたシステムティックな評価と、システムティックな証拠の重み付け(WOE)手法を適用して、(1)グリシダミド形成と酸化ストレスに関連した遺伝毒性、(2)加齢に伴う高プロラクチン血症や二次的な神経毒性による内分泌系への影響、(3)エピジェネティックな影響など、いくつかの仮説的な作用機序(MOA)を評価した。我々は、ラット乳腺腫瘍の低用量外挿の適切な手法は、2つの選択肢に絞られると結論づけた。(1)腺腫と腺癌は関連性のある腫瘍であることから、腺腫と腺癌を合わせた発生率の出発点(POD)から直線的に低用量外挿する方法(すなわち、DNAとの直接的な相互作用による変異原性のMOAに基づく方法)と、(2)線維腺腫、腺腫、腺癌を合わせたデータから得られた腫瘍促進のためのPODから、不確実係数を用いて参照用量(RfD)を推定する非直線的な外挿を行う方法である。後者の方法では、これらの複合腫瘍タイプが変異原性のみ起因するとは考えにくいから、非線形外挿が用いられる。各代替MOAのWOEを比較すると、アクリルアミドによる乳腺腫瘍の評価には、非線形手法(オプション2)がより適切であることが示されており、比較のために線形手法(オプション1)が示されている。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
111	Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited	van Leeuwen FxFeeley M, Schrenk D, Larsen JC, Farland W, Younes M	Chemosphere, 40(9-11):1095-101.	2000	1990年12月、世界保健機関(WHO)は、実験動物における肝毒性、生殖毒性、免疫毒性に基づき、ヒトおよび実験動物における動態データを活用して、TCDDの耐用一日摂取量(TDI)を10 pg/kg bw(体重)と定めた。その後、特にダイオキシンの神経発達や内分泌系への影響について、新たな疫学的・毒物学的データが出てきた。そこで、世界保健機関欧州環境保健センター(WHO-ECEH)と国際化学物質安全性プログラム(IPCS)が共同で、「ダイオキシン類の健康リスク評価:TDIの再評価」に関する協議会を1998年5月にスイスのジュネーブで開催した。参加者は、乳幼児に対する健康リスク、ヒトおよび動物における癌および非癌のエンドポイント、メカニスティック的側面、動態、モデリング、ばく露、毒性等価物(TEQ)概念の適用性などについて議論した。ダイオキシン様化合物の健康リスク評価については、WHO コンサルテーションでは、動物実験(ラット、サル)で低用量で見られる有害とされる最も敏感な影響(ホルモン、生殖、発達への影響)に焦点を当てた。動物の有害作用と同様の体内負荷に対応するヒトの一日摂取量は、14~37 pg/kg bw/dayの範囲と推定される。TEQで表されるTDIを算出するために、複合不確実係数を10とすることが推奨された。この不確実係数を適用することで、1~4 pg TEQs/kg body weightのTDI範囲が設定された。このWHOコンサルテーションの結果の広範なエグゼクティブサマリーと、すべての基礎的な背景文書は、Food Additives and Contaminants(印刷中)に掲載される予定である。
112	Iodine-deficient vegetarians: a hypothetical perchlorate-susceptible population?	Fields C, Dourson M, Borak J	Regul Toxicol Pharmacol, 42(1):37-46.	2005	環境中の過塩素酸塩に関する最近のリスク評価については、多くの議論がなされている。特に懸念されるのは、影響を受けやすい適切な集団が特定されているかどうかである。ヨウ素欠乏症の妊婦、特にベジタリアンがそのような影響を受けやすい集団として提案されているが、米国の人口にはヨウ素欠乏症の証拠はなく、米国のベジタリアンにおけるヨウ素栄養の適切性については研究されていない。米国のベジタリアンがヨウ素欠乏症である可能性を理解するために、米国のベジタリアンの有病率、人口構成、ライフスタイルの特徴、およびベジタリアンのヨウ素栄養に関する世界的な文献を検討した。その結果、米国人口の0.1%未満と思われる厳格なベジタリアンとビーガンは、一般人口に比べて高学歴、高収入で、健康的なライフスタイルを送っていることがわかった。フィールド調査によると、ベジタリアンダイエットは必ずしもヨウ素欠乏症にはつながらず、ビーガンはヨウ素過剰摂取になる可能性がある。米国にヨウ素欠乏症のビーガンや妊婦がいるかどうかはまだ不明である。より一般的な関心事は、このような仮想的な感受性の高いサブ集団を保護するために、種内(すなわち、ヒトの体内)変動に対して10倍のデフォルトの不確実係数が必要かどうかである。
113	In vitro to in vivo extrapolation for high throughput prioritization and decision making	Bell SM, Chang X, Wambaugh JF, Allen DG, Bartels M, Brouwer KLR, Casey WM, Choksi N, Ferguson SS, Fraczkiwicz G, Jarabek AM, Ke A, Lumen A, Lynn SG, Paini A, Price PS, Ring C, Simon	Toxicol In Vitro, 47:213-227.	2018	In vitro 化学物質安全性試験法には、ヒトの健康リスクを適切に評価するための効率的かつ経済的なツールとなる可能性がある。この可能性を実現するためには、in vitro での影響を in vivo での反応に関連付ける方法、すなわち in vitro から in vivo への外挿(IVIVE)が必要である。現在利用可能なIVIVE手法は、規制上の意思決定に利用するためには、さらに改良する必要がある。そこで、米国環境保護庁の研究開発局と国家毒性プログラム(National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods)が共同でワークショップとウェビナーを開催し、IVIVEの可能性と限界を探った。ここでは、ウェビナーとワークショップの内容を統合し、規制上の意思決定にIVIVEを取り入れることを促進するための活動やリソースについて議論する。また、in vitro での有効濃度から in vivo での用量を予測することに成功したモデルの特性について、これらのモデルの入力パラメータとなる実験系、成功した点、モデルの不確実性を低減するための改善点などを紹介する。最後に、安全性評価におけるIVIVEの使用に関するケーススタディを行い、意思決定に適用した場合の様々な手法におけるそれぞれの違い、必要な情報、結果を明らかにする。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
		TW, Sipes NS, Sprankle CS, Strickland J, Troutman J, Wetmore BA, Kleinstreuer NC			
114	A chemical-specific adjustment factor for human interindividual differences in kinetics for glutamates	Ivonne MCM. Rietjens, Takayuki Tanaka, Yoko Masuzawa, Hidehiro Nakamura, Yuko Ishizaka, Keng Ngee Teoh		2021	健康影響に基づく指標値(HBGV)の設定にデフォルトの方法を使用した結果、グルタミン酸塩(E620-625)グループの一日摂取量(ADI)は通常の食事性グルタミン酸摂取量よりも低く、また母乳栄養児の遊離グルタミン酸の摂取量よりも低くなった。この問題は、化学物質特異的調整係数(CSAF)を用いることで克服できる可能性がある。本研究では、グルタミン酸の血漿および脳内濃度の個体間変動について調査し、グルタミン酸のキネティックの個体間変動(HKAF)に対する CSAF を定義することを目的としている。三井記念病院の異なる被験者群から入手した血漿中のグルタミン酸濃度に関するヒト臨床データ、および血漿中と脳内のグルタミン酸濃度に関する文献データを収集し、分析した。得られた HKAF 値の中央値は、血漿由来では 2.62-2.74 から 2.33-2.52、脳由来では 1.68-1.81 であった。これらの値を、動態の種間差の CSAF を 1、動態の種間差と個体差のデフォルト係数を 2.5 と 3.16 と組み合わせると、全体の CSAF は 16-20 となる。この CSAF を使用すると、グルタミン酸の HBGV は経口摂取許容範囲(AROI)以下にならなくなる。
115	Advancing human health risk assessment: Integrating recent advisory committee recommendations	Michael Dourson, Richard A. Becker, Lynne T. Haber, Lynn H. Pottenger, Tiffany Bredfeldt, and Penelope A. Fenner-Crisp	Crit Rev Toxicol, 2013; 43(6): 467-492	2013	この十数年、国内外の多くの専門家グループがリスク評価の具体的な改善策を検討してきた。その勧告の多くは相互に支持し合うものであるが、少なくとも初期の評価においては、相反するものもあるように思われる。このレビューでは、コンセンサスと相違のある領域を特定し、以下を含む、生物学を中心とした実践的な今後の方針を推奨する。(1)評価の初期に明確な問題設定を行い、関連するリスク管理の判断材料として適切なレベルの複雑性を持たせる。(2)化学物質特異的調整係数(CSAF)を開発するためにトキシコキネティクスとトキシコダイナミクス情報を用いる。(3)リスク評価の主要かつ中心的な組織原理として、作用機序(MOA)情報および関連する生物学の理解を用いる。(4)MOA情報を、非がんおよびがんの評価に関する既存のガイドラインを用いた用量反応評価に統合する。(5)複合ばく露(化学物質の混合物)のリスク評価のための科学的に頑健で目的に合った手法として、世界保健機関/国際化学物質安全性計画(WHO/IPCS)が開発した階層的、反復的手法を用いる。(6)リスクに関する状況でヒトバイオモニタリングデータを解釈できるように、これらの知識すべてを適用する。CSAFやMOAのデータがない、あるいは不十分な場合、科学的根拠に基づくデフォルト値が重要かつ有用であることに変わりはないが、評価は常にこれらのデータを使用するよう努力すべきである。生物学的プロセス、臨床所見、化学的相互作用、分子・細胞・器官・生物レベルでの用量反応に関する21世紀の利用可能な知識を利用することで、外挿の必要性やデフォルトのアプローチへの依存を最小限に抑えることができるだろう。
116	An Approach for the quantitative consideration of genetic polymorphism data in chemical risk assessment examples			2002	近年、遺伝子多型を特定するための研究が盛んに行われている。その中で、医薬品や環境汚染物質の内部用量に影響を与える可能性のある代謝酵素系の変異を明らかにすることが注目されている。この代謝情報を用いて、化学物質ばく露に伴う組織用量の変動を推定する方法が必要とされている。我々は、生理学的薬物動態学(PBPK)モデリングとモンテカルロ解析を組み合わせ、多型の情報をトキシコキネティックの変動解析に利用することを実証している。ワルファリンとパラチオンをケーススタディとして使い、この手法を実証した。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	with warfarin and parathion				その結果、パラオキソン(パラチオンの代謝物)の代謝に関与するパラオキソナーゼの対立遺伝子変異をもたらす PONI 遺伝子の多型は、パラチオンの代謝に影響を与えることはないことが示唆された。
117	化学物質の健康影響に関する基準値等の設定方法と最近の国際動向	広瀬明彦	保健物理, 44(3), 294-303	2009	化学物質のリスク評価は、ハザードの特定、用量反応評価、ばく露評価、リスク判定の 4 つの重要なステップから構成される。ハザード特定ステップの後、用量反応評価の手順として、一般に遺伝毒性特性に合わせて閾値手法または非閾値手法が選択される。従来、閾値法では TDI(耐用一日摂取量)の算出にデフォルトの不確実係数が用いられ、非閾値法では VSD(仮想安全量)の算出など低用量外挿に特定の数理モデルが用いられてきた。より科学的に合理的な TDI を導出するため、あるいは透明性を高めるために、近年、化学物質特異的調整係数(CSAF)の使用やベンチマークドーズ手法が WHO/WHO(米国)により推奨されている。IPCS はガイダンス値導出のために TDI や VSD などのガイダンス値設定の手順と現在の傾向について解説する。この論文では、化学物質へのばく露による人体への影響についてまとめた。
118	Development of Screening Tools for the Interpretation of Chemical Biomonitoring Data	Richard A. Becker, Sean M. Hays, Steven Robison, and Lesa L. Aylward	Journal of Toxicology, Article ID 941082	2012	北米や欧州では、より多くの化学物質について、ヒトの健康リスクという観点で評価することが注目されている。スクリーニングレベルの化学物質リスク評価では、ばく露とハザードの両方を考慮する。また、ヒトを対象としたバイオモニタリング試験により、ばく露量を評価することが多くなっている。ヒトのバイオモニタリングの結果を解釈するためには、毒性ガイダンス値と比較する必要がある。しかし、従来の化学物質固有のリスク評価では、毒性に基づくばく露ガイダンス値、例えば耐用一日摂取量(TDI)を適用量として特定することになり、健康リスクという文脈でバイオモニタリングデータから得られるばく露情報を直接評価することができない。本論文では、リスク評価におけるバイオモニタリングのデータを解釈するために、外部ばく露量からバイオマーカー濃度への変換を行い、スクリーニングレベルのばく露ガイダンス値を開発するための様々な手法について説明する。バイオモニタリング等価物(BE)、毒性学的懸念の閾値(TTC)、汎用トキシコキネティックモデルおよび生理学的トキシコキネティックモデルなどのツールや概念の適用について説明する。これらの手法は、リスク管理における化学物質ばく露を精緻に評価し優先順位付けするために、様々なレベルの既存化学物質特異的データ、化学物質クラス特異的評価、汎用モデリングツールを使用するもので、利用可能なデータのレベルは様々である。
119	Emerging frontier technologies for food safety analysis and risk assessment	DONG Yi-yang, LIU Jia-hui, WANG Sai, CHEN Qi-long, GUO Tian-yang, ZHANG Li-ya1, JIN Yong, SU Hai-jia, TAN Tian-wei	Journal of Integrative Agriculture 2015, 14(11): 2231-2242	2015	安心・安全な食料へのアクセスは、人間の基本的な必要条件であり、持続可能な世界のために不可欠なものである。ハイエンドな食品安全性分析とリスク評価を最先端の技術で実施することが最も重要である。マイクロ流体イムノアッセイ、アブタセンサー、リアルタイムでの直接分析、高分解能質量分析、ベンチマークドーズ、および化学物質特異的調整係数を用いて、このレビューでは、最先端の食品安全分析とリスク評価について紹介する。このような技術は、近い将来、食品の品質と公衆衛生の双方に利益をもたらすことは間違いないであろう。
120	Incorporating Population Variability and Susceptible Subpopulations into Dosimetry for High-	Barbara A. Wetmore et al.	TOXICOLOGICAL SCIENCES, 142(1), 2014, 210-224	2014	化学物質の健康影響を評価するために、in vitro ハイスループトスクリーニング(HTS)を使用する機運が世界的に高まっている。しかし、リスク評価の文脈で HTS を適用する前に、用量測定を HTS アッセイに統合し、集団変動を取り入れることが不可欠である。これまで我々は、in vitro 肝代謝クリアランスおよび血漿蛋白結合データを用いて、in vitro in vivo 外挿モデリングを行い、in vitro HTS 試験で定義した効果を有する媒体濃度と同等の定常血中濃度(C _{ss})を達成するために必要な経口等価用量(1日の経口化学物質用量)を推定

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	Throughput Toxicity Testing				している。本研究では、13 種類のチトクローム P450 アイソザイムと 5 種類のウリジン 5-ジホスホ-グルクロニシルトランスフェラーゼアイソザイムについて、ToxCast 化合物の肝内クリアランス速度を組換え発現酵素を用いて in vitro で測定した。このアイソザイム特異的なクリアランスレートを、ライフステージや民族によって異なる既知のアイソザイム発現を考慮した IVIVE モデルに組み込んだ。健康な集団の C _{ss} 中央値と、より感受性の高い集団の中央値または上位 95 パーセンタイルを比較したところ、それぞれ 1.3~4.3 倍、3.1~13.1 倍の差異が認められた。このような値は、化学物質固有のヒトキシコキネティック調整係数を導出するために用いることができる。また、IVIVE モデルを用いてサブ集団特異的な経口等価用量を推定し、サブ集団特異的なばく露量推定値と直接比較した。本研究では、アイソザイムと生理的な差異を組み合わせて、サブ集団の薬物動態の変動を定量化することに成功した。これらの値を用量測定や in vitro 生物活性と組み合わせることで、ハイスループットなリスク評価の枠組みの中で採用できる実行可能な手法を提供することができた。
121	Investigation of organ-specific assessment factors related to sub-acute and sub-chronic Toxicity studies	Jun-ichi Takeshita, Atsuo Kishimoto and Masashi Gamo	Fundamental Toxicological Sciences (Fund. Toxicol.Sci.), 1(1), 1-6	2014	化学物質のリスク評価では、知識の不足を補うために、デフォルトの評価係数を用いることが多い。このような評価係数は、特に規制当局の判断に有用である。本研究では、ばく露期間、特に亜急性および亜慢性条件下でのばく露期間に関する評価係数に焦点を当て、化学物質固有の毒性学的データを活用することを試みる。これまでの研究では、標的臓器に着目した研究はほとんどなかったが、Malkiewicz ら(2009) の報告によれば、評価係数は標的臓器に依存する可能性がある。そこで、標的臓器(肝臓、腎臓、血液、体重)を選択し、その評価係数を検討した。既存のデータを用いて、亜急性期試験で得られた無影響レベル(NOEL)と亜慢性期試験で得られた NOEL の比を算出し、ダネットの多重比較検定により各標的臓器の NOEL の影響を評価した。その結果、肝臓、腎臓、体重への影響は独立して扱う必要はないが、血液への影響は独立して扱う必要があることが示唆された。以上の結果を踏まえ、ばく露期間を反映した評価係数の改良の可能性について検討した。
122	Mode of Action Considerations in the Quantitative Assessment of Tumour Responses in the Liver	Alan R. Boobis	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 106, 173-179	2009	化学物質の発がん性は複雑な多段階のプロセスであり、化学物質のリスク評価において、用量と腫瘍形成の関係は重要な考慮事項である。実験的に得られた経験的な用量反応関係からの外挿は、作用機序に関する情報を考慮しないため、批判されている。ここでは、発がん性化学物質のリスク評価に作用機序の情報を取り入れるための方策について、肝がんに関心を当てながら説明する。トキシコキネティック過程とトキシコダイナミック過程のいずれにも対応することができる。これまでの、生理学に基づくモデリングなど、前者がより注目されてきた一方で、作用機序に基づくトキシコキネティックモデルの開発への関心が高まっている。これらのモデルには、極端な仮定を必要としないという利点がある。また、ヒトのデータを用いてパラメータ化することも可能であろう。これは、従来の用量-腫瘍反応関係を用いる場合には、ほとんど不可能である。ここでは、クロロホルムを例にとり、この方法を説明する。この化合物は、肝臓や腎臓の CYP2E1 によって、細胞毒性代謝物であるホスゲンに変換される。細胞毒性は増殖再生をもたらし、腫瘍形成の確率を増加させる。生理学的なトキシコキネティックモデルとトキシコダイナミックモデルの両方が開発されており、例えば、肝 CYP2E1 レベルの分布に関するデータを組み込んだ確率的手法を使用することが可能である。作用機序は、毒物動態学や毒物力学の観測可能な実験データと、生理学的手法に基づく化学物質固有のリスク評価との間の貴重な関係を提供することができる。
123	Refining in vitro and in silico neurotoxicity approaches by	Emma E.J. Kasteel & Remco H.S. Westerink	EXPERT OPINION ON DRUG	2021	はじめに: 化学物質のリスク評価は、従来、動物実験とそれに伴う種間・個体間の差異を考慮したデフォルトの不確実係数に依存していた。より正確で個別化されたリスク評価に向けて、これらの不確実係数を改良し、化学物質特異的調整係数(CSAF)に置き換える必要がある。対象となる分野: この簡潔な総説では、毒性動

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	accounting for interspecies and interindividual differences in Toxicodynamics		METABOLISM & TOXICOLOGY, VOL. 17, NO. 8, 1007-1017		態の種間・個体間差異を評価するために使用できる代替 (in vitro/in silico) 手法について、標的手法からより統合的な手法まで幅広く論じる。種間差に関するデータは入手可能であるが、ヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) 由来のニューロンを使用することで、神経毒性の個体間変動を評価する機会も増えるかもしれない。有害事象パスウェイ (AOPs) のような、より統合的なアプローチにより、化学物質のトキシコダイナミクスをより定量的に理解することができる。専門家の意見: 化学物質のリスク評価を向上させるためには、不確実性要因の精緻化が重要である。In vitro や in silico のモデルは CSAF の開発を促進するが、これらのモデルは必ずしも生体内の複雑な状況を捉えることができないため、規制当局の受け入れの妨げになる可能性がある。AOP や生理学に基づくカイネティックモデルなど、より統合的なアプローチを併用することで、データを構造化し、規制目的での代替アプローチの適合性を高めることができる。
124	Risk Assessment of residual monomer migrating from acrylic polymers and causing Allergic Contact Dermatitis during normal handling and use	Mark A. Pemberton, Barbara S. Lohmann	Regulatory Toxicology and Pharmacology 69 (2014) 467-475	2014	アクリル、ポリメタクリル酸メチル (PMMA) ベースのポリマーは、多くの工業製品、業務用製品、消費者製品に含まれており、毒性は低いが、非常に低いレベルの残留モノマーとプロセス化学物質が含まれており、取り扱いや使用中に溶出することがある。主なモノマーであるメタクリル酸メチルは、毒性は低いが、弱い皮膚感作性が認められている。消費者の接触アレルギー誘発のリスクは、香料成分で開発されたばく露に基づく定量的リスク評価手法に基づいた方法で決定された。感作性誘導レベル (NESIL) は、HRIPT (Human Repeat Insult Patch Test) データがないため、LLNA (Local Lymph Node Assay) における感作性誘導の閾値 (EC3) を基準とした。消費者ばく露レベルのカテゴリー推定は、模擬物質への MMA モノマーの移行を定量的に判断することに基づくワーストケース仮定に置き換えた。デフォルト値および化学物質特異的調整係数を適用した結果、リスク判定比 (RCR) は 10,000 となり、保守的なばく露条件下でポリマーを取り扱う消費者にアレルギー性接触皮膚炎 (ACD) を誘発させる高い安全性が示された。ACD の誘発に対する RCR を導き出すのに利用できるデータはないが、誘発に対する RCR より低くなると思われる。
125	The Refinement of Uncertainty/Safety Factors in Risk Assessment by the Incorporation of Data on Toxicokinetic Variability in Humans	J. L. C. M. Dorne and A. G. Renwick	TOXICOLOGICAL SCIENCES 86(1), 20-26	2005	閾値毒性を引き起こすと想定される化合物のヒトにおける安全なばく露量の導出は、無毒性量 (NOEL) やベンチマークドーズ (BMD) など、閾値を示す指標に 100 倍の不確実係数を適用することに依存してきた。この 100 倍の安全係数は、ヒトの変動や種差を考慮した 2 つの 10 倍の係数の積で構成されている。御国際化学物質安全性計画では、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスのばらつきを考慮し、この 10 倍係数を細分化することを提案している。この細分化により、適切なデータが入手できれば、デフォルトの不確実係数を化学物質固有の調整係数 (CSAF) に置き換えることができる。このショートレビューでは、リスク評価で用いられる安全係数を改良するための潜在的な選択肢について、特にキネティクスの変動に関連する経路関連の不確実係数に重点を置いて説明する。これらの経路関連係数は、第一相代謝、第二相代謝、腎排泄における種間差とヒトのばらつきを定量化したデータベースから導出された。この手法により、健康成人およびサブグループの代謝および薬物動態データをリスク評価プロセスに組み込むことができ、単純なデフォルト係数と化学物質特異的調整係数の中間的な手法を構成している。
126	The Scientific Basis of Uncertainty Factors Used in Setting Occupational Exposure Limits	D. A. Dankovic, B. D. Naumann, A. Maier, M. L. Dourson, and L. S. Levy	Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 12: S55-S68	2015	不確実係数の概念は、職業ばく露限度を導出するほとんどの組織を含め、公衆衛生業務のあらゆる側面で健康リスク評価に統合されている。不確実係数の使用は、有害影響の発生境界から十分なばく露量の削減を行えば、脆弱なサブグループを含む、少なくともばく露された集団の大多数にとって安全なばく露レベルが得られるという前提のもとに行われている。不確実係数の適用方法は、職業評価を行う団体によって違いがあるが、すべての、あるいはほとんどすべての職業ばく露限度設定団体で考慮される共通の不確実性領域が存在する。よく検討される 5 つの主要な不確実性には、動物実験からヒトに外挿する際の反応の種間変動、ヒ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					トにおける反応の変動、影響が観察された用量から無影響レベルを推定する際の不確実性、短期間試験から生涯ばく露への外挿、および最も感度の高い有害影響が評価されていない可能性のある健康影響データベース全体におけるその他の不十分な点が含まれる。さらに、組織によっては、その他の残存する不確実性、通常、ばく露シナリオに関連するもの、あるいは上述の 5 つの分野の相互作用を考慮するために、修正係数が使用されることもある。職業ばく露限度値の設定における不確実性の考慮は、数学的には不正確であっても、適用される係数が恣意的でない体系的なプロセスである。不確実係数の適用に関する科学的根拠が改善されたため、現在ではデフォルトの不確実係数は化学物質固有のデータがない場合にのみ使用され、可能な限り化学物質特異的調整係数に置き換える傾向にある。個々の化学物質の不確実係数の開発における科学的データの適用の増加は、職業ばく露限界値導出の透明性を高めるという利点もある。不確実係数の科学的根拠の特徴が改善されたことで、職業ばく露限界値導出のプロセス全体の一部として、その適用の厳密性と透明性が向上している。
127	Using Collaborative Cross Mouse Population to Fill Data Gaps in Risk Assessment: A Case Study of Population-Based Analysis of Toxicokinetics and Kidney Toxicodynamics of Tetrachloroethylene	Yu-Syuan Luo, Joseph A.Cichocki, Nan-Hung Hsieh, Lauren Lewis, Fred A.Wright, David W.Threadgill, Weihsueh A.Chiu, and IvanRusyn		2019	背景:テトラクロロエチレン(PERC)のような環境化学物質に対する感受性の個体間変動は、まだ十分に解明されていない。集団ベースの実験モデルの開発は、ヒトの健康リスク評価におけるこの重要なニーズを満たすための手法となる可能性がある。目的:本研究では、Collaborative Cross(CC)マウスを用いて、PERCの腎毒性に対するグルタチオン(GSH)抱合の寄与と、それに伴うトキシコキネティック(TK)およびトキシコダイナミック(TD)の個体間変動の程度を明らかにすることを目指した。方法:45系統の雄マウスにPERC(1,000 mg = kg)またはビヒクル(5% AlkamulsEL-620insaline)を胃内投与し、最大24時間の経時的サンプルを収集した。血清、肝臓、腎臓におけるS-(1, 2, 2-トリクロロビニル)GSH(TCVG)、S-(1, 2, 2-トリクロロビニル)-L-システイン(TCVL)およびN-アセチル-S-(1, 2, 2-トリクロロビニル)-L-システイン(NAcTCVL)のTKにおける集団変動を定量化し、トキシコキネティックモデルにより解析した。PERCの腎臓重量、脂肪酸代謝関連遺伝子[Acot1(アシル-CoA チオエステラーゼ 1)、Fabp1(脂肪酸結合タンパク質 1)、Ehhadh(エノイル・コエンザイム A、hydratase/ 3-hydroxy acylco enzyme A dehydrogenase)], 近位尿細管障害マーカー(KIM-1 (kidney injury molecule-1)/ Hepatitis A virus cellular receptor 1(Havcr1))が評価された。最後に、PERCのGSH抱合代謝物の生成とその腎臓への影響の両方における株間変動の定量データを用いて、TKおよびTDの両方の個体間変動に対する調整因子を算出した。結果:PERCを投与したマウスは、腎臓重量が有意に減少し、腎臓/体重比(BW)が上昇し、脂肪酸代謝関連遺伝子(Acot1、Fabp1、Ehhadh)および近位尿細管障害マーカー(KIM 1/Havcr1)の発現量が上昇した。肝臓のTCVGレベルは腎臓のKIM-1/Havcr1と有意な相関があり、腎臓の傷害はGSHの抱合と関連していることが示唆された。その結果、ヒトの変動に対するデフォルトの不確実性数は、PERCを介した腎毒性に対して、95%(それ以上ではない)を保護するのにかかるうじて適切であることがわかった。結論:全体として、本研究は、代謝と毒性の相互作用を明らかにし、個体間変動を定量化する上で、CCマウス集団の有用性を実証するものである。個体間変動の特性は、これらのデータをin silico集団モデル(生理学的薬物動態モデルなど)とトキシコダイナミック反応の両方に組み込むことによって、さらに洗練されたものにすることができる。
128	Estimation of safe dietary intake levels of acrylamide for humans	Robert G.Tardiff, Michael L.Gargas, Christopher R.Kirman, M.Leigh	Food and Chemical Toxicology	2010	アクリルアミド(AA)は、ヒトの神経毒やラットの腫瘍の原因となる物質で、でんぷん質の食品を加熱すると生成される。また、アクリルアミドはポリアクリルアミド製造に使用される工業用化学物質でもある。新たに開発した最新の生理学的トキシコキネティック(PBPKまたはPBTK)モデルを用いて、ヒトとラットにおけるAAおよびその代謝物グリシダミド(GA)の内部用量を比較し、ヒトによるAA摂取の安全性評価を実施した。作用機序

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
		Carson, Lisa M.Sweeney	Volume 48, Issue 2, 658- 667		(MoA)に基づき、神経毒性(非遺伝毒性)および発がん性(混合:遺伝毒性およびエピジェネティック MoA)に対して非線形用量反応法を適用した。AA による神経毒性の耐用一日摂取量(TDI)は 40 µg/kg 日、GA による発がん性の TDI はそれぞれ 2.6 および 16 µg/kg 日と推定された。ばく露マージン(MoE)は、平均的な AA 消費者の場合、AA と GA に基づいてそれぞれ 300 と 500 と計算された。癌については、平均的な AA 消費者の MoE は、AA と GA に基づいてそれぞれ 200 と 1200 と推定された。高濃度 AA 消費者の場合、MoE は若干少なくなった。
129	Approaches to acrylamide physiologically based Toxicokinetic modeling for exploring child-adult dosimetry differences	Katherine Walker, Dale Hattis, Abel Russ, Bob Sonawane & Gary Ginsberg	Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, Current Issues, 70(24), 2033- 2055	2007	アクリルアミドは、炭水化物食品の調理時に生成されるため、食事から摂取することが一般的である。このため、大人から子供まで、広く人体に影響を及ぼすことになる。アクリルアミドは神経毒であり、チトクローム P-450(CYP)2E1 によって変異原性エポキシドであるグリシダミドに代謝される。この論文では、ラットとヒトの成人および小児におけるアクリルアミドとグリシダミドの用量評価を行うためのモデリングの枠組みについて説明する。既存のラットとヒトのデータに適合する生理学的トキシコキネティック(PBTK)モデルを構築する際の課題について、ヘモグロビン付加物データベースに対するキャリブレーションに重点を置いて説明する。この探索的 PBTK モデルは、CYP2E1、グルタチオン抱合、エポキシドヒドロラーゼというアクリルアミド体内動態に関与する過程について、小児の生理学と代謝能力の変化に合致したライフステージ特有のパラメータを組み込むことによって小児に適応させたものである。モンテカルロ法を用いて内部用量分布のシミュレーションを行い、子供と大人の差の可能性の範囲について初期段階の理解を得た。この解析は、小児と成人の間に適度な用量差があることを示唆しており、アクリルアミドとグリシダミドの両方について、99 パーセントイルの小児における曲線下面積(AUC)用量は成人の中央値に比べ最大で 5 倍であった。CYP2E1 とグルタチオンの不純物はグリシダミドの AUC では互いに打ち消しあうが、アクリルアミドの AUC では共に大きくなるため、幼少期の未熟さはグリシダミドよりもアクリルアミドの用量に大きな影響を与える傾向があった。この解析は、グルタチオン抱合パラメータが、幼少期において特に影響力が強く、不確実であることを指摘しており、今後の研究の鍵となる分野である。
130	Cancer dose-response assessment for acrylonitrile based upon rodent brain tumor incidence: Use of epidemiologic, mechanistic, and pharmacokinetic support for nonlinearity	C.R.Kirmana, M.L.Gargas, G.M.Marsh, D.E.Strother, J.E.Klaunig, J.J.Collins, R.Deskin	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 43, Issue 1, 85-103	2005	アクリロニトリル(AN)について、作用機序、疫学、毒性および薬物動態に関する最新の情報を用いて、がんの用量反応評価を実施した。10 種類以上の慢性バイオアッセイから、AN はラットとマウスに複数の腫瘍を発生させることが示されているが、よく実施された多くの大規模な疫学研究からは、AN ばく露といかなる種類の癌死亡率との間にも、因果関係の証拠は得られていない。疫学的データには初期の産業界のばく露が含まれているが、それらは、現在のレベルよりはるかに高く、動物で腫瘍形成が確認されたレベルに近いかそれを超える。疫学データには肯定的な所見がないにもかかわらず、ラットの脳腫瘍に基づき、AN の用量反応評価が行われた。その結果、代謝物(2-シアノエチレンオキシド、CEO、シアン化物)によるラット脳の酸化ストレスの関与が示唆されたが、CEO の直接的な遺伝毒性の可能性は排除されていない。PBPK モデルを用いて 12 個のデータセットの内部用量(脳内 CEO のピーク値)を予測し、それらをプールして、ラットの脳腫瘍発生率の用量反応関係の一貫した特徴を明らかにした。出発点として、超過リスクの 5%増加に相当する内部用量(ED05 = 0.017 mg/L 脳)およびその信頼下限値(LED05 = 0.014 mg/L 脳)を用いた。証拠の重み付けにより、がんの用量反応評価に非線形外挿を使用することが支持される。疫学ばく露反応データ(肺がんおよび脳腫瘍死亡率)とラット脳腫瘍データを内部用量の観点で定量的に比較したところ、非線形外挿の信頼性が高まった。種間変動、種内変動、および反応の重症度を考慮し、LED05 に 200 および 220 の不確実係数(それ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					<p>ぞれ経口および吸入経路)を適用した。したがって、0.009 mg/kg-day 以下の経口投与量および 0.1 mg/m³ 以下の大気中濃度は、AN にばく露されたヒト集団に、評価できるほどのリスクをもたらさないものと予想される。</p>
131	Application of an Updated Physiologically-Based Pharmacokinetic Model for Chloroform to Evaluate CYP2E1-Mediated Renal Toxicity in Rats and Mice	Alan F Sasso, Paul M Schlosser, Gregory L Kedderis, Mary Beth Genter, John E Snawder, Zheng Li, Susan Rieth, John C Lipscomb	toxicological sciences 131(2), 360-374 2013	2012	<p>生理学的薬物動態(PBPK)モデルは、毒性学的データを解釈し、生物種やばく露経路を越えて観察結果を外挿するためのツールである。クロロホルム(CHCl₃)は、異なる種および複数の毒性部位におけるPBPKモデルが利用可能な化学物質である。クロロホルムは、反応性代謝物の生成を通じて肝臓と腎臓に毒性作用をもたらすため、これらの組織における代謝を適切に評価することがリスク評価には不可欠である。クロロホルムの肝代謝はこれらのモデルで十分に記述されるが、腎代謝については、種特異的なデータおよび直接測定値がないため、より高い不確実性が存在する。さらに、モデルは通常、腎臓内の代謝能力の地域差を考慮していない。腎臓の代謝の特徴を誤ると、全身のクロロホルム濃度には無視できるほどの影響を与えるかもしれないが、反応性代謝物の部位別生成量の推定には大きな影響を与えることが予想される。本稿では、腎臓におけるクロロホルム代謝の速度パラメータをラット、マウス、ヒトについて改訂した。このためにマウスとヒトで新たに <i>in vitro</i> データを収集し、ここに提示した。改訂されたPBPKモデルは、吸入および飲料水を介してばく露されたラットおよびマウスのクロロホルム誘発性腎毒性のデータを解釈するために使用されている。ベンチマークドーズ(BMD)モデリングは、PBPK 由来の腎臓内用量の関数としての腎臓毒性マーカーの用量反応関係の特徴付けるために使用される。PBPK モデルを適用して、複数の経路で同時にばく露されたラットの最近のデータセットに対する用量反応を特徴付けることも可能であった。種やばく露経路に関係なく、一貫したBMDモデリング結果が観察された。</p>
132	Derivation of human Biomonitoring Guidance Values for chlorpyrifos using a physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model of cholinesterase inhibition	Scott M Arnold, Alistair Morriss, Joseph Velovitch, Daland Juberg, Carol J Burns, Michael Bartels, Manoj Aggarwal, Torka Poet, Sean Hays, Paul Price	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 71, Issue 2, 235-243	2015	<p>クロルピリホス(CPF)とその代謝物(3,5,6-トリクロロ-2-ピリジノール、TCPy)については多くのバイオモニタリング調査が実施されているが、健康リスク評価においてこれらのデータをどのように解釈するかについては利用可能なガイダンスが存在しない。このギャップに対処するため、バイオモニタリング指針値(BGV)は、生理学的根拠に基づく薬物動態および薬力学(PBPK/PD)モデルを用いて開発されている。PBPK/PD モデルは、末梢および中枢神経系におけるコリンエステラーゼ(ChE)阻害の初期マーカー(10%赤血球(RBC)ChE 阻害)と全身性バイオマーカーのレベルとの関係における年齢とヒト変動性の影響を予測するために使用される。PBPK/PD モデルは、ヒトの CPF に対する感受性の変動を特徴づけるものであるため、種間および種内の不確実係数は不要である。導出された BGV は、人口の 95%が赤血球 ChE 抑制率 10%以下となる血中 CPF および尿中 TCPy の濃度を示すものである。成人および幼児における CPF の血中 BGV 値は、それぞれ 6100 ng/L および 4200 ng/L である。尿中 TCPy の BGV は、成人が 2100 μg/L、乳児が 520 μg/L であった。報告されたバイオモニタリングデータは、BGV の 150 倍以上低く、現在の米国人口の CPF へのばく露は、健康への悪影響に関連するレベルよりはるかに低いことを示唆している。</p>
133	Uncertainty and variability in human exposure limits—a chemical-specific approach for ciprofloxacin and methotrexate	Rik Oldenkamp, Mark A J Huijbregts, Ad M J Ragas	Critical Reviews in Toxicology, Volume 46, Issue 3, 261-278	2016	<p>毒性学的閾値を有する化学物質のヒトばく露限界値(HEL)は、従来、ばく露期間、種感受性、個体感受性のばらつきを考慮したデフォルトの評価係数を用いて導出されている。本論文では、ヒトに対するハザードの特性評価と HEL 導出のための確率論的手法について詳しく説明する。この手法は、WHO-IPCS が最近提案したハザード評価における不確実性を評価・表現するための枠組みを拡張したものである。毒物動態におけるヒトの変動性の取り込みは、有害転帰経路(AOP)間の変動に基づくものである。さらに、個体間変動と不確実性の原因は、導出過程を通じて別々に伝搬される。その結果、あらかじめ選択された重要な影響のレベルを超える集団割合を定量化し、関連する不確実性を推定した 2 次元のヒトの用量分布が得られる。これにより、政策立案者は、保護すべき集団の割合と評価の信頼度について別々の基準を設定することができる。ま</p>

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					た、ヒトの用量分布の不確実性の主な原因を特定し、不確実性を低減するための新たな研究計画を立案することができる。さらに、この手法により、特定のサブ集団に対する相対的なリスクを定量化することができる。この手法は、抗生物質のシプロフロキサシンと抗悪性腫瘍剤のメトレキサートという 2 つの医薬品について実証された。両物質とも、確率的 HEL は主に、(1) 出発点(POD)、(2) 亜急性毒性から慢性毒性への外挿、(3) 種間外挿に由来する不確実性、に影響される。しかし、ヒトの二次元用量分布の裾部、すなわちヒトのばく露限度値の算出に関連する部分を評価する場合、毒物動態の個体間変動も重要となる。
134	Humans appear no more sensitive than laboratory animals to the inhibition of red blood cell cholinesterase by dichlorvos	Judith A. MacGregor, Laura M. Plunkett, Susan Hunter Youngren, Ann Manley, James Barry Plunkett, Thomas B. Starr	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 43, Issue 2, 150-167	2005	赤血球(RBC)コリンエステラーゼの阻害は、ジクロルボス(DDVP)へのばく露の一貫した高感度な指標である。ヒトでのデータがない場合、実験動物の毒性評価で得られたこのエンドポイントに対する無影響量から参照用量を作成する際に、潜在的な種間および種内の感度の違いに対するデフォルトの 10 倍の調整係数が使用される。しかし、DDVP ばく露に伴うコリンエステラーゼ阻害作用に関する多くの研究は、健康な男性ボランティア、その他の健康なサブ集団、多様な臨床サブ集団を含むヒトで実施されている。実際、DDVP ばく露に伴う赤血球コリンエステラーゼ阻害作用の種間感度差の可能性をデータに基づいて評価するのに十分なヒトのデータが存在する。これらのデータを総合すると、ヒトに阻害作用をもたらす DDVP の用量は、実験用ラット、マウス、サル、イヌにおいて同レベルの阻害作用をもたらす用量と実質的に同一であることが実証されている。したがって、健康なヒトは、赤血球コリンエステラーゼに対する DDVP の影響に対して実験動物と変わらないと見受けられ、DDVP リスク評価における種間不確実係数 1 の使用は適切かつ科学的に正当化されるものである。
135	Development of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for methyl iodide in rats, rabbits, and humans	Lisa M Sweeney, Christopher R Kirman, Shawn A Gannon, Karla D Thrall, Michael L Gargas, John H Kinzell	Inhalation Toxicology, International Forum for Respiratory Research, Volume 21, Issue 6, 552-582	2009	ヨウ化メチル(MeI)は、臭化メチルに代わる成層圏オゾンを破壊しない植え付け前の土壌薫蒸剤として提案されている。登録過程の一環として実施された動物を用いた吸入毒性試験において、ヒトのリスク評価のための毒性基準値開発において考慮すべき 3 つの影響(鼻腔病変(ラット)、急性神経毒性(ラット)、胎児死亡(ウサギ))が確認された。リスク評価における不確実性は、外部ばく露濃度ではなく、MeI の毒性の作用機序(MOA)と考えられる標的組織量の内部指標を用いることにより低減することが可能である。MeI の生理学的薬物動態(PBPK)モデルが開発され、リスク評価の外挿(種間、高用量から低用量、ばく露シナリオなど)の不確実性を低減するために使用されている。PBPK モデルによるヒトでの等価濃度は、第三者の 1 日 24 時間ばく露または作業者の 1 日 8 時間ばく露について、関心のあるエンドポイントについて動物実験の NOEL(無影響量)と同等に開発された。PBPK モデルの変動性解析により、鼻腔内作用および急性神経毒性に関する薬物動態のヒト個体内変動性に対して、約 2 の不確実係数(UF)を適用することが支持された。
136	Assessing the non-cancer risk for RDX (hexahydro-1, 3, 5-trinitro-1, 3, 5-triazine) using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling	Lisa M. Sweeney, Chester P. Gut Jr., Michael L. Gargas, Gunda Reddy, Larry R. Williams, Mark S. Johnson	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 62, Issue 1, 107-114	2012	RDX(ヘキサヒドロ-1,3,5-トリニトロ-1,3,5-トリアジン)は、軍事用途に使用される爆発物である。米軍施設周辺の地下水や製造施設からも検出されている。RDX は、動物では肝毒性、精巣障害、神経学的影響をもたらす、後者はヒトでも起こることが認められている。現在の経口慢性参照用量(RfD)0.003 mg/kg/day は、ラットの前立腺の影響に基づいて導出された。ここでは、新旧のデータを検討し、生理学的薬物動態学(PBPK)モデリングを用いて、RDX ばく露に伴うリスクの再評価を行う。げっ歯類における非癌性のエンドポイント候補を評価し、最も妥当と思われる作用機序を決定した。PBPK モデルを用いてその作用機序に基づく適切な内部用量を算出し、この内部用量を用いてベンチマークドーズ(BMD)および BMD の信頼下限値(BMDL)を決定した。動物の BMDL または無影響量に不確実係数(UF)を適用し、ヒト PBPK モデルを用いてヒト等価用量を決定した結果、候補 RfD(cRfD)が設定された。cRfD の中から、ラットで観察された複数の影響に基づき、0.07 mg/kg/day の慢性 RfD 案を選択した。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
137	Rationale for the Chemical-Specific Adjustment Factors Used to Derive an Occupational Exposure Limit for Timolol Maleate	Bruce D. Naumann, David G. Dolan & Edward V. Sargent	Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal, Volume 10, Issue 1, 99-111	2004	マレイン酸チモロールは非選択的β-アドレナリン遮断薬で、現在主に緑内障の治療で眼圧を下げるために使用されている。また、心臓や気管支平滑筋への作用もあり、この原薬を取り扱う作業中には、これら全ての作用が潜在的に懸念される。チモロールマレイン酸塩の体内動態は、CYP2D6による酸化的代謝の多型に影響され、2つの異なる表現型(すなわち、低代謝能型および高代謝能型)が同定されている。マレイン酸チモロールのこれらの特性は、個体間変動のデフォルトの不確実係数に代わる、ファーマコキネティクスおよびファーマコダイナミクスの化学物質特異的調整係数の導出を実証するためのケーススタディとして、この化合物を使用する機会を提供した。全体として、薬力学的エンドポイントに関する利用可能なデータはほとんど変動を示さず、ほとんどのファーマコキネティック研究は、比較的少数の健康なボランティアまたは患者グループにおいて有意差を識別することができなかった。治療用量を投与された患者における徐脈および気管支収縮の報告は比較的まれである。ある研究では、投与後24時間の心拍数の有意な減少が認められ、曲線下面積(AUC)値の上昇と関連していた。チモロールマレインタに基づくキネティックに関する化学物質特異的調整係数(CSAF)9.8とダイナミクスに関する調整係数1.2を組み合わせて、臨床的に重要な心血管系への影響に関する外挿された無影響量(経口バイオアベイラビリティの補正あり)に適用して、低代謝能者または喘息患者の労働者を保護すると期待されるチモロールマレイン酸塩の職業ばく露限界(OEL)を設定した。
138	Evaluation of the impact of the exposure route on the human kinetic adjustment factor	M.Valcke, K.Krishnan	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 59, Issue 2, 258-269	2011	本研究の目的は、非がんリスク評価でデフォルト値3.16が用いられているヒトキネティック調整係数(HKAF)に対するばく露経路の影響を評価することである。複数経路PBPKモデルを文献から修正し、クロロホルム、プロモホルム、トリクロロエチレンまたはペルクロロエチレン(TCEまたはPERC)の3つの経路別シナリオに従って、成人、新生児、子供、高齢者および妊婦の内部用量測定値を算出するために使用した。これらのシナリオには、24時間の吸入ばく露、体重を調整した経口ばく露、汚染された飲料水への30分間の経皮ばく露が含まれる。体重(BW)、身長(BH)、肝チトクロームP450 2E1(CYP2E1)量の分布は文献から取得し、モデルパラメータ(流量、体積)はBWとBHから算出した。モンテカルロシミュレーションを行い、サブ集団の内部用量指標の95パーセンタイル値と成人の50パーセンタイル値の比としてHKAFを算出した。親化合物の動脈血中濃度対時間曲線下面積(AUC _{pc})に基づき、検討したすべてのシナリオで新生児において最も高いHKAFが得られ、プロモホルムで最も高かった(範囲:3.6~7.4)。AUC(PC)に基づくデフォルト値の超過は、新生児におけるクロロホルムの経口ばく露でも観察された(4.9)。その他の症例では、HKAFはデフォルト値以下にとどまった。本研究により、HKAFはばく露経路、投与量、対象集団、および化学物質の特徴に依存することが明らかになった。
139	Probabilistic framework for the estimation of the adult and child Toxicokinetic Human Variability uncertainty factors	Michael Pelekis, Mark J. Nicolich, Joseph S. Gauthier	Risk Analysis, Volume23, Issue6, 1239-1255	2003	ヒトの健康リスク評価では、リスク推定値の算出に点における値を用いるため、定義上確率的な現象であるリスクに決定論的な性格を付与していることになる。リスク推定値は個体に基づいて計算され、その後、不確実係数(UF)を用いて、変動性を特徴とする集団に外挿される。規制当局は、確率論的手法の適用により、リスク評価におけるばらつきの影響を定量化することを推奨している。本研究では、生理学的根拠に基づくトキシコキネティックモデルに確率論的解析を適用し、集団における標的組織用量の不確実性(U)と変動性(V)の定量的解析を扱う枠組みを開発した。キネティクスを決定するメカニスティックパラメータは、確率密度関数(PDF)で記述した。各PDFは、母集団における各パラメータのすべての期待値の出現頻度を表すため、母集団における組織量の推定分布にはU/Vの複数要因の複合影響が考慮され、種内トキシコキネティック不確実係数UFH-TKが統一的に決定された。その結果、提案した枠組みは、集団のトキシコキネティクスにおいてU/Vを効果的に考慮することができた。また、標的組織臓器における化学物質の年平均濃度の95パーセン

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					<p>タイル値と 50 パーセントイル値の比(UFH-TK)は、年齢によって変化することが示された。この比は種内トキシコキネティクス統一 UF に相当し、RfC/RfD を得るために NOAEL を割る UF の一つである。種内 UF は、トキシコキネティクス(3.2 倍)およびトキシコダイナミクス(3.2 倍)の不確実性と変動性を考慮したものである。本稿では、UF のうちトキシコキネティクス要素のみを取り扱う。この枠組みは、デフォルトの方法論に代わるものであり、トキシコキネティクスの変動性を評価する際に、適用量ではなく、標的組織の影響用量の分布に基づくという点で有利である。また、成人および小児のデフォルトの種内 UF をトキシコキネティクスデータに由来する値に置き換えることができ、その大きさについて化学物質固有の正確な推定値を提供することが可能である。また、確率論とトキシコキネティクス理論を適切に適用することで、特定の化合物のばく露限度値を設定する際の不確実性を低減し、設定された限度値が十分な防護効果を持つことをより確実にすることを示している。本書は、確率論的な非がんリスク評価の枠組みの構築に貢献し、最終的には、がんと非がんリスク評価の方法論の統一につながるものである。</p>
140	Evaluation of human interindividual variation in bioactivation of estragole using physiologically based biokinetic (PBBK) modeling	Ans Punt, Suzanne M. Jeurissen, Marelle G. Boersma, Thierry Delatour, Gabriele Scholz, Benoît Schilter, Peter J. van Bladeren, Ivonne M. C. M. Rietjens	Toxicological Sciences, Volume 113, Issue 2, 337-348	2009	<p>本研究では、エストラゴールの近縁の発がん性代謝物である 1'-ヒドロキシエストラゴールの肝臓レベルの個体差を、この代謝物の生成と解毒に関与する 2 つの重要な代謝反応、すなわちエストラゴールの 1'-ヒドロキシ化と 1'-ヒドロキシエストラゴールの酸化の差によって調査している。1'-ヒドロキシエストラゴールの生成は P450 1A2、2A6、2E1 が主に触媒し、1'-ヒドロキシエストラゴールの酸化は 17β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ type 2 (17β-HSD2) によって触媒されることが本研究の結果で支持される。最初の手法として、本研究では 14 人のヒト被験者の生理学的根拠に基づく体内動態(PBBK)モデルを定義し、このヒト被験者グループ内で 1'-ヒドロキシエストラゴールの肝濃度時間曲線下面積(AUC)に 1.8 倍の個体差があることを明らかにした。17β-HSD2 による 1'-ヒドロキシエストラゴールの酸化の個体差は、P450 酵素活性の個体差による影響よりも大きいことが示された。第二の手法として、モンテカルロシミュレーションを行い、母集団全体で起こりうる 1'-ヒドロキシエストラゴールの肝臓レベルの変動の程度を評価した。この解析により、化学物質特異的調整係数(CSAF)を導出することができた。CSAF は、1'-ヒドロキシエストラゴールの肝臓における AUC の予測分布の 99 パーセントイル値を 50 パーセントイル値で除したものと定義される。CSAF は、1'-ヒドロキシエストラゴールの酸化を考慮したばらつき程度により、1.6 から 4.0 の範囲と推定された。CSAF を体内動態におけるヒトの変動に対するデフォルトの不確実係数 3.16 と比較した結果、デフォルトの不確実係数は集団の 99%を十分に保護することが明らかになった。</p>
141	Evaluation of the interindividual human variation in bioactivation of methyleugenol using physiologically based kinetic modeling and Monte Carlo simulations	Ala' A.A. Al-Subeihi, Wasma Alhusainy, Reiko Kiwamoto, Bert Spenkelink, Peter J. van Bladeren, Ivonne M.C.M. Rietjens, Ans Punt	Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 283, Issue 2, 117-126	2015	<p>本研究は、メチルオイゲノールの究極の発がん性代謝物である 1'-スルホオキシメチルオイゲノールのヒト集団における生成レベルを、モンテカルロシミュレーションを用いて主要な生物活性化反応および解毒反応の変動を考慮することにより予測することを目的とした。代謝経路に応じて、様々なヒト肝分画を用いたインキュベーションから得られたキネティック定数に基づいて、あるいは特定のアイソザイムについて得られたキネティック定数と文献的に報告されているこれらの酵素の活性のヒトでのばらつきとを組み合わせて、ばらつきのシミュレーションを行った。本研究の結果、1'-スルホオキシメチルオイゲノールの生成は、i) P450 1A2 触媒によるメチルオイゲノールの 1'-ヒドロキシメチルオイゲノールへの生物活性化の変動に主に影響されることが示された。ii) P450 2B6 触媒によるメチルオイゲノールのエポキシ化、iii) 1'-ヒドロキシメチルオイゲノールの酸化に関する見かけのキネティック定数、iv) 1'-ヒドロキシメチルオイゲノールの硫酸化に関する見かけのキネティック定数。モンテカルロシミュレーションに基づき、1'-スルホオキシメチルオイゲノール生成の予測集団分布の 50 パーセントイル値で異なるパーセントイル値を割ることにより、種内変動に対するいわゆる化学物質特異</p>

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					的調整係数(CSAF)を導出することができた。90パーセンタイルで得られたCSAF値は3.2であり、キネティクスにおけるヒトの変動に対するデフォルトの不確実係数3.16が、集団の90%内の変動を十分にカバーできる可能性があることを示している。99%の母集団をカバーするには、より大きな不確実係数6.4が必要である。結論として、モンテカルロ法PBKモデリングにより、ヒトの個体間変動に関する適切な予測が可能であることが示された。メチルオイゲノールについては、このばらつきは、リスク評価で一般的に想定されるデフォルトのばらつきと一致することが確認された。
142	Modeling interchild differences in pharmacokinetics on the basis of subject-specific data on physiology and hepatic CYP2E1 levels: a case study with toluene	A.Nong, D.G.McGarver, R.N.Hines, K.Krishnan	Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 214, Issue 1, 78-87	2006	本研究の目的は、様々な年齢層の小児におけるトルエンの内部用量の個体間変動の大きさを、被験者固有の肝CYP2E1量と生理状態に基づいて評価することであった。その方法として、既に検証済みの生理学的薬物動態(PBPK)モデルを用い、肝代謝の固有クリアランス(CL(int))をCYP2E1量に換算して表現した。成体トルエンのPBPKモデルは、酵素量で正規化したCL(int)を用いているため、肝CYP2E1タンパク質の知識に基づいて小児特異的CL(int)を容易に算出できた。肝容量以外の小児特異的な生理学的パラメータは年齢と体重を考慮して計算されたが、トルエンの物理化学的パラメータは利用可能なデータに基づいて年齢不変のままであった。また、実際の個体固有の肝容積(剖検データ)もモデルに含めた。このばく露シナリオでは、CYP2E1濃度が低い(<3.69 pmol/mg protein)新生児の静脈血濃度対時間曲線下面積(AUC)は0.30から1.01 µg/ml・hの範囲であった。シミュレーションの結果、CYP2E1濃度が高い新生児(4.33~55.93 pmol/mg protein)および年長児では、AUCが0.16~0.43 µg/ml・hと低くなることが示唆された。後者の値は、成人のシミュレーション値に近かった。ヒトのボランティアで評価された過去のシナリオで、17 ppmのトルエンに7時間ばく露した場合にも同様の結果が得られている。AUCの95パーセンタイル値と50パーセンタイル値の比として算出される小児と成人の各サブグループの個体間変動係数は2倍以内であったが、低代謝新生児群の95パーセンタイル値は成人のAUC平均値より3.9倍大きかった。本研究は、吸入揮発性有機化合物のリスク評価において、内部用量の年齢、小児間および集団間の変動を評価するためのPBPKモデルに、肝CYP2E1量と生理に関する被験者固有のデータを組み込むことが可能であることを示すものである。
143	Acute inhalative exposure assessment: derivation of guideline levels with special regard to sensitive subpopulations and time scaling	Hans Mielke, Anna Gundert, Klaus Abraham, Ursula Gundert-Remy	Toxicology, Volume 214, Issue 3, 256-267	2005	化学兵器剤へのばく露を含む揮発性有機化合物(VOC)への急性空気中ばく露に対するリスク評価では、高濃度での局所および全身的な影響を考慮する必要がある。米国の急性ばく露ガイドラインレベル(AEGL)委員会が開発した作業手順書は、このプロジェクトへの国際協力もあり、特に注目されている。この作業手順では、ばく露時間(10分、30分、1、4、8時間)ごとに3段階のレベル(AEGL-1:不快感、AEGL-2:不可逆的またはその他の重篤で長期にわたる有害影響、AEGL-3:生命にかかわる影響または死亡)が定義されている。本稿では、AEGL値を導出するための方法論について報告する。既存のAEGL方法論でカバーされている領域を拡張し、感受性の高いサブ集団についてより詳細に扱った。感受性の高い人は、ある外部濃度にばく露された場合、より強い影響を受けると予想される。試料物質ジクロロメタン(DCM)を用いたキネティックモデルを用いて、子供の高い内部ばく露を定量化し、健康な若年成人と比較した。その差は、年齢、用量、ばく露時間に依存することが示された。さらに、動物実験でのばく露時間と異なるばく露時間に対するAEGL値の導出方法(「タイムスケールリング」)をいくつか提示した。従来の方法と比較すると、代替法は毒物力学的作用のメカニスティックモデルに基づくものである。これらのモデルを用いることで、生物学的に妥当なAEGL値が得られる。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
144	Physiological modeling of age specific changes in the pharmacokinetics of organic chemicals in children	Karine Price, Sami Haddad & Kannan Krishnan	Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, Current Issues, Volume 66, Issue 5, 417-433	2011	化学物質の薬物動態の年齢による変化は、主に生理的・生化学的要因の違いによるものである。このような生理的・生化学的要因の加齢変化に関する情報を統合し、それらが化学物質の薬物動態に及ぼす複合的な影響を評価するために、生理学的薬物動態 (PBPK) モデルが有用である可能性がある。そこで本研究では、(1) 様々な年齢層の小児における肺胞換気量、心拍出量、組織容積、組織血流速度、組織組成などの生理学的パラメータの年齢差を収集し、(2) これらのデータを特定の年齢層 (6、10、14 歳) の小児における高代謝揮発性有機化合物 (フラン) の吸入薬物動態をシミュレーションする PBPK モデル内に組み入れることを目的としている。年齢別の生理学的パラメータに関するデータは、関連文献のレビューに従って収集され、フランの肝代謝速度は、成人と小児の肝血流速度と同じに設定された。血液: 空気および組織: 血液の分配係数は、分子構造情報と小児および成人の血液および組織組成 (脂質および水分含量) のデータを用いて算出した。PBPK モデルを用いて、成人および小児 (6 歳、10 歳、14 歳) を対象に、1w g/L のフランを 30 時間連続吸入ばく露した場合の薬物動態をシミュレーションした結果、成人および小児において、1w g/L のフランを吸入ばく露した場合の薬物動態は、1 w g/L のフランを吸入ばく露した場合の薬物動態と同程度であることがわかった。その結果、同じばく露条件下で、フランの血中濃度は、成人より小児の方が 1.5 倍程度高く、フラン代謝物の肝濃度の成人-小児差は最大で約 1.25 倍であることが示唆された。本研究で開発した PBPK モデルの枠組みは、リスク評価における化学物質の内部用量の成人-小児間差の予測に有用であると考えられる。
145	Elevated internal exposure of children in simulated acute inhalation of volatile organic compounds: Effects of concentration and duration	Klaus Abraham, Hans Mielke, Wilhelm Huisinga, Ursula Gundert-Remy	Archives of Toxicology, 79, 63-73	2004	近年、健康への影響を考慮したばく露限度を設定する際、影響を受けやすい集団、特に小児に注目が集まっている。我々は、典型的なカテゴリ-3 の揮発性有機化合物 (VOC) であるスチレン (反応性が低く、水溶性が低い) ため肺胞への吸収率が高いガス) の吸入時の子供と成人のキネティクスの違いについて検討した。急性ばく露ガイドラインレベル (AEGL) プログラムのシナリオに従い、生理学に基づくキネティックモデルを用いて、幅広い空気中濃度範囲 (1-1000 ppm) と最大 8 時間のばく露時間における内部ばく露をシミュレートした。年齢別の解剖学的および生理学的パラメータと化合物固有のデータは、文献から得たものである。算出された動脈血中濃度は、成人よりも小児で高く、新生児で最も高い。低濃度に 8 時間ばく露した場合、新生児の動脈血中濃度の計算値は、成人よりも 2.3 倍高い。これは主に、比較的高い換気量と未熟な代謝によるものである。空気中濃度の上昇に伴い、動脈内濃度比 (新生児/成人) は、周囲空気中 130ppm で最大 3.8 まで上昇し、さらに濃度の上昇とともに減少して 1.7 となった。これは、新生児の代謝が成人と比べて低濃度で非線形になるためである。高濃度では、両年齢層とも代謝は飽和する。短時間のばく露では、濃度比 (新生児/成人) の用量依存性はあまり顕著ではない。本論文は、種内評価係数が濃度やばく露期間によって変化する可能性を示した初めての論文である。
146	Modeling the human kinetic adjustment factor for inhaled volatile organic chemicals: whole population approach versus distinct subpopulation approach	M Valcke, A Nong, K Krishnan	Journal of Toxicology, 2012, 1-14	2012	本研究の目的は、吸入揮発性有機化合物 (VOC) のリスク評価で用いられるヒトキネティック調整係数 (HKAF) の決定に、全体およびサブ集団に関連する変動が与える影響を評価することであった。ベンゼン (BZ) および 1,4-ジオキサン (1,4-D) の吸入ばく露の血中濃度 (CAss) および代謝率 (RAM) の母集団分布を生成するために、モンテカルロシミュレーションを定常状態アルゴリズムに適用した。シミュレーション集団は、カナダの人口統計に基づき、成人、高齢者、子供、新生児、妊婦の様々な割合で構成された。サブグループ固有の入力パラメータは、文献と P3M ソフトウェアから得た。「全集団」手法では、HKAF は全集団の用量指標の上位パーセンタイル値 (99 位、95 位) と全集団または成人集団の中央値との比として計算された。「異なるサブ集団」手法では、各サブ集団の上位パーセンタイル値を考慮し、結果として最も大きい HKAF を保持した。カナダの人口動態を考慮した CAss ベースの HKAF は、1.2 (BZ) と 2.8 (1,4-D) の間であった。「異なる亜集団」

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					CAss ベースの HKAF は、1.6(BZ)～8.5(1,4-D)の間で変動した。RAM ベースの HKAF は、常に 1.6 未満にとどまった。全体として、この研究は、HKAF を決定する際に考慮される個体間変動(全体集団または各サブ集団を別々に取り出したもの)に関して、基礎となる仮定が及ぼす影響を初めて評価したものである。
147	Development of a chronic inhalation reference value for hexamethylenediamine using an exposure model based on the dihydrochloride salt	Jessica L. Myers &Roberta L. Grant	Inhalation Toxicology, International Forum for Respiratory Research, Volume 27 Issue 9, 440-449	2015	テキサス州環境品質委員会は、動物実験で確認された呼吸器への影響に基づき、ヘキサメチレンジアミン(HMDA、CAS 124-09-4)の慢性吸入参考値(ReV)を策定した。HMDA は、繊維・プラスチック産業において、ナイロン、高強度樹脂、ポリアミド系接着剤の製造の中間体として使用されている。毒物として、HMDA は主に呼吸器系の刺激物として作用し、その影響は上気道で発生するが、高濃度では全身への影響も指摘されている。ReV は、人の健康を守るために導出された化学物質固有の空气中濃度である。HMDA の急性および慢性 ReV は、HMDA の塩であるヘキサメチレンジアミン二塩酸塩(HDDC、CAS 6055-52-3)を用いた国家毒性プログラム(NTP)による吸入試験に基づいて作成された。慢性評価では、ラットとマウスを 0、1.6、5、16、50、160 mg HDDC/m ³ に 13 週間ばく露した。最も感受性の高い種で確認された重大な影響は、マウスの嗅覚上皮におけるヒアルロン酸変性であった。この試験で得られたデータは、ベンチマーク濃度(BMC)モデリングに適していた。ラット及びマウスの Multiple-Path Particle Dosimetry Model(バージョン 3.0)を用いた用量測定調整を BMC の 95%下限値(10)で行い、ヒトに相当する出発点を決定した。ヒト集団内の感受性のばらつき、マウスとヒトの毒性力学的差異、亜慢性試験の使用を考慮し、不確実係数を適用した。ReV は、最初に HDDC について計算され、次に HMDA について調整された。慢性 ReV は、直径 10µm 以下の吸入性 HMDA に対して 1.8 µg/m ³ である。
148	Assessment of margin of exposure based on biomarkers in blood: An exploratory analysis,	Lesa L. Aylward, Richard A. Becker, Christopher R. Kirman, Sean M.Hays	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 61, Issue 1, 44-52	2011	化学物質のリスク評価では、安全性を確保するために十分な「ばく露マージン」(MOE)が得られているかどうかを評価するために、ヒトにおけるばく露を実験動物における無毒性量または感受性有害反応のベンチマークドーズ(「出発点」と比較することがよく行われる。従来、外部用量に基づくデフォルトの目標 MOE は、種間・種内外挿の不確実係数 10 から導出されている。化学物質のリスク評価の基礎となる主要な研究において、実験動物の血中濃度の測定およびモデル化と同様に、ヒトの血液を用いたバイオモニタリングデータが利用可能になってきており、リスク 評価の出発点における実験動物の血中濃度とヒトの親化学物質の血中濃度を比較して MOE を評価することができるようになるかも知れない。本分析では、実験動物とヒトの血中濃度を比較することにより、外部用量に基づくデフォルトの MOE である 100 が保護的であるかどうかを初期評価する。評価は、揮発性有機化合物に適用される一般的な生理学的構造の薬物動態モデルを用いて行った。また、他のクラスの化合物に関する追加的な検討も行っている。この評価に基づき、一定の条件下で今回実施したモデリングと一致する特性を有する化学物質については、デフォルトの MOE である 100 を血中濃度の比較に適用した場合、外部用量を基に適用した場合よりも保護的であることが示された。また、化学物質の特性によっては、対象親化合物の血中濃度に基づいて種間・種内比較や外挿を行うことで、トキシコキネティクス係数の種間・種内不確実係数が減少または除去される可能性がある。
149	Estimation of interindividual pharmacokinetic variability factor for inhaled volatile organic chemicals using a	Andy Nong, Kannan Krishnan	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 48, Issue 1, 93-101	2007	全身に作用する揮発性有機化合物(VOC)の参照濃度(RfC)の導出は、薬物動態(PK)と薬力学(PD)の個体間変動を考慮し、デフォルトの係数 10 を使用している。個体間変動係数の PK 要素(IVF; human kinetic adjustment factor (HKAF)とも呼ばれる)の大きさは、これまでモンテカルロ法および生理学的薬物動態(PBPK)モデルを使って推定されてきた。RfC の導出では、環境中の VOC にヒトが生涯にわたって継続的にばく露されることを考慮するため、定常状態の動脈血中濃度(Ca)や定常状態の代謝量率(RAM)などの定常内部用量(SS-ID)を計算するアルゴリズムを用いて IVF-PK を導出することが可能である。そこで、入力パ

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
	probability-bounds approach				ラメータの母集団分布の知識から SS-ID の確率分布の区間を計算する確率境界 (P-bounds) 手法が有用である可能性がある。そこで本研究では、VOC にばく露された成人集団における SS-ID のアルゴリズムとともに、P-bounds 手法を用いて IVF-PK を計算することを目的とした。PBPK モデルに基づく既存の定常状態アルゴリズムを、SS-ID が肺胞換気量 (Qp)、肝血流 (Ql)、固有クリアランス (CLint) および血液:空気分配係数 (Pb) の入力パラメータに相互依存せずに関連付けられるように書き直した。IVF-PK は、SS-ID の 50 パーセントイルおよび 95 パーセントイルに相当する P-bounds から算出した。確率分布のない境界 (最小値、最大値、平均値で特徴づけられる) または分布定義の値 (平均値、標準偏差、確率分布の形状で特徴づけられる) のいずれかの指定に従った。Qp = 対数正規分布、Ql = 対数正規分布、CLint = 対数正規分布、Pb = 正規分布、RAMAS Risk Calc® ソフトウェアバージョン 3.0 (Applied Biomathematics, Setauket, NY) で、低レベルばく露 (1 ppm) に対するベンゼン、四塩化炭素、クロロホルムとメチルクロロホルムの SS-ID の P 境界推定値が得られた。確率分布で定義された入力値を用いた場合、ベンゼン、四塩化炭素、クロロホルム、メチルクロロホルムの IVF-PK は、それぞれ 1.18、1.28、1.24、1.18 (Ca の P-bound に基づく) と 1.31、1.58、1.30、1.24 (RAM の P-bound に基づく) となった。P-bounds 計算の検証は、定常アルゴリズムのモンテカルロシミュレーションによる結果と比較することで行った。すべての入力パラメータの統計的分布がわからない、あるいは利用できないようなデータ不足の状況でも、P-bounds 手法により IVF-PK を推定することができた。本研究で初めて行われた P-bounds 法と定常アルゴリズムの併用は、全身に作用する VOCs の IVF-PK を計算するための実用的かつ科学的に健全な方法であると言える。
150	Human variability and noncancer risk assessment—an analysis of the default uncertainty factor	A.G.Renwick, N.R.Lazarus	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 27, Issue 1, 3-20	1998	非がんリスク評価では、化学物質の体内での動態 (キネティクス) や標的臓器の感受性 (ダイナミクス) において、ヒトの間で起こりうる個体差を考慮し、10 倍の不確実係数が使用されている。これらの各側面における変動に関するデータベースの解析は、10 倍の係数を動態については 10(0.5) (3.16) に、動態については 10(0.5) (3.16) に均等に分割することと矛盾しない。正規分布および対数正規分布の母集団において、3.16 の係数ではカバーできない被験者数の解析は、この細分化と、両方の側面を考慮した 10 倍の係数の使用を支持するものである。母集団のサブグループに対するキネティックデータの分析から、キネティックの標準的なデフォルト値である 3.16 は、すべての排泄経路と母集団のすべてのグループに対して適切でないことが示された。また、化学物質の生物学的動態と影響に関する知識に基づいて、適切なデフォルトの不確実係数を選択できるような仕組みを提案した。
151	Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants	A G Renwick	Food Additives & Contaminants, Volume 10 Issue 3, 275-305	1993	食品添加物の一日摂取許容量 (ADI) を導き出すために、動物実験データに 100 倍の安全係数を適用するのが一般的である。他の係数が用いられる場合もあり、環境化学物質の耐用一日摂取量 (TDI) を決定する際にはより高い値が用いられることが多くなっている。100 倍の係数は、試験動物とヒトの種差を考慮した 10 倍の係数と、個体間差を考慮した 10 倍の係数の積と考えられている。毒物動態の種差など、化合物の安全性評価に関連するデータが、安全係数に、したがって ADI または TDI に、定量的に寄与する仕組みが提案されている。これを実現するためには、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの違いを考慮し、10 倍の係数をそれぞれ 2 つに細分化する必要がある。どの化合物についても、ある特定の側面に関するデータを用いて、その側面に関する特定のデータ由来の係数を導出することができる。そして、全体の安全係数は、既知のデータ由来の係数と残りの未知の係数のデフォルト値との積として計算される。このようにして、安全係数の導出が明確に定義され、他の側面に対する追加データの潜在的な影響が特定される。また、毒性の性質や重篤度、データベースの妥当性を考慮し、(100 倍またはデータ由来の全係数を超える) 追加の安全係数を提案

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					<p>する。これらの係数は過去の評価と一致しており、100 倍、または適切なデータ由来の係数のいずれよりも大きい係数を論理的に導出することができるようになる。これらの追加的な係数は、環境汚染物質の TDI 算出のための安全係数の導出に最も有用であるが、必要に応じて食品添加物の安全性評価にも適用することができる。このような場合、100 を超える安全係数の根拠と論理は明確に定義される。</p>
152	Application of a hybrid CFD-PBPK nasal dosimetry model in an inhalation risk assessment: an example with acrylic acid	M Andersen, R Sarangapani, R Gentry, H Clewell, T Covington, C B Frederick	Toxicological Sciences, Volume 57, Issue 2,312-325	2000	<p>アクリル酸(AA)の利用可能な吸入毒性情報は、鼻腔の病変、特に嗅覚変性が参照濃度(RfC)を開発するための最も敏感なエンドポイントであることを示唆している。生理学的薬物動態(PBPK)モデリングの進歩、特に計算流体力学(CFD)モデルの導入により、実験動物、特にラットの鼻腔内の化学物質の吸入フラックスを推定することが可能になった。この研究では、既存の CFD-PBPK ハイブリッドモデルを RfC の推定に適用し、この新しいモデリング手法をリスク評価過程に取り入れた場合の影響を明らかにすることを主眼とした。リスク評価手法の決定には、AA の毒性および作用機序に関する文献に記載された情報を用いた。また、現行の米国環境保護庁(U.S. EPA)の RfC で使用された手法と CFD-PBPK ハイブリッドモデルを使用した手法の比較も行われた。CFD-PBPK ハイブリッドモデルを AA のリスク評価に適用した結果、ヒトの換気量を 13.8 l/min (20 m³/day)と仮定して、RfC は 79 ppb となった。この値は、PBPK モデリングが利用可能になる前に米国 EPA が AA について推定した RfC 0.37ppb と大きく異なる。この 2 つの RfC の違いは多くの要因から生じるが、主な違いは選択された種(マウスとラット)である。ラットを用いて評価を行うことを選択したのは、この種の用量測定データが利用可能であることに基づいている。マウスでこれらのデータが利用可能になれば、この情報を用いて評価を実施する必要がある。その他の相違点としては、標的組織濃度の推定に用いた方法、適用した不確実係数(UF)、外部ばく露濃度ではなく内部標的組織用量に継続時間と不確実性調整を適用したことなどが挙げられる。</p>
153	Metabolism, variability and risk assessment	J.L.C.M.Dorne	Toxicology, Volume 268, Issue 3, 9, 156-164	2010	<p>非遺伝毒性発がん物質である「閾値毒物」については、一日摂取許容量(ADI/TDI)は、生涯にわたって毎日または毎週摂取した場合に「健康上のリスクが認められない」ばく露レベルを示し、無毒性量(NOEL)または参照用量に 100 倍の不確実係数を適用して導出されている。この UF は、種間差やヒトの変動性を考慮し、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスを考慮して細分化されており、ヒトの側面については 10 の 1/2 乗(3.16)の値で統一されている。最終的には、このような精緻化により、化学物質固有の調整係数や生理学に基づくモデルが、このような不確実係数に取って代わることができるようになる。化学物質固有の調整係数の中間的なものとして、第 I 相、第 II 相代謝および腎排泄について導出された経路関連不確実係数がある。経路関連不確実係数は、単一経路で代謝される治療薬を用いたヒトでのトキシコキネティクス変動データのメタアナリシス結果から、集団のサブグループで導出されたものとしてここに示されている。代謝経路ごとに経路関連対数正規変動が導出された。その結果、経路関連の不確実係数は、現在のトキシコキネティクスの不確実係数(3.16)では、遺伝子多型や年齢差(新生児、小児、高齢者)に対するヒトの変動性をカバーできないことが示された。また、複数の代謝経路で処理される化合物のトキシコキネティクスの変動と不確実係数を予測するために、定量代謝データと経路関連対数正規変動を用いてラテンハイパーキューブ(モンテカルロ)モデルが開発されている。それぞれの化合物について、モデル結果は公表データと比較して正確な予測を行い、観察された差異は、データの制限、公表研究間の不整合、モデル設計とサンプリング時の仮定から生じた。最後に、EU の第 6 枠組み・プロジェクト NOMIRACLE (http://viso.jrc.it/nomiracle/)のもと、混合化学物質のリスク評価を改善する新しい方法を検討した(1)メカニズム記述子を用いたヒトおよび生態リスク評価における不確実係数の使用の調和(2)混合化学物質の UF を導き出すためのトキシコキネティクス相互作用デ</p>

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
					一タの使用)。リスク評価におけるトキシコキネティクスデータの利用について、モデルの予測可能性を最適化するための健全な統計的手法、化学物質の代謝経路を特定するための組換え技術／トキシコキネティクスアッセイ、環境衛生上重要な混合物のスクリーニングなどの今後の手法とともに議論された。
154	Data derived Extrapolation Factors for developmental Toxicity: A preliminary research case study with perfluorooctanoate (PFOA)	Michael L.Dourson, Bernard Gadagbui, Chijioko Onyema, Patricia M. McGinnis, Raymond G.York	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 108, 104446	2019	米国環境保護庁(EPA, 1991)および国際化学物質安全性計画(IPCS, 2005)のガイドラインでは、重要な影響の投与量が不明な場合、実験動物からヒトへの用量測定外挿について二つの異なる規定の見解を示唆している。EPA(1991)の発達毒性に関する規定の見解は、この用量外挿にピーク濃度(または Cmax)を使用することである。一方、IPCS(2005, 39 ページ)は、データがない場合の用法選択に関する既定の見解として、曲線下面積(または AUC)を使用するとしている。適切な用量指標の選択は、IPCS(2005)の化学物質特異的調整係数(CSAF)またはEPA(2014)のデータ由来外挿係数(DDEF)のいずれかの策定において重要である。本研究では、現在注目されている化学物質であるペルフルオロオクタタン酸(PFOA)の発生毒性に関する DDEFの導出を示す。ここでは、EPA(2016)が明らかにした発生影響のレビューから、適切な用量調整の特定が試みられている。これらの影響の一部は Cmax に関連しているように見えるが、ほとんどは平均濃度またはその AUC に関連しているように見え、特定の影響に対する発達の臨界期においてのみである。Elcombe ら(2013)による第 1 相臨床試験において、マウスでの PFOA ばく露によるキネティックデータと、新たに入手可能で慎重にモニタリングされたヒトでの最大 36 週間の PFOA ばく露後のキネティックデータとの比較が行われた。懸念される様々なばく露期の間の平均濃度を使用して、PFOA の DDEF は 1.3 または 14 であると決定された。これらの値は、生物種間の PFOA 半減期の違いに基づく他のいくつかの当局による同等の外挿値と大きく異なっている。現在の人々の PFOA へのばく露は、一般に実験動物データおよびヒト臨床試験のいずれよりもはるかに低いが、これらの DDEF の策定は、EPA(2014)および IPCS(2005)の両方の現行ガイドラインと一致する。
155	Derivation of a Human In Vivo Benchmark Dose for Perfluorooctanoic Acid From ToxCast In Vitro Concentration-Response Data Using a Computational Workflow for Probabilistic Quantitative In Vitro to In Vivo Extrapolation	George Loizou, Kevin McNally, Jean-Lou C. M. Dorne and AlexHogg	Front. Pharmacol., 11	2021	定量的な in vitro から in vivo への外挿(QIVIVE)を容易にするため、生理学的根拠に基づく動態(PBK)モデリング、グローバル感度解析(GSA)、近似ベイズ計算(ABC)、マルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)シミュレーションを統合した計算ワークフローを開発した。このワークフローは、計算効率の高い枠組みの中で、パラメータとモデルの不確実性を考慮したものである。このワークフローは、ペルフルオロオクタタン酸(PFOA)のヒト PBKモデルと、ToxCast/Tox21 データベースのヒト肝細胞株を用いたハイスループットスクリーニング(HTS) in vitro 濃度反応データを用いてテストされた。PFOA 摂取量 (ng/kg BW/day) および飲料水ばく露濃度 (µg/L) の in vivo ベンチマークドーズ(BMD)を in vivo 用量反応から算出し、欧州食品安全機関(EFSA)が算出した摂取量と比較した。摂取ベンチマークドーズ信頼下限値(BMDL5)0.82 は、EFSA が算出した血清コレステロール値の変化に対する 0.86 ng/kg BW/day とほぼ同じであったが、摂取 BMDL5 の 6.88 は、同じく EFSA が示した抗体価の変化に対する値 1.14 ng/kg BW/day と比較して 6 倍高い値であった。生物学的半減期に基づくキネティクスの個体間変動を考慮して化学物質特異的調整係数(CSAF)を 1.4 とすると、摂取 BMDL5 は血清コレステロールで 0.59、抗体価低下で 4.91 (ng/kg BW/day) となり、それぞれ EFSA が示した値の 0.69、4.31 となった。乳がんに関連するエストロゲン受容体結合活性化、血清コレステロール値の変化に関連するプレグナンX受容体結合、甲状腺疾患につながる甲状腺ホルモン受容体結合、抗体価低下(サイトカインによる炎症促進)の飲料水濃度に対する対応 BMDL5 は、不確実係数の適用なしで、それぞれ 0.883、0.139、0.086、0.295 ng/ml となった。これらの濃度は、一般的な米国人の飲料水レベルの中央値である約 5ng/ml よりも 5.7 倍、36 倍、58.5 倍、16.9 倍低くなっている。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
156	Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Risk Assessment: Case Study with Pyrethroids	Pankajini Mallickgina Song, Alina Y Efremenko, Salil N Pendse, Moire R Creek, Thomas G Osimitz, Ronald N Hines, Paul Hinderliter, Harvey J Clewell, Brian G Lake, Miyoung Yoon, Marjory Moreau	Toxicological Sciences, Volume 176, Issue 2, 460-469	2020	潜在的に感受性の高い集団の評価は、リスク評価の重要な適用の一つである。ピレスロイド系殺虫剤に対する加齢感受性の懸念に対処するため、in vitro から in vivo への外挿によりサポートされたライフステージ生理学的薬物動態 (PBPK) モデリングを実施し、8 種類のピレスロイドに対する標的組織ばく露の年齢依存的变化を予測した。この年齢依存の用量測定のためのデータ由来外挿係数 (DDEF) を算出することであった。これまでに発表したラットの in vivo データを用いて作成したモデルを基に、ピレスロイドの汎用ヒト PBPK モデルを開発した。その結果、ピレスロイドの脳内ばく露量の年齢による違いは、小児と成人のピレスロイドに対する代謝能と生理機能の違いによって大きく左右されることが明らかになった。我々の研究から得られた最も重要な結論は、同一の外部ばく露量であれば、ピレスロイドに同程度のばく露をした場合、内部 (標的組織) 濃度は成人と比べ小児では同等かそれよりも低いということである。この結果から、8 種類のピレスロイドを用いたライフステージ PBPK モデルでは、DDEF 値は基本的に 1 に近く、年齢による薬物動態の違いを考慮した DDEF は 1 となる。リスク評価上、これらのピレスロイドでは年齢による薬物動態の違いを考慮した追加調整係数は必要ないことが示された。
157	Integrating physiologically based kinetic (PBK) and Monte Carlo modelling to predict inter-individual and inter-ethnic variation in bioactivation and liver Toxicity of lasiocarpine	Jia Ning, Ivonne M. C. M. Rietjens & Marije Strikwold	Archives of Toxicology volume 93, pages2943-2960	2019	本研究の目的は、中国人と白人におけるラシオカルピンの急性肝毒性に対する感受性に及ぼすヒトの個体間および民族間のキネティック変動の影響を予測し、in vitro キネティック定数 V_{max} および K_m の変動、生理学的根拠に基づく動態 (PBK) モデリングおよびモンテカルロシミュレーションを統合して化学物質特異的調整係数 (CSAF) を導出することであった。CSAF は、生物活性化を反映したピロールグルタチオン付加物 (7-GS-DHP) 生成の母集団分布の 90% および 99% をカバーするように導出された。その結果、中国人集団では、白人集団と比較して、幾何平均、90 パーセンタイル、99 パーセンタイルでの 7-GS-DHP 生成予測値はそれぞれ 2.1、3.3、4.3 倍低いことが明らかになった。99 パーセンタイル値を用いて得られた CSAF は、中国人集団、白人集団、および 2 つの集団を合わせた集団でそれぞれ 8.3、17.0、19.5 であり、90 パーセンタイルでは CSAF は概して 3.0 倍低くなった。これらの結果は、7-GS-DHP の生成を考慮すると、白人ヒト集団はラシオカルピンの急性肝毒性に対してより感受性が高い可能性を示しており、さらに、個体間のヒトキネティクスの差異に対するデフォルトの安全係数である 3.16 では十分に保護できない可能性を示唆している。以上の結果から、ヒトの in vitro データを用いた PBK モデリングとモンテカルロシミュレーションの統合は、キネティクスの個体間差異を定量化する強力な戦略であり、ピロリジンアルカロイドのヒトリスク評価を改良するために使用できることが示された。
158	Pharmacokinetic data reduce uncertainty in the acceptable daily intake for benzoic acid and its salts	K.Zu, D.M.Pizzurro, T.A.Lewandowski, J.E.Goodman	Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 89, 83-94	2017	現在、食品添加物としての安息香酸およびその塩の一日摂取許容量 (ADI) は 0~5 mg/kg 体重となっている。これは、種間差のデフォルト値 10 を含む総不確実係数 (UF) 100 を考慮したものである。げっ歯類とヒトの薬物動態データに基づき、種間 UF のファーマコキネティクス要素に関する化学物質特異的調整係数 (CSAF) を 2 と導出した。また、追加解析により、この CSAF は保守的であり、ラットとヒトの種間差はより単一に近いと考えられることが示された。ヒト臨床試験では、安息香酸およびその塩の薬物動態は小児と成人では同様であり、ヒトではネズミの無毒性量 (NOAEL) と同等の用量で有害事象が認められないことが示されている。このことから、どの程度かは計算していないが、UF のファーマコダイナミクス要素と同様に種内変動に関するファーマコキネティクス UF も減少する可能性が示唆された。結論として、総 UF は 50 (ファーマコキネティクスの種間差 2、ファーマコダイナミクスの種間差 2.5、種内変動 10) に低減でき、ADI は 0~10 mg/kg 体重に増加することになる。

No	文献名	著者名	雑誌情報	発行年	アブストラクト和訳
159	Derivation of a drinking water equivalent level (DWEL) related to the maximum contaminant level goal for perfluorooctanoic acid (PFOA), a persistent water soluble compound	Robert G.Tardiff, M. Leigh Carson, Lisa M. Sweeney, Christopher R.Kirman, YuMei Tan, Melvin Andersen, Christopher Bevan, Michael L.Gargas	Food and Chemical Toxicology, Volume 47, Issue 10, 2557-2589	2009	ヒトや環境に難分解な水溶性化合物は、水道水中の安全濃度を推定する上で課題となる。パーフルオロオクタン酸(PFOA)の飲料水相当レベル(DWEL)を推定するために、ヒトおよび動物試験からの広範な関連情報を用いた実行可能な手法を適用した。PFOAは、製造施設に近接した水道水において3.5 µg/L(平均値)で確認されているが、ほとんどの供給源において7.5 ng/L(通常の検出限界)以下であった。PFOAは、ヒトでの平均半減期が3.5年である。動物実験から、PFOAはヒトに対して肝毒性および発生毒性がある可能性があると考えられている。また、2件の慢性試験から、PFOAはヒトに対する発がん性の可能性があり、その作用機序は遺伝毒性ではなく、受容体の活性化に関連する可能性が高いと判断された。また、非がんおよびがんの用量反応については、ベンチマークドーズ不確実係数手法を選択した。PFOAの内部用量に基づく発がん予防のDWELは7.7 µgPFOA/L水道水であり、非がん予防のDWELは0.88~2.4 µg/Lであった。これらのDWELは、保守的ではあるが、米国飲料水安全法に基づく最大濃度レベルの目標値を設定するための信頼できる根拠と考えることができる。

表 5-3-2 CSAF の導出等に関連する記述があった論文等

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
1			個体差: <1-22(TK、CYP2D6 関連[95th])	CYP2D6 に関連する不確実係数の解析。CYP2D6 に関連する不確実係数について、健康成人集団の 95%、97.5%、99%をカバーするために必要な各運動学的パラメータを算出し、加重平均解析を用いて統合した。サブグループにおける不確実係数については、健康成人と比較した平均値の比率とばらつきを用いて算出した。
2	ワルファリン、パラチオン		個体差: 1.3-45(TK、経路依存的係数(健康人))	異物代謝経路に関する不確実係数の化学物質のリスク評価における応用に関する総説。デフォルト値を使わない個体差多様性に関する知識ベースのフレームワークを提案。CSAF の導出は Gentry ら(2002)の論文を引用しており、CYP2C9 遺伝子多型や in vitro 代謝データ(Vm、Km)に基づき、PBPK モデルとモンテカルロシミュレーションによりワルファリン及びパラチオンの CSAF を導出した。
3	ホウ素	60	個体差: 1.8(TK) × 3.1(TD)	用量反応特性評価について精緻化する際にはトキシコキネティクスなどの化学物質固有の情報を取り入れるべきとした総説。ホウ素の CSAF の導出に関して Dourson ら(1998)の論文を引用しており、妊娠中の女性における糸球体ろ過率のばらつきに基づき個体差の CSAF をデフォルトの 10 から 6 に置き換えられた。
6	カフェイン		個体差: 4.72-26.92(TK、新生児)	新生児における CYP1A2 の場合、データセット間の不一致はサブグループの経路関連因子を決定する際の主な不確実性の要因となっており、平均的な大人と 95%の新生児間の差異のため、デフォルトの 3.16 に追加して、1.43、4.0、8.5 のいずれかの不確実係数が必要である。
7	アキシロビルやアンピシリンなど 22 種の化合物		種差: (TK) 1.6(イヌ)、3.3(ウサギ)、5.2(ラット)、13(マウス)	腎臓から排泄される化合物の内部用量(トキシコキネティクス)の種差がどの程度あるかを明らかにした。ヒトと動物間の平均的な差は種によって異なる。
8	マクロライド、セファロスポリン、アミノグリコシド、グリコペプチド	66	個体差: 2.2(TK)	4 つの系の抗生物質(マクロライド、セファロスポリン、アミノグリコシド、グリコペプチド)に関して、臨床試験により得られている平均ピーク血中濃度を指標として、50 パーセントイルに対する 95 パーセントイルの比率から、単峰形分布のトキシコキネティクスを 1.3~4.7(平均値 2.2)と導出した。
13	ジクロロメタン		種差 TK: >3.16	ベイズ推定に基づく PBPK モデルを開発し、ジクロロメタンのリスクを判定した。スウェーデン人集団でのトキシコキネティクスのデフォルト 3.16 にカバーされていない比率を算出した。ジクロロメタン のように多型による影響が顕著で、単峰対数正規分布から予想されるよりも平坦な分布を持つ物質については、3.16 より高い種内不確かさ因子を考慮すべきであるという Renwick らの注意点を支持するものである。
14			例 1)種差 TK: 3.1、個体差 TK: 1.8 例 2)種差 TD: 0.1、個体差 TD: 5	CSAF の活用に向けて公表された PTK モデルに関するガイダンスの紹介であり、CSAF の導出例を解説している。CSAF の適用により不確実係数は、デフォルト値(100)よりも大きくも小さくもなりうる。デフォルト値に比べ小さい場合、より高い NOEL/NOAEC とデフォルトの不確実係数を持つ別の毒性影響についても考慮する必要がある。
15	クロロホルム		種差: 0.4(TK)	CSAF に関する概要の説明(8 章)と、MOA を考慮した CSAF 導出についての説明(9 章)があり、6 章では体表面積に基づくアロマトキックスケーリングの妥当性について検討している。
16	ホウ素	6	個体差: 1.8(TK) × 3.2(TD)	飲料水の規制値を設定する際の CSAF の導入について。CSAF は、WHO がホウ素の飲料水ガイドラインを設定する際に使用され、CEPA でもデータが入手可能な場合に使用されている。カナダ保健省病害虫管理規制局(PMRA)もこの方法を認めているが、審査対象のほとんどの農薬についてデータの入手が困難であることを指摘している。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
18	3'-アジド-3'-デオキシチミジン、カルプロフェンなどグルクロン酸抱合と関連する化合物 9 種		種差 TK: 9.7(イヌ)、9.1(ラット)、8.7(ウサギ)、4.5(マウス) [グルクロン酸抱合に関するクリアランス比]	化学物質固有のヒト代謝データがある場合には、デフォルト値をその経路に関連する種差トキシコキネティクス係数に置き換えることができる。
19	カフェイン、テオブロミン、テオフィリン、パラキサンチン		種差 TK: 10.6(マウス)、5.4(ラット)、2.6(ウサギ)、1.6(イヌ) [おおよその値: 代謝経路に基づいており、他のキネティクスはほぼ同値]	ヒトの GYP1A2 によって排泄される化合物(カフェイン、テオブロミン、テオフィリン、パラキサンチン)について、実験動物種ごとに種間トキシコキネティクスのデフォルト値(4.0)の妥当性を評価した。
20	リドカリン、ジドブジン、アスピリン		種差(ラット): 33.5(リドカリン)、0.4(ジドブジン)、13.4(アスピリン) [クリアランス比]イヌ、ウサギ、マウスも同様に解析	化合物の種類、代謝、排泄、ばく露などの要因や種間(イヌ、ウサギ、ラット、マウス)に関連するヒトへの外挿におけるトキシコキネティクス違いにおいて、それぞれが原因としてばらつきが生じる。デフォルト値 4 を超えるケースの様々な情報が得られた。
22	EGEE	30	種差: 3	確率論的用量反応性評価のフレームワークに関する総説。BMD を用量調整係数(DAF)や CSAF による動物/ヒト不確実性(AHU)により調整し、HDMI の不確実性分布を得るステップが含まれる。
25	2,4-トリメチルペンテン(TMP)、アニリン		種差: TMP 4、アニリン 4(カロリー一需要スケールリング) 個体差: アニリン 16.6	職業ばく露による影響評価の不確実性を考慮する確率モデルを構築した。ベーシックモデルのほか、アニリンについては N-アセチルトランスフェラーゼの遺伝子多型による感受性の違いを考慮した専用モデルによって得られた目標分布の中央値について参照用量と比較した。
28	ホウ酸	22-44	種差: 3.1(TK) × 1.25-2.5(TD) 個体差: 1.8-2.0(TK) × 1.25-2.5(TD)	ホウ酸に関するデータ由来不確実係数を用いたリスク評価。妊婦でのクリアランスに関する分布中央値の二標準偏差から個体差 TK を算出など。IEHR、ECETOC、IPCS、WHO の過去の報告についても記載している。(それぞれ CSAF は 32, 30, 25, 60)
31	ホウ酸		種差(ラット): 0.43(表面積換算)、3.04(体重換算)	ホウ酸に関する腎クリアランスの解析について。種差の比がラットと妊婦のクリアランス比より算出された。
32	ホウ酸		種差(ラット): 0.37(表面積換算)、2.6(体重換算)	ホウ酸に関する腎クリアランスと半減期を解析している。
33	六価クロム	10	種差(マウス): 1(TK)	六価クロムの参照用量の算出について。マウスにおけるびまん性過形成に関する HEDs からばく露量(LADD)を算出し、RfD が 0.006mg/kg/day と導出された。HED にはトキシコキネティクスが考慮されており係数は 1 となる。
35	アセトン	63 ~ 114	2.1、2.9、3.8(モンテカルロシミュレーション値)(一般集団の各上位 90%、95%、97.5%の用量差をカバー) (職業的に被曝した集団に対応)	確率論的手法を用いた一般および職業的ばく露集団における CSAF の導出について。健康人男性のバイズ解析から得られた確率分布のモデルパラメータに基づいた PBPK モデルと、女性や子供の生理学的・解剖学的解析パラメータの文献値を組み合わせたモンテカルト手ミレーションにより CSAF を導出した。一般集団の 90%、95%、97.5% を種差トキシコキネティクスでカバーするには、それぞれ 2.1、2.9、3.8 で十分と考えられた。しかし、小児をカバーするためにはより高い係数が必要である。なお、高いばく露を受ける職業ばく露に関してはそれぞれ 1.6、1.8、1.9 であった。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
			する CSAF はそれぞれ 1.6、1.8、1.9)	
36	イソプロパノール	30	種差(ラット):1(TK)	PBPK モデルを用いてイソプロパノールの参照用量を設定した。Nelson ら(1988)らの報告に関する RfDs/RfCs は、HEC に基づき導出されている。HEC の算出時には PBPK モデルにより既にトキシコキネティクスが考慮されており、種差トキシコキネティクスは 1 と設定された。
37	アセトン	10	種差:1(TK) × 1(TD)	アセトンの参照用量を推定した。アセトンばく露により観察された病変は、軽度の貧血程度のみでヒトの腎臓への影響は懐疑的であり、臨床的に悪影響を及ぼさないと考えられてため、種差トキシコダイナミクスが考慮しないとした。また、リスク評価過程での PBPK モデルの適用により、トキシコキネティクスは既に考慮されている。
38	ホウ素	78	種差(ラット): 3.3(TK) × 3.6(TD) 個体差:3.23(TK) × 2.0(TD)	ホウ素の毒性の再評価に関して設定した不確実係数に関する報告。妊娠ラットと妊婦のクリアランスデータについての EPA の手法による解析で、種差トキシコキネティクスは 3.3 と設定。妊娠高血圧腎症の GFR の 95 パーセンタイル下限値と健康な妊婦の GFR 平均値の比較により、個体差 TK を 3.23 と設定した。トキシコダイナミクスに関しては、情報が不十分のため種差 3.6(デフォルト)と個体差 2.0(デフォルト)を適用した。
39	メチルフェニデート		種差(サル):1(TK)	メチルフェニデート PBPK モデルの構築について。若いサルで観察された思春期遅延に関する AUC 値、または Cmax に基づく HED が算出された。
40	イソプロパノール、オゾン、パークロロエチレン、スチレン、塩化ビニル		個体差:(TK) 1~1.78(イソプロパノール、代謝物:0.8~11.4)、0.57~12.5(オゾン)、0.99~1.03(パークロロエチレン、代謝物:0.21~1.41)、0.99~1.95(スチレン、代謝物:0.26~2.5)、0.97~1.16(塩化ビニル、代謝物:0.26~1.95)	組織用量に影響を及ぼす年齢・性別による違いを特定し、PBPK ライフステージ予測モデルを構築した。25 歳成人の血中濃度と各ライフステージでの比率を算出した。
41	プロピレングリコールメチルエーテルとその酢酸塩	10	種差:1(TK) 個体差:3.2(TK × TD)	プロピレングリコールメチルエーテルとその酢酸塩について参照用量を導出した。また、ヒトへの外挿の手順を比較し、その問題点について報告している。種差に関する不確実係数は、EPA のガイドラインに基づきトキシコダイナミクスにおける 3.2 を設定し、個体差における不確実係数は、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの両方を考慮し、3.2 と設定した。
42	アクリロニトリル	18 または 10	【神経毒性】 種差(ラット): 1(TK) × 3.2(TD) 個体差:1.8(TK) × 3.2(TD) 【鼻への影響】 種差(ラット): 1(TK) × 3(TD) 個体差:1(TK) × 3(TD)	アクリロニトリルの参照用量の設定について。神経学的影響に関して、血中 アクリロニトリル AUC の 95 パーセンタイル値にもとづき、個体差トキシコダイナミクスに関して 1.8 (1 + 1.64 × 0.47)と設定した。PBPK モデルは種差トキシコキネティクスを考慮しているため、複合不確実係数は 18 と設定した。また慢性評価においては、亜慢性評価からの不確実係数 10 を適用する。刺激性については、RGDR により種差トキシコキネティクスは考慮されており、毒性(鼻)は個体差が関与する全身性の応答ではないため、不確実係数を 10 と設定した。
43	1,3-ブタジエン	10	種差(マウス/ラット):1(TK) × 3(TD)	1,3-ブタジエンの卵巣萎縮に関するケーススタディについて。種差に関するトキシコキネティクスを説明するために内用量(DEB)を使用して、種差に関する不確実係数はトキシコダイナミクスの 3 と設定した。MSW モデルの用量反応

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
			個体差:1(TK) × 1(TD) データベースの不備:3	曲線では個体差のトキシコキネティクス(3)とトキシコダイナミクス(8.5)が既に考慮されているため追加の係数は不要となり、複合不確実係数は3と設定された。
44	クロロホルム	10	種差(マウス):1(TK) × 1(TD) 個体差:1.3(TK) × 7.7(TD)	クロロホルムの PBPK モデルの構築について。肝毒性や腎毒性について PBPK/PD モデルの適用により、種差の不確実係数の設定は不要とした。個体差についてはデフォルト値の 10 を採用したが、Lipscomb らがトキシコキネティクスに関する不確実係数 1.3 で十分としていることから、TD のデフォルト値 3 より大きい 7.7 の適用により保守的となっている。
45	トリクロロエタン		種差(ラット): 1(TK)	1,1,1-トリクロロエタン(1,1,1-TCE)の毒性参照値を導出するための PBPK モデリングの再構築について。精神運動機能への毒性に関する種間外挿において、HED の算出によりトキシコキネティクスの不確実係数はデフォルト値から置き換えた。
47	2-ブトキシエタノール		種差(ラット): 0.5(TK)	リスク評価における PBPK モデルの特性化と適用に関するガイダンス(IPCS, 2010)の紹介。また、2-ブトキシエタノールについてのケーススタディを紹介。ヒトとラットの AUC 比(2.73/5.54)により種差トキシコキネティクスに関する不確実係数を 0.5 と設定した。
48	塩化メチル、スチレン、トルエン		個体差:(TK) 1.6(塩化メチル)、1.6(スチレン)、 1.5(トルエン)	PBPK モデルによるトルエン、スチレン、塩化メチルの CSAF の導出について。それぞれの毒性における個体差に関するトキシコキネティクスの不確実係数は、一般成人の用量曲線の中央値(50 パーセントイル)に対する特定集団の 90, 95, 97.5 パーセントイルの比として導出した。塩化メチレンに関しては、一般集団内の GSTT1 の遺伝多型(欠損 11.1%、低活性 46.2%、高活性 42.8%)も考慮された。
49	四塩化炭素、クロロホルム、ジクロロメタン、スチレン、テトラクロロエチレン、トルエン、トリクロロエチレン、キシレン		個体差:(TK) 0.75-2.85(四塩化炭素)、0.35- 1.23(クロロホルム)、0.29-1.04(ジ クロロメタン)、0.17-0.7(スチレ ン)、0.71-2.39(テトラクロロエチ レン)、0.33-1.24(トルエン)、0.32- 1.28(トリクロロエチレン)、 0.230.88(キシレン)	PBPK モデルによる揮発性有機化合物(VOC)の個体差に関する不確実係数の導出について。PBPK モデルにより体重差(大人 90kg、大人 50kg、小人 10kg)に基づき血液/組織濃度を推定し、個体差に関する不確実係数を導出した。 個体差 $TK = (P_{Th} * (1 - E_h) / [(1/PB_h) + R_h * Q_{LC} * E_h]) / (PT_1 * (1 - E_1) / [(1/PB_1) + R_1 * Q_{LC1} * E_1])$ PT:組織・血液分配係数、PB:血液・気中分配係数、E:肝除去率、QLC:肝臓に到達した心拍出量の割合
50	イソプロパノール、オゾン、スチレン、テトラクロロエチレン、塩化ビニル		個体差:(TK) 0.94-1.78(イソプロパノール、代 謝物:0.8-11.44)、0.92-12.5(オゾ ン)、0.94-1.98(スチレン、代謝物: 0.26-2.5)、0.99-1.03(テトラクロ ロエチレン、代謝物:0.21-1.41)、 0.97-1.16(塩化ビニル、代謝物: 0.26-1.95)	性差およびライフステージの違いに基づいて、吸入による内部用量を比較する PBPK モデルを構築した。1ppm にばく露された 25 歳成人の各物質(あるいは活性代謝物)の血中濃度を指標として、年齢および性別別の血中濃度比に基づき用量の違い(トキシコキネティクス)を算出した。イソプロパノール、オゾン、スチレン、テトラクロロエチレン、塩化ビニルについて、それぞれ肝・循環器 PBPK モデル、呼吸器 PBPK モデル、肝・肺・循環器 PBPK モデル、肝・循環・呼吸器 PBPK モデル、肝・肺・循環器 PBPK モデルを利用した。
51	アクリルアミド		種差(ラット):1(TK)	ラットのアクリルアミド PBPK モデルより、ヒトモデルを構築した。ヒトとマウスにおけるアクリルアミドとその代謝物であるグリシダミドの ACU 値の比較に基づき、HED はそれぞれ 0.023、0.13 mg/kg と算出された。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
52	フェノキシエタノール、フェノキシ酢酸	25	種差(マウス/ラット):1(TK)	フェノキシエタノールとその代謝物である 2-フェノキシ酢酸の PBPK モデルを構築した。ADME を組み込んだ PBPK モデルにより、2-フェノキシエタノールとその主要代謝物の腎・肝毒性に基づく最適な用量指標として AUC 値を推定した。PBPK モデルの適用によりトキシコキネティクスは考慮されている。
53	N-メチルピロリドン		種差(ラット):1(TK)	N-メチルピロリドンに関するラットとヒトの PBPK モデルを構築した。ラット AUC 値に関する BMC から、ヒト PBPK モデルにより HEC を導出した。
54	スチレン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ベンゼン、1,4-ジオキサン		種差(ラット):1(TK)	個体間変動の不確実係数(HKAF)の導出に関する総説。
55	アセトン、ベンゼン、1,4-ジオキサン、スチレン、1,1,1-トリクロロエタン、トリクロロエチレン		個人差:1.1-2.7(ベンゼン、代謝物:0.6-1.8)、1.2~6.8(1,4-ジオキサン、代謝物:0.4-2.2)、1.2-5.2(スチレン、代謝物:1.1-2.0)、1-1.3(1,1,1-トリクロロエタン、代謝物:0.7-2.1)	PBPK モデルにより、ベンゼン、スチレン、1,1,1-トリクロロエタン、1,4-ジオキサンの参照用量を設定した。モンテカルロシミュレーションによる得られた分布の特定の集団(成人、新生児、幼児、妊婦)の 95 パーセンタイル値と一般成人の中央値の比により HKAF を算出した。
56	プロピレングリコールメチルエーテル	20~21	種差(ラット): 1(TK) × 3.16(TD) 個体差: 2 または 2.1(TK) × 3.16(TD)	PBPK モデルによるプロピレングリコールメチルエーテル(PGME)の参照用量の設定について。健康な就労者の一般的な分布に基づき、95%に保守的な PGME の骨形成不全に関する個体差トキシコキネティクス係数として 2(1.21 × 1.645)を設定。胎児体重に関しても健康なヒトの分布に基づき 2.1(1.28 × 1.645)と設定した。種差トキシコキネティクスは HEC 算出時に PBPK モデルにより考慮されているため不要とした。
57	メチル水銀、カドミウム、PFOS、アクリルアミド、PFOA、塩化ビニル、1,3-ブタジエン、トルエン、シハロトリン、アセトン、キシレン、スチレン、トリクロロエチレン、食品添加物、テトラクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタン、デオキシニパレノール、ク	多数	多数	CSAF に関する総説。CSAF の国際的な適用状況について取りまとめており、CSAF の導出例も多数掲載されている。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
	ロロホルム、ビスフェノール A、シフルトリンなど			
59	ベンゼン、アルクロール、ダイオキシン	30	種差:(TK) 3(ベンゼン)、3(アルクロール 1254)、3(ダイオキシン)	ATSDR の指標値(最小リスクレベル:MRL)の導出について。CSAF の概念に関しては WHO(2006)の情報が参照されており、ATSDR は、適切と判断される場合には、ばく露期間を超えて外挿するために不確実係数を追加し、データベースに関する懸念事項を調整するために修正係数を用いている。
60	アクリルアミド	30	種差:1(TK)	透明性のある毒性値を提示するための手法に関するワークショップの報告について。ラットとヒトのアクリルアミド付加率の比(0.035-16.4)により HED が導出された。ヒトのトキシコダイナミクスの感受性はラットの 3 倍と想定される。
61	トリクロロエチレン、PFOA、PFOS	30	種差:1(TK)	PFOS の種特異的 PBPK モデルの構築について。EPA はデータ由来ヒトクリアランスに基づき HED を設定しており、種差に関する不確実係数はトキシコダイナミクスの 3 のみと設定した。
62	PFOA、PFOS	30	種差:(TK) 3(PFOA)、3(PFOS) * テキサス以外	米国内での PFAS ガイドラインレベルの違いについての検証。北カリフォルニアでは、PFOA のガイドラインレベルの設定時に、不確実係数 30(種差 3、個体差 10)を選択した。
63	64 化合物		個体差:2.2-3.0(TK; 急性)、2.3-3.4(TK; 慢性)	CYP3A4 代謝の民族差に関する調査について。特に CYP3A4 に関連するパスウェイ関連係数(CSAF とデフォルト値の中間的オプション)の導出を目的としている。
64	ロスバスタチン		個体差:1.4-3.3(p-gp TK)、2.0-2.1(BCRP TK)、1.4-2.7(OAT1/3 TK)	トランスポーターの遺伝子多型と関連する個体差不確実性について。トキシコキネティクスに関する不確実係数はパーセンタイル値の比(集団内:95パーセンタイル/50パーセンタイル、別集団:亜集団95パーセンタイル/主集団50パーセンタイル)により算出した。
65	14 化合物		個体差:(TK:UGTA1) 1.9(エチニルエストラジオール)、2.0(エゼチニブ)、2.5(ラルテグラビル)、2.8(SN38)	UDP-glucuronosyltransferase (UGT) に関連する個体差のトキシコキネティクスに関する不確実係数を導出した。14 種類の薬剤について検討し、9 種類の薬剤ではデフォルト値を下回った。個体差 PK は 95(あるいは 97.5)パーセンタイル値と中央値の比として算出した。
66	多数	多数	多数	CSAF が推奨されるリスク評価において、最悪の状況を合理的に表した係数は、よりよい(化学物質やパスウェイに関する)データを集める動機付けとなる。現在のデフォルトの不確実係数の置き換えを考慮すべきと考えられる。個体差に関する不確実係数は一般集団の中央値と保護すべき感受性の高い亜集団の 95 パーセンタイル値の比として表すことができる。
67	アルジカルブ		種差(ラット):9.5(TK、代謝物:17)	アルジカルブのヒト PBPK モデルを構築し、種間のトキシコキネティクスに関する不確実係数を導出した。種差トキシコキネティクスに関する不確実係数は、ヒトとマウスにおける静脈血や脳内 AUC 値の比により算出した。
68	メタノール、1,4-ジオキサン		種差:3(1,4-ジオキサン)、1(TK; メタノール)	米国 EPA が 2014 年に発表した「Review of EPA's Integrated Risk Information System(IRIS) Process」についての総説。CSAF や DDEF の導出のためにベイズ手法を利用することが推奨されている。
70	グルタミン酸塩	25	種差(ラット):1(TK)x2.5(TD)	グルタミン酸等の ADI の設定に関する紹介。グルタミン酸のトキシコキネティック及び代謝データは、CSAF の導出に使用できると考えられた。グルタミン酸のトキシコキネティクスはラットとヒトで同等と示唆され、トキシコキネティクスに関する不確実係数は 1 と設定された。
73	ナノ銀		種差:13(マウス TK)、6.2(ラット TK)、4.6(ブタ TK)	ナノ銀粒子(AgNP)の動物での毒性の用量関係と、それに関連するヒト等価用量について。ヒト等価用量は POD をヒトと動物の Km 比で除したものと定義されている。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
74	デカブロモジフェ ニルエーテル	30	種差:1(TK, DAF:3.7)	デカブロモジフェニルエーテル(BDE-209)の参照用量を設定した。HED は BMDL を体重換算の DAF(Dosimetric Adjustment Factor:用量調整係数)で除して算出した。
75	アクリルアミド	30	種差:1(TK, CFhumanAA-AUC: 140 uM × h/(mg AA/kg AA/day))	アクリルアミドとその代謝物の HED を導出し、参照用量を設定した。HED は AA-AUC(BMDL) (雄ラット)を CFAA-AUC(ヒト)で除して算出した。
76	ヨウ素		個体差:4(TK) × 1(TD)	CSAF 又は DDEF を用いて動物試験から外挿する場合、複合不確実係数の大きさと毒性影響の程度を考慮し、予測リスクを検討することが適切である。
78	シクロヘキサン ジカルボン酸 1, 2-ジイソニルエ ステル	10	種差(ラット):1(TK/TD)	シクロヘキサジカルボン酸-1, 2-ジイソニルエステルの参照用量を設定した。HED は体重換算のスケールンクファクターに基づき POD としているため、トキシコキネティクスは考慮されており、また、げっ歯類はヒトと比較して甲状腺への影響がより鋭敏であると考えられたことから、種間差の外挿係数は、適用せず 1 とした。
79	パラオキソン、ジ アゾキノン、酢酸 フェニル		個体差:(TK) 2.8-3.6(パラオキソン)、1.8-2.8(ジ アゾキノン)、1.7(酢酸フェニル)	パラオキシナーゼ 1(PON1)に関連する情報を収集してメタ解析を実施した結果、活性や関連する不確実係数(UF)の変動分布が得られた。これにより、化学物質のリスク評価における感受性の高い集団を考慮した個体差に関するモデル化が可能となる。関連する不確実係数は、CSAF とデフォルト値の中間的な選択肢となる。
80	クロルピリホスオ キソン、ホスメッ ト、ダイアジノン、 ピリミカブ、リバ スチグミン		個体差:(TK) 2.2(クロルピリホスオキソン)、 1.6(ホスメット)、1.4(ダイアジノ ン)、1.8(ピリミカブ)、2(リバスチグ ミン)	AChE 阻害に関連した種差の評価において、メカニズムやトキシコダイナミクス特異的な調整因子は不当であるが、調整因子の化学的依存性を考慮し、CSAF が検討される。成人の 97.5%をカバーする不確実係数は、ベースラインの AChE 活性の中央値とばく露後の AChE 活性の 2.5 パーセントイルとの比として算出した。
81	安息香酸(塩)	50	種差:2(PK) × 2.5(PD) 個体差:10	米国 FDA のヒト試験(US FDA, 2004)とラット試験(Gregul, 1992)から得られた安息香酸の AUC を比較し、種差トキシコキネティクスの CSAF を 2 と導出した(1 がより適切であるとされた)。代謝係数とスケールンクファクターを組み合わせ導出した DDEF は 1.1 であった。
83	ヒ素	1 月 3 日	個体差:1-3	ヒ素の心血管疾患に対する参照用量を設定した。米国内のヒトの感受性に基づき、リスクを過小あるいは過大評価する要因を考慮すると、適切な不確実係数は 1 倍から 3 倍の範囲であると示唆された。
84			種差:(TK) 11.4(マウス)、5.5(ラット)、2.7(サル)、 1.8(イヌ)	ヒト 60kg、マウス 40g、ラット 350g、サル 3kg、イヌ 10kg と仮定し、係数は、((ヒト体重)の 1/3 乗/(動物重量)の 1/3 乗)により算出した。
86			個体差:(TK) 2.1-7.9(CYP2C9 関連)、2.6- 12.8(CYP2C19 関連)	本研究は、化学物質のリスク評価における不確実性を低減するために、従来のデフォルトまたはカテゴリーベースの UF を、CSAF または DDEF のいずれかに置き換えることを支持する。不確実係数は、パラメータ(AUC、CL)及びパスイ(CYP2C9、CYP2C19)ごとに、Fm、平均 EF、PK パラメータの表現型の違い及び試験内の患者のばらつきに関するベイズ推定を組み合わせ導出した。
88		1	個体差:1	幼児に対するヒ素の参照用量を設定した。ばく露された集団には感受性の高い集団が含まれているためヒ素の影響を受けやすい可能性がある。
89			個体差:(TK) 1.2-3.3(慢性)、1.1-3.9(慢性)	腎クリアランスに関する不確実係数の解析について、対数正規分布の腎排泄関連係数を算出した。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
90			個体差：19(GFJ、CYP3A4 関連)、6(SJW、CYP3A4 関連)	CYP3A4 基質のヒト PK データを用いて、個人差を考慮した CYP3A4 経路特異的不確実係数を導出した。この不確実係数は、vitro 代謝データはあるが in vivo データがない場合に、デフォルト値と CSAF の中間的な選択肢となる。
91	ステビオール配糖体	25 または 70	種差(ラット):1 または 2.8(TK) × 2.5(TD)	ステビオール配糖体の ADI を算出した。体重 40 kg あたりに換算したヒトにおける遊離ステビオールの AUC は 1,631 ng h/mL であり、ラットの 581(雄)、565(雌) ng h/mL と比較するとその比は 2.8 となる。一方、ヒトにおける Cmax は 77.21 ng/mL であり、ラットの 76.0 (雄)、87.1(雌) ng/mL と比較するとその比は 1 となる。
92	複数		種差：13(マウス TK)、6.2(ラット TK)、4.6(ブタ TK)	グルクロン酸抱合が関与する種差について検討した、科学的根拠に基づく種間外挿を実施するために CSAF が必要であり、それは定量的リスク評価を可能にする。
93	複数		個体差：1.4-8.1(TK、CYP3A4 関連[95th])	CYP3A4 関連の不確実係数を解析した。健康成人集団の 95%、97.5%、99%をカバーするために必要な係数を各運動学パラメータについて算出し、加重平均解析を用いて統合した。亜集団については、健康成人と比較した平均値の比率とばらつきを用いて不確実係数を算出した。
94	複数		個体差：1.1-8.1(TK、グルクロン酸抱合関連[95th])	グルクロン酸抱合に関連する不確実係数の解析について。健康成人集団の 95%、97.5%、99%をカバーするために必要な係数に関する各運動学パラメータについて算出し、加重平均解析を用いて統合した。亜集団については、健康成人と比較した平均値の比率とばらつきを用いて不確実係数を算出した。
95	メチル水銀	6.4	個体差：2(TD) × 3.2(TK)	魚介類を介したメチル水銀の汚染状況について。水銀の血中/毛髪比の個体差については、全体平均の最高値に対する比率は 1.5(370/250) であり、JECFA は 2 を採用した。トキシコキネティクス 3.2 を組み合わせ 6.4(3.2 × 2)を適用した。
96	ビタミン A、b カロテン、1(ピリドキシン、ニコチンアミド、セレン)		個体差：1-1.5(ビタミン A)、1(b カロテン)、1(ピリドキシン)、2(ニコチンアミド)、2(セレン)	微量栄養素の許容摂取量に関する不確実係数について。ビタミンやミネラルに使用される不確実係数を CSAF に置き換えることは原理的に可能であるがデータがない。明確な根拠はないが多くの微量栄養素の基準値の決定には、通常よりも低い不確実係数が適用されている。
97	ジクロロメタン、テトラクロロエチレン、トルエン、キシレン、スチレン、四塩化炭素、クロロホルム、トリクロロエチレン		個体差：(大人/子供クリアランス) 0.29(ジクロロメタン)、2(テトラクロロエチレン)、0.91(トルエン)、0.27(キシレン)、0.23(スチレン)、1.71(四塩化炭素)、0.47(クロロホルム)、0.4(トリクロロエチレン)	吸入ばく露における VOC 濃度には大人と子供で違いがないと示唆された。
98	クロルピリホス		個体差：2(大人/子供)	「発生源から結果まで(Source-to-Outcome)」のモデルのケーススタディ(クロルピリホス)について。体重ベースでの予測用量は大人より子供の方が約 3 倍大きい、血中濃度は 2 倍程度の差しかない。
99			種差：7.2(マウス)、4.1(ラット)、2.2(ウサギ)、2(サル)、1.5(イヌ)	種間比((動物クリアランス/動物体重)/(ヒトクリアランス/ヒト体重))をカロリー需要推定値(動物体重/ヒト体重)(-0.25 乗)と比較した。
100			種差(ラット):(TK) 2.7(アトラジン)、2.8(アジンホスメ)	in vitro 経皮吸収試験におけるヒトとラットの比は、in vivo ラットデータから in vivo ヒト経皮吸収を推定する定量的手段として、規制当局によって用いられてきた。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAFに関する特記事項
			チル)、6.6(クロルピリホス)、 4.6(DEET)、3(ジクワット)など	
101	カフェイン、テオ ブロミン、テオフ イリン、パラキサ ンチン		種差:(TK) 10.6(マウス)、5.4(ラット)、2.6(ウ サギ)、1.6(イヌ)	CYP1A2 に関連する種差トキシコキネティクスの不確実係数に関する評価について。種差はヒトと動物のクリアランス 比とした。
102	PCB	100	99 パーセンタイル値の分布は種 差デフォルト値 10 と一致。	種差不確実係数は、動物とヒトの感受性の違いを考慮し、幾何平均が 4、幾何標準偏差が 1.48 の対数正規分布から 無作為の値として抽出した。個体差不確実係数は、幾何平均が 1、幾何標準偏差が $1.98 \times \sqrt{5}/25$ の対数正規分 布から抽出した 2 万個の値により記述した。
103			種差:1(TD、6 メチルメルカプト リン)、350(TD、アクチノマイシン D) 個体差:5.01(13 化合物)	個体差不確実係数は、POD の中央値と感受性の高い集団の POD の比率とした。サンプル数が少ないため、5 パー センタイル値を高感受性手段として使用。種差不確実性は、最大寿命あるいは平均体重に対する POD を線形回帰 することにより評価した。
104	メチル水銀		個体差:2.7-4	EPA によるメチル水銀の RfD の設定について。不確実係数は、変動性解析から得られた用量分布の 50 パーセン タイル値と 1 (あるいは 5)パーセンタイル値の比に基づき算出した。
105	ダイオキシン		個体差:24(日本人)	PBPK モデルを用いた 40 年間のダイオキシン濃度のシミュレートにより、肝臓や血液中の一般濃度に基づく個体差を 算出した。一般濃度は体重、消化管吸収、半減期および摂取量を考慮した。
106	水酸化アルミニ ウム	3	種差(ラット):1(TK)×3(TD) 個体差:1	飲料水中のアルミニウムの許容量の導出について。全身に循環しないため種差トキシコキネティクスに関する不確実 係数は 1 とした。水酸化アルミニウムを摂取した 99.5%のヒトで副作用は認められず、残りに認められた副作用も一 時的な不快感であり、またリスクも特定の人に認められるようなものではないことから個体差の不確実係数を 1 とし た。
107	メチル水銀		個体差:1.5(暫定)	メチル水銀の RfD の導出について。パラメータに分布を持たせた PBPK モデリングを用いて、各パラメータの変動を 捉え定量化した摂取値分布を作成し、個体差キネティクスに関する不確実係数は 1.5(50 パーセンタイルと 5 パーセン タイルの推定摂取量比)となった。
108		25, 100	種差:1 あるいは 2	急性 RfD 算出時の安全係数について。毒性が C_{max} に依存しているときは、種差トキシコキネティクスに関する不確 実係数を 2、ヒトへのばく露がばく露期間終了時のヒトと動物の体内負荷に基づいて補正されている場合は、1 が適 切と考察した。
109			種差:6.2(ラット)、7.4(ハムスタ ー)、4.6(ブタ)、3.1(ウサギ)、 3.1(サル)、1.8(イヌ)	ばく露情報と QSAR やリードアクロス情報を統合させる決定木を紹介している。種差については、体重に対する表面 積の比に基づくアロメトリックスケーリングが用いられることもある。米国 FDA 2005(FDA, 2005)は、種間外挿におい て、アロメトリックスケーリングにより「ヒト等価用量」(HED)を得ることを推奨している。
110	アクリルアミド	30-100	種差:3-10	食事中的アクリルアミドが乳がんリスクを増加させる可能性の分析のため、不確実係数を用いて参照用量(RfD)を推 定する非直線的な外挿を行った。不確実係数は Dourson ら(2008)の報告に基づき設定した。
111	ダイオキシン		種差:1(TK、Toxic equivalent concentration: TEQ)	「ダイオキシン類の健康リスク評価:TDI の再評価」に関する協議会(1998)の報告について。ヒトの推定摂取量は LOAEL に基づいており、ヒトは動物よりも感受性が低い可能性があること、また異なる成分の消失半減期に違いが あることを考慮し、複合不確実係数 10 を推奨している。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
112	ヨウ素		個体差: 3(ヒ素)、3(バリウム)、1(安息香酸)、1(フッ素)、1(マンガン)、1(硝酸)、1(硝酸塩)、3(セレン)、3(銀)、3(亜鉛)、3(過塩素酸)	環境中の過塩素酸塩の高リスク集団に関する解析について。蓄積されたデータから、ヨウ素欠乏のベジタリアン集団が米国に存在する可能性は低いと考えられる。デフォルトの個体差不確実係数 10 を小さくするには至っていない。
114	グルタミン酸塩	16~20	種差: 1(TK) × 2.5(TD) 個体差: 2 か 2.5(TK) × 3.16(TD)	グルタミン酸塩の CSAF の導出について。AKAF は、Rober ら(2018)の報告に基づき、ラットとヒトのグルタミン酸動態が類似していることから 1 とした。HKAF は、それぞれの集団の血漿または脳のグルタミン酸レベルの分布の 95、97.5 または 99 パーセンタイルと中央値の比率として計算された。
116	ワルファリン、パラチオン		個体差:(TK) 2.1-3.4(パラチオン)、3.6-11(ワルファリン)	化学物質リスク評価における遺伝子多型について。血中パラチオンあるいは血中ワルファリンの AUC 分布の平均値に対する 95 パーセンタイル値(あるいは 99 パーセンタイル値)の比により種差トキシコキネティクスに関する係数をそれぞれ、2.1-3.4 と 3.6-11 を導出した。
119	ホウ素	66(ホウ素)、12(チモロールマレイン酸塩)	(ホウ素) 種差: 3.3(TK) × 3.16(TD) 個体差: 2(TK) × 3.16(TD) (チモロールマレイン酸塩) 個体差: 9.8(TK) × 1.2(TD)	米国 EPA(2008)は、ホウ素のリスク評価の際に、ホウ素のクリアランスと体重に関する種間 TK の変動を 3.3 と推定し、さらに糸球体ろ過速度に関する種内 TK を 2 とした。チモロールマレイン酸塩については、AUC データから TK に関する CSAF を 9.8、TD に関する CSAF を 1.2 と導出した。また、幾つかの治療薬についても個体差薬物キネティクスを考慮し CSAF を 3.8-24 と設定した。
120	アセトクロル、アゾキシストロビン、ベンスライド、カルバリル、ジフェノコナゾールなど		個体差:(TK) 5.3(アセトクロル)、7.7(アゾキシストロビン)、3.9(ベンスライド)、13.1(カルバリル)、3.3(ジフェノコナゾール)、10.8(フルジオキシニル)、4.8(ハロペリドール)、8.3(ロバスタチン)、3.1(テブピリムホス)	in vitro から in vivo への外挿モデリングを行い、ヒト等価用量を推定した。個人間のばらつきを考慮し、化学物質固有の個体差不確実係数は、感受性の高い集団の 95 %値(あるいは中央値)を、一般の健康な集団の中央値で除して導出した。
123	多数		種差(ラット): 4.2(BzATP)、1.4(アンフェタミン)、1(クロルプロマジン)、>100(PFOA)、1.4(テトロドトキシン) 個体差: 1.2-2.2(TD、カーバメート)	種差や個体差のトキシコダイナミクスを考慮するために、in vitro/in silico 手法を活用した CSAF の導出について紹介している。iPS 細胞等を用いた in vitro 試験は、個体差を特定し不確実係数の精緻化に役立ち、また QSAR のような in silico 手法もよりメカニズムに基づいたリスク評価を可能とし、それにより CSAF が算出できるようになる。より統合的なアプローチの活用は、規制目的での適合性を高めるかもしれない。
124	メタクリル酸メチル	10	種差(マウス): 1	メタクリル酸メチルの基準値の導出について。ヒトの手のひらの皮膚は、マウスの耳よりもメタクリル酸メチル透過性が低いという理由から、種差は 1 とした。個体差のトキシコキネティクスに関して変動が低いと示唆されているが、CSAF を導出する十分なデータはないためデフォルト値の 10 を設定した。
125			種差: 1.6-2.2(TK: 第 1 相(CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP3A4, ADH, 加水分解), 第 2	CSAF の置き換えについて、特にキネティクスの変動に関連する経路関連の不確実係数に重点を置いた総説。ここではデフォルトの不確実係数と CSAF の中間的な選択肢を提供する経路関連不確実係数の設定について説明している。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
			相 (グルクロン酸化、グリシン、 硫酸抱合)代謝と腎臓出)	
126	チモロールマレ イン酸	12	個体差:9.8(TK) × 1.2(TD)	CSAF の概念が提案されたことで、職業ばく露限界値の導出において厳密性と透明性が向上している。 チモロールマレイン酸塩のケースステディでは代謝不全の AUC 平均値から 2 標準偏差上に相当する値を、高代謝群 の AUC 平均値で除すことにより、キネティクスに関する CSAF が 9.8 と算出した。ダイナミクスの CSAF 1.2 と合わ せ、ばらつきに対応するための複合 CSAF は 12 となる。
127	テトラクロロエチ レン		種差(マウス):1.2(TK+TD、肝毒 性)、7.6(TK+TD、腎毒性)	Collaborative Cross(CC)マウスを用いて、テトラクロロエチレンの腎毒性に対するグルタチオン(GSH)抱合の寄与と、 それに伴うトキシコキネティック(TK)およびトキシコダイナミック(TD)の個体間変動の程度を明らかにし、TK および TD の両方の個体間変動に対する CSAF を算出した。
128	アクリルアミド	7.5	種差(Rat): 1(TK) × 2.5(TD) 個人差:1(TK) × 3(TD)	PBPK モデルを用いて、ヒトとラットにおけるアクリルアミドおよびその代謝物グリシダミドの内部用量を比較し、ヒトに よるアクリルアミドの摂取に関する安全性評価を実施した。PBPK モデルを適用しているため、種差トキシコキネティク スに関する不確実係数は 1 とした。アクリルアミド等を代謝する酵素のヒトの遺伝子多型は、Hb 付加体形成に影響を 与えないと思われるため、個体差トキシコキネティクスに関する不確実係数は不要である。
129	アクリルアミド	7.4	種差(Rat): 1.5 個体差:2-5(TK)	ラットとヒトの成人および小児ライフステージの差におけるアクリルアミドや代謝物の用量評価を行うためのモデリン グの枠組みについて。AUC に関する成人の中央値に対する 99 パーセンタイル(小児)を考慮し、アクリルアミドとグリ シダミドの小児/成人差を推定した。ヒトでのグリシダミド AUC とラットモデル推定値の比較により人はラットの 1.5 倍の内部用と示唆。
130	アクリロニトリル	20(経 口)、 22(吸 入)	種差(Rat): 1(TK) × 3.2(TD) 個体差:2(経口 TK(吸入 TK:2.2)) × 3.2(TD)	ラットの脳腫瘍に基づくアクリロニトリルの用量反応評価について。PBPK モデルの適用により種差トキシコキネティク スに関する不確実係数は 1 とした。血中アクリロニトリル AUC の 95 パーセンタイル値は平均値の 2 あるいは 2.2 倍 高いと予想された。
131	クロロホルム		種差(マウス/ラット):1(TK)	齧歯類とヒトの腎臓における CYP450 の含有量に関するデータを用いて、腎臓におけるクロロホルム代謝の推定値を 改良した。PBPK モデルによる種間外挿により、ヒト等価用量として、クロロホルムによる腎毒性の増加は 0.9ppm の 連続吸入または 30mg/kg/day の連続経口投与で起こると推定した。(不確実係数を適用する前の値)
132	クオルピリホス、 3,5,6-トリクロロ- 2-ピリジノール	1	種差(ラット):1 個体差:1(TK/TD)	PBPK/PD モデルを用いたクオルピリホスの HBGV 値の設定について。PBPK/PD モデルは、ヒトにおける経時的に変 化する赤血球アセチルコリンエステラーゼ阻害の程度を直接予測するため、種差に関する不確実係数の設定は不 要。また、HBGV 値は、最も感受性の高い集団モデルと、ヒトでの反応のばらつきを反映した濃度範囲の下限パーセ ンタイル値に基づいているため、個体差に関する不確実係数も必要ない。
133	シプロフロキサシ ン、メトトレキサ ート	7(シプ ロフロ キサシ ン)	個人差: 7(シプロフロキサシ ン)、4-7(メトトレキサート)	ヒトに対するハザードの特性評価について、化学物質固有のデータを使用し、WHO(2014)が提案した方法論の拡張 が確率的 HEL の導出に与える影響を検討した。HDM0.01 の中央値と HDM0.5 の中央値、すなわち一般的なヒトに対 する HDM の最適推定値の間の比率が個体差における相対的な影響を表す。
134	ジクロールボス		種差(多種): 1	ジクロールボスに対する感受性の種差について。報告されているデータを集計すると、ヒトと実験動物の感度が同等で あること示す一貫したパターンが得られ、ジクロールボスのばく露による赤血球コリンエステラーゼ阻害作用に関する種 差不確実係数は、1 が適正とされた。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
135	ヨードメタン		個体差:2(急性神経毒性 TK)	ヨードメタンの PBPK モデルによる外挿での不確実性の低減について。グルタチオン(GSH)レベル/急性神経毒性(PBPK モデル)ヨードメタンの脳内ピーク濃度の 95 パーセンタイル値を中央値で除し、個体差不確実係数(TK=1.6)を導出した。
136	デカメチルシクロペンタシロキサン	30	種差(ラット):1(TK) × 3(TD)	デカメチルシクロペンタシロキサン(RDX)のリスク評価について。PBPK モデルにより HED を算出し、RfD を設定した。HED は、DAF または EFAK を用いて計算されているため、米国 EPA が推奨しているように種差に関する不確実係数は 3 とした。
137	チモロール	12	個体差:9.8(TK) × 1.2(TD)	CSAF のケーススタディ(マレイン酸チモロール)。代謝不全群および高代謝群における AUC データの二峰性解析に基づくトキシコキネティクスに関する係数は、9.8 と設定した。また、トキシコダイナミクスに関する CSAF は、両群の β アドレナリン遮断率の個人間差に基づき、1.2 となった。
138	ブロモホルム、クロロホルム、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン		個体差:(TK:経口) 1.3-2.2(トリクロロエチレン、代謝物:1.3-1.6)、2.1-7.4(ブロモホルム、代謝物:0.9-1.5)、1.9-4.9(クロロホルム、代謝物:0.8-1.5)、1.2-1.8(テトラクロロエチレン、代謝物:1.4-2.2)	ヒトキネティック調整係数(HKAF)に対するばく露経路の影響を評価した。成人、新生児、幼児および妊婦における 95 パーセンタイル値と成人の 50 パーセンタイル値(中央値)の比として HKAF を算出した。
139	ジクロロメタン		個体差:1.88-1.98(TK)	PBPK モデルに確率論的解析を適用し、不確実性の定量的解析を扱う枠組みを開発した。標的組織における化学物質の年間平均濃度の 95 パーセンタイル値と 50 パーセンタイル値の比により、トキシコキネティクスを考慮した。
140	1'-ヒドロキシエストラゴール		個体差:1.6-4.0(TK)	1'-ヒドロキシエストラゴールのヒト肝臓での代謝についての検討。モンテカルロシミュレーションによるヒト肝臓での 1'-ヒドロキシエストラゴール値の変動に基づき、個体差 CSAF は 1.6~4.0 の範囲と推定された。この結果トキシコキネティクスに関するデフォルト不確実係数 3.16 と同等であった。
141	メチルオイゲノール		個人差:3.2-6.4(TK)	メチルオイゲノールの活性代謝物に関する個体差について。1'-スルホオキシメチルオイゲノールの毒性と解毒反応に個体差による変動を考慮し、生成量を予測した。90 あるいは 99 パーセンタイル値を 50 パーセンタイル値で除し、CSAF を導出した。
142	トルエン		個体差:1.35-3.88(TK)	各年齢におけるトルエンの内部用量の個体差を、CYP2E1 に基づいて評価するケーススタディ。個体差の大きさは、各グループ(すなわち、新生児、乳児、小児、思春期、成人)の 95%値と成人集団(あるいは各集団)の 50 パーセンタイル値との比として導出した。
143	ジクロロメタン		個人差:1.15-2.0	感受性の高い集団と一般集団を比較して AEGL 値を導出する方法について。ジクロロメタンの PBPK モデルを用いて、子供の高い内部ばく露を定量化し、健康な若年成人と比較した。
144	フラン		個体差:1.25-1.5(TK)	年齢を考慮したフランの吸入ばく露 PBPK モデルの構築について。血中でのフランの代謝される割合は成人と子供の血中濃度比により算出し、また肝臓代謝物濃度比は肝臓血流速度と体積を加味して算出した。
145	スチレン		個人差:1.3~3.8	スチレン吸入時の子供と成人のキネティクスの違いについて。動脈血中スチレン濃度の成人と小児の比を算出した。

No.	主要対象物質	複合不 確実係 数	CSAF	CSAF に関する特記事項
146	ベンゼン、1,4-ジ オキサン		個体差:(TK) 1.2-2.3(ベンゼン血中濃度)、2.1- 2.8(1,4-ジオキサン血中濃度)、 1.2-1.6(ベンゼン、1,4-ジオキサ ン代謝率)	ベンゼン(BZ)および 1,4-ジオキサン(1,4-D)の吸入ばく露による血中濃度(CAss)、および代謝率(RAM)の母集団分布に基づき HKAF が導出された。HKAF は、全人口の用量指標の上位パーセンタイル値(99 番目、95 番目)と全人口又は成人集団の中央値との比として計算された。
147	ヘキサメチレンジ アミン	30	種差(マウス):1(TK)	ヘキサメチレンジアミンの慢性吸入参照用量(ReV)を設定した。不確実係数は、トキシコキネティクスを考慮した用量調整(約 31.5 と逆算)により HEC が算出されているため、種差のトキシコダイナミクスに基づき 3 と設定された。
148			種差:1(TK) (個体差:1(TK))	ばく露マージン(MOE)100 に関する妥当性評価について、動物においてヒトと同等の用量指標が示された場合、種間不確実性のうちトキシコキネティクスは MOE に含める必要はないことが示唆された。さらに親化合物の血中濃度が直接的に用量と関係する場合は個体差トキシコキネティクスも考慮される。
149	ベンゼン、四塩 化炭素、クロホル ム、1,1,1-トリ クロロエタン		個体差:(TK) 1.15-1.36(ベンゼン)、1.25- 1.92(四塩化炭素)、1.21-1.53(ク ロホルム)、1.17-1.24(1,1,1-トリ クロロエタン)	VOC にばく露された成人集団について、個体差キネティクスに関する不確実係数を導出した。内部ばく露量分布の上・下限値を算出する P-bounds 手法を用いて、定常状態における血中濃度又は代謝量率に関する中央値(50 パーセンタイル)に対する 95 パーセンタイル値の比により HKAF を算出した。
152	アクリル酸	30	種差(ラット):1(TK)	アクリル酸のリスク評価に CFD-PBPK ハイブリッドモデルを適用した。用量調整を適用し種差に関する不確実係数はトキシコダイナミクスに関する 3 のみ設定した。
153	カドミウム		個体差:EFSA レポート(2009)記 載	代謝やトキシコキネティクスに関するヒトの多様性のデータを用いて、デフォルト不確実係数を置き換える手法等に関する総説。トキシコキネティクスのデフォルト値がヒトの変動に対応できないシナリオについても紹介している。
154	PFOA	430	種差(マウス):14(TK)	ペルフルオロオクタン酸(PFOA)の発生毒性に関する DDEF の導出を紹介している。マウスとヒトでの Cmax 値の比較から、DDEF を算出した。
155	PFOA		個体差:1.4(TK)	定量的な in vitro から in vivo への外挿(QIVIVE)のワークフローについて、PFOA データを用いて検証した。in vitro 試験での Vmax の事後分布の 95 パーセンタイル値/50 パーセンタイル値の比により CSAF を導出した。
156	ピレスロイド		種差(ラット):≒1(TK)	ヒトのライフステージを考慮したピレスロイドのデータ由来外挿係数(DDEF)の導出について、DDEF は、幼若ラットの(Cmax の 50 パーセンタイル値)/(成獣 Cmax の 50 パーセンタイル値)として算出した。
157	ラシオカルピン		個体差:(TK) 8.3(中国人)、17(白人)	ラシオカルピンの急性肝毒性について、PBK モデリングとモンテカルロシミュレーションを統合して CSAF を導出した。CSAF は、生物活性を反映した付加体形成の集団分布の 90 または 99 パーセンタイル値を幾何平均で除して算出した。
158	安息香酸	50	種差:2(TK)	安息香酸の種差トキシコキネティクスに関する CSAF を導出した。ヒトとラットのデータの基づく AUC 値の比較により CSAF を算出した。
159	PFOA	25	種差:1(TK)	ペルフルオロオクタン酸(PFOA)の飲料水基準(DWEL)を推定した。PFOA は代謝されずにヒトでの半減期は齧歯動物より長いことや、感受性は齧歯動物より低いことに関するトキシコキネティクスを考慮して種差の不確実係数を設定した。

表 5-3-3 CSAF に関する記述があった論文等

No.	CSAF に関する特記事項
4	不確実係数の解析により、デフォルト値がすべての集団に対応できないことから適切な係数(CSAF)を選択できるフレームワークが提案された。
5	in vivo または in vitro のエンドポイントから開発されたトキシコキネティクスまたはトキシコダイナミクスの定量データは、種間または個体間のデフォルトの不確実係数を化学物質特異的調整係数に置き換えるために使用されるようになった。
9	「不確実性と変動性に関するワークショップ」(IPCS)は、トキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの問題を検討し、種差及び個体差の両方に対応することを目的としてベルリンで開催され、CSAF の使用に関するガイダンス文書の本質的な内容が合意された。
10	4 種類の化合物の体内動態を調節する代謝酵素の遺伝子多型がどのような影響を及ぼすかケーススタディを行い、ヒトにおける感受性の違いが遺伝的要因であることを明らかにした。CSAF は主要グループの平均値および母集団全体のパーセンタイルに対する重要な指標の比率に基づいている。CSAF を用いた評価では、PBPK モデルにより遺伝子多型を考慮している。
11	PBPK モデルのための GMP(Good Modelling Practice)開発に関する国際ワークショップ(2007 年、ギリシャ)における、欧米での PBPK モデルのリスク評価への適用の現状についてまとめている。カナダでは PBPK モデルを利用し、クロロホルムや 2-ブトキシエタノールを含む複数の化合物で CSAF が導出されている
12	ばく露経路やライフステージを考慮した年齢差に関する CSAF を推定する PBPK モデルについての紹介している。予測された CSAF は、VCCEP(the Voluntary Children's Chemical Evaluation)イニシアチブの中で、利用できる。また同じ方法を高年齢者などほかのライフステージの CSAF を得るために適用することも可能である。
17	PBPK モデルの適用における知識と手法に関する総説。化学物質データが十分ある場合、PBPK モデルは種差や個体差に関するトキシコキネティクスの大きさを特徴付けるのに役立つ。モデルにより POD(HEC)を算出した場合、トキシコキネティクスに関する係数 3 は不要となる。
21	NOAEL や BMDL に種間比に基づきアロマトキシックスケーリング係数を推定した。得られた結果から、小動物からの外挿においてはデフォルト値ではカバーできないと示唆された。また、NOEAEL より BMD の使用も推奨された。ヒトと動物の等価ばく露量(EED)の比として推定される個々の化合物の外挿係数(EF)は CSAF のような値として使用することが可能かもしれない。
23	トキシコダイナミクスとトキシコキネティクスの不確実性分析。類似する化合物の不確実性の定量性分析に基づいて得られる情報のない化合物の不確実性の分析を実施した。
24	IPCS の MOA/ヒト関連性フレームワークの改正に関する報告について。CSAF の選択を含む MOA 解析を考慮したキネティクスやダイナミクスの重要な関連情報が追加されている。
26	IPCS の MOA フレームワークの改訂に関する説明について。有害事象(AOP)に関する定量的違いがある場合は CSAF の活用を可能としている。
27	IPCS による定量的な外挿を行うためのキネティクスおよびダイナミクスデータの使用に関するガイダンス(CSAF)の説明である。CSAF の導出にはまず適切な用量を選択する必要がある。静脈内ボース投与や経口投与でのみ効果が確認された場合、Cmax が重要な指標となる。一方、AUC(あるいは 1/CL)は Cmax よりも種差や人為的変動が大きいと考えられるので、AUC が妥当なデフォルト値になるといえる。
29	メチル水銀のコンパートメントモデルによる摂取量推定におけるパラメータ不確実性について。
30	がんと非がんのリスク評価の調和ワークショップ(1999)に関する報告について。毒性の作用機序の理解が、種差に関する不確実係数の設定に役立つと合意された。
34	リスク評価プロセスに肝および腎のトキシコキネティクスにおけるヒトの変動性を組み込むことを目的とした、最近の研究成果に関する総説。データがない場合のみ、デフォルトの不確実係数を使用するべきであると考察している。
46	IPCS の CSAF に関するガイダンスを紹介している。CSAF の概念及び導出方法について。
58	公衆衛生に関する意思決定を支援する PBPK モデルの実装における問題点に関する総説。in vitro のメカニズムデータを活用したライフステージごとのクリアランスモデルは、DDEF の推定に役立つかもしれない。

No.	CSAF に関する特記事項
69	食品成分の安全性評価における、トキシコキネティクス(TK)の有用性と関連性に関する総説。食品成分の安全性を評価する上で、TK データの使用はより一般的になっている。最近では Vmax や AUC などの TK パラメータに基づき安息香酸等の CSAF が導出され、ADI が設定された。
71	食品成分の安全性評価に関する総説。ヒトの遺伝子多型による影響は 100-1000 倍であり、ヒトの分布の裾の値に対して 10 の安全係数の利用は合理的であり係数 100 は良い指標であるが、キネティクスデータが利用可能な場合は CSAF や DDEF の利用が推奨される。
72	微量栄養素のリスク評価に関するワークショップ(2005, WHO)における上限摂取量の設定に関する決定木において、トキシコキネティクスやトキシコダイナミクスに基づく CSAF 等の適用を考慮している。ただし、CSAF はまだ理論段階としている。
77	CSAF はデフォルトの不確実係数より信頼できる物質固有の係数である。ADME を考慮した用量曲線モデルの構築と CSAF は似ており、毒性学研究で用いられる摂取量とは異なる程度が必要と考えられる。
82	トキシコキネティクスデータはデフォルトの不確実係数から CSAF に置き換えなどを目的として数学的アプローチに取り入れることができる。詳しくは Edler ら(2002)に記載されている。
85	確率論的手法を用い不確実性の分布を解析した。多くの場合、CSAF は利用できず、完全な確率論的用量反応評価は不可能である。フランス OEL 委員会が考えた実用的なアプローチは、エキスパートジャッジに確率的要素を追加し、職業ばく露の意思決定における不確実性を開示するものである。
87	ネコ科動物における化学物質の代謝(CYP 等)に関する情報は、まだ非常に限られている。ラットではより容易に情報を入手することが可能であるがデータギャップにより、猫への外挿における CSAF 等を導出することはかなり困難な作業である。
113	in vitro/in vivo 外挿(IVIVE)アプローチの可能性とし、ハイスルーブットばく露予測モデルによるデータ駆動型不確実係数の導出がある。
115	ヒト健康リスク評価に関する総説。化学物質固有のデータを用いて、種差や人間の変動性を特徴づけ、デフォルトの不確実係数に置き換えるための CSAF ガイドラインの適用は、毒性値開発の標準となるべきであり、実際、すでに多くの毒性用量設定で適用されている。しかし、CSAF に関するデータがない、あるいはリスク評価の判断材料として不十分な場合は、科学的根拠に基づくデフォルト値が必要である。
117	IPCS において、国際的な評価手法のハーモナイゼーション計画の一環として、CSAF で置き換える手法が公表された。この手法では、種差のデフォルト値 UF:10 は AKUF(種差の動力学的に関する不確実係数):4.0 と ADUF(種差の動態学的に関する不確実係数):2.5 に分割し、それぞれの分割部分について実験データあるいは PBPK モデルによる計算データがある場合は、それらに基づいた補正係数で代用し、より科学的に妥当な補正係数で不確実係数を表わすことが可能になる。
118	動物実験でのバイオマーカー濃度を POD と比較し、一般集団に対するヘキサブロモシクロドデカンのばく露マージン(MOE)は 5,000 を超えることが示された。MOE は MOS アプローチに類似しているが、MOE では不確実係数が使用されず、直接 POD に対して比較は行われる。
121	WHO/IPCS(2005)は、可能であればデフォルトの不確実係数を、TK や TD のような化合物固有の毒性情報を用いて置き換えることを提案している。本研究では、ばく露期間に焦点を当てて解析している。
122	発がん性化学物質のリスク評価に作用機序情報を取り入れるための手法を解説している。CSAF を導出するために点推定値を使用することは可能であるが、生理学に基づくモデリングを使用すれば、より正確な推定値を得ることが可能である。実際、クロロホルムの PBPK モデルが開発されており、ヒトはマウスに比べ反応代謝物の量が少ないことから不確実係数を小さくできる。TD に関するヒトデータは化合物特有のものでなくともよく、例えば組織での細胞毒性はその組織で細胞死をおこす他の薬剤や要因によっても得られるかもしれない。
150	個体差のトキシコキネティクスに関する不確実係数のデフォルト値について分析した。個体差 10 は適切なデフォルト値だが、いくつかの状況では不適切となることもある。ある化学物質が多型を示す代謝経路の基質であると、キネティクスに対するデフォルト係数 3.16 の妥当性に疑問が生じるが、自動的に無効になることではない。
151	食品添加物の一日摂取許容量を導出する際の安全係数について。データがある場合には、種差に関する MOA やトキシコキネティクスに基づくデータ由来の係数により総係数を部分的に小さくする置き換えが可能となるはずである。