

本報告書は、各国の専門家グループの全体としての見解を包括したもので、必ずしも国連環境計画、国際労働機関、または世界保健機構の決定または声明方針を表しているわけではない。

環境保健クライテリア 239

化学物質リスク評価の用量－反応モデル化の原理

化学物質リスク評価の用量－反応モデル化の原理に対する環境保健クライテリアの WHO 作業グループによる原案

国連環境計画、国際労働機関、世界保健機構の共同支援の下に発行され、化学物質適正管理に関する機関間プログラムの枠組み内で作成された。

免責条項（訳文）：

本訳文は原文の理解を手助けするために国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室における研究行為の一環として翻訳されましたが、正確な記載は原文を参照ください。総合評価研究室は本訳文の使用に関しての一切の責任は負いかねます。

国際化学物質安全性計画（IPCS）は 1980 年に設立された国連環境計画（UNEP）、国際労働機関（ILO）、および世界保健機構（WHO）の共同事業である。IPCS の総体的な目的は、化学物質安全性を促進する必要条件として、国際的なピアレビュープロセスを通じ、化学物質の曝露によるヒト健康と環境へのリスク評価に対する科学的基礎を確立し、各国が化学物質の適正な管理を強化する際の技術的支援を提供することである。

国連環境開発会議が 1992 年に化学物質の安全性分野での協力を強化し協調を高めることを勧告した後、1995 年に UNEP、ILO、国連食糧農業機関、WHO、国連産業開発機構、国連訓練調査研究所、および経済協力開発機構（以下「参加機関」）により化学物質適正管理に関する機関間プログラム（IOMC）が確立された。IOMC の目的は、参加機関が協力して、または個々に求める政策と活動の協調を促進して、ヒト健康と環境に関連する化学物質の適正な管理を実現することである。

WHO 図書館 CIP (Cataloguing-in-Publication) データ

化学物質リスク評価の用量-反応のモデル化の原理
(環境保健クライテリア ; 239)

1.化学物質。2.用量-反応関係、薬物。3.用量-反応関係、照射。4.リスク評価。5.環境曝露。I.世界保健機構。II.化学物質適正管理に関する機関間プログラム。III.シリーズ。

ISBN 978 92 4 157239 2 (NLM 分類:QV 38)

ISSN 0250-863X

©世界保健機構 2009 年

すべての著作権は世界保健機構が所有している。世界保健機構の出版物は、WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int)で得られる。WHO 出版物の複製または翻訳許可の要請は、販売または非販売にかかわらず、上述の住所の WHO Press (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int) まで連絡を取る必要がある。名称が使用されていることおよび本出版物中のデータが提示されていることは、いずれの国、領土、市、または地域の法的地位またはその当局の法的地位に関して、もしくは境界地域または境界線の確定に関して、WHO 側の意見を暗示するものではない。地図の点線は、完全な同意を得ていない可能性のあるおよその境界線を示す。

特定企業または特定製造業者の製品について記述してある場合、それらが、記述されていない類似の特性を有する他の企業または製品に優先して、WHO が公認したり推奨したりすることを暗示するものではない。誤字脱字を除き、登録商標名は、最初の文字を大文字で表し区別している。

世界保健機構は本出版物に含まれる情報を検証するために妥当な予防措置を講じている。しかし、出版内容は、明示的/黙示的を問わずいかなる保証もなく流通している。解釈の責任および内容の使用は読者の義務となる。世界保健機構は、いかなる場合も本書の使用による損害に対する法的責任は一切負わない。

記名の著者のみが本出版物で述べた見解に対し責任を負う。本文書は、カナダ・オタワ州の Marla Sheffer が技術面および言語面で編集し、ドイツ・シュトゥットガルトの Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH で印刷された。

目次

化学物質リスク評価の用量－反応のモデル化の原理に対する環境保健クライテリア

前書き	7
序文	12
頭字語および略語リスト	13
1. 要約、結論および提言	14
1.1 要約	14
1.2 結論	16
1.3 提言	16
2. 緒言	17
2.1 背景	18
2.2 範囲	18
3. リスク解析	19
3.1 判断の規範	19
3.2 リスク解析の規範	19
3.3 正式なリスク評価作成のための動機と配慮	21
3.3.1 透明性と正当性	21
3.3.2 公衆衛生と個人の健康	21
3.3.3 定量化と算出	22
3.3.4 アセスメント費用	22
3.4. リスク評価	22
3.4.1 問題の定式化	23
3.4.1.1 問題の明示	23
3.4.1.2 事前の知識	24
3.4.1.3 好ましい結果	24
3.4.2 リスク評価の結果	24
4. 用量－反応のモデル化：基本概念	25
4.1 はじめに	25
4.2 用量とは何か？	25
4.3 反応とは何か？	26
4.4 モデルとは何か？	27
4.5 用量－反応のモデル化とは何か？	28
4.6 用量－反応のモデル化におけるリスクと安全性	31
4.7 要約	32
5. 用量－反応のモデル化：使用する理由と時期	32
5.1 従来 of 観点	32
5.1.1 許容/耐容一日摂取量への無毒性量（NOAEL）アプローチ	33
5.1.2 許容/耐容 1 日摂取量に対するベンチマーク ドースアプローチ	35
5.2 考慮点	36
5.2.1 定義に対する一般的な見方	37
5.2.2 推定手順	37

5.2.3	不確実性	38
5.2.4	試験デザイン	39
5.2.5	生体情報	40
5.2.6	実験結果の比較	40
5.2.7	リスク管理の観点	40
5.3	実施上の問題点	40
5.4	要約	41
6.	用量－反応モデル化原理	41
6.1	データ	41
6.1.1	データの選択	41
6.1.2	データのタイプ	42
6.2	モデルと分布	42
6.2.1	用量－反応モデル	42
6.2.1.1	連続的用量－反応モデル	42
6.2.1.2	計数的用量－反応モデル	43
6.2.1.3	閾値	45
6.2.1.4	重度（作用程度）	45
6.2.1.5	共変量によるモデル化	46
6.2.1.6	生物学に基づいた用量－反応モデル	47
6.2.2	統計的分布	48
6.2.2.1	連続分布	48
6.2.2.2	不連続分布	49
6.3	モデルの適合とパラメータの推定	49
6.3.1	基準関数	50
6.3.2	検索アルゴリズム	50
6.4	モデルの比較	51
6.5	不確実性を表す	52
6.5.1	サンプリング誤差	52
6.5.2	実験誤差	52
6.5.3	モデル誤差	53
6.6	ベンチマークドースおよびベンチマーク反応の選択	58
6.7	要約	60
7.	用量－反応のモデル化の結果を伝達する	60
7.1	はじめに	60
7.2	用量－反応モデルのリスク評価への取り込み	62
7.3	健康基準値の誘導	62
7.4	曝露マージン（MOE）の推定	63
7.5	ヒト曝露レベルにおけるリスクの大きさの定量的推定	63
7.6	結果の提示	64
7.6.1	表	64
7.6.2	グラフ	64
7.7	リスク評価の状況と疑問点	68

7.8 モデル化へのアプローチの概要	69
7.8.1 データセット	69
7.8.2 不確実性	70
7.9 用量反応解析結果の説明/解釈	70
7.9.1 観察可能な生物学的範囲における結果	70
7.9.1.1 健康基準値	70
7.9.1.2 曝露マージン	71
7.9.2 観察可能な生物学的範囲外での結果	72
7.9.2.1 特定曝露レベルでのリスクの予測	72
7.9.2.2 特定リスクレベルを生み出す曝露レベルの予測	73
7.9.2.3 不確実性の解析	73
7.10 リスク管理者の問題点	74
7.10.1 リスク評価の問題	74
7.10.1.1 集団作用 vs 個別作用	74
7.10.1.2 リスクの特徴付け	74
7.10.2 リスク管理問題	75
7.10.2.1 リスク管理の選択肢	75
7.10.2.2 費用便益およびリスク便益の解析	75
7.10.2.3 リスクの許容レベル	75
8. 結論と提言	76
8.1 結論	76
8.2 提言	77
参考文献	78
付録1：用語集	84
RESUME, CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS (省略)	
RESUMEN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES (省略)	

クライテリアモノグラフの読者への注記

本クライテリアモノグラフに情報を載せるにあたり、過度に出版時期を遅延せず、できるだけ正確を期すよう
にあらゆる努力を行った。環境保健クライテリアモノグラフのユーザーすべての利益のために、読者は誤りに気
がついたら、正誤表に含めるために世界保健機構（スイス、ジュネーブ在）国際化学物質安全性計画のディレク
ターに連絡するよう求められている。

前書き

目的

1973年 WHO 環境保健クライテリア計画は以下の目的を持って発足された。

- (i) 環境汚染への曝露とヒト健康との関係に関する情報を評価し、曝露限界値を設定するガイドラインを提供する。
- (ii) 新たなまたは潜在的な汚染物質を同定する。
- (iii) 汚染物質の健康への影響に関する知識のギャップを確認する。
- (iv) 世界的に互換性のある結果を得るために毒性学および疫学的方法の整合性を促進する。

水銀に関する最初の環境保健クライテリア (EHC) モノグラフが 1976 年に出版され、それ以来化学物質と物理的作用のアセスメントの実施は増加の一途をたどっている。さらに、多数の EHC モノグラフが毒性学方法論、例えば、遺伝、神経毒、催奇形性、腎毒性の各作用に関心を向けている。他の公表物も疫学的ガイドライン、発がん性物質の短期試験の評価、バイオマーカー、高齢者への影響などに関連している。

環境保健クライテリア (EHC) 計画は発足以来、その範囲を広げ、化学物質の総合評価において、健康の影響に加え環境への影響の重要性をますます強調してきた。

このクライテリア計画の元になる原動力は、世界保健総会 (World Health Assembly) の決議と、1972 年の国連人間環境会議の勧告であった。その後、作業は、WHO、ILO、および UNEP の共同計画である国際化学物質安全性計画 (IPCS) の不可欠な部分となった。

このように、新たなパートナーの強い支援により、職業上の健康と環境に対する影響の重要性が十分に認識された。EHC モノグラフは、世界中で広く確立され、使用され、認識されてきた。

1992 年の国連環境開発会議の勧告および、その後の 19 章議題 21 の 6 つの計画領域における措置の優先順位を伴う、化学物質の安全性に関する政府間フォーラム (Intergovernmental Forum on Chemical Safety) の設立など、すべてが、化学物質リスクに関する EHC アセスメントの必要性にさらに重きを置いている。

範囲

EHC 文書には次の 2 つの異なるタイプがある。1 つは指定化学物質あるいは関連化学物質グループに関してであり、もう 1 つはリスク評価の方法論についてである。クライテリアモノグラフの目的は、化学物質および、化学物質と物理的/生物的要因が組み合わされた場合の、ヒト健康と環境への影響ならびにリスク評価方法に対して批判的レビューを提供することである。そのため、このクライテリアモノグラフは、評価に直接関連性のある試験を含み、それらをレビューしている。しかし、実施された試験すべてを記述しているわけではない。世界的なデータを使用し、そのデータは抄録やレビューからではなく、オリジナル試験から引用されている。公表および未公表の両レポートを検討し、参考文献に引用されている論文をすべて評価することは著者等の責務である。公表データが常に優先され、未公表データは、関連公表データが存在しないか、その未公表データがリスク評価に非常に重要である場合のみ使用される。未公表独占データに使用される手順を記述した詳細なポリシーステートメントが入手可能であり、本情報の機密性を損なわずに評価に使用されうる (WHO (1990) 環境健康クライテ

リアモノグラフ作成に対するガイドライン改訂版。PCS/90.69、ジュネーブ、WHO)。

人体へのリスク評価において、入手可能な場合は常に信頼性のあるヒトデータが動物データに優先される。動物および *in vitro* 試験は裏付けであり、主にヒト試験で見つからないエビデンスを提供するために使用される。ヒト被験者を対象とする試験は、ヘルシンキ宣言の条項など倫理原則に完全に合意して実施されることが義務づけられている。

EHC モノグラフは、国内外の専門家がリスク評価および、それ以降のリスク管理判断を行う際に役立たせることを目的としている。EHC モノグラフは、リスクを詳細に評価するものであり、いかなる場合も、規制または標準設定のための勧告を示すものではない。後者は政府または地方自治体だけに限られた範疇である。

手順

本 EHC は以下の手順に従って作成され発行された。指名された IPCS 正規メンバー (Dr Sam Page、後任の Dr A. Tritscher) が文書の科学的内容に責任を持ち、責任者 (Responsible Officer:RO) として役目を果たした。IPCS 編集者がレイアウトと言語の責任を負った。

用量-反応のモデル化に関する IPCS 整合性プロジェクトの WHO 計画グループは、2002 年 10 月 10 日にジュネーブで会合を開き、プロジェクトの概要を作成しタイムフレームを提案した。数名の著者からの追加の寄稿を含んだ初稿が Dr. C. Carrington と Dr. M. Bolger により作成され、2004 年 9 月 13~17 日に開催された作業グループ会議の前にグループに配布された。初稿は作業グループ会議とその後の作業グループ内のインターネットフォーラムで修正された。この修正原稿は IPCS ウェブサイトに載せ、外部からレビューとコメントを得た。受け取ったコメントは、WHO 事務局の依頼により入手可能である。コメントは作業グループによってレビューされ、文書への必要な追加と修正はなされている。

作業グループのメンバーは個人の研究者として作業し、いずれの機関、政府、または業界の代表でもない。EHC モノグラフの作成に著者、顧問、またはアドバイザーとして参加する個人はすべて、研究者という一個人として役目を果たすことに加え、利益の相反が、事実かまたは可能性なのかにかかわらず、自らの研究に認められる場合、WHO 事務局に知らせなくてはならない。利害関係の申告に署名するように義務づけられている。作業グループ長らには、その役割および規則従順を確約する責任について簡単な指示が与えられている。このような手順により、作業プロセスの透明性と誠実性を確保している。グループ長らの役割は、文書情報の正確性、重要性および妥当性を評価することである。さらに進んだ研究と安全面の改善に関する要約と勧告も必要とされる。作業グループメンバーの構成は、会議の議題に必要な専門性の範囲と、可能であれば、バランスの取れた地域配分の必要性によって決定される。

用量-反応のモデル化に関する IPCS 整合性プロジェクトの WHO 立案グループ

メンバー

Dr P.M. Bolger, Food and Drug Administration, College Park, MD, United States of America (USA)

Professor E. Dybing, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Dr L. Edler, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany

Dr M. Hartley, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Sydney, Australia

Dr A. Knaap, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Netherlands

Dr C. Portier, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Professor A. Renwick, University of Southampton, Southampton, United Kingdom

事務局

Dr T. Damstra, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Research Triangle Park, NC, USA

Dr S. Page, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms C. Sonich-Mullin, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Cincinnati, OH, USA

Ms C. Vickers, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

化学物質リスク評価の用量－反応モデル化の原理に対する環境保健クライテリア WHO 作業グループ

IPCS の Dr S. Page と Dr A. Tritscher が責任者 (RO) であり、最終文書の作成と全体の科学的内容に対して責任を持つ。カナダ・オタワ州の Marla Sheffer が IPCS の編集者としてレイアウトと言語に責任を持つ。

IPCS のリスク評価活動の財政は、英国保健省 (Department of Health) と環境省食品農村問題食品基準庁 (Department for Environment, Food & Rural Affairs, Food Standards Agency)、米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency)、食品医薬品局 (Food and Drug Administration) および国立環境保健科学研究所 (National Institute of Environmental Health Sciences)、欧州委員会、ドイツ連邦環境保護原子炉安全省 (German Federal Ministry of Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety)、カナダ保健省 (Health Canada)、日本厚生労働省、スイス環境森林造園庁 (Swiss Agency for Environment, Forests and Landscape) によって援助された。

作業グループメンバー

Dr P.M. Bolger, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA

Professor A. Boobis, Imperial College London, London, United Kingdom

Dr C. Carrington, Food and Drug Administration, College Park, MD, USA

Dr V. Cogliano, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France

Professor E. Dybing, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Dr L. Edler, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany

Professor E. Faustman, University of Washington, Seattle, WA, USA

Dr M. Healy, Food Standards Australia New Zealand, Canberra, Australia

Mr J. Howlett, Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy

Dr J. Kleinberg, European Food Safety Authority, Brussels, Belgium

Dr A. Knaap, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Netherlands

Dr J. Larsen, Danish Institute of Food and Veterinary Research, Solberg, Denmark

Dr D. Lovell, University of Surrey, Surrey, United Kingdom

Dr C. Portier, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Professor A. Renwick, University of Southampton, Southampton, United Kingdom

Professor T. Sanner, Institute for Cancer Research, Oslo, Norway

Dr J. Schlatter, Swiss Federal Office of Public Health, Zurich, Switzerland

Dr R. Setzer, Jr, Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, USA

Professor W. Slob, National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, Netherlands

Dr A. Wadge, Food Standards Agency, London, United Kingdom

Professor G. Williams, New York Medical College, Valhalla, NY, USA

事務局

Dr S. Page, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr A. Tritscher, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

他の貢献者

Professor E. Calabrese, University of Massachusetts, Amherst, MA, USA

Dr I. Dewhurst, Pesticides Safety Directorate, York, United Kingdom

Dr D. Gaylor, Gaylor and Associates, Eureka Springs, AR, USA

Professor P. Grandjean, Environmental Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

Dr I. Mangelsdorf, Fraunhofer Institute of Toxicology and Experimental Medicine, Hanover, Germany

Dr S. Sand, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Dr K. Victorin, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

序文

国際化学物質安全性計画（IPCS）は1980年に、国連環境計画（UNEP）、国際労働機関（ILO）、および世界保健機構（WHO）の共同計画として発足した。IPCSの主要目的の1つは、化学物質のヒト健康と環境への影響を評価するための科学的方法を改善することである。この努力の一環として、IPCSは、環境保健クライテリア（EHC）文書と呼ぶ一連のモノグラフを発行している。そこでは、化学物質への曝露によるリスクを評価するための方法と戦略の基礎をなす科学原理を評価している。

本EHCはIPCSによる化学物質リスク評価の意思決定で基礎となる、科学的根拠の継続レビューの一部である。EHCでは、動物の毒性試験とヒト臨床試験、さらに疫学試験からの情報を評価する際、用量-反応アセスメント領域を特に考慮している。このモノグラフは、閾値効果を持つ有害物質、遺伝毒性や発がん性物質のように実際に閾値がない可能性のある有害物質を網羅している。考察は、用量-反応モデルとして一般的に知られている因果関係のサブセットに関係がある。用量-反応モデルは、通常、化学物質への意図的な（例、薬物や栄養剤）または非意図的な（例、汚染物質）曝露の生体効果を特徴付けるために使用される。

本EHCの主な目的は、リスク評価者が有害性の特徴付けで用量-反応のモデル化を使用する際の、記述的な手引きを与えることである。数理的モデルの作成者に、リスク評価のプロセス状況下でモデル化する際の考慮すべき問題に対する正しい認識を提供することも目的である。リスク管理者は用量-反応のモデル化の適用と限界を全般的に理解できるようになる。リスク評価者とリスク管理者の両者のためには、用量-反応のモデル化を使用するリスク評価の結果を伝達する際の検討事項の一部が提示されている。

モノグラフの作成、レビュー、最終決定において助けていただいた人々全員の尽力に心から感謝する。特に、本プロジェクトの財政援助をしていただいた、カナダ保健省、日本厚生労働省、英国食品基準庁、および米国国立環境保健科学研究所に感謝を表す。

頭字語および略語リスト

ADI	許容 1 日摂取量
AIC	赤池の情報量基準
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BMD	ベンチマーク ドース
BMD ₁₀	リスク 10%に相当するベンチマーク ドース
BMDL	ベンチマーク ドースの信頼下限値
BMDs	ベンチマーク ドースのソフトウェア (米国環境保護庁)
BMR	ベンチマーク 反応
CDF	累積分布関数
CSAF	化学物質特異的調整係数
DDT	ジクロロジフェニルトリクロロエタン
DNA	デオキシリボ核酸
DRM	用量-反応のモデル化
EHC	環境保健クライテリア
ED ₁₀	リスク 10%に対する有効用量
EPI	曝露発がん強度比率
F	頻度
FAO	国連食糧農業機関
f_x	用量-反応係数
$f(x)$	用量-反応係数
IPCS	国際化学物質安全性計画
JECFA	FAO/WHO 食品添加合同専門家委員会
LD ₅₀	半数致死量
LED ₁₀	リスクが 10%増加する有効用量 (ED ₁₀) の下限値
LL	対数尤度
LOAEL	最小毒性量
MOE	曝露マージン
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RfD	参照用量
SD	標準偏差
T ₂₅	特定組織部位でバックグラウンドを超えた動物 25%が腫瘍を示す長期曝露の 1 日用量
TDI	耐容 1 日摂取量
UF	不確実係数
WHO	世界保健機構

1. 要約、結論および提言

1.1 要約

用量-反応のモデル化 (DRM) は、定量的リスク評価で使用し、さらに最終的に化学物質曝露の公衆衛生的判断に情報を与えるための、6つのステップからなるプロセスとして説明できる。最初の4つのステップは、データの選択、モデルの選択、統計的関連性およびパラメータの推定であり、用量-反応解析を行う。これらのステップは、既知用量での推定反応を評価し、または選択した反応に関心がある場合の用量推定値を得るために、データの数理的説明を得るプロセスに関連している。ステップ5は、公衆衛生的判断への指針を目的とした曝露推定値を伴う用量-反応解析結果の集積を含む。最終ステップは、用量-反応のモデル化の初期にオプションとして適用され、用量-反応解析の質および解析に使用される仮定に対するモデルの予測感度の評価が含まれる。

動物とヒト試験での用量-反応関係の特徴付けは、有害性の特徴付けの主な構成要素であり、ヒト曝露レベル範囲での有害作用の発生を外挿する際に使用されてきた。多年にわたり、低用量への外挿を改善させるため、および1日許容摂取量 (ADI)、耐容1日摂取量 (TDI)、および参照用量 (RfD) のような健康指針値を導き出すため、それらの関係に対応する様々な方法が開発されてきた。用量-反応のモデル化は、得られたデータを巧みに利用し、用量-反応推定におけるデータの質および不確実性を評価するツールを提供することで、リスク評価で有用であると証明され得る。

一般的に、用量-反応のモデル化は臨界影響に対する用量-反応曲線全体のデータに基づいている。標準的な無毒性量 (NOAEL) のアプローチは、それにより適用可能な有害作用がないと仮定される単一用量を同定するので、用量-反応解析の特殊で簡単な事例とみなすことができる。用量-反応のモデル化は、特に傾きの推定値を求めるという点で、用量-反応曲線の特徴を反映している。回帰構造の場合、用量-反応のモデル化はモデルパラメータに対する標準誤差および信頼区間を与える。NOAELアプローチを使う際の不利な点は、存在する可能性のあるバラツキ度合と不確実性の定量が不可能なことであるが、他の用量-反応のモデル化では、感度と不確実性の解析を容易にしている。用量-反応のモデル化を考慮することにより、試験デザインを最適化し、別の試験の必要性を明確にできる。NOAELアプローチは、「専門家」の利用を通して生物学的情報を具体化しているが、主観的な判断である。完全な用量-反応のモデル化は、例えば係数や共変量など、より形式的な定量的要素を含有させることにより、「十分科学的な」解析になりうる。用量-反応のモデル化から導き出された推定値は、通常の枠組みの中で、異なった実験、作用、および化学物質を比較する機能を強化する。用量-反応のモデル化は、リスク評価と安全性評価を強化し、観察可能範囲外の作用の可能性を考慮する機会を与える。

使用するモデルの選択は、データのタイプに依存する。モデルは、用量-反応に対するモデルと、データのバラツキに対するモデルを含む必要がある。一旦モデルがデータセットに適合すると、モデルが個々のデータをどの程度説明できるかを、適合度測定によって評価できる。さらに、お互いのデータ説明能力が比較される可能性もある。このようなモデルから生じる推論の不確実性は、主に4つのカテゴリに分けられる。それらは、実験対象の反応間のバラツキによる推論の統計的不確実性、実験の不備 (例、不完全なランダム化、投与ミス、好ましくない用量の割り振り)、実験を行う上で避けられない差による実験間のバラツキ、データの「真のモデル」が未知であるという事による不確実性の4つである。可能な場合は常に、用量-反応解析において、バラツキと不確実性に対する4つすべての原因と取り組む必要がある。

用量-反応のモデル化の利用において特に重要な1点は、ベンチマークドース (BMD) の計算である。これらは、特定レベルの反応が起こると推察される用量である。適切なデータが得られる場合、BMDは、健康指針値

の計算において NOAEL アプローチの代わりとなる。外挿が必要な場合、予測値に関連する不確実性を提示する必要がある。ここで、モデルの不確実性を含めることは特に重要である。

完全な用量-反応のモデル化は、リスク管理者に追加情報を提供する可能性がある。用量-反応のモデル化の結果を、健康への有害影響の可能性に関する具体的な疑問点への取り組みに向けるべきである。3つの基本的な方法を提示できる。第1に、NOAEL または最小毒性量 (LOAEL) に基づく現在の手順と同様に、ADI、TDI または RfD のような健康指針値の設定に使用できる。用量-反応のモデル化は健康指針値を決定する、より科学的に堅実な方法である。第2に、用量-反応のモデル化の結果をリスク管理で使用し、ヒト曝露レベルへのある反応限界に対応する用量比を計算することにより、曝露マージン (MOE) を推定することができる。第3に、モデル化した用量-反応関係に基づく、その結果は、使用する不確実係数が、ヒト個人と動物種との感度の差の不確実性を補うという一般的に認容されている仮定において、ヒト曝露レベルでのリスク/人体作用の大きさの定量的推定となる。用量-反応のモデル化は、生体系で観察可能なレベル未満の低用量での毒性作用の可能性について良好な情報を提供し、さらに起こりうる作用の推定値周辺の統計学的不確実性をうまく推定することができる。

用量-反応のモデル化の結果のタイプに影響し、リスク管理者に重要な2つの要因は、複数のデータセットと不確実性である。用量-反応のモデル化は曝露データと共に使用され、リスクを持つサブ集団を同定する。用量-反応のモデル化の使用は、リスク管理者が優先順位を決定する際、またリスク軽減を目的として提案された介入の結果を評価する際にも役立つ。リスクコミュニケーションに対して、用量-反応のモデル化技術の使用は、好機と課題を提供する。用量-反応のモデル化の評価は、特定曝露レベルでのリスクを曝露推定値にしたがって予測可能にする用量-反応関数、および特異的なリスクを起こす曝露レベルを推定可能にする関数など、いくつかの形式の情報を生み出す。これは、ADI のような健康指針値を超えた摂取量でリスクの可能性を推定することなどである。用量-反応のモデル化の評価は、競合するリスクとベネフィットの比較方法を与え、予測リスクに影響を与える不確実性に焦点を当てることにもなる。しかし、リスクの状況を集団レベルで見ないとリスクコミュニケーションの問題がでてくる。つまり、安全な曝露レベルが存在しない状況でリスクレベルを説明する一方、集団の一部が有害とみなされる作用を経験すると予測される。用量-反応のモデル化を使用するには、ある程度の質と量のデータと、特定の専門知識が必要である。

リスク管理の観点から、用量-反応のモデル化による推定値を「継続して」利用すれば、以下の意思決定の特徴付けが改善する。

- ・健康指針値以上で何が起こるか（健康影響の大きさとタイプ）の情報を与える。
- ・異なる規制措置によるベネフィットを示す。
- ・意思決定者にデータの「more than-one-point(複数の観点)」的認識を与える。
- ・毒性作用、作用レベル、種、試験デザインの相違を適切に調整する場合、判断の一貫性を促進する。
- ・リスク評価者とリスク管理者間で連続的、継続的な交流を可能にする。

用量-反応のモデル化や確率評価技術を使用して、バラツキや不確実性を定量的に説明すると、リスクコミュニケーションに新たな課題をもたらす。これらの課題の一部を以下にあげる。

- ・集団の一部で安全レベルを超えるおよび/または有害作用を経験する予測を説明する
- ・危険なレベルの曝露と仮定される状況でのリスクを説明する

- ・競合するリスクとベネフィットを比較する
- ・予測されるリスクに影響する不確実性に焦点をあてる
- ・リスク推定値が個人レベルではなく集団レベルで起こることに関係することを説明し、これは ADI/TDI アプローチの場合も当てはまることに留意する

1.2 結論

完全な用量-反応のモデル化は、適切な用量-反応データが得られるすべての事例において、NOAEL アプローチに代わるより懸命で確実な方法であると考えられる（例、異なる反応レベルを有するいくつかの用量群）。

・用量-反応の非連続データでは、低反応（発生率）レベルに関心があることが多い。これは、数桁の大きさを低用量外挿を必要とすることがある（例、腫瘍発生率）。しかし、同様に信頼できそうな用量-反応リスクモデルが、非常に異なる低い推定値を出す可能性もある。現在適用されているアプローチは、控えめなアプローチとして BMD₁₀（リスク 10%の用量）を推定し、その点を下方に直線外挿するものである。別の選択肢は、現在開発中であるが、色々なモデルをすべて一緒に考慮するベイズ法を適用することである。

・用量-反応連続データでは、用量-反応のモデル化に 2 つのアプローチが存在する。1 つは、連続データを非連続データに変換するものである。もう 1 つは、用量-反応連続データを作用の重大性に関する情報、すなわち用量の関数として考慮するものである。後者のアプローチでは、測定可能な作用の変化が、有害と考えられる反応レベルに近いことが多く（例、コリンエステラーゼの 10%阻害）、低用量外挿の問題は小さいか存在しない。

・ADI、TDI、または RfD を得る目的で、用量-反応のモデル化は BMD を導き出すのに使用され、NOAEL が使用されるときと同一の方法で point of departure（出発点）として使用されることがある（すなわち、同一の不確実係数が NOAEL の場合と同様に BMD に適用されるであろう）。

・用量-反応のモデル化は与えられた（ヒト）曝露レベルでリスクの推定に使用されることもある。発生率に関するリスク（非連続データ）では、用量-反応のモデル化は低用量外挿を含む可能性がある。

・用量-反応のモデル化を使用すると、データに関連する不確実性の情報が得られ、リスク推定値の不確実性の原因となる要因を同定できる。

・すべてのエンドポイントに用量-反応のモデル化を適用することは費用が嵩むので、明らかに感度のよいエンドポイントを予め選択することが効果的である。しかし、一部の事例では、視覚検閲により最も高感度のエンドポイントを同定することは容易ではなく、すべてのエンドポイントをモデル化することが必要なことがある。

・BMD および BMD の信頼下限値（BMDL）は、常に報告すべきであり、その結果、データとモデルの適合性の性質が明確となり、作用強度を BMD を基に比較できる。

・用量-反応のモデル化で使用される別のモデルの結果を提示すべきである。

1.3 提言

、異なる用量-反応曲線に対する動物数および用量数の最適デザインを含む BMD とその他の用量-反応のモデル化アプローチの最適化を行うためには、毒性試験プロトコル（例、経済協力開発機構（OECD）ガイドライン）をレビューすべきである。最適試験デザインの開発には追加の調査が必要である。既存試験を用量-反応のモデル化の見解と組み合わせる際、ガイダンスを作成することが必要である。

・より正確な BMD 推定のために異なるデータセットの組み合わせ解析を行うには、より良好なガイダンスの作成を必要とする。

・ベンチマーク反応（BMR）をいつどうやって使用するか、さらなる理解を進展させる必要がある。

・低用量での用量-反応曲線の形に対する更なる理解を進展させる必要がある。外挿に対する生物学的基礎を見つけ出すために追加の調査が必要である（例、バイオマーカー、腫瘍前駆体、遺伝子改変動物、および標的用量の推定に対するトキシコキネティクスを使用する）。

・用量-反応のモデル化の結果と確率評価技術に基づくリスクコミュニケーションを進展させるためにガイダンスの改善が必要である。

これには、統計的バラツキ、不正確性、および信頼区間の使用との関連性について、および不確実性のタイプについての情報を含めるべきである。

・用量-反応のモデル化の経験がより多く得られるようになったら、用量-反応のモデル化の使用を見直し、それに対する一般的原則を追加作成すべきである。

2. 緒言

国際化学物質安全性計画（IPCS）と他の公衆衛生機関は、リスク評価の質を高め、リスク評価プロセスの透明性を改善し、リスクコミュニケーションを促進する手順を調和させることの重要性を認識している。

化学物質曝露によるもっともらしいリスクに対する公衆衛生の判断には、いくつかの起こりうる結果が含まれる。最終目的は、好ましいリスク軽減を生み出すリスク管理活動を実行することである。リスク評価の最初の目的の1つは、因果関係の有無を決定することである。そのような因果関係の存在が十分蓋然性を有する場合、用量-反応情報が必要とされ、それは用量-反応関係の解析の対象となろう。

実験系において、毒性を生ずる化学物質の曝露に対する健康への定量的リスク評価の、外挿は根本的な問題である。化学物質の健康への有害影響については、ヒトのデータはなく、通常、ヒトが曝露される可能性があるレベルよりかなり高い用量を用いて実験動物で評価される。食品添加物、残留農薬、および動物用医薬品のような曝露が制御できる物質については、安全であると判断された曝露レベル（例、許容1日摂取量：ADI）を超えた場合のリスクを定量化することは困難となる可能性がある。これは、特に ADI を超えるような一時的な逸脱がある場合に現実となる。

有害性の特徴付けにおいて数理的/統計的アプローチがますます使用されるようになってきている。用量-反応のモデル化はある時は利用可能であるが、その使用は、適切な科学的情報が欠如しているか、または、利用可能な用

用量-反応情報を適切に取得し使用するための同意が得られたアプローチや方法が欠けているため、多少限定される。用量-反応のモデル化は、科学的経験、データ入手、および数理的な扱いやすさに基づいて多数の選択があり、多数の異なる形式を呈し、また多数の異なる方法で使用される。

最近、有害性の特徴付けに対する利用可能な定量的アプローチがレビューされたが、そこでは、用量-反応関係の数理モデル化がリスク評価プロセスを改善させる可能性があるとして記されている (Edler ら., 2002)。

用量-反応のモデル化は改善し、より信頼性のある予測を生み出す可能性があるが、完全に正しいと証明することは決してできない。それ故、公衆衛生の判断において、用量-反応のモデル化によるリスク予測の利用を決定する際、科学的な判断に頼ることは必要である。用量-反応のモデル化から誘導されるリスク数は、科学の分野で使用される他のツールと同様、様々な理由により、事実と異なる可能性があり、用量-反応のモデル化を利用する際は、入手可能な科学的知識すべての広範な内容を駆使する必要性を喚起することは重要である。数理的および統計学的な厳密さもリスク評価において重要な要因であるが、広く利用される最終的基準には、生物学的蓋然性が維持される。この内在する不確実性とその情報のため、モデル化と定量的リスク評価は特に重要となりうる。

2.1 背景

本環境保健クライテリアレポート (EHC) の主な目的は、有害性の特徴付けにおいて用量-反応のモデル化を使ってリスク評価者に記述の手引きを与えることである。数理的モデルの作成者に、リスク評価のプロセス状況下で、モデル化の際に考慮すべき問題に対し正しい認識を提供することも目的である。リスク管理者は用量-反応のモデル化の適用と限界を全般的に理解できるようになる。リスク評価者とリスク管理者の両者には、用量-反応のモデル化を使用したリスク評価の結果を伝達する際の検討事項が与えられる。

2.2 範囲

本環境保健クライテリア (EHC) は IPCS による化学物質リスク評価の意思決定で基礎となる、科学的根拠の継続レビューの一部である。本 EHC では、動物の毒性試験、ヒト臨床試験および疫学的研究の情報を評価する際、用量-反応アセスメント領域を明確に考慮しており、生理学的なモデリングのような他の観点からの定量的リスク評価は考慮していない。

本書では、閾値効果のある毒性物質と、遺伝毒性や発がん性物質のような実際の閾値が存在しない可能性のある毒性物質を扱っている。考察は、一般的に用量-反応のモデル化とみなされる因果関係のサブセットについてであり、そのモデルは通常、化学物質への意図的な (例、薬物や栄養剤) または非意図的な (例、汚染物質) 曝露による生体効果の特徴付けに使用されている。用量-反応のモデル化は微生物のリスク評価でも一般的に使用される (例、WHO、2004a)。

本文書は主に動物実験の研究に焦点をあてている。ヒト疫学的データの用量-反応のモデル化では、以下のようにいくつかの重要な問題点を考慮する必要がある。

- ・用量推定値の不正確性の影響。この問題は、動物実験研究の状況とは大いに異なる。観察試験では、用量はデザインの問題ではなく、この不正確性は大きくなる可能性がある。

- ・ 真の対照群が不在。多数の観察研究において、完全に曝露されない被験者は皆無である可能性がある。曝露ゼロでは反応は観察できず、推定しなければならない。

- ・ 低用量における用量-反応曲線の形。その形は、結果のパラメータと毒性物質に依存する可能性がある。殆どの汚染物質に対して、得られる情報は不十分であり、そのため不確実性への影響を考慮しなければならない。

- ・ 交絡因子の調整。疫学的研究では、交絡因子の調整が含まなくてはならない。そのため、どの交絡因子を用量-反応のモデル化に含めるかの判断が必要となる。

- ・ メタ解析。2つ以上の試験が利用できる場合、メタ解析により用量-反応のモデル化により良い情報が与えられる。

本環境保健クライテリア（EHC）に記載の多数の検討材料は、生態毒性研究にも関連している。

本 EHC の目的は、多数の用量-反応のモデル化関連領域に手引きを提供することである。最初に、リスク解析の概念（第3章）と用量-反応のモデル化の基本概念（第4章）を議論している。

第5章では、無毒性量（NOAEL）のアプローチを BMD モデル化法と比較するなど、用量-反応のモデル化の使用について説明している。第6章では、データの検討、モデルの説明、モデルの適合とパラメータの推定、モデルの比較および不確実性など、用量-反応のモデル化の原理について記載している。本章でも BMD アプローチの考察をしている。第7章ではリスク評価者からリスク管理者までの科学的アドバイスの条件を検討している。本章では、用量-反応解析の結果、および用量-反応のモデル化の長所と短所について説明している。最終章である、第8章では、EHC の結論を要約し、今後の研究に対する勧告を与えている。

用量-反応のモデル化の数理的および統計学的検討については、限られた取り扱いしかない。より進んだ取り扱い、モデル化ツール、および例に対する参考文献やリンクが提供されている。

3. リスク解析

3.1 判断の規範

リスク解析判断の規範は、科学の基本をリスク管理方針と区別するプロセスを正式に表すものであり、一般的に有害性確率が推定される要素を含んでいる。判断規範のこの要素はリスク評価と呼ばれる。確率の計算として、リスク評価は、検討中の対象ステートメント（すなわち有害性）と有害性が起こる可能性を断言する基礎（すなわち確率）の両方を含む。

3.2 リスク解析の規範

公衆衛生における最初のリスク解析規範は、米国の国立科学アカデミーによって提案され（NRC, 1983）、食品中の化学物質への曝露による、がんのリスクを評価することに焦点が当てられた。判断プロセスは3つの主要なステップ、すなわち、研究、リスク評価、およびリスク管理に分けられた。リスク評価プロセスは、さらに、有

害性の同定、用量－反応アセスメント、曝露アセスメント、およびリスク特徴付けに分けられた。リスク管理は、有害性に関する関連リスク評価情報とともに、政治、社会、経済、技術因子を考慮した意思決定プロセスであり、適切なリスク緩和の選択肢を作成、解析、選択および実施するためのものである。リスク管理は、リスク評価、放出と曝露のコントロール、およびリスク監視の3つの要素から構成される。

国立科学アカデミーの規範では、主なステップは、研究で始まり判断で締めくくる決定プロセスを伴う、連続的なものと考えられた。この連続的概念の難点は、リスク解析がデータ収集に及ぼすかもしれない影響の認識、または政治、社会、経済的目標が有害性同定の必要性に対して及ぼすかもしれない影響力の認識に欠けていることである。

リスク評価/リスク解析方法のごく最近の検討では、リスク管理のリスク評価プロセスへの影響について、より注意を払っている (NRC, 1994, 1996; Presidential Commission, 1997; Renwick ら, 2003)。科学的客観性に固執するがために、リスク管理をリスク評価プロセスから遮断することを強調するのではなく、解析範囲、特に問題の定式化においてリスク管理をリスク評価と関連させる必要性が認められている。この関係に焦点を当てると、リスク評価とリスク管理の関係は、相互に作用し、頻繁に繰り返され、循環するプロセスであることに気づくようになる (図1 参照)。

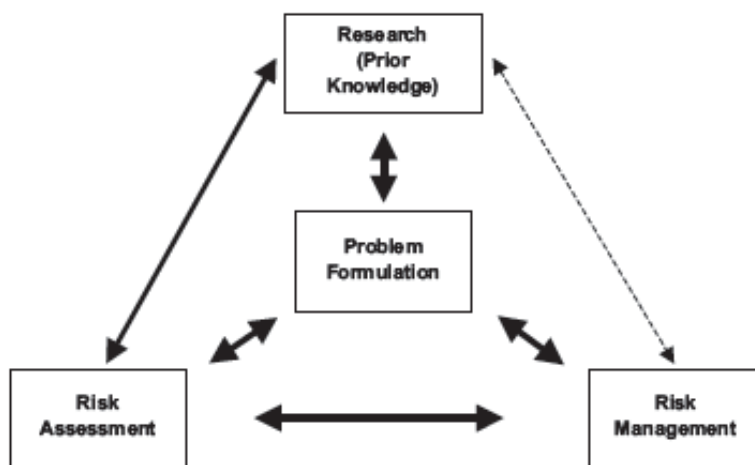


図1. リスク評価とリスク管理の相互関係

原則として正式なリスク評価の前に事前リスク評価が実施される。事前リスク評価は通常、主観的で正式ではなく、リスク評価団体と科学界の内部または外部から開始される可能性がある。これらの事前リスク評価で主に考慮する点は、正式なリスク評価が必要であるか否かである。事前評価から正式なリスク評価への移行プロセスは、問題の定式化として説明されてきた (Renwick ら, 2003)。それは、リスク評価とリスク管理の間の重要な橋渡しを促進する反復プロセスである。リスクコミュニケーションは利害関係者を巻き込み、特に問題を定式化している間は必須となる。

リスク解析規範を進展させる時、リスクコミュニケーションの必要性が不可欠であると認識された(図2参照)。リスクコミュニケーションは、リスク評価者と管理者間の情報と意見の対話的交換ばかりでなく、関心を持つすべてのグループも必然的に含まれる。リスク、リスク関連因子、およびリスク認知の論点には、リスク評価プロ

セスを通じた対話的交換を含める必要がある。リスク管理の判断基礎としてリスク評価結果のコミュニケーションでは、含まれる不確実性の透明性と認識が要求される。



図 2. リスク解析の規範

3.3 正式なリスク評価作成のための動機と配慮

正式なリスク評価を準備するには、いくつかの理由がある。これらの異なる動機の相対的重要度は、範囲と使用する方法論に影響を与える可能性がある。

3.3.1 透明性と正当性

正式なリスク評価の主な機能は、公衆衛生の判断において透明で正当な理由として役立つことであり、そのため各ステップと仮定が明確に説明されている。そのようなアセスメントを実施する主な理由は、科学的知識と価値を明確に分けることにある。正式なリスク評価は、そのようなアセスメントの政治的、社会的および経済的な帰結に関心をもたれる顕著な公衆衛生問題に対し、殆ど常に実施される。技術的解析の前に公衆衛生目標を同定すると、科学的検討に必ずしも関与しない他の問題点の議論に参加することになりうる。それらの目標進展の内情に通じていない人に、不明瞭なリスク評価領域が存在することもある。透明性は理解力と関与の度合いに関連し、結果として読者に依存することが多い。当然ながら関心は少ないので、読者が広がり、その関心レベルが上がると、高度な知識が減少すると、必要な説明の範囲は広がることになる。技術詳細が様々な程度のアセスメント記録を作成することは、有用な目的になる可能性がある。

世界貿易機構は、衛生植物検疫措置の適用に関する協定の下、整合化された科学に基づくリスク評価の重要性を認識している。世界貿易機構は、コーデックス委員会 (Codex Alimentarius Commission) の基準、ガイドラインおよび勧告を、食品経由の有害物質から人体を守る勧告に関する国際的合意を反映しているものとして、特定して引用した。コーデックス委員会はリスク解析規範を意思決定において正式に採用した (Codex Alimentarius Commission, 2003)。他の機関もこの規範を採用した (European Commission, 2000)。

3.3.2 公衆衛生と個人の健康

公衆衛生のリスク評価は集団に関係している。行動、環境、または生物学的特性は、関与集団の個人によって様々に変化する。このバラツキは、確率論的アプローチにおいて考慮され、集団に関する人体リスクの測定値と

結論に対する統計的性質を決定する。リスク評価は、これらの個々の特性を説明またはモデル化して、その集団で起こると期待されることを予測することが必要となる可能性がある。リスク評価を考慮する集団を特定することは、問題の定式化の重要な部分であると思われる。公共政策の設定では、集団は一般的に、リスク管理者によって、頻繁に社会、経済、および他の考慮事項の観点から定義される。

3.3.3 定量化と算出

公衆衛生の問題は、特に曝露とリスクレベルの程度の問題を含むことが多く、定量または統計的割合の測定によって明示される。不確実性解析が実施される場合、知識は程度の問題として定量化されることがある。程度の問題を判断するには数値を使用する必要はないが、程度のコミュニケーションには数値が必要である。用量-反応のモデル化を含んだ定量的なリスク評価アプローチは、これらの問題点を解決するための情報提供において価値がある。

正式なリスク評価は、広範囲で複雑な計算の原因となる可能性のある複数の定量的測定値が相互に関係することが多い。特に用量-反応のモデル化では、数理的で統計的な検討が複雑であることが多い。コンピュータはこれらの計算をより正確に迅速に実行できるが、科学的基礎知識と用量-反応のモデル化の適用経験は、結果の誤った解釈と正しくないコミュニケーションを避けるために不可欠である。

3.3.4 アセスメント費用

リスク評価の開発には時間と努力を要する。必要な時間と努力は、問題の複雑性ととも増加し、必要とされる透明性の程度とともに増加することも多い。モデルで扱った科学的詳細レベルと必要な文書水準は、最初の場所でのリスク評価実施動機の性質と大きさによって様々に変化する。リスク評価を判断の問題に合わせるために、可能なだけ簡単な問題ステートメントから開始し、リスク評価の進展とともにより複雑になるような反復プロセスによってリスク評価を進展させることが好ましいと思われる。

3.4. リスク評価

問題の定式化を組み入れるリスク評価規範を図 3 に図示する (Renwick ら., 2003 に基づく)。

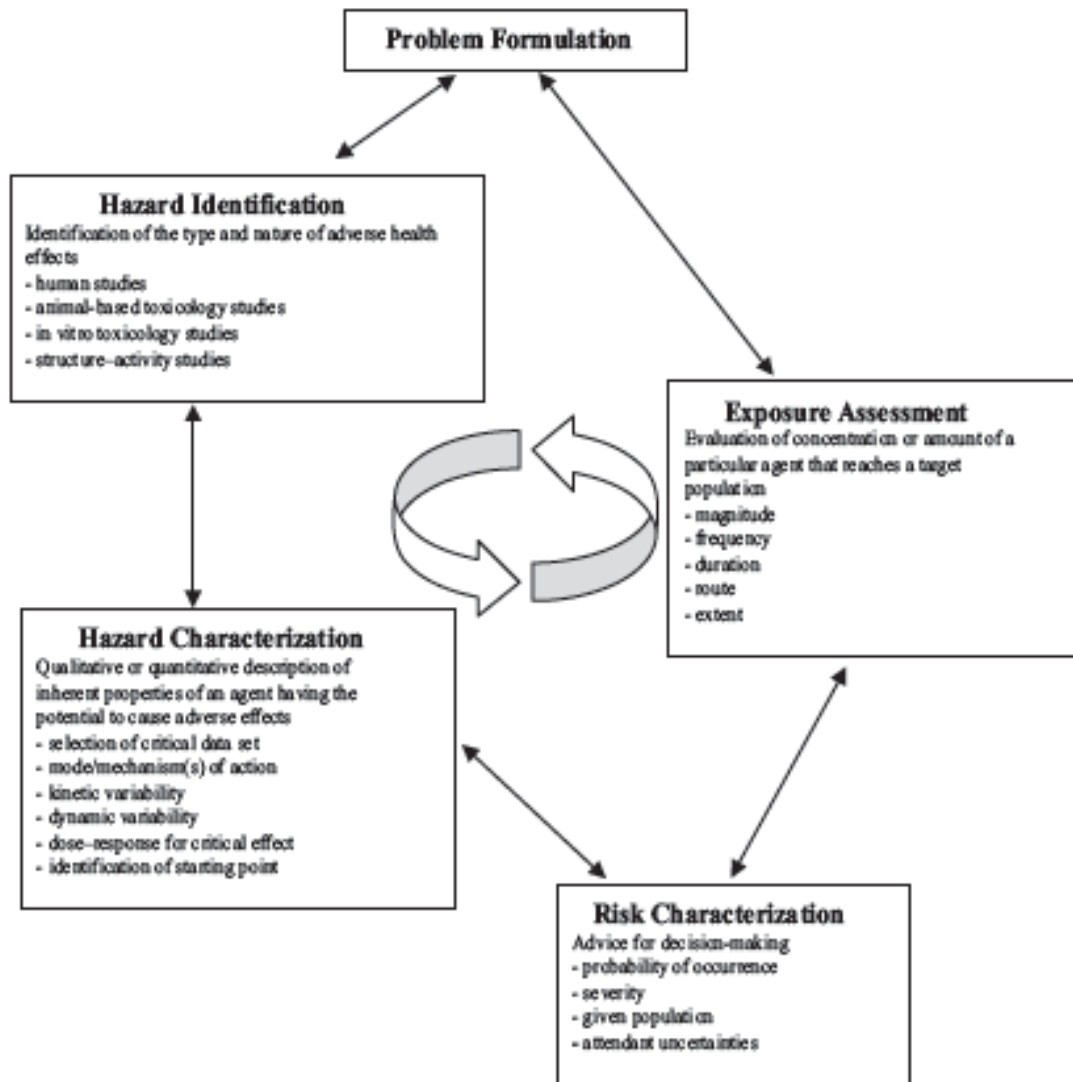


図 3. リスク評価 (Renwick ら, 2003 から引用)

3.4.1 問題の定式化

問題の定式化は詳細なリスク評価が必要か、必要ならそれが可能であるかを決定するリスク評価の最初の段階である。さらに、問題の定式化は、正式でないリスク評価を正式なリスク評価に移行させる役割を果たす。問題の定式化は、少なくとも有害性の同定、有害性の特徴付けおよび曝露評価に関する何らかの予備的考慮が少なくとも必要であり、通常反復しながら進行する。そこから生み出されるものは、リスク評価の進展に伴い変更されるリスク評価プロセスに対する計画である。

3.4.1.1 問題の明示

別の考慮事項として、誰がリスク評価とリスク管理プロセスに関与するかの検討がある。リスク評価の透明性は、それらがどのようにうまく説明されているかに依存する。リスク評価を実施するために、全く疑いなく因果関係があるということを設定する必要はない。そのような関係があるかもしれないという疑いで十分である。想定に同意または反対する証拠を検討することが、解析の不可欠な部分であることが多い。問題の同定は政治的にも議論の余地があると考えられる。すなわち問題は、リスク評価を判断の正当な理由として使用する以前に、解

決すべきリスク管理の問題として同定されることがある。影響の評価をリスク評価それ自体と分けることにより、非科学的な議論がリスク評価から派生する可能性がある（すなわち、リスク評価は費用対効果分析の一つとして使用され得るが、費用対効果分析はリスク評価の一部ではない。）イベントの発生を予測することは、公衆衛生上の懸念レベルを表す一部の要素ではない。しかし、問題が正式なリスク評価に値するほど大きいということは、リスクがある程度深刻である可能性を示唆している。

3.4.1.2 事前の知識

多数の詳細かつ複雑な因果関係を含んでいる可能性のある公衆衛生問題に関する情報の整理については、物質の事前知識、物質への曝露、物質の曝露による起こり得る生体作用に関して系統的な収集と評価が有効であることがある。これは、詳細なアセスメントの実現の可能性を決定するのに必須である。事前知識はリスク評価を優先させ、方向付けるのにも重要である。情報の整理は専門化を推進しサポートし、異なる分野の専門家達は、リスク評価に別な部分を生み出し注視する可能性がある。この情報は、順に問題の概念（管理が解析の目標を特定）に影響し、必要と思われる追加研究に影響力を持つこともある。

3.4.1.3 好ましい結果

以下のような結果が問題の定式化に好ましい。

- ・リスク管理者の必要性を満たすリスクの特徴付けで回答される明白な問題提起
- ・必要とされ、入手可能なリソースの決定
- ・評価を完了させるタイムフレーム

3.4.2 リスク評価の結果

リスクの特徴付けで定式化されるリスク管理者の助言は定性的または定量的である可能性がある。定量的助言には次のようなものがある。

- ・健康指針値
- ・異なる曝露レベルでのリスクの推定
- ・低レベル曝露で用いる曝露に基づく推定（例、毒性学的閾値）
- ・最小摂取量と最大摂取量におけるリスク（例、栄養素）

定性的助言には次のようなものがある。

- ・高曝露レベルであっても毒性がないため、その物質は毒性学的な考慮は必要ないというステートメント/証拠（例、ADI「詳細は定められていない」）
- ・物質が特定用途において「安全」であるというステートメント/証拠
- ・曝露の回避、最小化、または軽減の勧告

リスクの特徴付けには、すべての重要な仮定、およびリスク評価の不確実性の明確な説明を含む必要がある。潜在的曝露が大きい集団および/または特異的な生理学的状態または遺伝因子を持つ集団など、感受性の高いサブ

集団の情報も含める必要がある。現時点では、これは限られており、遺伝的アプローチを使用しなければならない（例、動物種間またはヒトのバラツキに対する不確実性因子は 10×10 ）リスク管理者の助言は、異なるリスク管理オプションの選択から得た相対リスクを比較する形式で得られる。

作成したリスク評価の次に、リスク管理の判断または追加解析の要求が続き、それらは実施される追加研究に影響を与える可能性がある。ある意味で、リスク評価プロセスに終わりはないと思われる。しかし、リスク管理の観点から、通常、プロセスを終了させる何らかの責務とスケジュールがある。そのため、別の意味では、リスク評価はリスク管理の判断がなされる時点で終了する。リスク評価から生成された記録は、判断がなされる時点で判断の正当な理由として存在する。しかし、リスク評価内に見出される不確実性を軽減できるような追加情報があれば、リスク評価/解析は再開されることがある。追加情報が不確実性を増加する可能性もある。

4. 用量－反応のモデル化：基本概念

4.1 はじめに

毒性学は、人間環境において、化学的変化および物理的変化を起こす物質の有害または副作用を同定し定量化する科学である。これは、ヒトでの観察（すなわち、疫学的、および臨床試験）、動物モデルによる実験研究（例、*in vivo* バイオアッセイ）、または細胞および分子研究によって達成することができる。これらのすべてのアプローチにより、用量－反応の原理が確実に確立された。それに応じて、化学物質の用量－反応毒性は、定量的に表現されてきた（例、致死用量の中央値、または LD_{50} ）

しかし、科学的データだけでは、化学物質およびヒトが遭遇する他の物質の潜在的毒性に関して、判断をするには十分ではなく、これらのデータの解析と解釈が、人体への影響の可能性について科学的に裏付けされた判断を導く。化学物質の毒性評価に取り組むために多数の解析プロセスが開発されてきた。それには、有害性の可能性を単に同定する非常に簡単なアプローチから（NTP, 2002; Cogliano ら., 2004; USEPA, 2005）、生体メカニズム、複雑な数学モデル、ヒトのバイオアベイラビリティ、および影響を受けたヒト集団で化学物質が誘発した疾病発生変化の直接的な予測などを組み入れるはるかに複雑なアプローチまで広範に及ぶ（Portier & Kohn, 1996; Kim ら, 2002）。これらの方法すべてに共通する以下のような 2 つの基本的なステップがある。つまり、用量－反応情報の解析、及びその解析結果を明確にするために解析結果を実行することである。2 つのステップを組み合わせたアプローチが用量－反応のモデル化と呼ばれる。

本章では、用量－反応のモデル化を具体化する要素について説明する。ここに提示されている殆どの情報は、本ガイドライン文書の他章でさらに広範な詳細が記載されている。

本章では、用量とは何か、反応とは何か、モデルとは何か、という質問に簡単に答えながら、用量/曝露－反応モデル化の考察段階を設定している。続いて、用量－反応モデルの開発に影響を与える可能性のあるデータと情報のタイプを、読者に紹介する。

4.2 用量とは何か？

用量－反応解析を実施する場合、「用量」とは何を意味するか、またどのように反応に適用するかについて明確な概念を持つことは非常に重要である。科学的調査に起因する「用量」には 3 つの基本タイプがある。つまり、

投与または外部用量、内部（吸収）用量、および標的/組織用量である。外部用量は、対照実験の条件下で、指定頻度で指定ルートにより実験動物またはヒトに投与された化学物質または他の物質の量を意味する。食品添加物合同 FAO/WHO 専門家委員会（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : JECFA）によって使用されている用語集では、摂取（食事曝露）とは外部用量を言及している。内部用量は、トキシコキネティクスにより測定された全身に有効な量である。化学物質の吸収、分布、代謝、排泄の結果である。組織用量とは、関心のある特定組織に分布し存在している量である。もちろん、この3つの用量とも関連しており、各用量とも用量-反応を表現するために使用されうる。

他に、投与回数と投与期間の2つのパラメータが重要である。投与には急性、亜慢性、慢性がある。簡単にいうと、用量-反応のモデル化における用語「用量」は、上述の3つの用量すべてを指す総称である。一般的に、用量の単位は、適応する大きさ、回数、および期間を反映する必要がある。用量は多数の測定基準で表すことができる。これらの測定基準には一日摂取量（例、1日当たり ng/kg 体重）、総体内負荷量（例、ng/kg 体重）、与えられた期間中の平均体内負荷量、または組織濃度（ng/kg）がある。

生体異物の投与が意図的ではないヒトに対して、「曝露」という用語は外部投与に使用される。疫学的研究では、曝露はめったに知られておらず、最良の推定は、非常に少ない時点で、多くは初回/最高濃度曝露期間と見られる曝露から多年経て、いくつかの仮定を使用するか、および/または組織（通常血液）濃度の生体モニタリングによって実施される。

実験動物が用量-反応のモデル化に使用される場合、時に、動物試験に用いる用量は、モデル化に先立ちヒトと同等な曝露に変換される。曝露アセスメントは、食品中、また関連する場合は、他の摂取源の曝露により摂取されたと見られる化学物質に対する、定性的および/または定量的評価である（WHO、1997）。この状況下で、反応データに関連する曝露モデルが、用量-反応モデルを作成するために使用される可能性がある。しかし、吸収と組織分布（特にヒトでは低レベル曝露）、代謝、および排泄を制御するイベントに関する知識、さらに最終的に特定反応に導く他の分子と生化学的プロセスについての知識が限られることが、これらの解析での不確実性の一因となっている。

4.3 反応とは何か？

ここでいう反応は一般的に、曝露後の実験室の細胞培養、動物、またはヒトで見られる観察結果または作用に関連している。これらのエンドポイントは、生化学的変化のような初期の反応から、がんおよび発育障害のようなより複雑な反応まで広範囲にわたる。反応には、適応反応または有害反応のいずれの場合もある（例、Williams & Iatropoulos, 2002）。有害反応は、形態学、生理学、成長、発達、生殖、または生命体またはサブシステムの寿命（例、細胞のサブ集団）の変化で、結果として機能的能力の障害、追加ストレスの補償能力の障害、または他の影響への感受性増大を呈するものと定義される。これらは、人体への有害作用の根底となりそうな非常に重要な反応である。反応は時に、種および/または組織特異的であり、個人によってバラツキ度合いが異なる。にもかかわらず、種を通じてある種の共通性があり、一部の反応間には関連性があることが知られている（例、DNA 損傷は突然変異の前駆現象である）。用量-反応のモデル化は、各反応を取り扱い、種および組織中の定量的類似性に洞察を与え、機序的に妥当な方法で反応を関連付けることができる。

反応は一般的に、無作為な条件の同一用量群において、実験対象群（動物、ヒト、細胞培養物）によって様々に変化することが考えられる。これらの無作為なバラツキは通常、集団の既知反応の頻度を説明するある統計的

分布に従うことが予想される。一般的に、統計的分布は中心傾向（通常中間または平均値）とその有効範囲（通常標準偏差に基づく）によって特徴付けされる。

用量-反応アセスメントの状況下で関心のある殆どの反応は、以下の4つの基本的カテゴリの1つに属する。

- ・ **非連続反応**：非連続反応は、一般的に、与えられた期間中に応答する実験対象物の数に関連する（例、がんのバイオアッセイにおける腫瘍発生動物の割合）。
- ・ **計測**：数計測データは一般的に、単一実験対象物で測定される離散項目数に関連する（例、皮膚の乳頭腫数）。
- ・ **連続測定値**：連続測定値は一般的に、定義範囲中のいかなる値も受け入れる（例、体重）。
- ・ **順序カテゴリ測定**：値順序カテゴリ測定は、順序値の小セットから1つの値を受け入れる（例、腫瘍の重症度）。

連続データを割合（例、免疫系マーカーの臨床関連範囲から逸脱している動物の数）またはカテゴリ（例、肝臓壊死の値を軽度、中等度、または重度に分類する）に変換することは時に有用である。

これらの異なるデータの各タイプについては、用量-反応のモデル化で取り扱かわれる方法に幾分差がある。しかし、一般的な規則として、用量-反応のモデル化の目的は、曝露および/または時間の関数として、反応の平均と分散を説明することである。

4.4 モデルとは何か？

用量-反応のモデル化は、与えられた科学的データセットの用量と反応の関係を特徴付けるために使用する数理的モデルである。数理的モデルは、モデルを誘導するのに使用する仮定、モデルの関数形式、および関数形式の成分であるパラメータの3つの基本的要素から構成される。

例えば、最も簡単な用量-反応のモデル化は、連続反応を説明する線形モデルである（図4参照）。

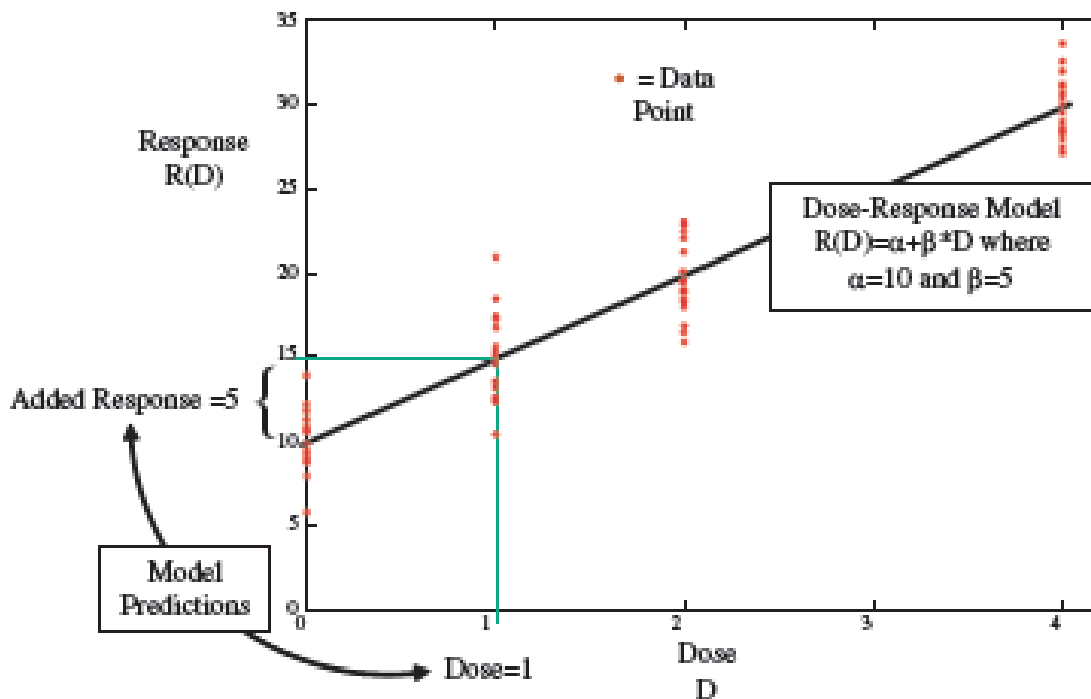


図 4. 用量 1 ユニット（指定なし）が追加反応 5 ユニット（指定なし）に相関すると予測される連続データに適合する線形モデルを示す用量－反応図

このモデルの重要な要素は以下の通りである。

- ・ 仮定：追加反応の平均は用量に比例する。
- ・ 関数形式： $R(D)=\alpha+\beta \cdot D$ 、ここで $R(D)$ は D で表す用量の関数としての反応の平均である。
- ・ パラメータ： α は対照（非曝露）群の平均反応を表すパラメータであり、 β は用量単位当たりの反応変化の平均を表すパラメータである。

用量－反応モデルは、上述の線型モデルのような非常に単純なモデルから、最終的な関数様式が 1 つの式では簡単に表せない非常に複雑なモデル（例、生物学に基づく用量－反応モデル）にまで及ぶ。モデル同士関連している可能性があり、つまり、1 つのモデルは用量－反応プロセスの一部を説明し、別のモデルは残りのプロセスを説明する可能性があることを意味する。例えば、発がん性化学物質は多くの場合、がんリスクは投与量よりも組織濃度に、より密接に関係している。用量、組織濃度、および腫瘍反応に関するデータが与えられると、用量と組織濃度の関係はトキシコキネティックモデルを使用し、また、組織濃度と反応の関係は多段階がんモデルを使用できる。2 つのモデルの組み合わせが、用量－反応関係を説明するのに必要である。

用量－反応モデルは他の情報をモデル形式に組み入れることがある。用量－反応のモデル化では年齢と試験期間が一般的に使用されるが、種/系統/ヒト民族性、性別、体重のような他の要因も用量－反応モデルの利用を広げるために使用されている。

4.5 用量－反応のモデル化とは何か？

用量－反応のモデル化は、6 つの基本的段階によって説明でき、各段階に様々な選択肢を有する（表 1）。用量－

反応解析と呼ばれる最初の 4 つの段階は、用量－反応のモデル化で使用可能なデータの解析を目的としている。用量－反応解析は与えられた用量に対する反応を予測するか、与えられた反応から用量を予測する目的で、モデルと用量－反応データの関連性を与える。残りの 2 段階では、解析結果の実行と評価を行う。

表 1. 用量－反応のモデル化の基本ステップ

ステップ	解説	選択肢	第 6 章で記載されている セクション
1. データの選択	モデル化する反応を測定し、適切なデータを選択する	エンドポイント、データの質、サンプルサイズ、データ利用性、データ入手の可能性	6.1
2. モデルの選択	データに適用されるモデルタイプを選択する	エンドポイント、データの可能性、目的	6.2.1
3. 統計的関連性	統計的分布が反応を説明すると仮定する。	エンドポイント、データタイプ、モデル選択、ソフトウェア入手の可能性	6.2.2
4. パラメータの推定	適切なコンピュータプログラムで最初の 3 ステップを組み合わせ、モデルパラメータを得る	関連性の関数、ソフトウェア入手の可能性、分散	6.3
5. 実行	必要に応じて反応/用量を予測するために、推定モデルパラメータとモデル式を使用する	結果、標的の選択、モデル予測、BMD、直接外挿	6.3
6. 評価	予測結果の解析で使用した仮定への感度を調べる	モデルの比較、不確実性	6.4、6.5、6.6

第 1 ステップでは用量－反応のモデル化用に適切なデータを選択する。使用可能なデータのタイプが、使用できるモデルの複雑性に顕著に影響する。例えば、2 点を使用して線の傾きを同定できる一方、より複雑な用量－反応関係の形を同定するには、少なくとも 3 点必要である（例、直線 vs. 接続した 2 本線）。与えられたモデルを支持するのに十分なデータがあるか否かの問題はかなり複雑であり（Portier, 1994）、セクション 6.1 でより詳細に検討している。一般的にデータによって、使用できるモデルタイプが限定される。

続くステップ 2 は、適切なモデルの選択である。用量－反応データのモデル化には多数の選択肢が存在し、可能な選択肢の一部を例として第 6 章に挙げてある。これらのモデルは一般的に、経験的モデルと生体に基づくモデルの 2 つに分類されてきた。経験的モデルは一般的に関数様式と呼ばれ、メカニズムに関する正当性が限定される（例、上述の線形モデル）。現在までに実施された用量－反応のモデル化の殆どは、経験的モデルの使用に焦点を当てている。生体に基づくモデルは一般的に、生体系の疾病の発生と進行に関する一部の基本的原則から導出される関数形式を有する。これらのモデルは全般的に関数的に複雑であり、数学、統計学およびコンピュータサイエンスにおける経験と、生体メカニズムの経験を結びつけることが要求される。一般的に、メカニズムのモデルも、経験的モデルよりも多くのデータが必要である。

ステップ 3 では、データとモデルの統計学的関連性を選択する必要がある。最も一般的な関連付けの方法は、反応に対する統計学的分布を推定し、その分布を使用してモデルのデータへの適合性の性質を説明する数理的関数を誘導することである。しかし、用量-反応のモデル化の多数は、データポイントを繋ないで直線となるような、簡単な関連性関数によって実施されている。正式な統計学的関連性を選ぶ利点は、仮定を検定してモデル予測に対する信頼区間を導き出すことである。

用量-反応のモデル化では、モデルをデータに適合させることが第 4 ステップとなる。モデルの主な要素はモデルを定義するパラメータであるため、曲線の適合は単に、モデル内でパラメータ用の値を選択することである。正式な統計学的関連性がデータとモデルを関係付けるためにすでに開発されていれば、続いて関連性関数の値を「最適化」するようにパラメータを選択する。例えば、よく選択されるのが、モデルの予測値 ($R(d_i)$) と実測値 (o_{ij}) 間の距離の二乗 $[R(d_i) \cdot o_{ij}]^2$ を使ってデータとモデルを関連付けることである。これらの差の二乗は、すべてのデータポイントを通った合計であり、この合計を最小化するモデルパラメータが選択される。これは一般的な最小 2 乗法である。より簡単な方法もモデルパラメータを推定するのに使用される。例えば、データポイントを繋いで線を描くと、描いた線が y 軸と交差する点 (ゼロ用量) の値と、描いた線の傾きを計算して得られる値を用いることによって直線モデルのパラメータを直接推定できる。正式な最適化は、透明性の基準に適合しないことが多い、その場限りの方法よりもモデル化にはより良い選択肢である。

用量-反応のモデル化のステップ 5 は、公衆衛生を守るための対策を作り上げるのに必要な推測をすることである。その最も簡単な様式では、用量-反応モデルにより、用量が既知の場合は反応を予測でき、目的が特異的レベルの反応を標的とする場合は用量を計算することができる。さらに、用量-反応解析 (第 1~4 ステップ) の実施では、他の曝露シナリオと他の用量でモデル化した実験で見られる特異的反応結果の外挿も含んでいる。このステップは実験動物からヒトへの外挿も含めることができる。通常、予測を立てる場合、投与動物と対照群を比べた反応の変化に注目する。異なるデータタイプ (非連続、計測数、連続的、カテゴリカル) では、正常反応を超えた反応の変化を予測するには別な方法を必要とする。一般的に、追加反応に使用される標的は、追加反応 (単純にコントロール反応を差し引く)、相対反応 (コントロール反応に関連する変化を組み合わせる)、過剰反応 (ゼロから最大可能反応まで計測された追加反応) のカテゴリに分類される。これらの各選択肢は、最終判断に影響を与える可能性があるため、特定の選択をする場合その理由を注意深く理解する必要がある。図 4 は単純な線形モデルによる用量-反応のモデル化の一部の基本的要素と追加反応を示す。

有害物質への過剰曝露を防ぐために公衆衛生機関が行う対策は、一般的に、直接禁止または曝露制限のカテゴリに分類される。用量-反応のモデル化はその両者の選択を知らせるが、用量-反応のモデル化の主な影響は曝露制限のカテゴリ内にある。このような状況において用量-反応のモデル化を使用する方法がいくつか提案されている。最も簡単な方法は、予測モデルを使用して、コントロールと比べ無視できる (例、100 万分の 1) またはゼロ反応を呈する用量を見つけることである。一般的に、これは、データ範囲をかなり超えた外挿となり、不確実性を大きく生み出す。第 2 のアプローチは、用量-反応モデルを使用して、反応が既知な用量または観察範囲をわずかに下回る (科学的確信の限界) 用量を同定すること、および他のモデルを使用して、反応が、コントロール反応に比べ実際上変化なしと仮定する範囲に入るようにすることである。このアプローチでは、直線または不確実係数 (UF) のようなより簡単な関数モデル構造を使用して、曝露の安全レベルを同定することができる。これらの選択肢すべては第 6 章で検討している。

表 1 に示す用量-反応のモデル化の基本的ステップを繰り返すと、用量-反応のモデル化による予測値に対す

る選択の影響を理解するために、プロセス中に他の選択肢を考慮できる。用量-反応のモデル化のこの最終ステップ（ステップ 6）は、特定選択肢への解析の感度を理解し、さらに最終予測値の全体的な質を判断することが目的である。感度を評価する最も簡単な方法は、いくつかの選択肢を考慮し、結果が劇的に変化するかどうかを確認することである。選択肢間の差の程度によって、モデルのデータへの適合特性を正式に解析することに価値が出てくる可能性がある。その他の方法では、不確実性解析とベイズ法の混合解析などを、モデル化で使用する選択肢の最終結果への影響を評価するのに使用することもできる。一部の事例では、ステップ 6 を、用量-反応解析で使用する推定に焦点を当ててステップ 5 の前に実施するか、実際に使用する推定に焦点を当ててステップ 5 の後に実施する。これらのステップの詳細は、第 6 章に記載されている。

4.6 用量-反応のモデル化におけるリスクと安全性

本文書の議論で用いられているリスクとは、曝露関数としてヒト集団における、イベントまたはその罹患の可能性または程度を直接推定したものである。懸念する曝露量の範囲で十分なヒトのデータがあると仮定すると、科学的に支持されるリスク推定値を得ることは可能である。殆どの場合、用量-反応モデルの作成に使用するヒト試験の結果データは、ヒトが一般的に遭遇する曝露量の範囲ではない。用量-反応のモデル化で使用する最も一般的なデータタイプは、実験動物の結果であり、一般に、ヒトが遭遇する曝露量をはるかに超えた用量を投与されている。ヒトのデータが入手可能で、用量-反応解析に適切な場合であっても、それらのデータは職場での作業員のような選択された集団からであって、その曝露は一般集団のものとは異なる。

従って、多くの場合、用量-反応解析は、科学的裏付けが入手可能な観察領域から、科学的裏付けが弱いか全くない領域へ外挿することが必要となる。ヒト試験に基づく用量-反応解析では、外挿は異なる曝露レベルへの下方外挿であるが、外挿は、異なるライフステージ（例、胎児、子供）あるいは、曝露に影響する可能性が僅かにある異なる環境因子を有する異なる集団（例、食生活の相違）にも行うことができる。動物を使った実験データに基づく用量-反応解析では、動物からヒトへ外挿するという別の問題がでてくる。

用量-反応解析結果の実行に使用する殆どの方法（ステップ 5）で、これらの外挿問題を扱っている。外挿に使用されている方法は、国によって、また同一国でも機関によって異なるアプローチを使っており、多様で時おり論争を起こしている。外挿問題の対策は基本的に次の 2 つに分けられる。つまり、用量-反応解析に使用するデータ範囲外の曝露に対する推定リスクを使用することを目的とする対策、およびリスクを推定せずに安全性を確立することを目的とする対策である。

リスクとそのリスクに関連する用量の推定では、一般的に反応と用量のデータから、低用量範囲に外挿することが必要である。これらの外挿は、データ（直接推定）に適合したモデル（ステップ 2）または、異なるモデル、通常は最小用量からゼロリスクの点まで延長する線を使って実施される（ステップ 4）。後者のアプローチは、一般的に保守的に想定されており、真のリスクは、科学的支持が明確な用量に満たないすべての用量において、この 2 番目のモデルの推定リスクより小さいと仮定する。これに比べて、リスク推定を提示せずに、与えられた用量の安全性の確立に使用する方法では、観察可能な範囲で最小用量からかなり離れた用量は安全であるとする概念を頼りにしている。これは、一般的に何年もの経験を通じて生み出された不確実係数を使って行われる。しかし、全般的なヒト曝露が推定される一部のケースでは、推定曝露値と科学的支持による最低用量との差が使用される（曝露マージン、すなわち MOE）。

用量-反応解析のやり方に関わらず、ヒトへ外挿するためには、付加的な方法が利用される。これらの方法も

多様であり、追加の不確実係数の使用から、ヒトと動物間のトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスの差に基づいた、より複雑なモデル化の考えまで広範にわたっている。

「リスク評価」という用語は、一般的に、特定化学物質または物質に関する公衆衛生的判断を行う総合プロセスを説明するために使用される。しかし、リスク評価はさらに定義され、安全性の確立を目的とする解析（上述で定義）とリスクの推定を目的とする解析とに区別できる。この場合、「安全性評価」は安全性の確立を目的とした決定プロセスを意味し、一方「リスク評価」は、より大きな決定プロセスの一部であり、リスクの推定を目的とした評価を意味することになる。安全性評価は、食品添加物、および食品中の残留農薬や動物用医薬品のような、曝露が制御できる場合により頻繁に使用される。

4.7 要約

用量-反応のモデル化は、化学物質曝露に関する公衆衛生的決定を報告するために使用する場合、そのプロセスは6つのステップからなる。最初の4つのステップは、用量-反応解析であり、既知用量に対する推定反応を評価するために、または選択した反応に関心がある場合の用量推定値を得るために、データの数理的説明を得るプロセスに関連している。ステップ5は、公衆衛生的判断への指針を目的とした用量-反応解析結果の実施を含む。最終ステップは、用量-反応のモデル化の初期に随時適用され、用量-反応解析の質の評価、およびモデル予測の解析に使用する仮定への感度を含む。用量-反応のモデル化は、科学的経験に基づく多数の選択を含むため、多数の異なる様式を持ち、多数の異なる方法で使用される。本報告の残りの章では、プロセスの各ステップで可能となる選択範囲、およびこれらの選択で使用する指針の一部に焦点を当てている。

5. 用量-反応のモデル化：使用する理由と時期

用量-反応解析は、リスク評価規範内における有害性特徴付けの大部分を占めており、動物バイオアッセイで観察される用量-反応関係の特徴付け、および有害作用発生におけるヒト曝露レベル範囲への低用量外挿の両方に対して使用されてきた。用量-反応解析では、ADIのような健康指針値を誘導するためのNOAEL（対試験）の使用、および用量-反応のモデル化（適合関数）の使用を含む。

5.1 従来の観点

有害な可能性のある化学物質曝露からヒトを守るために、実験動物のバイオアッセイで観察される作用からヒトで考えられる作用に外挿することは、常に課題であった。多様なアプローチが開発されてきた。

原型となる化学物質安全性評価では、ADI法がLehman & Fitzhugh (1954)によって導入され、健康指針値を導く際に広く採用されるようになった (IPCS, 1987)。ADIは元々、食品添加物の規制認可手順として考案されたものである。食品添加物は意図的に添加されるため、プロセスは、安全性の法的基準として規制当局が許可しやすいうように定義することが多い。同じ方法論が、化学汚染物質に対する健康についての指針値を導くために使用される。しかし、「許容可能」は、化学汚染物質に対しては不適切な用語であるとみなされ、代わって「耐容」という用語が使用された（すなわち、耐容1日摂取量、またはTDI）。使用されてきた類似の用語には、最大耐容一日摂取量 (IPCS, 1987)、および参照用量 (RfD) がある (Barnes & Dourson, 1988)。蓄積性化合物のような異なるタイプの曝露に対しては、他にも類似の方法がある。例えば、暫定最大耐容週間摂取量または暫定最大耐容月間摂取量である (IPCS, 1987; WHO, 2002)。

5.1.1 許容/耐容一日摂取量への無毒性量（NOAEL）アプローチ

非連続データの事例における NOAEL アプローチに基づく ADI 計算を表 2 にまとめた。

表 2. 計数データの場合の NOAEL に基づく ADI

ステップ	NOAEL に基づく ADI
1. データの選択	少なくとも無作用の用量 1 つ、および作用を示す用量 1 つを有する十分なサンプルサイズ。関連する種において関連するエンドポイントが、いずれのアプローチでも重要である。
2. モデルの選択	統計学的方法 $R(D) = \begin{cases} 0 & \text{用量 } D \text{ での反応が対照群の反応と有意差がない場合} \\ 1 & \text{用量 } D \text{ での反応が対照群の反応と有意差がある場合} \end{cases}$
3. 統計的関連性	用量群と対照群間の統計学的な対検定
4. パラメータの推定	出発点の評価 $NOAEL = D_{NOAEL}$ ここで $R(D) = 0$ for all $D \leq D_{NOAEL}$ および $R(D) = 1$ for all $D > D_{NOAEL}$ この手順では NOAEL 未満のすべての用量は有意ではなく、LOAEL を上回るすべての用量は有意であると仮定している。これはあまり当てはまらないことがある。
5. 実施	$ADI = \frac{NOAEL}{UFs}$ ここで UF は不確実計数
6. 評価	統計的パワー解析を実施し、検定が関連作用を検出するのに十分な感度があるかを確認する。

NOAEL アプローチ（ステップ 1）に基づき ADI の計算に必要なデータを選択することは、より複雑なモデル化に使われるデータを選択することに似ており、より良いデータセットは、多数の関連性のある用量、十分なサンプルサイズ、および関連動物種での関連性のあるエンドポイントを有する。ADI 計算の次のステップは、NOAEL を決定することであり、これは、実験または観察により見出した、上述で定義した検出可能な有害作用を発生しない、化学物質の最大濃度または用量である。このステップには、統計的方法（ステップ 2）、統計的関連性（ステップ 3）、および NOAEL の同定を説明する出発点（ステップ 4）の評価方法がある。以下の形式で反応手順、 $R(D)$ を検討する。

$$R(D) = \begin{cases} 0 & \text{用量 } D \text{ での反応がコントロール反応と大きく異なる場合} \\ 1 & \text{用量 } D \text{ での反応がコントロール反応と大きく異なる場合} \end{cases}$$

この手順とデータ間の統計学的関連性（ステップ 3）は、与えられた用量で反応がコントロール反応と異なる

かどうかを決定するために使用する統計学的検定によって示される。反応が有意でない場合、単に、作用が実際にゼロであったかのように扱う。しかしながら、作用が実際にゼロであるとは結論付けられないのは、明らかである。NOAEL アプローチを選択する場合、各用量単独で、バックグラウンド（例、対照群）を統計的に有意に（例、5%水準で）超えていると判断するために、統計的検定が使用される。続いて NOAEL の選択（ステップ 4）は、最大用量 D_{NOAEL} を選択することにより実行される。この用量よりも少ない用量はすべて $R(D)=0$ であり、大きい用量はすべて $R(D)=1$ である。数理的にこの評価は以下のように表すことができる。

$$NOAEL = D_{NOAEL}$$

ここで、 $R(D)=0$ はすべての $D \leq D_{NOAEL}$ 、 $R(D)=1$ はすべての $D > D_{NOAEL}$

この手順では、NOAEL 未満の用量すべてに有意性はなく、LOAEL を上回る用量すべては有意性ありと仮定する。常にこの様になるとは限らない。

ADI 法では、化学物質の認容用量が NOAEL を不確実係数（安全係数とも呼ばれる）で除することで計算できると明確に述べている。不確実係数は、不確実性と個体差の両方を考慮するために使用するデフォルト係数である。

動物試験の NOAEL を健康指針値へ変換するには、従来 100 倍の不確実係数が使用されてきた（Lehman & Fitzhugh, 1954; Dourson & Stara, 1983; IPCS, 1987）。追加の不確実係数は、慢性試験が無いなど、データベースの欠損を考慮するために使用されることがある（IPCS, 1994）。デフォルトの不確実係数 100 倍が、種差およびヒトの個体差を見越した 2 つの異なる 10 倍係数の積を表すために見られる場合もある（IPCS, 1987; Renwick & Lazarus, 1998）。元の不確実係数 100 倍が、2 つの 10 倍係数を表すと判断されるという認識により、ある程度のフレキシビリティが可能になった。その理由は、異なる係数は、ヒト試験および動物試験から算出した NOAEL に適用される可能性があるからである。化学物質特異的調節計数（CSAF）の概念（IPCS, 1994, 2005）が導入され、トキシコキネティクス（体内の化学物質の運命）またはトキシコダイナミクス（体内の化学物質の作用）の種差およびまたはヒトの個体差に関する適切なデータが得られ、関連するデフォルト不確実係数 10 倍を変更することができるようになった。WHO/IPCS による NOAEL/ADI アプローチ戦略には、オリジナルの不確実係数 100 倍を、適切なデータが存在する CSAF で置き換える段階が含まれる（IPCS, 1994, 2005）。

不確実係数に選択した値の大きさに関わらず、NOAEL に基づく DRM からの ADI の予測（ステップ 5）は以下の式によって与えられる。

$$ADI = \frac{NOAEL}{UFs}$$

ステップ 6 は ADI の不確実係数仮定値への感度評価まで広げることができる。

一部の科学者は NOAEL の使用について懸念を抱き、ADI を決定した。最も大きな懸念は、NOAEL は、より多くのまたはより良いデータが存在する化学物質に対し、低い ADI をもたらす傾向にあることである。そのため、より経費をかけ、より良いデータを使う利害関係者が、「罰せられる」ことになってしまう（Crump, 1984; Dourson ら., 1985; Kimmel & Gaylor, 1988; Barnes ら., 1995; Slob & Pieters, 1998）。

5.1.2 許容/耐容 1 日摂取量に対するベンチマークドースアプローチ

ベンチマークドース (BMD) の概念は、NOAEL アプローチの代替法として導入された (Crump, 1984; Kimmel & Gaylor, 1988)。BMD 法は、実験用量範囲外に外挿できる可能性、およびサンプルサイズと関連する不確実性におおよそ対応する可能性など、多数の利点を有する。

非連続データの例における BMD アプローチに基づく ADI 計算を表 3 にまとめた。BMD とベンチマークドース信頼下限値 (BMDL) の一般的な様式をこの表に示してある。本文書では、1%、5%、および 10% のような色々な反応レベルを検討する。

表 3. 計数データの場合の BMD に基づく ADI (ワイブルモデル)

ステップ	BMD に基づく ADI
1. データの選択	異なる反応レベルでの十分な数と十分な被験対象の総数
2. モデルの選択	用量-反応モデルに適合 (例ワイブルモデル)
3. 統計的関連性	予想割合が観察割合に関係しており、その「距離」は、ある適合基準関数 (例、仮定した分布に基づく尤度関数) を最適化することにより、最小化される。
4. パラメータの推定	実験の反応範囲から適切な反応 p を選択する。BMD _p の 95% 信頼下限値 BMDL _p を推定する。ここで以下の関係が成り立つ。 $\frac{R(\text{BMD}_p) - R(0)}{1 - R(0)} = p$
5. 実施	$\text{ADI} = \frac{\text{BMDL}_p}{\text{UF}_s}$
6. 評価	BMD のモデル選択への感度は、様々なモデルを適合することにより確認できる。

BMD モデル化用データの選択 (ステップ 1) に当たっては、NOAEL 法と同一の基本的検討が適用される。さらに、有意な用量関連性の傾向を持った、段階的に単調な反応を示す試験がもっともうまく機能する。このことは、全般的にすべての用量-反応モデル解析に当てはまる。

BMD 法に対するモデル選択 (ステップ 2) は、使用可能なデータタイプとモデル化された反応特性に依存する。複雑なモデルは単純なモデルに比べ、多数の用量群を必要とする。いくつかのモデルが各データタイプに対して提案されている。米国環境保護庁のベンチマークドースソフトウェア (Benchmark Dose Software: BMDS) プログラムでは、日常使用される多数のモデルを引用している (<http://www.epa.gov/ncea/bmds/>)。一例として、与えられた曝露で有害作用 (例、がん) を示す各用量群の動物の割合を示すデータが得られると仮定すると、ワイブル (Weibull) モデルをモデルの 1 つとして選択することも可能となり、それは以下の形式となる。

$$R(D) = \alpha + (1 - \alpha)(1 - e^{-(\beta \times D^\gamma)})$$

ここで、 α は非曝露群で反応する割合を、 β は、用量単位当たりの有害作用の確率増加を、 γ は用量-反応曲線の形 (例、 $\gamma \gg 1$ は、閾値様挙動を、 $\gamma = 1$ はログ線形挙動を意味する) を表している。

データとモデル間の統計的関連性（ステップ 3）からは、以前のセクション（セクション 4.5）やセクション 6.2 でも説明しているように、多数の異なる様式を仮定できる。非連続データについては、データが各用量群に対し 2 項分布であると仮定するのが適切である。BMD 法に対するモデルパラメータの推定（ステップ 4）も、異なる様々な方法に基づいている。ワイブルモデルの例では、日常使用されるアプローチとして、2 項対数尤度を最大にするパラメータを選択することになる。

BMD の概念は、実験データセットで全用量群の全般的反応パターンを捉えるような、用量-反応モデルを使用することが好ましいとする考えに由来しているが、その値未満では予想値の根拠に乏しいであろう BMD も存在していた。この BMD は、多数の方法で選択できるが（例、Barnes ら., 1995; Murrell ら, 1998）、最も一般的な方法は、それ未満ではデータから十分な裏付けが得られない過剰反応、つまりベンチマーク反応 BMR(p)を選択することである。BMR では一般的に p=10%を選択する。BMR (p)が選択されると、具体的に BMD_p と表される BMD は、別のリスク式を使用する場合、以下の式にしたがって計算される。

$$\frac{R(\text{BMD}_p) - R(0)}{1 - R(0)} = p$$

実証的検討では、大きくて代表的な化合物グループに対して、推定 BMD の 95%統計学的下限値は NOAEL と類似するとみなせ、お互いを置き換えても同様な ADI が得られるであろうことが示された (Crump, 1984; Barnes ら., 1995)。モデル化のすべての側面と同様に、信頼限界値の計算には多数の選択肢があり、これらは第 6 章で詳細に検討する。

BMDL_p と呼ぶことのできる、95%統計学的下限値 BMD_p の推定方法を選択したら、ADI を下式のように計算できる。

$$\text{ADI} = \frac{\text{BMDL}_p}{\text{UFs}}$$

この計算では、不確実係数の値は NOAEL で使用した値と同一となるか、または、BMDL_p に NOAEL とは僅かに異なる解釈をしたために調整した値と同一となる可能性がある (Renwick ら., 2003)。

BMD 法には、与えられた用量での反応、与えられた反応での用量、およびそれらの信頼限界を決定することが含まれる生体で観察可能な用量範囲未満で用量-反応モデルを外挿すると、特定した（低い）用量レベルでの反応と、特定反応レベルに相当する用量が推定できる。

5.2 考慮点

十分な用量-反応情報が、実験動物のバイオアッセイまたはヒト試験のいずれかから入手できる場合、一般的に用量-反応のモデル化を有害性の特徴付けに使用することは可能である（疫学試験または臨床治験）。前セクションで示したように、NOAEL が現行手順の出発点として使用されていたであろう状況では、BMD は ADI 誘導における代替出発点とみなすことができる。さらに、DRM は、低用量外挿が必要な状況（例、遺伝毒性および発がん性物質）で役立つ可能性がある。

しかし、観察範囲のデータに適合する単一モデルからの外挿は、正当化できないことに注意すべきである。そ

の理由は、同様にデータに適合する他のモデルで、低用量リスクに対しかなり異なる推定値が得られる可能性があるからである。データの統計学的不確実性とモデルの不確実性の両方を考慮するベイズ法が、現在開発中である（セクション 6.5）。実際には、 BMD_{10} （または 10%リスクの有効用量 ED_{10} 、 BMD_{10} にほぼ等しい）からの直線外挿が低用量外挿の簡単な方法として適用されることが多い。これは、慎重なアプローチと考えられる。別の応用として、用量-反応のモデル化はいかなる与えられた（ヒト）曝露レベルでも、リスクを推定するのに使用される可能性がある。ヒト曝露レベルは通常、動物試験で観察される範囲内の用量より低いため、低用量外挿の方法は、この応用でも必要なことがある。

5.2.1 定義に対する一般的な見方

NOAEL は、観察した用量-反応データから直接誘導されたパラメータで、作用が用量ゼロにおける作用と有意な差がない最高投与量と定義されている（セクション 5.1 を参照）。NOAEL は、適用する一連の用量で実施された複数の検定手順に基づいている。NOAEL は、推定値の精度が定量される用量-反応モデルのパラメータに比べて、より詳細な統計的性質に欠けている。

NOAEL は統計学的有意差検定に依存しており、正確なデータが少ない化学物質にはより高い推定値を与えることになるので、データがより多いか質の良い化学物質には不利となる傾向がある。この問題は用量-反応のモデル化では起こらない。事実、反対の関係となる。つまり、より少ないか質の悪いデータの試験には不利となる。

NOAEL アプローチは、正式には 2 分法と考えられる。NOAEL 未満では作用はないと仮定し、臨界影響は NOAEL を超えると発現する。毒性学を使用する典型的な動物試験では、統計的検定によって検出できる作用範囲は 10%を超える可能性がある（追加リスク）。

そのため、NOAEL は、現実には毒性作用が 0%と 10%以上の間のいずれかの値を示す用量であると予測される可能性がある。これに比べ、 BMD は、作用サイズが予め定義されている用量であり、そのためリスク評価者の管理下にある。さらに、NOAEL アプローチの 2 分法は ADI を超えるリスクの定量的情報を提供しないが、そのような情報は、2 分法が存在しない適合した用量-反応モデルから得られる可能性がある。

一般的に、用量-反応のモデル化は臨界影響に対する用量-反応曲線全体のデータに基づいている。標準的な NOAEL アプローチは、適用可能な有害作用がないと仮定される単一用量を同定する際、用量-反応解析の特に簡単な例としてみなすことができる。用量-反応モデルは、特にスロープの推定値を与えるという点で、用量-反応曲線の特性を反映している。回帰構造の場合、用量-反応モデルはモデルパラメータの標準誤差および信頼区間を与える。

5.2.2 推定手順

NOAEL は特定試験で使用した用量セットにより制限される。重要な帰結として、NOAEL は、1 つは存在すると仮定して、概算しようとした閾値を下回るか上回る可能性がある。真の閾値が NOAEL を超える場合、閾値と NOAEL 間の隔たりは限定されることが予想できる（使用する用量間隔に関連）。しかし、真の閾値が NOAEL 未満の場合、2 つ隔たりは無制限となる。つまり、真の閾値がゼロと NOAEL 間のいずれかに存在するというような可能性も出てくる。

実際の NOAEL 値は以下に示す試験デザインの性質に大きく依存する。

- ・ **グループサイズ** ある用量レベルでの NOAEL の検出力は、これらの用量レベルで選択されたサンプルサイズに直接依存する (Gaylor, 1989)。グループサイズが大きいほど、NOAEL での潜在的な真の毒性作用の大きさは小さくなる。

- ・ **用量位置** NOAEL とは、その用量で有意な作用を示さないが、次に高い用量で有意な作用を示す用量なので、NOAEL は試験に実際に適用した用量の 1 つだけに絞ることができる。NOAEL アプローチを特に妨害する不都合な点は、時として、適用した最小用量が毒性作用を示し NOAEL が評価できないことである。

- ・ **実験のバラツキ** 対象間の実験的バラツキが大きいと、統計的検出力は低くなり、NOAEL は高くなる。非連続データでは、この現象は幾分隠されるが、連続データでは直接見られる。つまり、用量群当たりのデータの分散に反映される。この実験的バラツキには次のような様々な要因がある。つまり、対象間の生化学的 (例、遺伝的) バラツキ、実験条件のバラツキ (例、食餌時間、実験室の場所、一部または暫定測定の間)、および測定誤差である。

用量-反応のモデル化からの推定値は内挿に基づいており、これらの推定値は実際の適用用量には限定されない。用量-反応のモデル化は、NOAEL (LOAEL のみ) が確認できる試験でも使用でき、その状況では、別の試験は不要であることがある。異なるモデルを比較することは有用である。複数モデルが同一データに適合し、BMD 推定値が広範囲に変動する場合、モデル化に対する不十分なデータを示す可能性があるため、結果の解釈には注意を要する (第 6 章参照)。

NOAEL アプローチと比較して、完全な用量-反応のモデル化アプローチの実施では、個別データセットにおいて NOAEL と BMD 間に差が生じる可能性があることに留意すべきである。しかし、BMR が 5% または 10% となる投与で、信頼区間の低い BMD は、NOAEL とかなり類似する傾向がある (Allen ら., 1994)。そのため、用量-反応のモデル化が適用できないデータセットは、NOAEL が BMD の妥当な代替値となる可能性がある。

5.2.3 不確実性

モデル化のアプローチは、感度解析と不確実性解析の両方に役立つ。不確実性 (セクション 6.5) は、用量と反応がモデルによって結びつけられると、数値として表現できる。これらの数的解析は、データベースまたはモデル特性の異なる視点が全体の不確実性に及ぼす影響を検定するための感度解析の影響を受けやすい。

用量間隔、サンプルサイズ、生体のバラツキのような、試験デザインの観点から生じるリスク推定値の不確実性は、用量-反応モデルで評価できる。不確実係数が不確実解析に従う一方 (Slob & Pieters, 1998)、NOAEL の閾値手順は、不確実性の定量的評価または感度解析には容易に従わない。

リスク管理者への助言作成の際、出発点の推定のために NOAEL の閾値手法を使う場合の不利な点は、存在すると思われるバラツキ度合と不確実性の定量が不可能なことである。NOAEL は、生体への有意な作用を示さない用量であると仮定される。この仮定は、サンプルサイズが大きな毒性試験には更に有効である可能性が高い。

5.2.4 試験デザイン

NOAEL アプローチに最適なデザインは用量-反応のモデル化の使用を制限する可能性があり、その逆の可能性もありうる。NOAEL アプローチは投与群内に十分なサンプルサイズを必要とする（統計的検出力を保証するため）一方、用量-反応のモデル化アプローチは十分な数の用量群を必要とする（全体の用量-反応の説明を保証するため）。単一試験で使用する動物総数を制限すると、これらの 2 つの必要事項は両立しないかもしれない。

念頭に置くべき重要な点は、用量-反応のモデル化は過去に実施した試験上で従来のデザイン（3 投与群と対照群）に基づいて使用できることである。用量-反応モデルのデザインが最適であると、使用動物がより少なくてすむという動物保護の立場から有利であると論じられることもある（Slob ら., 2005）。

投与群数が少なすぎると用量-反応のモデル化では不確実な推定値を与える一方、BMD/BMDL と NOAEL の両方の測定では、投与群当たりの動物数が少なすぎると、別な点から不適切と証明される可能性がある。例えば、イヌのような大型実験動物で投与群当たりの動物数が少ない試験で、臨界影響が見られる場合、NOAEL は検定感受性の低さのため高くなる可能性がある。しかし、BMD/BMDL アプローチは、わずかな用量-反応データを評価し、特有の不確実性を定量化するために使用できる。しかし、データ中に明確な用量-反応関係が保持されているこの場合であっても、BMD/BMDL は非常に不確実な推定値を与えることもある。そのため、用量当たりの動物数が少ない典型的な 4 用量試験は、実際に NOAEL あるいは BMD などいずれの方法が適用されても信頼性がなくなる可能性がある。しかし、用量-反応のモデル化の利点は、NOAEL アプローチでは不確実性が隠れたままになるのに対し、視覚化されることである。

用量-反応のモデル化は、必要な外挿の割合が低い場合、必要な実験数が少なくなる（例、使用した用量がヒト曝露レベルに近い場合）。これに比べ、NOAEL アプローチは、明確な NOAEL（または LOAEL）が同定できない追加実験を必要とする可能性がある。これは、ホウ酸を混餌投与されたラットの発生リスク評価に関する Allen ら（1996）の試験によって説明することができる。この試験は NOAEL を確立できなかったが、BMD アプローチを適用し、その結果試験の繰り返しの必要性を避けている（セクション 5.2.2 も参照）。動物総数をより多くの投与群に分布させると、実施成果が悪くなることはないが、Slob ら（2005）が示したように、投与群当たりの動物数が少なくなる。Allen ら（1996）による上述の例は、試験結果のその場での組み合わせとは反対に BMD アプローチが試験の適切な比較と組み合わせの適当な根拠を与えている。

用量-反応のモデル化の主な利点は、毒性作用の観察範囲内でリスクを推定できることである。動物試験で、使用した全用量範囲のリスクを推定することは可能である。観察範囲外のリスク評価は、リスクがより小さくなるほど信頼性が少なくなっていく（Murrell ら., 1998）。一部の試験（例、Sand ら, 2002）では、異なる反応レベルでモデル依存の効果を詳しく調べている。

同一毒性メカニズムが、外挿領域およびモデルが適合する実験領域の両方で働いている兆候があれば、観察範囲外のリスクレベルへの外挿を正当化できるかもしれないと論ずる専門家もいる。しかし、含まれるメカニズムの複雑性をすべて適切に説明する数理的モデルは非常に稀である。しかも、データから推定されるパラメータ（すなわち観察範囲）が低用量範囲で適切であり、予測するのに十分な精度を有するという仮定を別にたてる必要がある（セクション 6.5.3 参照）。

5.2.5 生体情報

NOAEL アプローチは、主観的な判断ではあるが、「専門家」による生体情報が組み込まれている。完全な用量-反応のモデル化では、ヒト疫学的データおよび動物データの両方の場合、係数/共変量を、公式を使って定量的にモデルに含有させることにより、「十分科学的な」解析となりうる。

そのようなアプローチは、利用可能な生物学的知識すべてを基に用量-反応関係を推定し、経験的データを使い、さらに統計学的影響を適用する毒性学的概念を軸としたより確かな推定値に導く事が出来る。より複雑なモデルはトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスを基本として作成できる。

5.2.6 実験結果の比較

NOAEL は、単一実験の結果のアルゴリズム的解析から引き出される。特定化学物質の研究範囲全域でのNOAELのようなデータのメタ解析は、用量-反応モデルを構築するのにデータが不十分な場合でも可能であるが、NOAEL 推定値の統計学的性質によって限定されることもある。

しかし、用量-反応のモデル化全体から誘導された推定値は、通常の枠組みを使って、異なった実験、作用、および化学物質を比較する能力を高める。得られた推定値は、異なる用量レベルを使用する異なる試験間で一貫性のある検定を与える可能性がある。用量-反応のモデル化の方法論は、適切なデータセットがあれば、異なる試験（例、ラットとマウス、慢性と急性曝露、健常と疾病動物）での用量-反応関係を説明することに使用できる。

しかし、試験を組み合わせる規則を開発する必要がある。異なる試験で同一エンドポイントでの用量-反応に対する説明をまとめると、化学物質毒性のまとまった実態が得られる可能性がある。用量-反応のモデル化により得られた値は、生体および機能的関連性に基づく各エンドポイントの推定値を与える可能性がある。

5.2.7 リスク管理の観点

リスク管理の観点から、用量-反応のモデル化による推定値の利用を見込むと、以下の事項による意思決定に対し改良された特徴付けを与える。

- ・意思決定者にデータの「複数の観点」からの認識を与える
- ・安全性レベル（人体に影響を与える大きさとタイプ）を超えて発生する情報を与える。
- ・異なる規制措置によるリスク軽減からのベネフィットの定量化。
- ・毒性作用、作用レベル、種、試験デザインの相違に対し適切な調節がされる場合に判断の一貫性を促進。
- ・リスク評価者とリスク管理者間の連続的で継続を基本とするインタラクティブな交流を可能とする。

5.3 実施上の問題点

BMD の場合、方法を適用し BMDL を決定する際、多数の判断が必要である。例えば、使用する数理モデル、信頼限界の算出に使用する信頼性の程度、BMR として事前決定するための反応レベル（例、BMR=1%、5%、10%作用発生率、または体重や赤血球数のような連続的エンドポイントの変化で 5%あるいは 10%変化）などで

ある。非有害と考慮されるうる反応レベル（BMR）は明確でないことが多い。例えば、赤血球数の5%減少を有害と考えるか、より小さい（または大きい）変化を有害とするか、動物試験の肝細胞肥大において5%の増加を認容可能と考えるか、最大10%の増加を適切とするか、である。これらやその他の選択肢には毒性学者および臨床医によるさらなる議論が必要である。BMRへの明確なステートメントは、NOAELに付随する一般的に未知の反応レベルと比較し改善されるが、BMRの選択には意見の一致をみる必要がある。

5.4 要約

動物およびヒト試験での用量-反応関係の特徴付けは、有害性の特徴付けにおける主要な要素であった。何年にもわたり、そのような関係を調整するために様々な方法が開発されている。用量-反応のモデル化は、動物またはヒトの適切なデータセットが使用可能であれば、用量-反応データの解析に対する最も適切なアプローチであるとみなされる。

標準的なNOAELアプローチでは、認知できる作用なしと仮定される1つの用量を同定するが、BMDでは、臨界影響として推定された用量-反応曲線全体のデータに基づいている。NOAELでは作用がゼロと仮定されるが、多くの場合ゼロとはならず、どの程度作用が維持されているかは未知である。BMDでは可能な限り毒性学的知識に基づいて作用範囲が明確にされている。NOAELの不確実性は定量化出来ないが、BMDでは不確実性が信頼区間によって定量化できる。用量-反応モデル化の使用では、用量群の数が十分に大きいので、最適な試験デザインに対し異なるガイドラインを必要とする。より多くの用量群への動物総数の分配は、精度を失わずに実施できる可能性がある。用量-反応のモデル化は異なる実験、作用、および化学物質をより効果的に比較できる。NOAELに基づくADIを超えるリスクは数値化できないが、用量-反応のモデル化に基づくADIを超える曝露ではできる可能性がある。観察範囲未満のリスクの推定では、単一適合モデルに基づく外挿は保証されない。ここで、直線外挿が従来法として考慮されることがある。現在、用量-反応のモデル化に基づく低用量外挿について、さらに高度な方法が開発されつつある（例、ベイズ法）。

6. 用量-反応モデル化原理

6.1 データ

6.1.1 データの選択

使用可能な特定化合物に関する毒性試験セットからどのデータを使用するかを考える場合、各試験の観察されたエンドポイントについて用量-反応解析を行うのは効果的ではないことがある。第1ステップとして、他の試験と比べて明らかに大きいNOAELを示す試験は除外することができる。この場合、例えば、最も感受性の高い種属に対する、特定の毒性反応（例、慢性、発生）タイプを選択する。ある試験では、多数のエンドポイントが測定される可能性がある。視覚的に明確な用量-反応特性を示さないエンドポイントは除外することができる。続いて、反応の明らかな大きさを伴う毒性学的影響に基づき、エンドポイントがモデル化の候補として選択できる。提出された試験に、各エンドポイントの観察データポイントのプロット（表に加えて）、できればプロットに適合した曲線が付属しており、エンドポイントの選択プロセスが充実していれば、非常に役立つであろう。少なくとも、確かな作用を示すエンドポイントに対し、そういったデータを含んでいる必要がある。

関連する可能性のあるエンドポイントを選択した後、各用量-反応データセットが実際に用量-反応解析に従

うかどうかを判断しなければならない。一般的に、少なくとも3から4の異なる用量（対照を含む）を有しているのが望ましい。さらに、関連作用レベルが互いに違っている必要があり、3つ以上の異なる反応レベルを有することが好ましい。

6.1.2 データのタイプ

反応データには様々なタイプがあり、多様な方法で分類することができる。作用に関連した区別は主に、非連続データと連続データである。非連続データは、各個別の対象（実験動物またはヒト）で観察されるか、または観察されない作用に関連する。従って、各用量において、対象数の中から反応を示した数が報告される。連続データでは、定量的測定は個々の対象に関連している。中間型のデータとして、序数データは重症度カテゴリ（順序）を反映し、つまり、定性的データであるが階層順になっている（例、病理組織学的な重症度データ）。カテゴリに順序がない場合は、カテゴリカルデータと呼ばれるが、反応データとしては稀である。最終的に、別のクラスのデータから計測数データを形成するが（すなわち、非連続データ）、実際にはそれらは連続データとして扱われることが多い（セクション 4.3 も参照）。

データのタイプは統計学的理由として重要であるが（分布についてはセクション 6.2.2 を参照）、非連続データと連続データとの区別も、結果の解釈とリスク評価でのその確実な使用に重大な影響を持っている。非連続用量-反応データの場合、用量による発現への変化に関する情報は、1つの特定な作用程度（degree of effect）で得られる。例えば、口蓋裂の発現は、用量の増加により上昇するが、「非口蓋裂」と「口蓋裂」のカテゴリでは、作用の程度に関する情報はない。序数データと連続データでは、これに比べて、作用程度と発現の両情報が用量の関数として得られる。例えば、口蓋裂は、「裂け目なし」、「軽度な裂け目」、「中度な裂け目」、「重度な裂け目」のレベルによる序数変数に分類することも可能であり、あるいは連続変数、例えば、閉鎖の割合で定量的に扱うことも可能であろう。平均的反応と用量との関係から、曝露により作用程度がどれほど変化するか情報が得られる。例えば、（平均的）赤血球数のプロットは、用量の関数として赤血球数の平均値（すなわち、作用の程度）の減少を示す可能性がある。個々のデータポイントも考慮することにより、発現の情報も同様に誘導できる。例えば、ある臨界値未満の赤血球数を有する個体の割合の推定値も誘導できる。

ヒト反応モデルとして動物を使用する場合、観察された用量-反応情報は、近似的にヒトの用量-反応情報に類似していると仮定される。この仮定が、発現よりも作用程度に対してより妥当であると考えるのは、異論があるかもしれない。問題は、動物で観察される用量-反応関係は、使用する動物によってそのバラツキに大きく反映し、研究室の実験では多めに制限されることである。従って、動物で観察される用量-反応関係が、ヒトでのバラツキとは似ていない可能性がある。

6.2 モデルと分布

6.2.1 用量-反応モデル

6.2.1.1 連続的用量-反応モデル

表 4 にリストしたモデルは、個々の対象の連続スケールで、用量と反応の大きさの関係を説明するのに使用される可能性のあるモデルタイプの一部である。これらの式は、統計的分布（例、正規分布または対数正規分布）と組み合わせると、1つの集団の用量と連続反応関係を説明するのに使用でき、そこでは連続モデルは中心推

定値に対応する。

用量-反応データは、各個別の観察値から（平均）コントロール値を差し引くことにより調整されることが多い。しかし、この手順は、対照群のバックグラウンド反応レベルが、実験群の反応レベルのように、サンプリングエラーが起きやすいという事実を考慮していない。よりうまいアプローチは、データから推定する必要のあるパラメータを持つモデルのバックグラウンド反応を説明することである。実行できる多数の方法のうち、最も簡単な3つの式を以下に示す。

1. $y = a + f_x(D)$
2. $y = a \times f_x(D)$
3. $y = f_x(a + D)$

ここで、D は用量、a はバックグラウンド項、 f_x はいずれかの用量-反応関数である。一部の評価では、1つの式を別の式よりも望ましいとするメカニズム情報が存在する可能性がある。例えば、第1式では、作用を独立的に発生させる影響をモデル化することが望ましく、第2式ではバックグラウンド反応の割合として反応を正規化する考えに相当しており、第3式は、同じメカニズムによって作用する別な物質からの寄与を反映している。

表 4. 連続用量-反応モデル

モデル名	モデルの説明	反応式	パラメータの説明
質量作用のミカエリス-メンテンの法則	作用速度が結合速度 (ka) と解離速度 (kd) の関数であるとする、酵素または受容体に基づく活性の理論的説明。	$= R_{Max} \frac{[S]}{K_M + [S]}$	RMax が反応の最大値、[S] が基質濃度、 K_M がミカエリス-メンテン係数であり、この係数は ka/kd に等しい。
Hill 式の対数ロジスティック	複数部位または受容体による占有は、作用の生成に必要であるとする、ミカエリス-メンテン式の変型	$= R_{Max} \frac{D^n}{K_D^n + D^n}$	RMax は、最大反応、D は用量、 K_D は薬物-受容体相互作用、および n は（理論的）結合部位数
一次指数	化学物質と標的部位間の作用が不可逆な場合、反応速度は結合速度 (ka) のみによって決定される。	$= R_{Max}(1 - e^{-rD})$	RMax は、最大反応、D は用量、r は指数関数的速度定数
べき乗（累乗）	単純な指数モデル	$= \beta D^\alpha$	D は用量、 α は型パラメータ、 β はスケールパラメータ
線形	通常提唱する生物学的理論はないが、線形モデルは単一パラメータではないがその簡易性により正当化されることが多い。	$= mD$	D は用量、m は傾き

6.2.1.2 非連続用量-反応モデル

非連続用量-反応関数は、1つの集団で用量と特定結果の頻度との関係を説明する（表5を参照）。均一あるいは同一に近い個体群では、用量と頻度の関係は、与えられたいずれかの用量で全ての対象が反応するか、反応しないかというステップ関数で説明できる。しかし、生体ではバラツキは偏在しているので、非連続用量-反応データは通常、用量とともに発現の漸次的増加を示す。これに対する1つの解釈は、個々の対象により物質への耐性が異なることであり、これは統計学的公差分布によって説明できうる。従って、いずれの累積分布関数も、非連続用量-反応関数として使用される可能性がある。他のモデルは、ガンマ多ヒットモデルのような、物質が生体でその作用をどのように呈するかを統計学的仮定に由来していた。

バックグラウンド反応速度は、連続データの場合のように、用量-反応モデルに追加のパラメータを組み入れることにより、説明されるはずである。これを行う2つの最も簡便な方法は以下の形式である。

1. $y=a+(1-a)f(x)$

2. $y=f(x+a)$

ここで、 $f(x)$ は、いずれかの用量-反応関数（0から1まで変化）である。連続データのように、用量-反応解析に先立ちバックグラウンド反応のデータを収集することは、統計的には根拠が希薄である。バックグラウンド反応レベルは、用量-反応モデルで同時に推定され、他の用量群で観察される反応と同じ方法で取り扱われるべきである。

表5. 非連続用量-反応モデル

モデル名	基本理論	頻度 (F) に対する式	パラメータの説明
ステップ関数モデル	使用不可能	$D < T$ の場合、 $F=0$ $D \geq T$ の場合、 $F=1$	Dは用量、Tは閾値パラメータ。
1ヒットモデル (単一ヒット)	ヒット理論モデルは、原因物質群 (例、分子) と標的群 (例、ヒト集団) 間の相互作用を説明するために速度を採用する。	$=1 \cdot e^{-(\alpha + \beta D)}$	Dは用量、eはEuler定数、 α は位置パラメータ、 β は傾きパラメータ。
γ 多ヒットモデル	1ヒットモデルの拡張であり、多ヒットまたは事象が特定作用の生成が必要であるとする概念に基づいている。	$=\Gamma(\text{gamma} \cdot D, k)$	$\Gamma()$ は不完全なgammaCDF、Dは用量、gammaは速度パラメータ、kは作用を生成するのに必要なヒット数。
プロビット正規モデル	正規分布またはガウス分布に基づく説明モデル。	$=\Phi(\alpha + D \cdot \beta)$	$\Phi()$ は正規CDF、Dは用量、 α は位置パラメータ、 β は傾きパラメータ。
ロジスティックモデル	統計学的ロジスティックモデルも理論的基礎のない説明ツールである。	$=\frac{1}{1 + e^{-\alpha - D \cdot \beta}}$	Dは用量、 α は位置パラメータ、 β は傾きパラメータ
ワイブルモデル	本来対象背景の生存データを説明するために開発	$=e^{-(\alpha + (\beta \times D)^\gamma)}$	Dは用量、 α はバックグラウンドパラメータ、 β は傾

	されたフレキシブルな説明モデル		きパラメータ、 γ は指数
--	-----------------	--	----------------------

CDF: cumulative distribution function (累積分布関数)

6.2.1.3 閾値

「閾値」という用語は、3つの異なる意味合いで使用できる。第1に、作用が起こらない曝露レベルを示すために科学的意味合いで使用される（例、物理的的刺激があるが、反応がない）。第2に、閾値はそのレベルで作用があるかないかという考えであるが、観察するにはあまりにも小さ過ぎる（例、NOAEL）。この場合、説明される実験の実際の対象よりも、観察者または解析者の見方に限界がある。第3の意味合いとして、「実際の閾値」は因果関係が重要でなく、さらに検討する価値のない反応である。

第1の意味での閾値はモデルに組み込まれる可能性がある。閾値パラメータ導入により、以下のように閾値での用量-反応関係が切り捨てられる。

- ・ 閾値未満で有効用量はゼロである。
- ・ 閾値を超えると、有効用量は用量から閾値を引いた値である。

閾値項は、一般的に正確に推定することは難しく、大きな信頼限界値を有している。

非連続

6.2.1.4 重度（作用程度）

毒性反応の重症度が定性的方法以外の用量-反応のモデル化（例、腫瘍形成 vs 受胎能力の低下）で使用されるのは稀である。しかし、単一エンドポイントのレベルで定量的に反応の重症度または程度を考慮することもある。上述のように、連続エンドポイントの用量-反応は、作用程度の用量に関連する変化として直接解釈される可能性もある。例えば、ヘマトクリット値のパーセント低下（Woutersen ら., 2001）、または体重のパーセント変化（図5参照、体重とマイコトキシンデオキシニバレノール曝露間の用量-反応関係を示している）（Pieters ら., 2004）がある。ここで、ある作用程度（体重5%低下）を、BMDを引き出すために選ぶと、続いてBMDLが、そのエンドポイントに対する作用程度の特定期（例、5%）の変化に関連する用量として設定される。

連続反応データに基づく作用程度からBMRを設定する重要な利点は、非有害性と考えられるBMR値が観察値の範囲内あるいはそれに近いことである。それ故、連続エンドポイントを考える際、低用量外挿は必要ないか、あっても僅かと考えられる。

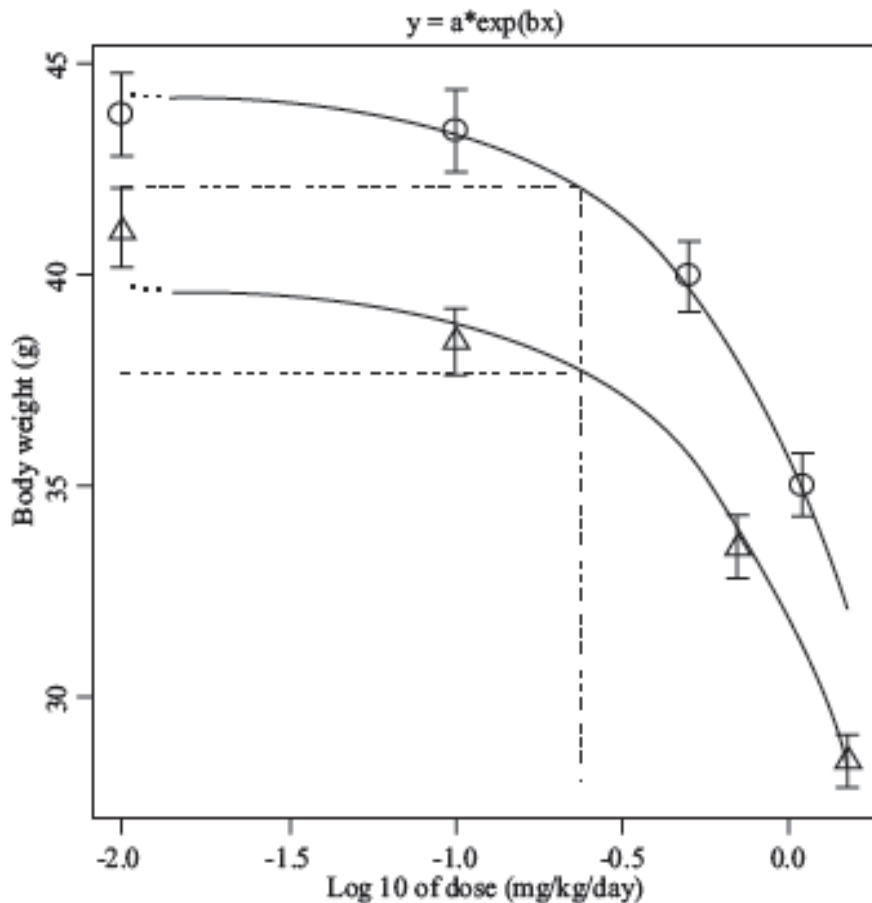


図 5. 用量（マイコトキシンドオキシニバレノールに曝露）の対数に対しプロットされた雄（○）と雌（△）の体重に適合する用量－反応モデル。プロットされた印は約 40 匹のマウスの（幾何学的）平均を表し、信頼区間 90%である。BMR5%に関連する BMD は、0.24 mg/kg 体重（対数値=-0.62）で、信頼下限値で 0.22 mg/kg 体重（対数値=-0.66）と推定される。後者の値は、このエンドポイントにおいて BMDL と考えられる（adapted from Pieters ら, 2004）。

序数データを与える病理組織学的エンドポイントの場合、用量－反応関数は、カテゴリカルな回帰によって適合され、特定の作用程度（例、最小または軽度）と関連した BMDL が、推定される可能性がある（例、Piersma ら, 2000; Woutersen ら, 2001）。

カテゴリ回帰がより高いレベル、つまり複数試験の解析で適用されることもある（Hertzberg & Miller, 1985; Hertzberg, 1991; Hertzberg & Wymer, 1991）。カテゴリ回帰をこのように適用する場合、重症度のカテゴリがバラバラなエンドポイントをカバーするように設定される。これらの適用の殆どが、与えられた重症度のカテゴリの与えられた用量レベルで発生する尤度の推定に焦点を当てている。

6.2.1.5 共変量によるモデル化

状況によっては、用量－反応モデルの曝露変数にさらに追加の変数を含むことが望ましい。例えば、疫学試験では、曝露だけでなく、年齢、性別、社会経済的状況、喫煙状態、および疾病状態に関連する可能性のある他の測定について、疾病リスクをモデル化することが一般的である。これらの他の要因は、サンプルが採取された方法が原因で、曝露状況と関連する可能性がある。次に、適切な共変量が、曝露と健康エンドポイントとの関連性モデルに含まれていないと、曝露の影響は正しく推定されない。動物が投与群にランダム化されるバイオアッセ

イ試験では、こういった交絡は原則的に起きないが、関連測定の一部のバラツキを説明するために性別などの共変量を含めることが有用なことがある（図 6 参照）。

6.2.1.6 生物学に基づいた用量-反応モデル

生物学的考察は、1 つまたは数種の実験に基づくモデル選択の動機づけとなるが、このようなモデルにおける生物学的な詳細レベルは最小限である。よって、データセットの内挿と外挿に対する信頼性は、主に、統計的に評価されるようなデータの適合性から引き出される。別のクラスのモデル、つまり生物学に基づいた用量-反応モデルは、さらにずっと複雑であり、毒性物質への初回曝露から最終的な病理的結果に導く生物学的詳細をモデル化するために、明確にデザインされる。通常、このようなモデルは、親化合物と毒性代謝物の分布と代謝を説明する生理学に基づくトキシコキネティックモデルを含み、また標的組織での濃度と最終的な反応とをリンクするメカニズムまたはトキシコダイナミックな他のモデルを含んでいる。モデルのトキシコダイナミックな部分は、比較的単純であるか（例、クロルピリホスのモデルで結果がアセチルコリンエステラーゼの阻害である場合、Timchalk ら., 2002）、または発がん性の十分に詳しく述べられた確率論的モデルのように複雑である（Sherman & Portier, 1998）。このようなモデルは、実際に、一連の生物学的仮説の定量的表現であり、かつ重要な意味を持つ実験に対して厳密にテストされる場合、実験結果から、コントロールされた実験下では再現するのが困難か高価につく曝露領域に外挿するための信頼のおけるツールとなる。このようなモデルは、リソースや時間の面で構築にかなり費用がかかり、よって、最も大きく懸念される曝露と毒性についてのみ、十分な開発が期待されるであろう。

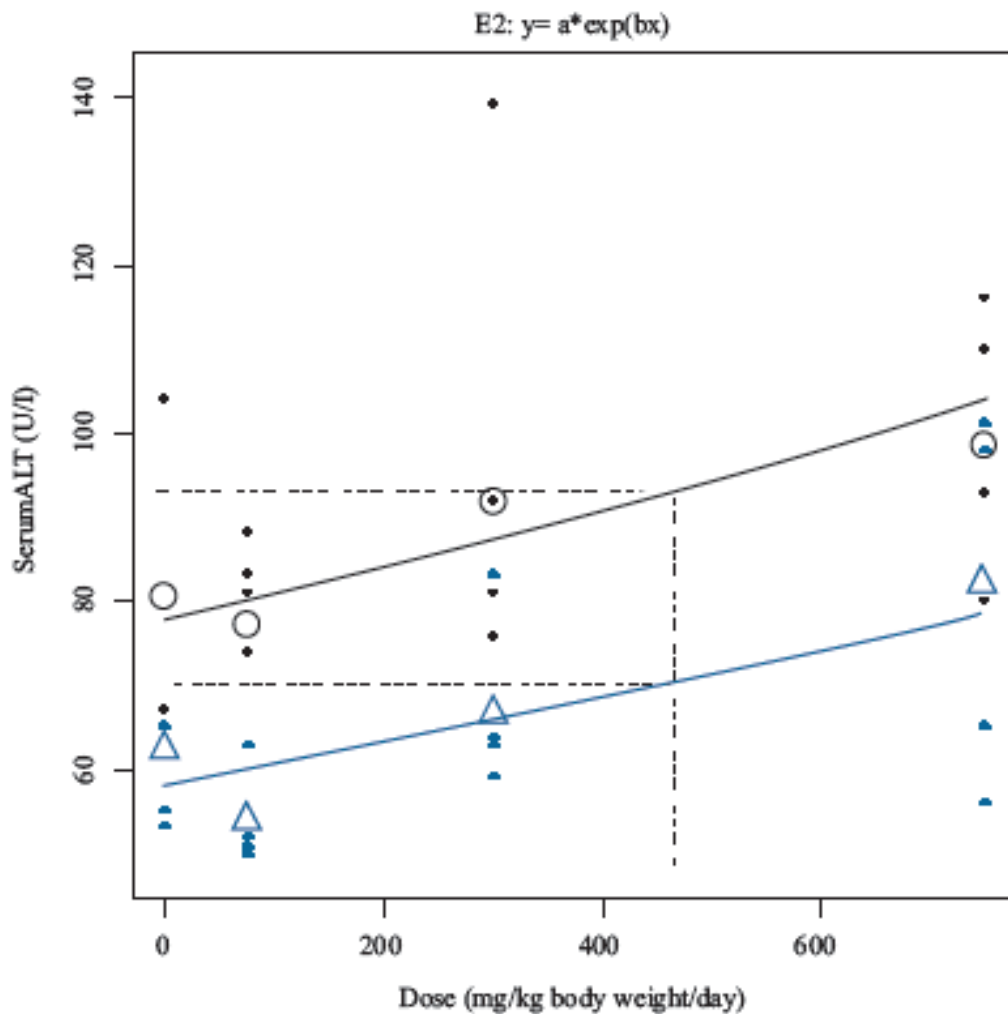


図 6. 雄 (○) と雌 (△) で観察された血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベルに適合する用量-反応モデル。性差は共変数として扱われている。この場合、パラメータ a (バックグラウンド反応レベル) は性差があるが、対数 (データ) に対するパラメータ b と残差分散 (var) は性差がない。

6.2.2 統計的分布

6.2.2.1 連続分布

正規分布またはガウス分布は対称的であり、マイナスからプラス無限大まで定義される。それぞれ分布の配置とスケールを制御する、平均偏差と標準偏差の 2 つのパラメータを有している。多数の小さな作用の合計は、ほぼ正規分布となる傾向があるため、この分布はバラツキと測定誤差の変動を説明するのに使われることが多い。

対数正規分布は、幾何学的平均と幾何学的標準偏差の 2 つのパラメータを有する。観察または予測される値が正規に分布することが仮定される正規分布の誘導として考慮される。これは元のスケールで傾斜分布を形成する。対数正規分布を使った別の結果は、負の値にならないことであり、これにより、この結果は正数のみのデータセットの方が適合し、負の値を有する値には適合しなくなる。多くの分布が非対称であり正数のみ含んでいるので、対数正規分布はうまく説明できることが多い。さらに、多数の小さな作用を与える結果は、ほぼ対数正規

分布する傾向にある。生物学的測定値の効果は、相加よりむしろ相乗的（比例）となる傾向があるため、対数正規分布は一般的に、生物学的測定に対してより適合する。

ワイブル分布は、内容にも依存するが、物理的システム/生成物または生体系の生存率または「生存期間」分布を表すのに最も一般的に使用されている。ワイブル分布が適切であり使用されるべきと示す明確な理論的根拠はないが、多数の適用例で、極値分布のクラス内で、ワイブル分布が理論的に支持されることもある。曲線適合の観点から、分布の関数形式は、単純に指数モデルのベキ変換であり、そのモデルのデータ説明に柔軟性を与える。多ヒットモデルはワイブルモデルの特別な事例である。

連続分布のより複雑なリストは、Evans ら（1993）によって示されている。

6.2.2.2 非連続分布

非連続分布は、有限または無限スケール、好ましくは計測数データで反応を説明する。つまり、特別な例が 0 または 1 の二者択一の結果を持つ反応である。

ベルヌーイ分布では、無限大に続く試験で頻度 f 回を発生するイベントの発生ありまたは発生なしに対応して、結果を 1 または 0 とする。ベルヌーイ分布では、単に頻度 f は「1」、頻度 $1-f$ は「0」である。ベルヌーイ試験は、2 項分布を基にしており、その定義で前者を包含している。

2 項分布は、特定イベントの発生ありまたは発生なしの結果を各々 1 または 0 とする、ベルヌーイ試験の特定数の合計の分布として定義される。毒性学を適用する場合、試験数は実験デザインにより固定され、特定イベントが発生する対象集団の割合が推定される反応となる。結果として、2 項分布は、非連続反応モデルのパラメータを推定するために通常使用される分布である。

ポアソン分布は、正の離散値反応に対する 1 パラメータ分布である。反応変数の範囲はすべての正の整数である。この分布は元々、稀なイベントの分布に由来する。つまり、具体的には、試験数が多く、1 試験当たりのイベント確率 (P) が低い一連のベルヌーイ試験で発生するイベント数である。最終的に、ポアソン分布は、 n が大きく、 P が小さい 2 項分布の近似として使用することができる。ポアソン分布は、試験デザインに有害イベントの期待発生率がコホートサイズに比べて小さい期間中に、対象コホートを前向きに追跡調査する方法が含まれる場合、疫学的データの解析で一般的に使用される。

非連続分布のより完全なリストは Evans ら（1993）による文献で見ることができる。

6.3 モデルの適合とパラメータの推定

パラメータ推定とモデル適合の一般的原理は、第 4 章で考察した。モデルの適合には基本となる 2 つの方法が利用できる。つまり、1 つはパラメータが目的関数を最小または最大になるように選択する従来法である。もう 1 つは、ベイズ法で、データセットの情報は、モデルパラメータの事前の情報と組み合わせられ、その結果、これらのパラメータの不確実性の程度を反映する事後分布となる。歴史的、計算上の理由から、用量-反応解析と非線形モデル化用にデザインされたソフトウェアは、従来の方法論に制限されてきた。これに対して、ベイズ法は、広範なプログラミングと統計学の詳細をより十分に理解する必要があるソフトウェアパッケージで実行される

(ベイズ法の詳細は Hasselblad & Jarabek, 1995; Gelman ら., 2004 を参照のこと)。そのようなソフトウェアは、ベイズ法を上手に使用するために統計学を十分に理解することを必要とし、よって本文書の範囲を超えている。しかし従来法であっても、ソフトウェアの適用結果が適切に解釈できるようになるには、基本的原理を理解する必要がある。一般的な見解の一部を以下に示す。

6.3.1 基準関数

モデル適合の一般的なアプローチは、モデルのデータへの適合度を最適化するモデルのパラメータ値を見出すことである。そのためには、モデルの適合度を反映する基準関数を設定する。目標は、基準値を最適化するパラメータ値を見出すことである。通常使用される多数のモデルでのこのようなパラメータ値の発見は、試行錯誤を繰り返しながらでないと達成できない（以下参照）。

多数のアプリケーションで、尤度関数の対数が基準として使用されている。尤度は、データの分散に仮定された分布から直接誘導される。非連続データでは、2 項尤度が通常使用される。連続データでは、観察される反応自体または対数変換された反応についてであれば、正規尤度が使用されることが多い。正規分布すると仮定されるデータの尤度関数を最大にすることは、実際には二乗和の最小に匹敵することに注意すること。

6.3.2 検索アルゴリズム

コンピュータソフトウェアはアルゴリズムを採用してモデルのデータへの適合度を最適化するパラメータ値を見出すので、ユーザーは計算の実際の状況を心配する必要はない。しかし、検索プロセスについての基本的理解が、結果を解釈するため必要となる。

検索アルゴリズムを繰り返すことは、試行錯誤の過程でパラメータ値を変更することにより適合度が改善されるかどうかを評価するプロセスにおいて、「より良い」パラメータ値を見つける試みとなる。より高度なアルゴリズムは、1 つ以上のパラメータ値の変更に対し適合度が改善する尤度スロープを評価することにより機能する（できるだけ早く最良値を見つけるために、基本的にはいわゆる「尤度関数を上げる」スロープを使用する）。パラメータが開始する値を有する場合のみ、アルゴリズムは検索を開始できる。ソフトウェアは開始値として妥当な最初の推定値を与えることが多いが、ユーザーはこれらを変更しなければならない可能性がある。最終結果は選択した開始値に依存し、ユーザーがそれに気づくということは珍しいことである（特に、データの情報が目的とするパラメータを推定するのに十分であることは殆どない）。

アルゴリズムは、中止基準が満たされるまで、パラメータ値を変更し続ける。アルゴリズムが検索プロセスを中止する理由は、主に以下の 2 つである。

1. アルゴリズムが収束した（例、対数尤度関数に明確な最大値を見出した）場合。この場合、関連パラメータ値は、尤度が最大であったなら、「ベスト」推定値、例えば、最大尤度推定値として考慮される。しかし、対数尤度関数が、1 つではなく複数の最大値（極大値）を有することが起こりうる。このことは、アルゴリズムを他の開始値で再度機能させると、他の結果を得る可能性があることを意味する。これはアルゴリズムが局所的にスロープを「感じ」、その結果、出発点に最も近い最適値を通常見出すということを思い出せば理解できる。
2. アルゴリズムが収束しなかった場合（つまり、尤度関数に明確な最適値を見つけることはできないが、反復（試

験) 回数が最大値を超えるため、停止する)。これは関連モデルがデータからかなり離れているなど、開始値がうまく選択されなかった場合に起こる可能性がある。別の理由は、データの情報が推定されるパラメータ数に比べて少ない場合である。例えば、5つの未知パラメータを有する用量-反応モデルは、4つの投与群試験から推定することはできない。別の例として、投与群内の観察値間のバラツキが用量-反応の全体の変化に比べて大きい可能性がある場合である。これらの事例では、尤度関数が非常に平坦で、アルゴリズムは関数の増加と減少間で変化するポイントを見つけることができない。ユーザーはパラメータ推定値間の高い相関により、このような状況を認識でき(つまり、1つのパラメータ値の変化が別のパラメータにより補正される可能性がある)、実際にはモデル予測は未変化のままとなる。

6.4 モデルの比較

モデルを判断する基本的な基準は、特に推定が必要な用量-反応領域においては、選択したモデルがデータを説明していることである。殆どの適合方法が包括的な適合度測定法であり、通常 p 値を与える。これらの測定ではモデル予測がデータに対応する程度を定量化する。 p 値が小さいと、データの適合度が少ないことを示す。データが適切に説明されることが特に重要であるため、適合度の限界値を算出するには慣習として認められた $P=0.05$ または 0.01 に代わりに $P=0.1$ を使用することが推奨される。

適合度からの偏差を見つける別の方法はグラフ表示である。プロットは常に適合度検査を補足する。連続データでデータポイントの分散を含めることも、これらのデータポイントを含むプロットに非常に役立つであろう。特定の事例では、用量-反応のモデル化に使用される典型的モデルは、データが単調でない場合や、バックグラウンド反応のみ与える低用量投与後に反応が突然増大する場合には、観察データに適合できない。これらの場合、データ(例、用量の変換)またはモデル(例、無関係な死亡に対する調整)の調整が役立つことがある。

同じデータに多数の異なるモデルを適合させると、一般的にモデルすべてが同じ適合度にならず、どのモデルを考慮するか選択する際に何か配慮しなければならない。この問題に統計的理論を適用する場合、以下の4つの状況の1つが生じる可能性がある。

1. 「完全な」モデルが存在するという意味において、モデルは同一ファミリーでネストされた一連のモデルを形成し、また、他の「限定された」モデルでは、より多くのパラメータを、固定値に設定するか、または反対により多くのパラメータをモデル内に組み入れることにより、完全なモデルから導きだされる。尤度比率検定は、追加パラメータの推定により得た適合度の改善が正当であるかを評価するために使用できる。この検定の一般的な様式は、 $2 \times (LL_{full} - LL_{restricted})$ で計算され、ここで、 LL は対数尤度で、これを自由度 $P_{full} - P_{restricted}$ のカイ 2 乗分布による臨界値と比較する(ここで、 P_x は、モデル x で推定されたパラメータ数である)。

2. モデルは同一ファミリーに由来するが、ネストされた一連のモデルを形成しない。一部の統計学、特に赤池の情報量基準(AIC) ($AIC = -2LL + 2P$ で定義され、ここで LL はパラメータに対する最大尤度推定値における対数尤度を、 P はモデルの自由度数を示す)は、モデルを比較するのに使用できる(Akaike, 1973; Burnham & Anderson, 2002)。この場合、最小の AIC 値を有するモデルが選択されるが、類似の AIC 値(差がおおよそ 4 以下)を有するモデルは恐らく同等である(Burnham & Anderson, 2002)。

3. モデルは同一ファミリーに由来しないが、根底となる確率分布に関して同じ仮定を使うと適合する(例、対数正規尤度によるすべて、または正規尤度によるすべて)。この場合、Burnham & Anderson (2002) は、AIC は

ベストモデルを識別するのに使用できるが、議論の余地があると論じている。Sandら（2002）は、一般的に使用される AIC に基づく非連続用量-反応のモデル間を区別することは困難なであり、その理由は、これらのモデルが非常に似た構造を有し、類似したパラメータ数を含んでいるという事実によることを示した。一般的に、この事例はいまだに統計学的研究のテーマとなっている。現在、本ガイドラインが変更される可能性があることを認めた上で、以前の事例のようにモデルの選択に AIC を使用することが恐らく適切である。

4. モデルが同じ確率分布をしない。この場合、殆どの正式な統計手法は使用できない。データ分布に関する仮定の蓋然性は、個別データの分布を見ることにより分析することが必要である。しかし、連続データは平均および標準偏差として集められ報告されることが多く、このため、分布の仮定が調査される可能性がなくなっている。これらの状況での最善策は、モデル化されるエンドポイントを有する過去の経験を信頼し、妥当性のある確率分布を選択することである。

6.5 不確実性を表す

特定のモデルから推定されたパラメータまたは予測は推定値にすぎず、多かれ少なかれ不確実である。この不確実性は少なくとも 3 つの原因から生じている。

1. サンプル誤差-単一の実験からより大きな集団を推測したことで生じるサンプル誤差。
2. 実験誤差-実験デザイン、プロトコル、またはコントロールされていない状況が異なる実験では、用量反応の推定が異なる場合が多いという現実。
3. モデル誤差-「真の」モデルが未知であるという事実であり、これにより、用量間で内挿する場合に不確実性を生じるが、観察結果を含む用量範囲外に外挿する場合はなおさら不確実性が生じる。

これら 3 つの不確実性の原因について、以下に簡単に考察する。

6.5.1 サンプル誤差

単一の実験のサンプル誤差によって生じる不確実性は、おそらく最も評価および報告が簡単である。典型的には、標準誤差、また好ましくは信頼区間によって定量化することができる。信頼区間はいくつかの方法で算出可能である。

- ・ +/-パラメータの標準誤差の 2 倍（殆どの用量反応ソフトウェアで行われる方法）。尤度関数の二次導関数（ヘッシアン行列または情報行列）によって推定される。
- ・ 対数尤度のカイ二乗近似を用い、対数尤度関数のプロファイルを基に計算する。
- ・ ブートストラップ法（例えば、Efron, 1987、Efron & Tibshirani, 1993 を参照）。
- ・ ベイズ法。特に、蓋然性を有するパラメータ範囲について予備知識がある場合。

様々な研究で最初の 3 つの方法が比較され、第 1 の方法では不正確な信頼区間が得られるが、第 2、第 3 の方法では同様の結果が得られると結論付けられた（例、Moerbeek ら, 2004 を参照）。

6.5.2 実験誤差

実験間のバラツキによって生じるパラメータの真の値に関する不確実性は、実験のデザインと目的が非常に似ている場合（薬物、エンドポイント、系、種が全て同じ場合など）、さらなる階層レベルがあるものとして処理することで取り扱うことができる場合が多い。統計的枠組みの中で不確実性を特徴付けるため、手元にある実験が選択された元の実験集団があると仮定することができる（例、Davidian & Giltinan, 1995）。結果として、対象の予測またはパラメータは実験集団の中でも平均値の前後で変化し、平均と信頼度の推定を導き出すことができる。たとえ1つの実験からしか分析用のデータが得られていない場合でも、不確実さの原因は存在することに注意する必要がある。一類似点からこの不確実性を定量化することができる可能性はある。

6.5.3 モデル誤差

第3の不確実性として、モデルの誤差は、データと、場合によっては用量反応の形状に関する情報が、一連の考えられる用量反応の形状をどの程度まで制約するかという問題を反映している。統計モデルは完全に用量反応データ次第で決まり、データの質は実際、極めて重要な側面である。モデルを当てはめる過程で、モデルは観察された用量での反応を見つけ出そうとする。しかし、モデルが推測に使用される場合、観察された用量間での内挿および非対照群の用量を超えた外挿が考えられるアプローチである。従って、このモデルでは観察されていない用量範囲の反応も予測しなければならない。言い換えれば、当てはめられたモデルを評価する場合に2つの側面がある。モデルが観察された反応の説明に成功しているか否かだけでなく、観察されないが推測することが望ましい反応を説明するのに、そのモデルが信頼できるか否かについても評価が必要である。前者の側面はモデルの質に焦点を当てており、後者はデータの質に焦点を当てている。以下の考察では、この2つの側面のうち2つ目の扱い方について詳しく述べる（1つ目はセクション6.4「モデルの比較」で取り上げた）。

データがモデルを限定する十分な情報を与えているか否かを評価し、データの範囲外の既定範囲での推測を可能にする方法は2つある。当てはめられた用量反応モデルは視覚的に検討し、データがモデルを限定する上で、十分な情報を与えているか否かを確認する必要がある。ここで、データポイントの間で曲線を手書きする場合、曲線が完全に異なるように書かれ得るのかという疑問を投げかける必要がある。例えば、図7の上図では、データポイントの間に、それぞれ用量2~5の範囲で真の用量-反応曲線に近いと考えられる3つの曲線が描かれている。しかし、下図では、真の用量-反応関係が、同じ範囲でここに書かれた（単一の）曲線とは全く異なるということを想像することは、非常に困難である。

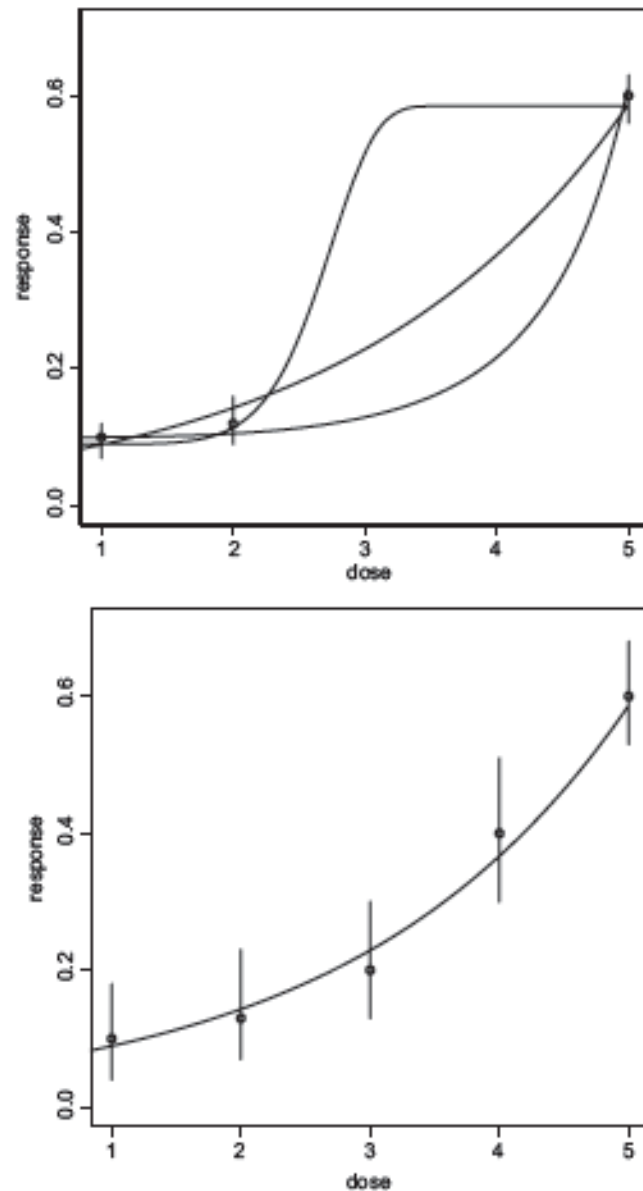


図 7. モデルの不確実性の考え方を図示した 2 つのデータセット。上図では、データ（非連続または連続的いずれも）は用量 2-5 の範囲に用量-反応関係を限定するだけの十分な情報を含んでいない。データに一致するすべてが様々な異なる曲線を想像できるが、それらの曲線の全部が真の用量-反応関係を表している可能性もある。下図では、データポイントが用量 2-5 の間で異なる曲線を描く可能性を妨げている。

この問題を扱う別の方法は、当てはめられた異なるモデルの結果を比較する方法である。用量-反応関係の形状を限定する十分な情報がデータに含まれていれば、異なるモデルに（ほぼ）十分に等しいデータを当てはめた場合、同じように当てはまり、同じような推測が得られるだろう。説明として、図 8 は、同じ（連続）データに、異なる 2 つのモデルを当てはめた場合を示している。データの質が良好であったため、用量-反応関係は非常によく似た推定が得られている。用量-反応モデルからの推測は、これらの推測で使用了モデルへの依存度に比例して、さらなる不確実性をもたらす。

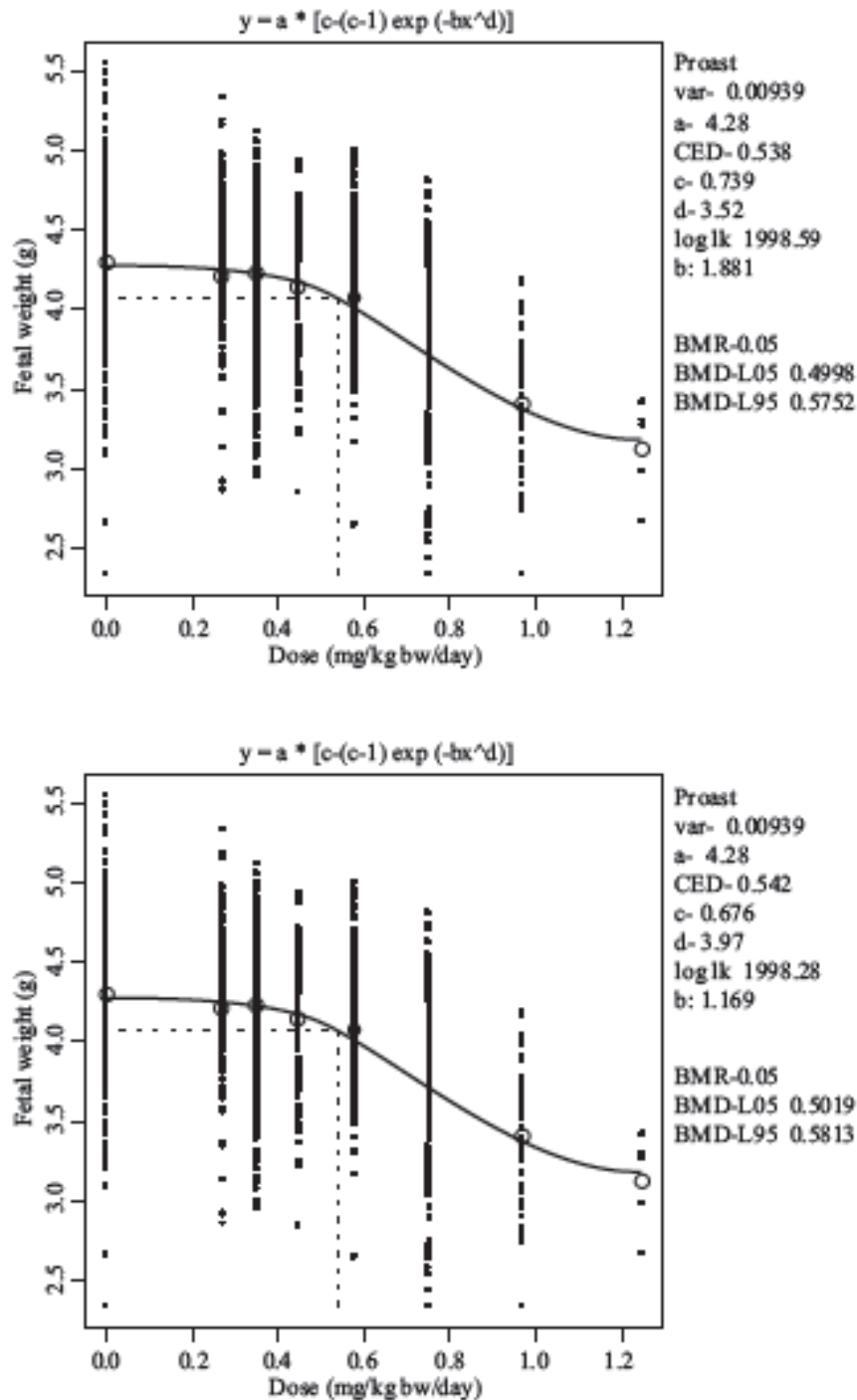


図 8. 同様な用量-反応関係と同様な BMD(L)を与える、同じデータセットに適合する 2 つの異なるモデル (両方とも 4 つのパラメータを有する)。小さい丸は個別の観察値を、大きい丸は群の平均を示す。

現在の慣習では、適合度だけに注目する傾向があり、正式な適合度検査に合格すれば、モデルが条件を満たしている十分な根拠と見なされることが多い。適合度検査は、用量群が少ないデータ、または用量依存性の反応が殆ど認められていない場合に容易に合格できる傾向があるため、これは残念なことである。したがって、観察されていない反応が重要であり優先される。さらに、適合度検査では、実験が完璧に行われた (つまり、可能性として関連のある実験要因および行為全てについて、完璧に無作為である) と仮定するが、明らかにこの仮定は現実的ではない。

用量－反応モデルは特定化学物質の作用機序に基づいている限り、観察された用量－反応関係を平滑化し、信頼区間を評価するツールを提供するためにのみ機能する、ということが再度強調される。統計的回帰モデル自体、生物学的意義はあっても僅かであり、モデルの選択はある程度、自由裁量による。用量－反応関係とこの関係から導かれる推測を決定するのは、モデルをはるかに超えて、データである。(適合度が同程度でパラメータが同数の)異なるモデルで異なる推定が得られた場合、これは、定量化及び推定との連通が必要とされる不確実性の要素を反映している。

特定の化学物質の作用機序に基づく用量－反応モデルは、本稿で説明する統計モデルとは反対である。そのような機構モデルには生物理論、また典型的には複数の実験から集められた情報が含まれるため、(投与群間の)データ格差の影響を受けにくい。しかし、データから推定する必要がある未知のパラメータが含まれるため、得られた不確実性は定量化される必要がある。そのようなモデルは典型的には複雑で特異であるため、それ以上の一般的助言は殆ど得られず、そのような場合、専門的な統計的助言を求めることが提案される。

モデルの不確実性は、特に低用量での外挿の問題と関連がある。ここで、問題は、図 9 の上半分に示す通り、データと一致したいくつかのモデルが十分考えられ、このデータ範囲で同様の予測が複数得られるということである。しかし、図 9 の下半分に示した通り、これらの予測はこの用量範囲の下端では分岐 (diverge) する。リスク評価においてモデルの不確実性を表す 1 つの方法は、確率ツリーを利用する方法である (Rescher, 1969、Hacking, 1976)。確率ツリーは、一連の互いに排反する定理を表すために利用可能な論理的構成概念である。例えば、図 8 の上図に書かれている 3 つのモデルが等しく十分な裏付けがある場合、各モデルの確率は 0.33 になる。1 つのモデルの重みが他のモデルより 6 倍高かった場合、確率は 0.75 になると考えられるが、確率が 0.125 になるモデルもある。モデルの確率は、根拠による裏付けの強さに依存するだけでなく、他のモデルでの検討事項にも依存することに注意が必要である。裏付けの少ないモデルでも、検討中の他のモデル全てでより裏付けが少ない場合、確率が高くなる可能性がある。モデルの優先度の定量的指標を組み合わせ、全体的な階層を作るか、証拠の重みの正式な指標を示すことができる。

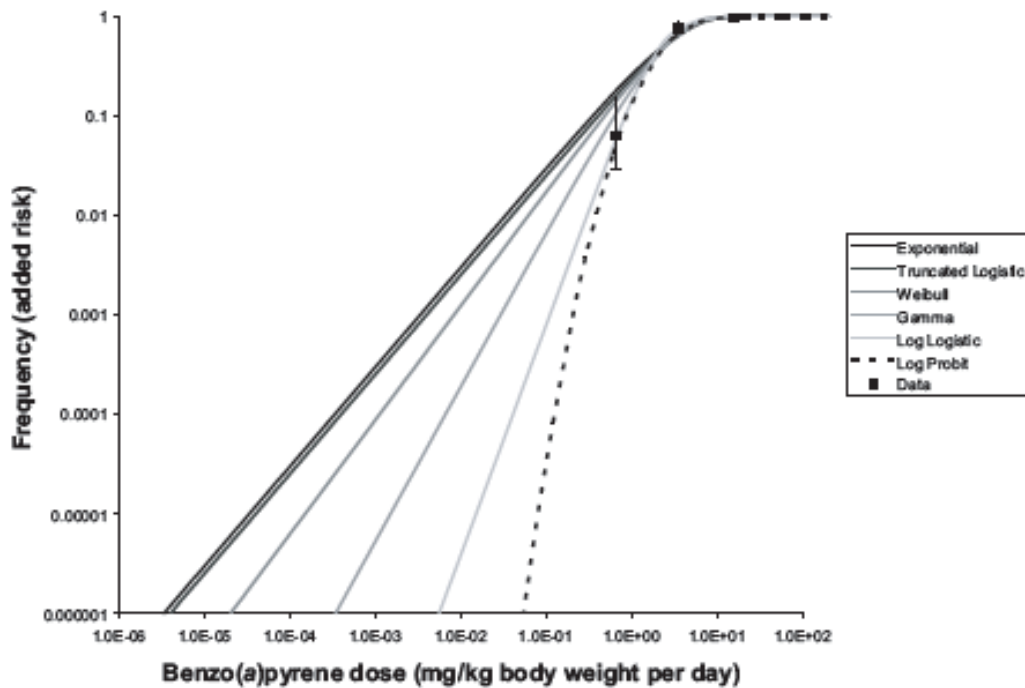
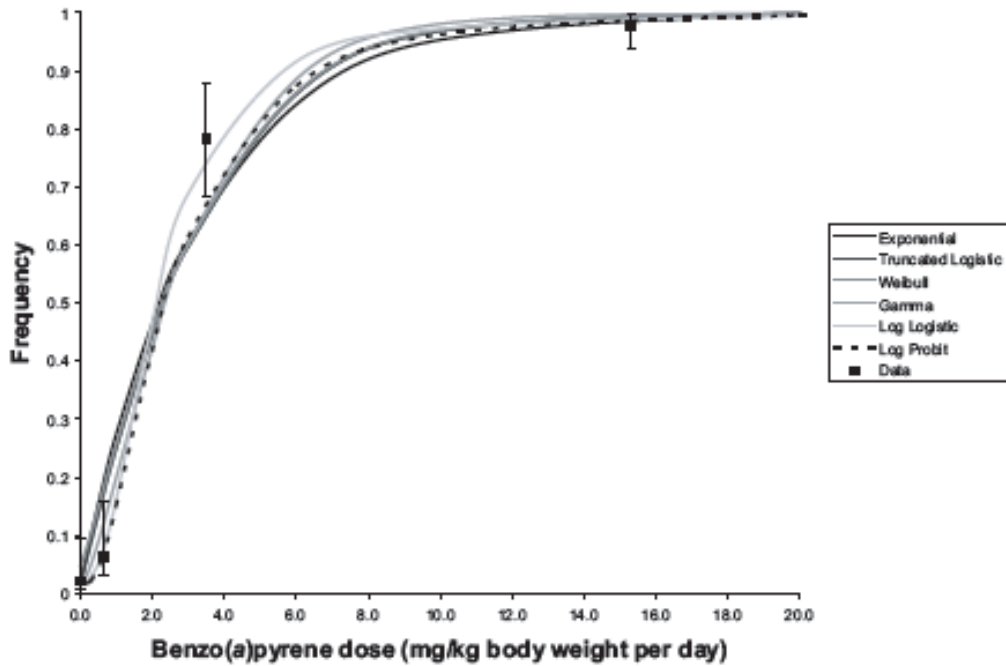


図 9. 低用量外挿モデルの不確実性。異なるモデルがすべてデータに無理なくうまく適合することもあるが（上図）、低用量では非常に多様な反応推定値が得られる（下図）。データとモデルは Fitzgerald ら（2004）から得た。

モデルに確率を割り当てる定量的方法は全て、ある程度は検証不可能な仮定または判断要素に依存する。そのため、モデルに確率を割り当てる最も簡単で最も分かりやすい方法は単に全てに同じ重みを与えることである。異なるモデルの予測が単純に記載されている場合、このアプローチは絶対的である（例、Ghani at al., 2000）。

別の比較的簡単なアプローチは、専門家に蓋然性を有する理論の特定を依頼し、それに確率を当てはめるものである (Evans ら, 1994, IPCS, 2000)。その後、これらの確率を最新のものとし、ベイズ法によりデータに追加情報を組み込むことができる。ただし、モデルに重みまたは確率を割り当てる正式な方法は数多くある (Bozdogan, 1987, Raftery ら, 1997)。略式のアプローチを利用することもでき、モデル選択のセクション (セクション 6.2.1) で考察したのと同じ基準を使用し、検討している別のモデルそれぞれを比較検討し、確率を割り当てることもできる (例, Carrington & Bolger, 2000)。モデルの不確実性は、ブートストラップ手法を使用し、サンプリング誤差とまとめることもできる。この方法では、データセットから繰り返し無作為サンプルを取り出し、各データセットを一連のモデルに再度当てはめる。その後、それぞれのブートストラップの最適モデルを確率ツリーに保持し、パラメータとモデルの不確実性の両方を表す。

あるいは、データに十分適合すると考えられるモデルサブセットを選択することで、この不確実性を取り上げる人もいる。これらのモデルから、十分な適合度のモデルを範囲と関連する分散によりまとめる。BMD の最終的な値を選択する際、平均または幾何平均を取ることでこれらの値を総計し、中心点の推定 (National Health and Medical Research Council, 1999) を取るか、または単純に専門家の判断から選択した値 (WHO, 2006) を示すことができる。

6.6 ベンチマークドースおよびベンチマーク反応の選択

用量-反応モデルの 1 つの重要な使用例は、BMD の計算である。BMD は、特定の事前に指定されたレベルの反応が発生すると推測される用量である。この方法論は、ADI など、量を決定するための用量-反応の評価において、NOAEL および LOAEL を使用する代わりに、Crump (1984) が導入した。NOAEL および LOAEL の代わりに BMD を利用する主な利点は、BMD 法では用量-反応データをより完全に使用していること、および BMD 値の不確実性は統計的方法論を利用して定量化することができるという事実による。BMD の不確実性は信頼区間として表すことができ、この場合、片側 95%信頼区間の下端は BMDL と呼ばれる。または、完全なベイズ事後分布として表すこともできる。

BMR は、BMD が計算される反応である。BMR の選択に関連し、技術的側面と方針的側面の両方がある。技術的側面では、BMR をどのように表現するかについて対処する必要があり、非連続、連続的など、エンドポイントの種類が異なると、別な扱いが必要となる。また、モデリングに共変量を使用した場合など、若干より複雑な状況では、BMD は BMR に依存し、場合によっては共変量の値にも依存する。方針的側面の問題では、BMR は用量-反応曲線からどの程度上方あるいは下方にあるべきかについて対処する必要がある。本セクションでは、BMR 選択の周辺にある技術的問題および、BMR をどこに設定すべきかの方針決定において、検討が必要である一部の結果について考察するが、特定の値の選択については直接取り上げない。

BMR の表現方法は、モデル化された反応変数の種類によって決まる。2 つの状態 (影響を受けた/影響を受けていない) のエンドポイントについては、BMR は通常、バックグラウンドを調節する方法で表現される。2 つの方程式が一般的である。1 つは以下の追加リスク (AR) の方程式であり、

$$BMR_{AR} = f(BMD) - f(0)$$

式中、 f_x は用量 x で評価される用量-反応関数である。もう 1 つは恐らく最も広く利用されている、増分リスク (ER) の方程式であり、

$$BMR_{ER} = \frac{f(BMD) - f(0)}{1 - f(0)}$$

この式では、追加リスクを非曝露集団の影響を受けていない割合で割っている。バックグラウンドで発生している場合、同じ数値の BMR では、 BMD_{ER} での反応が BMD_{AR} での反応よりも常に小さい。ただし、軽度から中等度のバックグラウンド反応では、差が小さい。

3 つ目の方程式は疫学的分析でよく用いられるが、動物試験にも適用できるものであり、相対的リスク (RR) である。

$$BMR_{RR} = f(BMD) / f(0)$$

連続的エンドポイントの BMR は、平均反応レベルの変化から直接的に、また何らかの臨界値を超えた（または臨界値未満に低下した）実験動物の一部から間接的に表現することができる。例えば、成人平均体重の BMD は、平均体重が対照群の体重の 90% 未満に低下した用量、または脳アセチルコリンエステラーゼ活性が対照レベルに対して 10% 抑制された用量（これは臨界影響量と呼ばれることが多い）として選択されるかもしれない。平均値の一定値または一定の減少を指定してもよく、例えば、神経伝導速度の平均が一定速度未満まで、または非曝露個人との一定の差未満まで、低下する用量を選択してもよい。酵素誘導のように S 字状の反応を示すエンドポイントについては、追加リスクと同様の公式を使用することが提案され (Murrell ら., 1998; 相反する議論については Gaylor & Aylward, 2004 を参照)、これらのエンドポイントについては、BMD は、反応がダイナミックレンジ全体の既定割合（例、バックグラウンドと誘導される最大可能値との差）である用量として最もよく特徴付けられる、と著者らは指摘した。Gaylor と Aylward (2004) のアプローチでは、反応の定義内のある条件（つまり、1% の変化）について検討し、得られた BMD の不確実性と「混合」アプローチの特定の条件を用いて、推定された BMD の不確実性を比較している。そのため、彼らの結論は一般的な条件で捕らえられていない可能性がある（例、ダイナミックレンジ全体に対し、反応の 5% または 10% の変化を検討するなど）。

間接的または「混合」アプローチは Crump (2002) および Gaylor と彼の共著者 (Gaylor & Slikker, 1994, Kodell ら, 1995) によって推奨された。間接的アプローチでは、連続変数の平均と用量との関係が、直接的アプローチと同様の方法でモデル化されている。次に、有害と考えられる連続変数の臨界値を決定し、BMD を計算する増分（または追加）リスクの BMR を選択する。臨界値は生物学的判断に基づいていることが好ましいが、そうでなければ、対照群では、分布の末端部の値とすることもできる。反応の平均が上昇するにつれ、事前に決定された臨界値を超える被験者の割合も増加する。BMD は、臨界値を超えた割合が、非連続データで定義された BMR（例、 BMR_{ER} ）に関連する、影響を受けた動物の割合に相当する用量である。

前のパラグラフで (Crump, 1995) 対照群の「低い」（例、0.1~2%）リスクおよび 10% 付近の増分リスクに対応する臨界値を計算した通り、BMD を概算することが可能である。この BMD は反応変数の平均が対照群の標準偏差に等しい量だけ対照の平均からずれた用量におおよそ対応する。BMD はバイオアッセイで使用される動物のバラツキを基に連続変数の BMR を特定する別の方法を与える。

上述のバラツキに基づく混合方法は、いずれもバラツキが真の個体間のバラツキであり、大きなアッセイ誤差によるものではない必要がある。これらの方法は、非曝露集団で極端な分位点の対象は曝露集団で同じ値を持つ対

象個体と同じ意味で影響を受けると考えられる、という見解に大きく依存している。Sandら（2003）は、混合アプローチが分散の推定にどのように依存するかについて検討した。Gaylor および Slikker（2004）は、異なるバラツキの原因がどのように独立しているかについて考察した。

場合によっては、用量－反応モデルにおける用量は唯一の独立変数ではない。例えば、疫学調査においては、曝露効果の推定バイアスを軽減するため、個体の特徴決定に役立ち、反応変数に影響し、付随して曝露変数と関連するかもしれない多くの共変量が解析に含められることが多い（セクション 6.2.1.4 を参照）。発生バイオアッセイでは、母体または腹の全体としての特徴（例、着床数）は、モデル化の共変量として使用でき、このような試験でみられることが多い腹間のさらなるバラツキの説明に役立つ可能性がある。成獣のみの齧歯類のバイオアッセイでも、通常は性別ごとに分けて考える。典型的には、この後、どの共変量の BMD 値を計算する必要があるか、評価者が決定する必要がある。離散共変量が殆どない場合は、各セットの値について、別の BMD を算出することも筋が通っている（例、雄雌両方の BMD）。動物バイオアッセイにおいて共変量が連続的な（または着床数をそのように取り扱う）場合、対照群の典型的な値を取り出すことはよくあることである。しかし、BMD が連続変数の値と共に変化する場合、詳細な依存関係分析を行う必要がある（例、その共変量の関数として BMD をモデル化する）。その変数がヒトの状況に外挿しても筋が通る場合、共変量のいくつかの値について BMD を計算し、ヒト共変量値の範囲に対する BMD の検出感度を評価することは参考になるかもしれない。

6.7 要約

用量－反応のモデル化のデータセットは一般に、考えられる作業負荷の軽減だけのために利用できる、より感度の高いエンドポイントを反映するように選択する必要がある。使用されるモデルはデータのタイプ（連続的、順序カテゴリカル、非連続、または個数）に依存し、用量－反応モデルおよびデータのバラツキのモデルなどがある。データセットにモデルを当てはめたら、適合度の指標を用いて、個別にモデルがデータを説明する程度を評価する。さらに、互いにデータを説明できるかについても、AIC などの指標を用いて比較することができる。

このようなモデルから生じる影響の不確実性は、3 つの主なカテゴリに入る。それらは、実験対象における反応のバラツキによる影響の統計的不確実性、実験を行う上で避けられない差による実験間のバラツキ、モデルが異なると真の用量－反応関係に異なる概算が得られるという事実による不確実性である。可能な場合は常に、用量－反応分析において、これら 3 つの不確実性の原因を全て取り扱う必要がある。

用量－反応モデルの特に重要な応用の 1 つは、特定レベルの反応が生じると推測される用量である BMD を計算することである。データが利用可能な場合は、ADI または TDI などの基準値の計算には、NOAEL または LOAEL よりも BMD を選択する方がよい。外挿が必要な場合は、予測に伴う不確実性を示す必要がある。モデルの不確実性を含めることは特に重要な場合が多い。

7. 用量－反応のモデル化の結果を伝達する

7.1 はじめに

リスクコミュニケーションとは、「リスク評価者、管理者、ニュースメディア、関心を持つグループ、および一般公衆の間でリスクに関する情報を相互に交換すること」と定義されてきた（IPCS, 2004）。リスクコミュニケーションはプロセスの「相互的な」性質を包含するために、リスク解析規範の残りの部分と共に発展してきた。

リスクコミュニケーションがモノログから再帰的対話に移行し、リスク認識の問題が非常に重要であることに気づかざるを得なくなった。作業する科学者、リスク評価者、リスク管理者、メディア、および一般公衆の科学的、政治的および社会的見方が、多くの誤解や謝った解釈を招く可能性がある (Garvin, 2001)。科学的小および技術的知識とそのリスク解析への応用が価格判断にももの基づかない客観的なものであるとすると、その他の情報源による見識は故意に過小評価されることが多い。

健康指針値アプローチと「ADI」、「TDI」、「閾値」のような用語がもたらす一般公衆の見方は、「安全」と「危険」の間に明確なラインがあると考えることである。これらのアプローチは、リスクと便益のダイナミクスを組み入れるようにデザインされておらず、判断プロセスへの関係者以外の聴衆参加を必要としないか、許可しない可能性がある。化学物質の曝露への多くの懸念に対し、これらのダイナミクスは対処する必要はない。なぜなら安全性/リスク評価の結果がリスク管理者に完璧に有用で受け入れ可能な答えを提供するからである。しかし、これらのダイナミクスを考慮し評価を必要とする事例もある。

用量-反応のモデル化や他の確率評価技術を使用して、バラツキや不確実性を定量的に説明すると、リスクコミュニケーションに新たな課題をもたらす。これらの課題の一部を以下にあげる。

- ・ 特定の割合で集団がある作用を経験すると予測することの説明
- ・ 危険なレベルの曝露が存在するという状況でのリスクレベルの説明
- ・ 競合するリスクと便益の比較
- ・ 予測されるリスクに付随する不確実性に焦点をあてる
- ・ リスクが一般的に個人レベルではなく集団レベルで説明されることの説明。これは ADI/TDI アプローチの場合も当てはまることに留意する

さらに、健康に基づく現在のガイダンスアプローチの限界の 1 つは、ADI/TDI を超えた場合にリスクの情報を与えないことである。例えば、一部のサブ集団では、ジオキシンの健康基準値を超える可能性があり、用量-反応のモデル化アプローチは、リスク管理者と情報伝達者にとって有用な追加情報を提供する可能性がある。

殆どの集団でのバラツキの正しい認識は、リスクコミュニケーションに明らかに影響を与える。これは、特に遺伝毒性のある発がん物質と、他の物質、つまり鉛のような回避不能で低レベルで毒性を示す可能性がある汚染物質に当てはまる。リスクコミュニケーションの内容に集団全体を表すためにポイント推定値を使用することは、誤解を招くことになる。その理由は、上限パーセントのポイント推定値を使用すると、集団全体に対するリスクは実際より大きいことを示唆し、さらに集団の一部がより高いリスクレベルを有する事実を無視するからである。公衆の判断に関わるようになるには、個人の懸念から集団の懸念への移行が必要であり、問題の固有な要素として単に不確実性源ではなくバラツキを考える必要がある。

リスクコミュニケーションでは不確実性が対話を促進させる。不確実解析は何が既知であり、何が未知であるかについて、さらに一部のみ理解されていることに関する証拠の重要性について、当事者全員に情報を与えることができる。しかし、証拠の重要性のアプローチを適用する際の一般的な基準が現在のところない。バラツキの不確実性など不確実性を認識することは、情報の価値アプローチを使ってより良い情報を求める際、選択肢をより深く考慮することになる (Thompson, 2002)。しかし、リスクコミュニケーションで「不確実性」は、両刃の剣であいまいになりうる。確率的なリスク評価の結果が提示される場合、不確実性はデフォルト係数を使用して管理されるのではなく、特異的に説明される。

不確実性の管理の責任は、管理プロセスの慎重な判断にかかっているため、不確実性についてプロセス従事者とコミュニケーションすることは非常に重要である。

用量-反応のモデル化と他の確率的リスク評価技術の適用は、リスク解析と公衆のリスク認識を向上させる可能性を有している。技術的知識の強さに加え、その限界と弱さも認識する必要がある。リスクの比較は難しく、社会的認識が注意深い配慮につながりうると理解することも必要である。新たな情報の解釈方法、またはリスクの判断や変更への適切な基準に対し合意がないことがある。確率的アプローチが貢献する重要な点は、リスク評価とリスク管理のプロセスを改善し、コミュニケーションを容易にすることである。結果として、判断プロセスにおける関与範囲が広がる。

7.2 用量-反応モデルのリスク評価への取り込み

用量反応解析の結果は、問題の形式とモデル化した作用の特徴によって様々な方法で使用できる。結果は、ヒト曝露の健康への影響の可能性に対する基本的助言として、以下の3つの基本的な方法で提示される。

1. 感知できる健康リスクなしと考慮される生涯1日摂取量 ADI または TDI のような、健康基準値の確立（これは NOAEL または LOAEL に基づく現在の手順と類似したものと思われる）、
2. 用量反応結果とヒト曝露推定値との比率として MOE（曝露マージン）の推定、
3. モデル化した用量反応関係に由来するヒト曝露レベルにおけるリスクの大きさの定量的推定である。

以下の考察では、用量反応モデルで使用する用量が mg/kg 体重で表す外部用量であったと仮定する。生理学に基づくトキシコキネティクスモデルにより推定した内部または標的臓器における用量を使用すると、動物種間の外挿による不確実性が軽減すると思われる。その理由は、種間差の主源はキネティクスであるため、不確実性係数の軽減が要求されるからである。

7.3 健康基準値の誘導

従来、閾値作用に対する健康基準値は、NOAEL が有害作用の閾値に近い摂取量を表すと仮定し、適切な複合不確実性係数で除した NOAEL または LOAEL、つまりデフォルト値または CSAF (IPCS, 2005) に由来していた。実際、動物実験における有害作用の発生の検知限界はサンプルサイズに依存し、±5%の範囲の信頼区間を達成するには、100匹を超える動物が必要となる可能性がある。

多数の試験が、5%反応の BMDL が実験的 NOAEL に類似することを示した (Allen ら., 1994)。Fowles ら (1999) は、少し異なる結論に達した。Fowles ら急性吸入致死データを吟味し、1%、5%、10%反応の発生に対応する BMD を NOAEL と比較した。Allen ら (1994) の結果の「非連続」部分と同様に、10%発生にも基づく BMDL は NOAEL にほぼ相当した。しかし、致死性に対する用量反応関係は急勾配であり、5%と1%発生に対する BMDL は10%発生に非常に近かった。結果として、1%発生に対する BMDL は、使用したモデルが対数プロビットか、ワイブルかによって、NOAEL よりも平均で約 1.6 または 3.6 倍小さかった。このことはおそらく、エンドポイントの相違ではなく、これらの実験のサンプルサイズが小さいことによって説明される。

NOAEL と有害作用の閾値の関係に不確実性を仮定すると、得られる BMD と BMDL が (平均して) 数字的

に NOAEL に相当するような BMR を見出すことは問題とならず、BMD アプローチの適用に必ずしも必要ではない。健康基準値を設定するために BMDL を使用するには、NOAEL を ADI/TDI 確立の基礎として使用する場合と同一の不確実性を考慮する必要がある。

7.4 曝露マージン (MOE) の推定

不確実係数の通常のデフォルト値 100 は、閾値影響に使用された長い歴史があり、実験データによる NOAEL または BMDL の 2 点間のマージンとして、また感知可能な人体リスクがないと思われるヒト摂取量/曝露レベルとしてみなすことができる。NOAEL または BMDL に基づいているので、比率は安全性マージンに相当し、摂取量が ADI/TDI 以下であればリスクは無視できるであろう。

用量反応関係で生物学的閾値を示さないと考慮される有害作用の場合、BMDL が閾値に近い摂取量を表すと考えることはできず、単に BMD の信頼区間である。したがって、BMDL と推定されたヒト摂取/曝露量間のマージンはマージンではない、または安全ではないかもしれず、そのため MOE と呼ばれる。MOE は、2 つの実験推定値、つまり BMDL と予測または推定ヒト摂取/曝露量間の比率として計算される。MOE の計算では、観察範囲を超えたデータの外挿は必要としない (IPCS, 1999; Edler ら., 2002)。

ADI/TDI の誘導に使用した通常の不確実係数 100 倍に基づく、種間差と個人差のバラツキに関連する不確実性は、動物データに基づいた MOE に同様に適用可能と思われる。しかし、実験/観察範囲未満の用量反応関係の特性、変異細胞生成に必須なプロセスで遺伝的多形の影響、および後続するクローン性増殖とがんへの進行に関連する別な不確実性が存在することもありうる。したがって、MOE の 100 は、出発点 (BMDL) が閾値または作用様式由来の更なる不確実性として扱えないという事を示すには不十分であろう。

生涯リスクを 100 万分の 1 と推定するために、5% 反応に対する BMDL を使った低濃度直線外挿 (以下を参照) は、MOE は 50 000 に相当する。

7.5 ヒト曝露レベルにおけるリスクの大きさの定量的推定

用量反応モデルの結果は、ADI のような健康基準値を超えた摂取/曝露量、および非常に低いレベルのヒト曝露量におけるリスクの可能性を推定するために、または生涯リスクが 100 万分の 1 であるがんのような、事前に定義されたリスクレベルに関連する摂取/曝露量を推定するために使用できる。

不確実係数を動物またはヒトいずれかの試験に由来する BMDL に適用して誘導した、健康基準値を超える摂取/曝露量に対するリスク推定では、用量反応モデルの傾きの特性を使用する必要があると思われる。例えば、健康基準値を超えているために摂取量を懸念する場合、リスクの範囲は、モデル化した動物の用量反応関係に戻って言及することで推定できる可能性もあるかもしれない。従来、リスクの可能性は推定されておらず、ADI/TDI を超える摂取量は不確実係数を失わせると考えられてきた。しかし、ヒトの用量反応関係が動物試験のものと類似形であると仮定すると、ADI を超えるリスクのいずれの定量的推定値も曖昧にするデフォルト不確実係数で、ADI は設定される (ADI でのリスクは無視できると仮定する)。ヒトと動物間の感度差のより正確な推定はそのような計算では必要となるであろう。

非常に低いレベルのヒト曝露、または BMR 未満の反応に関連する曝露におけるリスクの推定では、用量反応

モデルの作成に使用するデータの範囲外に外挿する必要がある。観察範囲外の外挿は、例えば約 5%の発生から 100 万分の 1 まで、何桁もの範囲で外挿する必要がある。低用量外挿は、実験データに適合したモデルにより、または直線外挿のような標準化された数学的アプローチの出発点への適用により定義される用量反応関係を使って実施される可能性がある。モデルを使用する利点はリスク推定値を別の化合物と比較できることである。そのような推定値に関連する主な不確実性は、外挿領域におけるモデルの生物学的妥当性である。

7.6 結果の提示

科学的または論理的意味において、リスク評価は結論が出た時点で終了する。しかし、結論がシミュレーションの結果である場合、結果を分かりやすくするために、何らかの抽出または圧縮が必要であることが多い。決定的な情報に欠ける何らかの危険性が常にあるので、要約プロセスでは確実に、判断に重要な情報が削除されないように注意しなければならない。

7.6.1 表

定量的情報の正確な伝達には数字が必要である。数値が多いほど少ない場合より多くの情報を描写できるが、取込みに時間がかかる。表 6-10 は、高次から低次の複雑性の選択範囲例であり、曝露に対する同一シミュレーション結果からすべて得たと考えることができる。懸念する作用または数件の試験で認められた単一作用の場合、定量的結果のすべてを 1 つの表にまとめることが推奨される。リスク評価者は最も関連性のある結果を分類し、リスク管理者へそのデータを明確に理解できる方法で提示すべきである。

7.6.2 グラフ

表は迅速な比較ができるが、本来 1 回に 1 つの値しか比較できない。グラフまたは視覚化は、いろいろな意味で全体の分布を整理するよい方法である。1 次元シミュレーションは度数分布（バラツキのシミュレーションの場合）または尤度分布（不確実性を表す場合）を与える。度数プロットまたは尤度曲線の 2 つの方法がある（図 10 参照）。1 つ目は値に対する密度をプロットし、それは最も一般的または可能性のある値を強調する。2 つ目は値に対する累積パーセンタイルをプロットし、それより、プロットから読み取れる特定値に対応するパーセンタイルが得られる。実験データに関連する用量モデル化をグラフで表すと、どの用量記述子を生涯リスクに使用すべきかを判断するのに役立つ可能性がある。

表 6. 二次元シミュレーションによる母集団パーセンタイル

		不確実性												
		Average	SD	Minimum	P1	P5	P10	P25	Median	P75	P90	P95	P99	Maximum
Variability	Average	0.457	0.063	0.234	0.236	0.366	0.403	0.456	0.462	0.497	0.502	0.503	0.510	0.874
	Minimum	0.047	0.061	0.000	0.000	0.000	0.000	0.016	0.055	0.076	0.076	0.076	0.076	0.874
	P1	0.094	0.065	0.000	0.000	0.000	0.007	0.072	0.101	0.129	0.129	0.130	0.131	0.874
	P5	0.146	0.068	0.000	0.000	0.000	0.069	0.144	0.148	0.178	0.179	0.180	0.180	0.874
	P10	0.188	0.074	0.000	0.000	0.000	0.116	0.187	0.205	0.216	0.216	0.217	0.218	0.874

P25	0.274	0.083	0.000	0.000	0.119	0.207	0.287	0.291	0.317	0.320	0.320	0.327	0.874
Median	0.401	0.105	0.000	0.000	0.267	0.352	0.399	0.404	0.471	0.476	0.476	0.484	0.874
P75	0.586	0.064	0.388	0.394	0.519	0.531	0.561	0.568	0.651	0.657	0.657	0.667	0.874
P90	0.808	0.030	0.760	0.762	0.774	0.776	0.784	0.790	0.843	0.847	0.848	0.858	0.874
P95	0.949	0.024	0.874	0.923	0.930	0.931	0.941	0.944	0.953	0.963	1.014	1.056	1.058
P99	1.247	0.086	0.874	1.138	1.142	1.147	1.149	1.287	1.296	1.321	1.403	1.462	1.473
Maximum	2.192	0.483	0.875	1.573	1.579	1.584	1.599	2.559	2.592	2.608	2.619	2.663	2.670

Pxx = xxth percentile; SD = standard deviation.

表 7. 信頼区間の母集団パーセンタイル

パーセンタイル	平均 (信頼区間)
Average	0.457 (0.366, 0.503)
Minimum	0.047 (0.000, 0.076)
1st percentile	0.094 (0.000, 0.130)
5th percentile	0.146 (0.000, 0.180)
10th percentile	0.188 (0.000, 0.217)
25th percentile	0.274 (0.119, 0.320)
Median	0.401 (0.267, 0.476)
75th percentile	0.586 (0.519, 0.657)
90th percentile	0.808 (0.774, 0.848)
95th percentile	0.949 (0.930, 1.014)
99th percentile	1.247 (1.142, 1.403)
Maximum	2.192 (1.579, 2.619)

表 8. 標準偏差の母集団パーセンタイル

パーセンタイル	平均値±標準偏差
Average	0.457 ± 0.063
Minimum	0.047 ± 0.061
1st percentile	0.094 ± 0.065
5th percentile	0.146 ± 0.068
10th percentile	0.188 ± 0.074
25th percentile	0.274 ± 0.083
Median	0.401 ± 0.105
75th percentile	0.586 ± 0.064
90th percentile	0.808 ± 0.030
95th percentile	0.949 ± 0.024
99th percentile	1.247 ± 0.086
Maximum	2.192 ± 0.483

表 9. 信頼区間の選択母集団パーセンタイル

パーセンタイル	平均 (信頼区間)
Average	0.457 (0.366, 0.503)
Median	0.401 (0.267, 0.476)
90th percentile	0.808 (0.774, 0.848)
95th percentile	0.949 (0.930, 1.014)
99th percentile	1.247 (1.142, 1.403)

表 10. 不確実性の推定と母集団の平均

平均値±標準偏差	
平均	0.457 ± 0.063

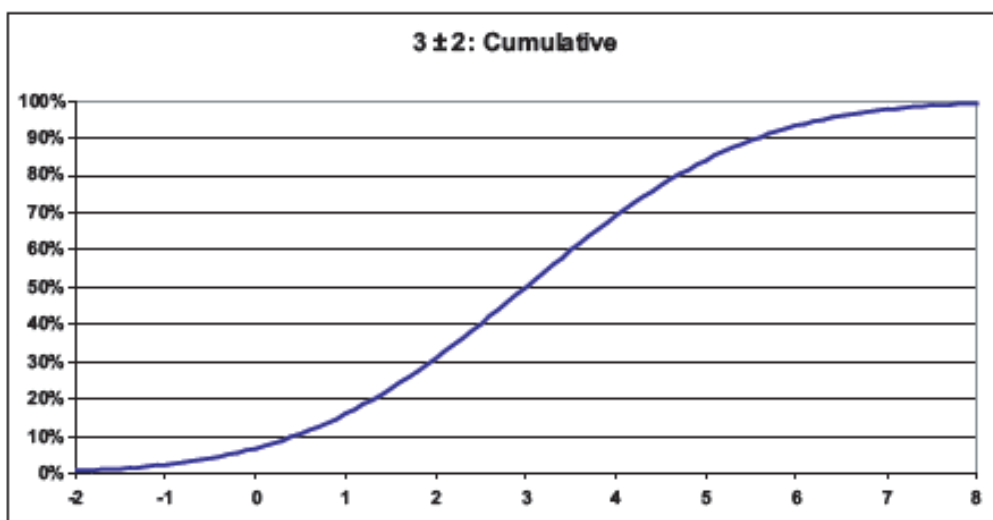
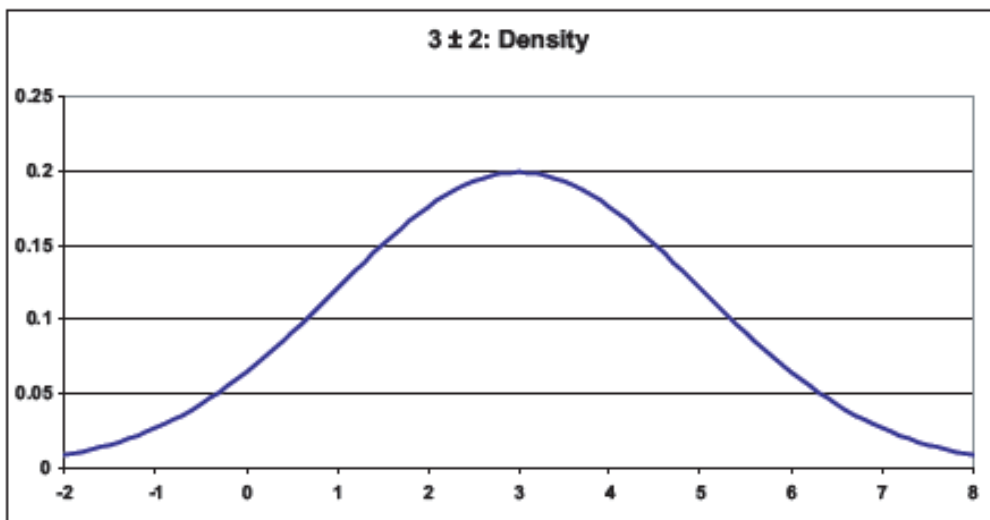


図 10. 度数分布のプロット

2次元の結果は表示するのがより困難である。次元を追加する2つの方法が図 11 に図示されている。まず、3つめの次元を描くために3次元的な見方を用いる。次に、陰影を使い、より暗い色調は高密度またはより中心に近い値を表すのに使用する。これは、曲線の明確でない（より不確実な）部分は曖昧に見えるので、特に不確実性の表示に使用する。

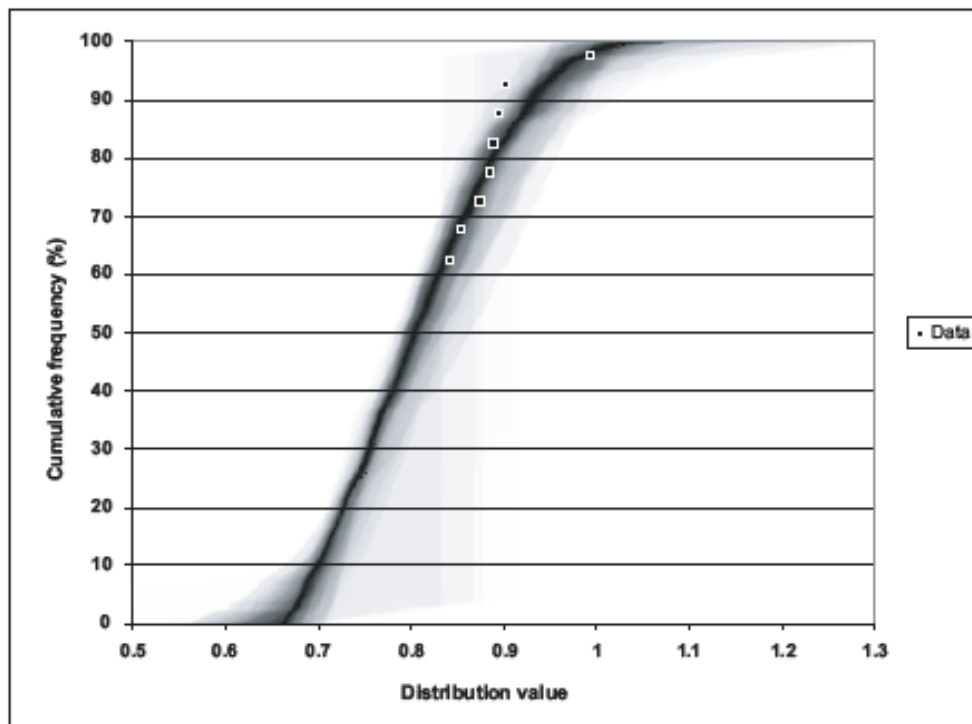
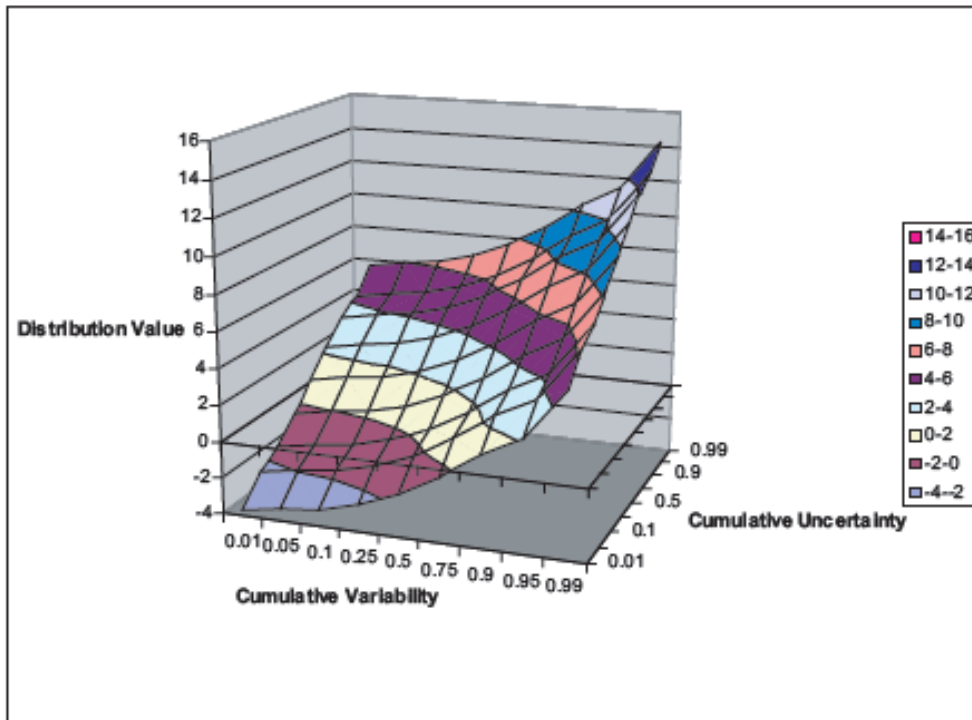


図 11. 3 次元シミュレーションの結果

7.7 リスク評価の状況と疑問点

用量-反応のモデル化の結果は、化学物質曝露による反応の健康への有害影響の可能性に関する具体的な疑問点の解決に向けられるべきである。このような姿勢が曝露の許容レベルを決定する指標として国際的に受け入れられてきた従来のリスク評価手順を築いていると思われる。これらは作用データの臨界エンドポイントに対する

NOAEL/無作用量 (NOEL) の同定および、種間差と個人差のバラツキを許容する不確実係数の取り込みに依存している。

用量-反応のモデル化は、リスク管理者に追加情報、特に、BMD を使って健康基準値 (例、ADI) を決定するより科学的に堅実な方法、および生態系で観察されるレベル未満の低用量で発生する作用の可能性に関し、より良い情報を提供する見込みがある。数理的モデルは作用の可能性について、推定値周辺の統計的不確実性の推定も与える。

従来の安全性に基づく評価または用量-反応のモデル化評価が実施されるか否かにかかわらず、リスク管理者はなおも、管理方法選択への情報提供に役立てるために健康への有害影響に関する毒性学情報、および健康基準値決定の頑健性の情報を必要とする。これには以下の情報が含まれる。

- ・証拠の強みと重みに関する検討
- ・データの不確実性とギャップ
- ・(臨界) 影響の特性と重症性の情報
- ・解釈の制限
- ・解析でなされる仮定
- ・健康基準値を超える作用の可能性に対する定性的評価

7.8 モデル化へのアプローチの概要

用量-反応のモデル化は、データ選択、モデル選択、統計学的関連性、パラメータの推定、実施、および評価の6つの基本的ステップを含む (第4章、表1参照)。用量-反応のモデル化を行使する際、結果のタイプに影響を与え、リスク管理者に重要と思われる2つの要因を以下に簡単に説明する。

7.8.1 データセット

従来の安全性評価は、主に単一の臨界エンドポイントに焦点を当てているが、用量-反応のモデル化は複数のエンドポイントに分けてその可能性を与えている。モデル化の結果は、一つまたは複数の実験データに基づいている可能性がある。複数実験では、メタ解析により「組み合わせ可能」と考慮される数件の独立した試験結果を統合することがある。

リスク管理者は、モデル化評価により非連続、計測、連続、および順序カテゴリの4つのデータタイプを扱う可能性がある。リスク管理者はどのデータセットがモデル化されたかを理解する必要があり、2つ以上のデータセットの定量的情報が提供される場合、追加のデータセット情報を送り、この追加情報を総合的に扱う際には論拠に対する指針を必要とする。この指針はエンドポイントに対する定量的反応について一貫性のある (または一貫性のない) 情報を含んでいる可能性がある。そのような情報は、健康への影響の可能性を定量的に評価することへのリスク管理者の自信を高める (または弱める) ために、リスク管理者が利用することも可能である。

用量-反応のモデル化の情報がヒト疫学的評価から得られる場合、データセットの強さと限界の可能性 (定量的曝露情報が多い) の両方を理解することにより、動物試験による定性または定量的評価が和らげられたり強められたりすることもある。

7.8.2 不確実性

用量-反応のモデル化はリスク推定値の相対的不確実性を捉える必要がある。この情報は、健康基準値の信頼限界を与えることができる。しかし、そのような信頼限界はこれらの推定値に内在する不確実性のほんの一部だけを捉えているにすぎない。リスク管理者は与えられた情報からどのような不確実性が説明されるかを知る必要があり、リスク評価情報には定量的評価でどのような不確実性が説明されないかを明確に示す必要がある。

集団反応のバラツキを捉えるために使用されてきた1つの方法は、集団パーセンタイルの計算である。集団に基づく曝露評価に関連する場合、用量反応関数が入手可能なら、リスク管理者は標的曝露または摂取レベルを超えた集団のパーセンタイルを計算することが可能となる。同様に、用量反応関数も、標的リスクレベルを超えた集団のパーセンタイルを計算するために使用される。

用量-反応のモデル化の利点の1つは、BMD付近の信頼限界が算出できることである。保守的な見方の場合、より低い用量限界が最も重要である。しかし、不確実係数がそのような推定値を不明瞭にするので、これは、健康基準値の信頼限界が算出できると言うことと同じではない。

7.9 用量反応解析結果の説明/解釈

リスク管理者へのアドバイスでは、動物のスロープ推定での不確実性のような用量反応データの使用アプローチに内在する不確実性、このスロープのヒトとの関連性（反応が非連続ではなく、連続変数の場合はこのようなアプローチはより適切である）、および種間差と個人差のバラツキに適用可能な不確実係数の妥当性について説明すべきである。

7.9.1 観察可能な生物学的範囲における結果

解析結果は、現在一般的にNOAELから誘導されたTDIまたはADIのような数値の形式で与えられ、それは用量反応関係の中の単一の値である。用量反応解析は観察可能な生物学的範囲のデータ全てに数理的モデルを適合させ、次いで特定反応レベルに関連する用量を決定して、より多くの利用可能な情報を使用する。統計的下限值（例、用量の95%下限値）は統計的不確実性（BMDL）およびリスク管理者により要求される人体保護レベルの説明に使用されることが多い。NOAELと同様に、BMDLは健康基準値および/またはMOEを導き出すための出発点として使用できる。しかし、NOAELと異なり、BMDアプローチは実験の用量反応データの全範囲を使用するので、研究者が選択した用量によって限定されない。

7.9.1.1 健康基準値

現行の方法に基づく、BMDアプローチは疑問の残る試験に対して通常NOAELに非常に類似した用量を導くようにみえる（セクション7.3参照）。ADI/TDIの誘導に関する同一の方法では、不確実係数、例えば100がBMDLに適用され、健康基準値を得ている。しかし、BMDから誘導される健康基準値の場合に可能な信頼区間は、リスク管理者のリスク評価に関する不確実性の理解を増大させる。リスク管理者が選択肢を選ぶ場合、これにより、より確かな情報に基づく判断が可能になる。

7.9.1.2 曝露マージン

曝露マージン (MOE) は、出発点 (BMDL) を実際のまたは推定したヒト曝露と比較することにより決定される。MOE は、限定された毒性学的データまたはヒトデータが存在する場合に使用されるが、有害性の同定と特徴付けデータは健康基準値を設定するには不十分である。代わって、遺伝毒性および発がん性のある物質のような、毒性作用の性質により健康基準値を導き出すことが不適切である場合に、MOE アプローチが使用される。

MOE の許容性は、その大きさに依存し、最終的にリスク管理の判断となる。その判断の助けとするために、リスク評価者は毒性学および曝露の両観点から、関連する毒性の性質および不確実性の特性と大きさに関する情報を提供すべきである。リスク評価者は MOE の許容評価を提供すべきではないが、妥当性の指針、毒性の重篤性/性質の考慮、不確実性およびバラツキについては、例えば、懸念度が高い、普通、低いというような面から与える必要がある。用量反応解析によるデータすべてを使用すると、不確実性をより明確にすることが可能になる。MOE は優先順位設定の際リスク管理者が使用することもある。

曝露が有意な人体リスクではないと思われる遺伝毒性および発がん性物質に対する MOE に、国際的に許容された値は存在しない。しかし、数カ所の施設と国々では以下のように MOE アプローチを使用し、結論として許容可能と考慮される MOE 値の例を与えている。

- ・オーストラリア国立健康医学研究委員会 (National Health and Medical Research Council) は、土壌に存在する発がん性物質のガイドライン用量を、不確実係数を最大 50 000 まで BMD (BMDL ではない) に適用することにより算出可能であると結論付けた。具体例に適用する係数は、その作用の性質に依存すると思われる (National Health and Medical Research Council, 1999)。

- ・MOE の逆数、つまり曝露発がん強度比率 (exposure potency index : EPI) は、カナダ保健省 (Health Canada) によりカナダ環境保護法 (Canadian Environmental Protection Act)、優先物質のヒト健康リスク評価 (Human Health Risk Assessment for Priority Substances) に掲載されている遺伝毒性および発がん性物質に対し使用されてきた (Health Canada, 1994)。MOE 値、<5000、5000-500 000、>500 000 はそれぞれ優先順位が高、中、低であることを示す。

- ・英国の発がん性委員会 (Committee on Carcinogenicity) は遺伝毒性および発がん性物質の最低リスクレベルの導出を検討した。1 つの提案は、発がん性に対する適切な MOE は 10 000 である可能性もあるというものであった (Gaylor ら., 1999; Gold ら, 2003)。不確実係数 10 000 を推定 BMD5% (BMD5) に適用すると、特定発がん性不純物の発がん性リスクは無視できると提示された (Committee on Carcinogenicity, 2003)。ノルウェーで男性におけるアクリルアミドの平均摂取量に対する MOE が、T₂₅ 値 (注 1) と LED₁₀ (リスク 10%増加に対する有効用量の下限値) (ほぼ BMDL₁₀ に相当) 法を使って推定された。これらのアプローチの結果、T₂₅ と LED₁₀ について、それぞれ 1306 と 1225 の MOE 値が出された。

(注 1) 腫瘍発生記述子 T₂₅ は、動物 25% の特定組織部位にバックグラウンドを超えた腫瘍を形成させる長期間 1 日用量である。T₂₅ は、統計的に有意な腫瘍増加を形成させる最低用量から直線的に内挿することにより決定される (Dybing ら, 1997)。

- ・JECFA の第 64 回 (WHO, 2006) と 67 回 (WHO, 2007a) 会合で、遺伝毒性と発がん性を有する数種の物質

評価に対し MOE アプローチを使用した。第 64 回 JECFA 会合では遺伝毒性と発がん性両方を有する物質に対するアドバイスをする際の全般的な検討事項を作成した。この会合で、アクリルアミド、カルバミン酸エチル、ポリ臭化ジフェニルエーテル、および多環芳香族炭化水素に対する MOE を定めた。第 67 回 JECFA 会合では 1,3-ジクロロ-2-プロパノールに対する MOE を定めた。

・ 遺伝毒性および発がん性物質のリスク評価に関する欧州食品安全性当局 (European Food Safety Authority) /WHO 合同会議 (Barlow ら, 2006) で、現在使用されているアプローチが比較された。「この会議では MOE アプローチは有用で実用的な選択肢で……と結論付けた」

・ O'Brien ら (2006) は、食品中の遺伝毒性発がん物質のリスク評価のアプローチに重要な意味を持つ査定を提示し、「全体として、MOE は、信頼性が未知なリスクの数値的推定を出さず、発がん強度と曝露の情報を組み合わせるので、最も適切なデフォルトアプローチである」と結論付け、アクリルアミド、アフラトキシン B₁、ベンゾ (a) ピレン、ジメチルニトロソアミン、カルバミン酸エチル、および 2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ(4,5b)ピリジンに対する MOE の事例研究を発表した。

7.9.2 観察可能な生物学的範囲外での結果

用量-反応のモデル化の評価は、曝露推定値に従って特定曝露レベルでのリスク予測を可能にする用量反応関数、および特定リスクを生ずる曝露レベルの推定を可能にする関数など、数種の形式で情報を生み出すことができる。さらに、用量-反応のモデル化を用いると、不確実性解析を行うこともできる。用量-反応のモデル化の使用によって情報が得られた場合、リスク管理者には追加評価のチャンスと解釈の課題がもたらされる可能性がある。

米国と欧州の規制当局は、非閾値 (遺伝毒性) 発がん物質に対する定量的リスク評価に 3 つの異なる方法を使用するか、提案してきた。食品の安全性に関する領域では、米国食品医薬品庁は低用量がんリスク評価の簡単で直接的な方法を使用している。

用量反応曲線は、データの信頼性がなくなると考えられる手前のポイントが選択され (例、腫瘍発生 1-10%)、そのポイントでのリスクの信頼上限から始点まで直線が描かれる (Gaylor ら, 1997)。米国環境保護庁では以前、線形化多段階モデルを使用していた (USEPA, 1986)。その後、LED₁₀法が USEPA によって提唱され (1996)、T₂₅ (Dybing ら, 1997; Sanner ら, 2001) 法が欧州で使用されてきた (European Commission, 1999; SCCNFP, 2003)。がんの生涯にわたる危険性は、出発点として LED₁₀ と T₂₅ を使った直線外挿により推定できる可能性がある。これらの外挿法により得られた結果は、殆どの場合区別がつかない (Sanner ら, 2001)。懸念項目の評価に対する方法は、そのような物質へのヒト曝露の特定シナリオに対する算出リスクとデフォルトポリシーにより決定したリスクレベルを比較することで得られる可能性がある。

7.9.2.1 特定曝露レベルでのリスクの予測

用量-反応のモデル化で得られる結果の第 1 のタイプは、特定曝露レベルでのリスクの予測である。このモデルは「曝露 Y で健康に影響を受けた個人の数 X」を予測する一般的形式をとる。そのような推定値の例は、タバコ 2 パック/日の喫煙による過剰な肺がん死数、ヒ素混入水による過剰な皮膚がん数、および空気汚染による過剰な死亡数などを予測するために使用されてきた。最適な例では、そのような推定値は、単一の値ではなく推定範

困への追加情報を提供することで推定の不確実性を説明するパラレル評価によって裏付けられる。この場合、リスク管理者は「曝露 Y により、最大数 X の個人が影響を受ける可能性がある」というようなステートメントを作成できる。同様に、リスク管理者は推定する健康への影響がどの程度低いとも知ることができ、推定値に信頼限界が含まれていれば不確実な多数の健康への影響には、健康への影響はない可能性も含まれていることを示せる。リスク管理者による解釈に影響するそのような推定に内在する仮定には、モデルの選択、エンドポイントの選択、および外挿された初期データセットの限界がある。

そのような情報の利用例の 1 つは、最大限界値の異なる化学物質のリスクへの影響を評価することであった。この種の考慮は、JECFA がアフラトキシン B₁ と最大限界値の異なる場合のリスクへの影響を評価した時に包括された (WHO, 1999, 2007b)。類似の評価が鉛、フモニシン B₁ と B₂ にも実施された (Carrington ら, 1996; Humphreys ら, 2001)。例えば、現行の微粒子基準 (WHO, 2000, 2003) の健康への影響が推定されている。そのような推定値が使用可能であれば、リスク管理者は費用便益解析、リスク便益評価および公衆衛生介入の評価を実施するための追加情報が得られる。

7.9.2.2 特定リスクレベルを生み出す曝露レベルの予測

用量反応モデルで得られる結果の第 2 のタイプはリスクレベルの推定である。これらの推定において、具体的なリスクレベルが評価され、結果としてそのリスクが得られると推定される曝露量が決定される。例えば、米国で評価された発がん性物質の曝露に関連する通常リスクレベルは一生涯で 10^{-6} であった。結果としてそのリスクレベルが得られる曝露推定値が決定され、その推定値の決定は約 100 種の環境汚染物質について実施された (<http://www.epa.gov/iris>)。リスク管理者にとってこのような推定値が得られると、提案する規制措置にリスクに基づき一貫性を発展させることが可能となる。

7.9.2.3 不確実性の解析

用量-反応のモデル化で得られる結果の第 3 のタイプは、不確実性解析に関連するものである。このようなアプローチの 1 つの例は、用量-反応のモデル化の結果が信頼区間を伴う集団作用の分布に関連している場合である。このような解析結果は、集団リスクの可能性に対する分布である。例えば、図 12 では、3 つのモデルと 2 つのデータセットの結果が、3000 種の異なるモデルパラメータセットの作成に使用された (2 つのデータセット、3 つのモデル、500 個のブートストラップ)。

用量反応モデルをバイオアッセイ領域を超えて外挿するために使用した 1 つのアプローチでは、バイオマーカーのデータを使用して、用量反応曲線を環境関連曝露に近い 1~2 桁の値まで広げることに焦点を当てた。このようなアプローチは用量-反応モデル化データが使用可能である場合に容易となる。

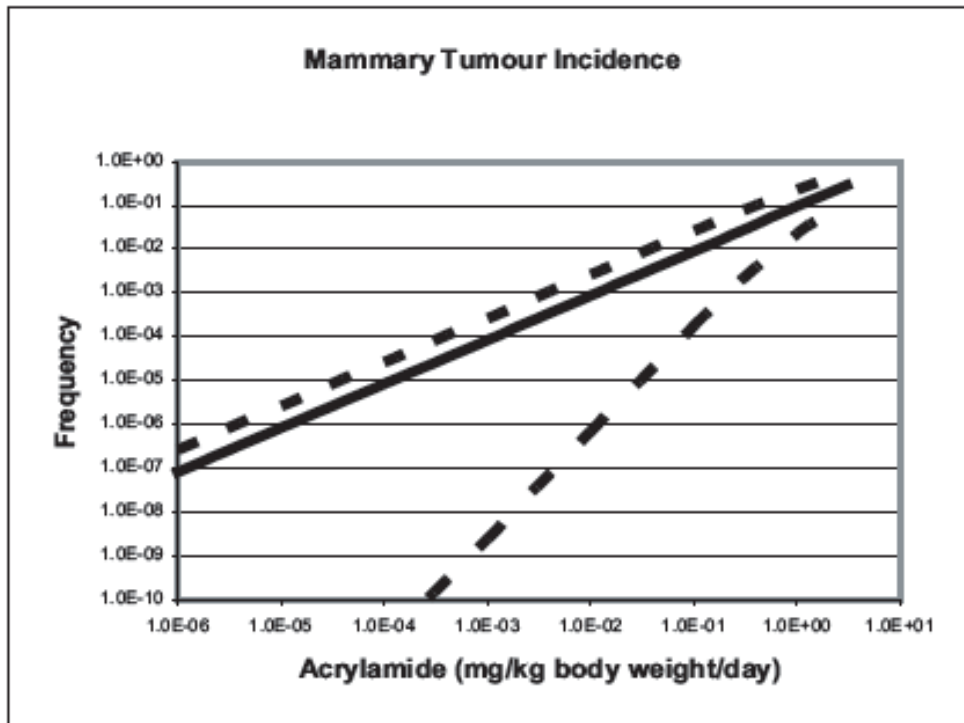


図 12. ほ乳類の腫瘍に関する総合不確実性解析。実線は中心（中央値）推定値を、点線は信頼限界 5%と 95%を示す。

これらのモデル化アプローチのすべてが同じような限界と困難さを呈する。用量－反応のモデル化によってより多くの定量的毒性データを費用便益およびリスク便益解析のようなリスク管理者の評価方法内に移行できることは利点である。限界は、モデルの結果が正確であるか、公衆衛生への影響を代表しているかという疑問が残ることである。

7.10 リスク管理者の問題点

7.10.1 リスク評価の問題

7.10.1.1 集団作用 vs 個別作用

集団レベルでの人体への影響の可能性は用量－反応のモデル化から情報が得られる。しかし、行動、環境、または生物学的特性が個別間で多様であるので、集団で健康有害作用の予測を作成するには、用量反応モデルがこれらの特性を説明するかモデル化する必要がある。

用量反応モデルの結果により、サブ集団の作用程度を同定できるはずである。

7.10.1.2 リスクの特徴付け

健康への有害影響の集団への実際のリスクは、検討中の集団での化学物質曝露と合わせて用量反応モデルから決定されるので、作用の可能性と重症性の両方を考慮する必要がある。曝露は、消費調査、環境媒体の測定、直

接接触の情報またはバイオマーカーから測定される可能性がある（例、IPCS, 2000; Kroes ら, 2002）。

用量－反応モデル化データと曝露データを一緒に考慮するとリスク集団を識別するのに役立つ。この情報は健康への有害影響の重症性に関する知識と共に、リスク管理選択肢について情報を与える。

7.10.2 リスク管理問題

7.10.2.1 リスク管理の選択肢

リスク評価は、リスクが規制または他のタイプの介入が正当化されるほど十分大きいことを確認するために使用される。次いで、用量－反応のモデル化はリスクの軽減を目的とした介入の可能性の結末を評価するために使用される。すなわち、モデルは特定の介入実施後に発生するヒト有害作用の可能性の変化を推定するために使うこともある。今日まで、代わりとなるリスク管理の選択肢は、限られた事例数の用量－反応のモデル化によって評価されてきた。例えば、食品添加物と汚染物質のコーデックス委員会（Codex Committee on Food Additives and Contaminants）の要望によって、第 49 回 JECFA では、モデル集団で食品中のアフラトキシン混入に対し 2 つの仮想基準の適用を解析した（WHO, 1999）。

一連のリスク管理介入は、特定物質（例、発がん性抗生物質、DDT）の禁止とは異なる介入のタイプ、規制限界値の確立（例、アフラトキシン）、消費または使用パターンへのアドバイス（例、高レベルのメチル水銀を蓄積した捕食魚の摂取）、および生産源の制御（例、ジオキシンの放出）などと共に利用できる。

7.10.2.2 費用便益およびリスク便益の解析

健康リスクの管理と判断はリスク評価に基づくべきであるが、多数の他の要因も最終判断に影響を与える。特に、費用便益解析（例、アフラトキシン曝露によるコミュニティへの医療経費 vs 管理戦略の実施費用）やリスク便益解析（例、魚中のメチル水銀に関連するリスク vs 魚摂取による栄養面の便益）の実施により、介入の実行可能性、代替法の利用、および物質の経済的価値の喪失の評価がさらに必要になることもある。これらの要因はリスクの評価範囲を超え、社会的要因も広く反映させる必要がある。

7.10.2.3 リスクの許容レベル

色々な施設や国々で社会に受け入れられると見なされるリスクの様々な観点に基づいて、異なるリスク管理の判断をしている可能性がある。ADI は、動物試験に基づく場合、複合不確実係数 100 を通常取り入れており、国際的な研究所や国々によって健康基準値として受け入れられてきた。用量－反応のモデル化は様々な曝露でのリスク予測を与えることができるが、この新たな情報の解釈の仕方、リスク判断またはその変更に対する適切な基準、あるいはこの技術を使って測定したリスクの許容レベルに対して、国際的な取り決めはない。

用量反応解析から決定した値 10^{-6} のような予測されるリスクレベルは、一部の国々や施設では検知不能または無視可能な値（事実上安全な用量）として使用されてきた。約 10 の係数で算出されるリスクの変動がバラツキや不確実性のような定性的見方をにリスク評価で考慮するきっかけとなっている（Sanner ら, 2001; SCCNFP, 2003）。遺伝毒性発がん物質と考えられる飲料水中の化合物の場合、WHO は数理的モデルにより測定された生涯にわたる過剰がんリスクの推定上限値 10^{-5} に関連して基準値を定めた（WHO, 2004b）。米国職業安全衛生管

理局 (Occupational Safety and Health Administration) は、作業員へのがん生涯リスクが 10^{-3} を超えた場合、許容しがたい高リスクを呈するとみなした。当局の目標はこのリスクを 10^{-5} 未満にすることである (OSHA, 1983, 1984)。

耐容リスクレベルの設定に生涯リスク推定値を適用するという提案は、欧州でも公表された (Bos ら., 2004)。

8. 結論と提言

8.1 結論

完全な用量-反応のモデル化は、適切な用量反応データが得られる (例、異なる反応レベルを示すいくつかの用量群) すべての例において、NOAEL アプローチに代わる懸命で確実な方法であると考えられる。

・用量反応の非連続データでは、低反応 (発生率) レベルに関心が持たれることが多い。このため、数値の大きさを低用量外挿が必要となることがある (例、腫瘍発生率)。しかし、同様に蓋然性を有する用量反応リスクモデルが、非常に異なる低い推定値を出す可能性もある。現在適用されているアプローチは、従来法のように BMD_{10} を推定し、その点から下方に直線外挿するものである。別の選択肢は、現在開発中であるが、色々なモデルをすべて一緒に考慮するベイズ法の適用である。

・用量反応連続データでは、用量-反応のモデル化に 2 つのアプローチが存在する。1 つは、連続データを非連続データに変換する方法である。もう 1 つは、連続的な用量反応データを作用の重篤性情報、すなわち用量関数として考慮する方法である。後者のアプローチは、測定可能な作用の変化が、有害作用として考慮される反応レベルに近いことが多く (例、コリンエステラーゼの 10% 阻害)、低用量外挿の問題は小さいか存在しない。

・ADI、TDI、または RfD を得る目的で、用量-反応のモデル化は BMD を導き出すのに使用され、NOAEL が使用されるときと同一の方法で出発点として使用されることがある (すなわち、同一の不確実係数が NOAEL の場合と同様に BMD に適用されるであろう)。

・用量-反応のモデル化は与えられた (ヒト) 曝露レベルでのリスクを推定するために使用されることもある。発生率に関するリスク (非連続データ) に対して、用量-反応のモデル化は低用量外挿を含む可能性がある。

・用量-反応のモデル化を使用すると、データに関連する不確実性の情報が得られ、リスク推定値の不確実性の原因となる要因を同定できる。

・すべてのエンドポイントに用量-反応のモデル化を適用することは費用が嵩むので、明らかに感度のよいエンドポイントをより多く予め選択することが効率的である。

しかし、一部の例では、目視により最も高感度なエンドポイントを同定することが容易ではなく、すべてのエンドポイントをモデル化することが必要なことがある。

・BMD および $BMDL$ は常に報告すべきであり、その結果、データとモデルの適合性の性質が明確となり、強度が BMD を基に比較できる。

- ・用量-反応のモデル化で使用する異なるモデルの結果を提示すべきである。

8.2 提言

- ・毒性試験プロトコル（例、経済協力開発機構（OECD）ガイドライン）は、異なる用量反応曲線における動物数および用量数の最適デザインなどを、BMD とその他の用量-反応モデル化アプローチの最適化の際にレビューすべきである。最適試験デザインの開発には追加の調査が必要である。既存試験を用量-反応のモデル化の見解と組み合わせる際、ガイダンスを作成することが必要である。

- ・より正確な BMD 推定のために異なるデータセットの組み合わせ解析を行うには、より良好なガイダンスの作成を必要とする。

- ・BMR をいつどうやって使用するか、さらなる理解を発展させる必要がある。

- ・低用量での用量反応曲線の形に対するさらなる理解を発展させる必要がある。外挿に対する生物学的基礎を見出し出すために追加の調査が必要である（例、バイオマーカー、腫瘍前駆体、遺伝子組み換え動物、およびトキシコキネティクスを標的用量の推定に利用する）。

- ・用量-反応のモデル化の結果と確率評価技術に基づくリスクコミュニケーションを発展させるためにガイダンスの改善が必要である。これには、統計的バラツキ、不確実性、および信頼区間の使用との関連性について、および不確実性のタイプについてのコミュニケーションを含むべきである。

- ・用量-反応のモデル化の使用をレビューし、より多くの経験が得られるようになったら、それを使用するための別の一般的原則を作成すべきである。

参考文献

- Akaike H (1973) Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Petrov BN & Csaki F ed. Proceedings of the second international symposium on information theory. Budapest, Akademiai Kiado, pp 267–281.
- Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, & Faustman EM (1994) Dose–response assessment for developmental toxicity: II. Comparison of generic benchmark dose estimates with NOAELs. *Fundam Appl Toxicol*, 23: 487–495.
- Allen BC, Strong PL, Price CJ, Hubbard SA, & Daston GP (1996) Benchmark dose analysis of developmental toxicity in rats exposed to boric acid. *Fundam Appl Toxicol*, 32:194–204.
- Barlow S, Renwick AG, Kleiner J, Bridges JW, Busk L, Dybing E, Edler L, Eisenbrand G, Fink-Gremmels J, Knaap A, Kroes R, Liem D, Müller DJG, Page S, Schlatter J, Tritscher A, Rolland V, Tueting W, & Würtzen, G (2006) Risk assessment of substances that are both genotoxic and carcinogenic. *Food Chem Toxicol*, 44(10): 1636–1650.
- Barnes DG & Dourson ML (1988) Reference dose (RfD): Description and use in health risk assessments. *Regul Toxicol Pharmacol*, 8: 471–486.
- Barnes DG, Daston GP, Evans JS, Jarabek AM, Kavlock RJ, Kimmel CA, Park C, & Spitzer HL (1995) Benchmark dose workshop: Criteria for use of a benchmark dose to estimate a reference dose. *Regul Toxicol Pharmacol*, 21: 296–306.
- Bos PMJ, Baars BJ, & van Raaij MTM (2004) Risk assessment of peak exposure to genotoxic carcinogens: A pragmatic approach. *Toxicol Lett*, 151: 43–50.
- Bozdogan H (1987) Model-selection and Akaike's information criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika*, 52: 345–370.
- Burnham KP & Anderson DR (2002) Model selection and multimodel inference, 2nd ed. New York, Springer.
- Carrington CD & Bolger PM (2000) A pooled analysis of the Iraqi and Seychelles methylmercury studies. *Hum Ecol Risk Assess*, 6: 323–340.
- Carrington CD, Bolger PM, & Scheuplein RJ (1996) Risk analysis of dietary lead exposure. *Food Addit Contam*, 13: 61–76.
- Cogliano VJ, Baan RA, Straif K, Grosse Y, Secretan MB, El Ghissassi F, & Kleihues P (2004) The science and practice of carcinogen identification and evaluation. *Environ Health Perspect*, 112(13): 1269–1274 (<http://ehp.niehs.nih.gov/docs/2004/6950/abstract.html>).
- Committee on Carcinogenicity (2003) Minutes of United Kingdom Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment meeting, 26 June 2003 (<http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/coc/meetings/coc032.htm>).
- Crump KS (1984) A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol*, 4: 854–871.
- Crump KS (1995) Calculation of benchmark doses from continuous data. *Risk Anal*, 15(1): 79–89.
- Crump K (2002) Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Crit Rev Toxicol*, 32(3): 133–153.
- Davidian M & Giltinan DM (1995) Nonlinear models for repeated measurement data. London, Chapman and Hall.
- Dourson ML & Stara JF (1983) Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors.

- Regul Toxicol Pharmacol, 2: 224–238.
- Dourson ML, Hertzberg RC, Hartung R, & Blackburn K (1985) Novel approaches for the estimation of acceptable daily intake. *Toxicol Ind Health*, 1: 23–41.
- Dybing E, Sanner T, Roelfzema H, Kroese D, & Tennant RW (1997) A simplified carcinogenic potency index. Description of the system and study of correlations between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity. *Pharmacol Toxicol*, 80: 272–279.
- Edler LK, Dourson M, Kleiner J, Mileson B, Nordmann H, Renwick A, Slob W, Walton K, & Würtzen G (2002) Mathematical modelling and quantitative methods. *Food Chem Toxicol*, 40: 283–326.
- Efron B (1987) Better bootstrap confidence intervals. *J Am Stat Soc*, 82: 171–185.
- Efron B & Tibshirani R (1993) *An introduction to the bootstrap*. London, Chapman and Hall.
- European Commission (1999) European Commission guidelines for setting specific concentration limits for carcinogens in Annex 1 of Directive 67/548/EEC. Inclusion of potency considerations. Brussels, European Commission, Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances.
- European Commission (2000) White paper on food safety. Commission of the European Communities, 12 January 2000, Comm (1999) 719 final (http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/library/pub/pub06_en.pdf).
- Evans JS, Graham JD, Gray GM, & Sielken RL (1994) A distributional approach to characterizing low-dose cancer risk. *Risk Anal*, 14: 25–34.
- Evans M, Hastings N, & Peacock B (1993) *Statistical distributions*, 2nd ed. New York, John Wiley & Sons.
- Fitzgerald DJ, Robinson NI, & Pester BA (2004) Application of benzo(a)pyrene and coal tar tumor dose–response data to a modified benchmark dose method of guideline development. *Environ Health Perspect*, 112: 1341–1346.
- Fowles JR, Alexeeff GV, & Dodge D (1999) The use of benchmark dose methodology with acute inhalation lethality data. *Regul Toxicol Pharmacol*, 29: 262–278.
- Garvin T (2001) Analytical paradigms: The epistemological distances between scientists, policy makers, and the public. *Risk Anal*, 21(3): 443–455.
- Gaylor DW (1989) Quantitative risk analysis for quantal reproductive and developmental effects. *Environ Health Perspect*, 79: 243–246.
- Gaylor D & Aylward L (2004) An evaluation of benchmark dose methodology for non-cancer continuous-data health effects in animals due to exposures to dioxin (TCDD). *Regul Toxicol Pharmacol*, 40: 9–17.
- Gaylor D & Slikker W (1994) Modelling for risk assessment of neurotoxic effects. *Risk Anal*, 14(3): 333–338.
- Gaylor D & Slikker W (2004) Role of the standard deviation in the estimation of benchmark doses with continuous data. *Risk Anal*, 6: 1683–1687.
- Gaylor DW, Axelrad JA, Brown RP, Cavagnaro JA, Cyr WH, Hulebak KI, Lorentzen RJ, Miller MA, Mulligan LT, & Schwetz BA (1997) Health risk assessment practices in the U.S. Food and Drug Administration. *Regul Toxicol Pharmacol*, 26: 307–321.
- Gaylor DW, Kodell RL, Chen JJ, & Krewski D (1999) A unified approach to risk assessment for cancer and noncancer endpoints based on benchmark doses and uncertainty/safety factors. *Regul Toxicol Pharmacol*, 29: 151–157.
- Gelman A, Carlin JB, Stern HS, & Rubin DB (2004) *Bayesian data analysis*, 2nd ed. Boca Raton, Florida, Chapman and Hall/CRC.
- Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, & Anderson RM (2000) Predicted vCJD mortality in Great Britain.

- Nature, 406: 583–584.
- Gold LS, Gaylor DW, & Slone TH (2003) Comparison of cancer risk estimates based on a variety of risk assessment methodologies. *Regul Toxicol Pharmacol*, 237: 45–53.
- Hacking I (1976) The great decision. In: *The emergence of probability. A philosophical study of early ideas about probability, induction and statistical inference.* Cambridge, Cambridge University Press, pp 63–72.
- Hasselblad V & Jarabek AM (1995) Dose–response analysis of toxic chemicals. In: Berry DA & Stangl DK ed. *Bayesian biostatistics.* New York, Marcel Dekker.
- Health Canada (1994) Human health risk assessment for priority substances. Ottawa, Ontario, Minister of Supply and Services Canada (http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/existsub/approach/index_e.html).
- Hertzberg RC (1991) Quantitative extrapolation of toxicological finds. In: Krewski D & Franklin C ed. *Statistics in toxicology.* New York, Gordon & Breach Science.
- Hertzberg RC & Miller M (1985) A statistical model for species extrapolation using categorical response data. *Toxicol Ind Health*, 1(4): 43–57.
- Hertzberg RC & Wymer L (1991) Modelling the severity of toxic effects. In: *Proceedings of the 84th annual meeting and exhibition of the Air and Waste Management Association, 16–21 June 1991, Vancouver, British Columbia.* Pittsburgh, Pennsylvania, Air and Waste Management Association.
- Humphreys SH, Carrington CD, & Bolger PM (2001) A quantitative risk assessment for fumonisins B1 and B2 in corn. *Food Addit Contam*, 18: 211–220.
- IPCS (1987) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 70; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm>).
- IPCS (1994) Assessing human health risks of chemicals: Derivation of guidance values for health-based exposure limits. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 170; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>).
- IPCS (1999) Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 210; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc210.htm>).
- IPCS (2000) Human exposure assessment. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 214; <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc214.htm>).
- IPCS (2004) IPCS risk assessment terminology. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 1; <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipcsterminologyparts1and2.pdf>).
- IPCS (2005) Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: Guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 2; http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf).
- Kim AH, Kohn MC, Portier CJ, & Walker NJ (2002) Impact of physiologically based pharmacokinetic modeling on benchmark dose calculations for TCDD-induced biochemical responses. *Regul Toxicol Pharmacol*, 36: 287–296.

- Kimmel CA & Gaylor DW (1988) Issues in qualitative and quantitative risk analysis for development toxicology. *Risk Anal*, 8: 15–20.
- Kodell RL, Chen JJ, & Gaylor DW (1995) Neurotoxicity modeling for risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol*, 22(1): 24–29.
- Kroes R, Müller D, Lambe J, Löwik MRH, van Klavern J, Kleiner J, Massey R, Mayer S, Urieta I, Verger P, & Visconti A (2002) Assessment of intake from the diet. *Food Chem Toxicol*, 40: 327–385.
- Lehman AJ & Fitzhugh OG (1954) Ten-fold safety factor studies. *Assoc Food Drug Off US Q Bull*, XVIII(1): 33–35.
- Moerbeek M, Piersma AH, & Slob W (2004) A comparison of three methods for calculating confidence intervals for the benchmark dose. *Risk Anal*, 24(1): 31–40.
- Murrell JA, Portier CJ, & Morris RW (1998) Characterizing dose–response. I. Critical assessment of the benchmark dose concept. *Risk Anal*, 18: 13–26.
- National Health and Medical Research Council (1999) Toxicity assessment for carcinogenic soil contaminants. Canberra, Commonwealth of Australia.
- NRC (1983) Risk assessment in the federal government: Managing the process. Washington, DC, National Research Council, National Academy of Science Press.
- NRC (1994) Science and judgement in risk assessment. Washington, DC, National Research Council, National Academy of Science Press.
- NRC (1996) Understanding risk: Informing decisions in a democratic society. Washington, DC, National Research Council, National Academy of Science Press.
- NTP (2002) Report on carcinogens, 10th ed. Research Triangle Park, North Carolina, United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Toxicology Program (<http://ntp-server.niehs.nih.gov/index.cfm?objectid=72016262-BDB7-CEBA-FA60E922B18C2540>).
- O'Brien J, Renwick AG, Constable A, Dybing E, Müller DJG, Schlatter J, Slob W, Tueting W, van Benthem J, Williams GM, & Wolfreys A (2006) Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: A critical appraisal. *Food Chem Toxicol*, 44(10): 1613–1635.
- OSHA (1983) Occupational exposure to inorganic arsenic: Supplemental statement of reasons for the final rule, 48 F.R. 1,864. Washington, DC, United States Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration.
- OSHA (1984) Occupational exposure to ethylene oxide: Final standard, 49 F.R. 46,936. Washington, DC, United States Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration.
- Piersma AH, Verhoef A, te Biesebeek JD, Pieters MN, & Slob W (2000) Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. *Reprod Toxicol*, 14: 417–425.
- Pieters MN, Bakker M, & Slob W (2004) Reduced intake of deoxynivalenol in the Netherlands: A risk assessment update. *Toxicol Lett*, 153: 145–153.
- Portier CJ (1994) Biostatistical issues in the design and analysis of animal carcinogenicity experiments. *Environ Health Perspect*, 102(Suppl 1): 5–8.
- Portier C & Kohn M (1996) A biologically-based model for the carcinogenic effects of 2378-TCDD in female Sprague-Dawley rats. *Organohalogen Compds*, 29: 222–227.
- Presidential Commission (1997) Risk assessment and risk management in regulatory decision-making, Vol 2. Washington, DC, The Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management.

- Raftery A, Madigan D, & Hoeting J (1997) Bayesian model averaging for linear regression models. *J Am Stat Assoc*, 92: 179–191.
- Renwick AG & Lazarus NR (1998) Human variability and noncancer risk assessment—an analysis of the default uncertainty factor. *Regul Toxicol Pharmacol*, 27: 3–20.
- Renwick AG, Barlow SM, Hertz-Picciotto I, Boobis AR, Dybing E, Edler L, Eisenbrand G, Grieg JB, Kleiner J, Lambe J, Müller DJG, Smith MR, Tritscher A, Tuijelaars S, van den Brandt PA, Walker R, & Kroes R (2003) Risk characterization of chemicals in food and diet. *Food Chem Toxicol*, 41: 1211–1271
- Rescher N (1969) *Many-valued logic*. New York, McGraw-Hill.
- Sand S, Falk Filipsson A, & Victorin K (2002) Evaluation of the benchmark dose method for dichotomous data: Model dependence and model selection. *Regul Toxicol Pharmacol*, 36: 184–197.
- Sand S, von Rosen D, & Falk Filipsson A (2003) Benchmark calculations in risk assessment using continuous dose response information: The influence of variance and the determination of a cut-off value. *Risk Anal*, 23: 1059–1068.
- Sanner T, Dybing E, Willems MI, & Kroese ED (2001) A simple method for quantitative risk assessment of non-threshold carcinogens based on the dose descriptor T25. *Pharmacol Toxicol*, 88: 331–341.
- SCCNFP (2003) The SCCNFP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 5th rev. Adopted by the SCCNFP during the 25th plenary meeting of 20 October 2003. Brussels, The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers.
- Sherman CD & Portier CJ (1998) Multistage carcinogenesis models. In: *Encyclopedia of biostatistics*. Sussex, Wiley & Sons, pp 2808–2814.
- Slob W & Pieters MN (1998) A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human health risks from toxicological studies: General framework. *Risk Anal*, 18: 787–798.
- Slob W, Moerbeek M, Rauniomaa E, & Piersma AH (2005) A statistical evaluation of toxicity designs for the estimation of the benchmark dose in continuous endpoints. *Toxicol Sci*, 84: 167–185.
- Thompson KM (2002) Variability and uncertainty meet risk management and risk communication. *Risk Anal*, 22(3): 647–654.
- Timchalk C, Nolan RJ, Mendrala AL, Dittenber DA, Brzak KA, & Mattsson JL (2002) A physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic (PBPK/PD) model for the organophosphate pesticide chlorpyrifos in rats and humans. *Toxicol Sci*, 66: 34–53.
- USEPA (1986) Guidelines for carcinogen risk assessment. United States Environmental Protection Agency. *Fed Regist*, 51: 33992–34003.
- USEPA (1996) Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. United States Environmental Protection Agency. *Fed Regist*, 61: 17960–180011.
- USEPA (2005) Guidelines for carcinogen risk assessment 2005. Washington, DC, United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (EPA/630/P-03/001F; <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=116283>).
- WHO (1997) Food consumption and exposure assessment of chemicals. Report of a FAO/WHO consultation, 10–14 February 1997 (WHO/FSF/97.5; available from Department of Food Safety, World Health Organization, 20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Switzerland).
- WHO (1999) Evaluation of certain food additives and contaminants. Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization.

- WHO (2000) Air quality guidelines for Europe, 2nd ed. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe.
- WHO (2002) Evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization (Technical Report Series 909).
- WHO (2003) Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. Report of a Working Group. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe (<http://www.euro.who.int/document/e79097.pdf>).
- WHO (2004a) Risk assessment of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods. Geneva, World Health Organization (Microbiological Risk Assessment Series, No. 5, Technical Report; http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/mra_listeria/en/index.html).
- WHO (2004b) Guidelines for drinking-water quality, 3rd ed. Vol. 1. Recommendations. Geneva, World Health Organization (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/).
- WHO (2006) Evaluation of certain food contaminants. Sixty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series No. 930; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_930_eng.pdf).
- WHO (2007a) Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series No. 940; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_940_eng.pdf).
- WHO (2007b) Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization (WHO Technical Report Series No. 947; http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_947_eng.pdf).
- Williams GM & Iatropoulos MJ (2002) Alteration of liver cell function and proliferation: differentiation between adaptation and toxicity. *Toxicol Pathol*, 30(1): 41–53.
- Woutersen RA, Jonker D, Stevenson H, te Biesebeek JD, & Slob W (2001) The benchmark approach applied to a 28-day toxicity study with Rhodorsil Silane in rats: The impact of increasing the number of dose groups. *Food Chem Toxicol*, 39: 697–707.

付録 1 : 用語集

許容 1 日摂取量 (ADI) / 耐容 1 日摂取量 (TDI) / 参照用量 (RfD) : (サブ) 集団の個人が生涯にわたり毎日曝露されても認知可能な健康リスクを及ぼさない、体重を基に表した物質の推定最大量。

許容リスク (Acceptable risk) : リスク管理用語。リスクの許容性は科学的データ、社会的、経済的、および政治的要因、および物質への曝露により認められる便益に依存する。

追加リスク (Additional risk) (過剰リスク (extra risk)) : 投与下で反応する動物総数の追加部分、または用量 d での反応確率 $P(d)$ から無曝露での反応確率 $P(0)$ を引いたもの。

有害作用 (adverse effect) : 形態学、生理学、成長、発達、生殖、または生物、システムあるいは (サブ) 集団の存続期間の変化で、結果として、機能的能力の障害、追加ストレスの補償能力の障害、または他の影響への感受性増大を呈する。

赤池情報量規準 (Akaike information criterion) : 用量反応モデルのデータセットに良好な適合性の方法を与える統計的手法。

アセスメント係数 (Assessment factor) : 有害作用が起こる可能性のない物質曝露量を推定するために、実験的に確認された (用量反応) 関係から外挿するための数値補正 (安全係数および不確実係数を参照)。

ベンチマーク濃度 (Benchmark concentration: BMC) : 健康への影響リスクの発生が所定の低さであることに関与する物質濃度、または生物学的作用の所定の測定値や変化に関与する濃度。

ベンチマークドース (Benchmark dose: BMD) : リスク発生が所定の低さであること、一般的に健康への影響の 1-10% の範囲に関与する物質の用量、または生物学的作用の所定の測定値または変化に関与する用量。

ベンチマークドース信頼下限値 (Benchmark dose lower confidence limit: BMDL) : ベンチマークドース (BMD) の信頼下限値。

ベンチマーク反応 (Benchmark response: BMR) : ベンチマークドース/濃度が求められる反応。通常、バックグラウンドを超えて表される。

ベルヌーイ分布 (Bernoulli distribution) : 一定の確率で成功する独立試行の有限集合における成功回数の理論分布。 $n=0$ および $n=1$ と表示された 2 つの可能な結果を有する離散型分布である。ここで $n=1$ (“成功”) は確率 p で起こり、 $n=0$ (“失敗”) は確率が $q=1-p$ で起こる (ここで $0 < p < 1$)。

2 項分布 (Binomial distribution) : ある事象が起こる同一の個別確率で n 回の各独立試行標本において $0, 1, 2, \dots, n$ の事象を観察する確率の統計的分布。

ブートストラップ (Bootstrap) 法 : サンプルの交換を伴う複数再サンプリング、複雑な条件での信頼限界の算

出や統計検定の実施に用いられるサンプルの推定分布の再サンプリング、または推定値や検定統計量の分布を仮定できない場合の再サンプリングに基づく統計手法

発がん強度 (Cancer potency: cancer slope factor) : 物質に一定の用量で生涯曝露された場合の発がんリスク (発生率) を推定する数値で、通常、mg/kg 体重/日で表す。

カテゴリカルデータ (Categorical data) : 個別またはサンプルでの観察または測定値を作用の程度つまり重症度 (例、なし、軽度、中度、または重度) に従って層別化して得られた結果。

カテゴリ別デフォルト係数 (Categorical default factor) : 化合物グループの共通特性 (例、物理的/化学的性質または代謝経路) に基づく係数

化学物質特異的調整係数 (Chemical-specific adjustment factor: CSAF) : 化学物質特有の定量的トキシコキネティクスまたはトキシコダイナミクスデータに基づく係数で、デフォルトの不確実係数の一部またはすべてを置換する。

カイ 2 乗検定 (Chi-square test) : 観察事象数の期待事象数からのズレを試験するために使用する統計検定。

クラスター化データ (Clustered data) : 個体をグループ化して収集される測定値 (例、生殖および発生試験の同腹児)

片側信頼区間 (Confidence interval (one-sided)) : 推定信頼上限値未満の区間、あるいは推定信頼下限値を超える区間で、指定した信頼性百分率を伴うパラメータの真の値を含むことが期待される。

両側信頼区間 (Confidence interval (two-sided)) : パラメータ推定値の信頼下限値から上限値までの推定区間。この区間では、指定した信頼百分率を伴うパラメータの真の値を含むことが期待される (例、そのような区間の 95%は、推定パラメータの真の値を含むことが期待される)。

信頼限界 (Confidence limit) : 1 つの推定パラメータの真の値がそのような推定限界値の指定百分率に収まると期待される区間の推定下限値 (または上限値)。

制限された用量反応モデル (Constrained dose-response model) : 特定範囲に制限されたモデルの 1 つ以上のパラメータの推定値 (例、ゼロ以上)。

連続データ (Continuous data) : 臓器重量または酵素濃度など、連続して測定される影響を指し、非連続データまたはカテゴリカルデータとは異なりであり、1 つのクラスに指定することにより影響が分類される。

収束 (Convergence) : サンプルサイズを増大させるか、計算の反復回数を増加させることで 1 つの値を推定するパラメータアプローチ。

共変数 (Covariate) : 作用の結果に影響する可能性のある用量以外の独立変数 (例、年齢、体重、あるいは遺伝子多型)。

臨界影響 (Critical effect) : ヒトのリスク評価に関連し、最も敏感な動物種での用量/濃度スケールで発生する有害作用またはその既知前駆作用。

自由度 (Degrees of freedom) : 用量反応モデルの適合において、データポイント数からデータから推定されるモデルパラメータ数を減じたもの。

デフォルト値 (Default value) : 関連データなしで使用される実際的な、固定されたまたは標準的な値。

二値データ (Dichotomous data) : 個々への作用が、特定の腫瘍タイプの有無に関係なく、2つの可能性 (例、死亡または生存) の1つによって分類される計数データ。

分散 (Dispersion) : 代表値 (平均または中央) からのバラツキ (差)。

用量 (Dose) : 生物、システム、あるいは (サブ) 集団に投与される、または摂取/吸収する物質の合計量。

用量反応 (Dose-response) : 生物、システム、あるいは (サブ) 集団へ投与される、または摂取/吸収される物質の量と、その生物、システム、あるいは (サブ) 集団でその物質の反応により発生する変化との間の関係。

用量反応アセスメント (Dose-response assessment) : 生物、システム、あるいは (サブ) 集団へ投与される、または摂取/吸収される物質の合計量と、その生物、システム、あるいは (サブ) 集団でその物質の反応により発生する変化との間の関係の解析、および集団全体に関連するそのような解析から誘導される推定。

用量反応モデル (Dose-response model) : 作用の測定値を用量に関連づける (予測する) 数式的関係 (関数)。

用量反応傾向 (Dose-response trend) : 生物学的作用の発生率または重症度と用量関数の間の関係。用量反応の線形モデルの傾きを単純化する。

ED_x : 生物学的作用が x% の個体に起こる有効量。用量は mg/日/kg 体重で表される外部曝露の累乗 (通常、1、3/4、または 2/3) で、あるいはその物質がある期間体内に保持される血液または標的臓器中の曲線下面積 (AUC) で表すことが多い。

推定値 (Estimate) : あるパラメータについてデータから誘導した実証値。

曝露量 (Exposure) : 設定期間中に指定した頻度で標的生物、システム、または (サブ) 集団に到達する特定物質の濃度または量。

γ 分布 (Gamma distribution) : ゼロ以上での作用に限定される単一モードの統計分布 (ある測定関数として反応個体の相対的割合) で、多種多様な形を説明できる (例、平坦、ピーク、非対称など)。

ガウス (正規) 分布 (Gaussian (normal) distribution) : 最も優勢な値が中間値 (平均) であり、広がりや標準偏差で測定された単峰形対称 (ベル型) 分布。数学的には、確率ゼロのマイナス無限大から確率ゼロのプラス無

限大まで分布が変化する。

適合度 (Goodness of fit) : 十分な適合度に欠けることによる (例、 p 値 <0.1) モデル棄却を検定するために、用量反応曲線に関するデータ分散を測定する統計値。

有害性の同定 (Hazard identification) : 物質が生物、組織または (サブ) 集団内で引き起こす特有能力を有する有害作用のタイプと特性の同定。

Hill の式 (Hill equation) : 酵素速度論に頻繁に使用される用量反応曲線で、用量関数の累乗として単調に漸近線 (最大値) に近づく。

ハイブリッドモデル (Hybrid model) : このモデルを使い、連続データに対し、対照群 (非曝露の個人または動物) の極端な値に基づいて異常値を確立し、用量関数として異常レベルのリスクを推定する。

発生率 (Incidence) : 0 から 1 まで変化する、時々 0% から 100% のパーセンテージで表される、作用を呈する個人または動物の割合または確率。

独立性 (Independence) : 1 例の動物または個人の結果が別の動物や個人の結果に影響しないこと。

切片項 (Intercept term) : 用量ゼロの推定値または作用ゼロに対応する用量。

最小二乗 (Least squares) 法 : データポイントの推定値からの偏差の二乗和が最小になるように (すなわち、推定される分散を最小にする)、用量反応パラメータの値を推定する統計学的手順。

尤度関数 (Likelihood function) : 集団パラメータの様々な値がサンプルの観察に起因する相対的確率。

尤度比 (Likelihood ratio) : 最大尤度推定値のセットに起因する最大確率に対する、観察データがモデルパラメータセットに起因する確率の比。

用量反応の線形モデル (Linear dose-response model) : 反応の変化量は、ある関数用量の変化量に比例する。

線形多段階モデル (Linearized multistage model) : 低用量ではほぼ直線である形式に限定される、発がん性の多段階モデルに基づく用量反応モデル。

極大値 (Local maximum) : 全体の最大値ではない領域で関数を最大にする数学的解。

ロジスティックモデル (Logistic model) : 独立変数に特定な特徴を持つ個人の割合に関連するシグモイド (S 字型) 関数。

対数正規分布 (Lognormal distribution) : ランダム変数の自然対数が正規分布を有する数学的説明。

対数変換 (Log transformation) : 生データの対数。

最小毒性量 (Lowest-observed-adverse-effect level: LOAEL) : 実験または観察によって見出される物質の最低濃度または最低用量であり、それにより、同一に定義された曝露条件下で同一の種と株の正常 (対照) 生物と識別可能な標的生物の、形態、機能的な能力、成長、発達または寿命に対して有害な変化を起こす。

最小作用量 (Lowest-observed-effect level: LOEL) : 実験または観察によって見出される物質の最低濃度または最低用量であり、それにより、同一に定義された曝露条件下で同一の種と株の正常 (対照) 生物と識別可能な標的生物の、形態学、機能的な能力、成長、発達または寿命に対して変化を起こす。

曝露マージン (Margin of exposure: MOE) : 臨界影響に対する無毒性量 (NOAEL) またはベンチマークドーズ信頼下限値 (BMDL) の理論、予想、または推定曝露用量または曝露濃度に対する比。

最大尤度推定値 (Maximum likelihood estimate) : サンプル観察値を生み出した最も可能性のある集団パラメータの推定値。

作用機序 (Mechanism of action) : 分子レベルから肉眼的または病理組織学的毒性まで、精密な事象連鎖の詳細な説明。

ミカエリスメンテン式 (Michaelis-Menten equation) : 増大する用量で最大の漸近線に接近する、用量ゼロで最大傾きを伴う、酵素速度論に頻繁に使用される用量反応曲線。

作用様式 (Mode of action) : 証拠の重みが可能性をサポートする毒性に関連するエンドポイントの誘発に繋がる一連の事象。

単調な用量反応 (Monotonic dose-response) : 用量の増加に伴い絶対に減少しない用量反応関係。単調な関数は閾値用量まで平坦で (一定)、または生物学的限界値 (例、飽和) を得ても高用量で平坦な可能性がある。

多項式 (Multinomial) : 動物または個人が 2 つ (二項式) のカテゴリを超えて分類される可能性がある (例、生殖試験で、胎児が死亡、正常に生存、または異常で生存する可能性がある)。

無視できるリスク (Negligible risk) : リスク管理用語。定量的なリスク推定がなされる場合、その推定値は、ベンチマークドーズのような従来のリスク評価テクニックを使って計算した上限増分生涯リスクより少ないリスクとなる。

非線形用量反応モデル (Non-Linear dose-response model) : 反応の変化が、ある用量関数の変化量に比例する場合、単純に表現できない数式的関係。

無毒性量 (No-observed-adverse-effect level: NOAEL) : 定義された曝露条件下で標的生物の形態学、機能的な能力、成長、発達または寿命に対して検知可能な有害な変化を起こさない、実験または観察により見出された最大濃度または用量。

無作用量 (No-observed-effect level: NOEL) : 定義された曝露条件下で標的生物の形態学、機能的な能力、成長、

発達または寿命に対して検知可能な変化を起こさない、実験または観察により見出された最大濃度または用量。

正規分布 (Normal distribution) : 平均値が μ 、分散が σ^2 である連続ランダム変数 x が確率密度関数を有する場合の数学的説明。

$$P(X) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(x-\mu)^2/(2\sigma^2)}$$

目的関数 (Objective function) : 最大尤度推定として最適化される関数の選択。

序数データ (Ordinal data) : 階級、順序、または計測を指定する整数。

パラメータ (Parameter) : 母集団の特性を数字で説明するために使用される値 (例、平均と標準偏差)、または用量反応曲線を説明するために使用される値 (例、線形用量反応関係の切片と傾き)。

出発点 (Point of Departure) : 実験データ (例、ベンチマークドース) から定められた用量反応曲線のポイントで、通常推定低作用量 (例、作用の発生率 1-10%) に相当する。作用様式と入手可能なデータに依存して、出発点未満である外挿様式が低用量リスク評価に採用されることもあり、または参照用量に到達するために出発点を一連の不確実係数で除することもある。出発点には BMD、BMDL、LOAEL、および T_{25} のような発がん性強度の推定値が含まれる。

多項式 (Polynomial) : 定数、線形項、2 次項、3 次項などの合計の数学的関数。

確率 (Probability) : 指定した事象が起こる場合の割合 (スケール 0-1)。0 は事象が絶対に起きないことを、1 は常に起こることを示す。

確率分布 (Probability distribution) : 測定のすべての可能な結果の相対的確率に対する数学的説明。

プロビット関数 (Probit function) : 用量関数として作用の相対確率が正規分布により説明されるとする仮定。用量関数としての累積確率はシグモイド型となる。

尤度プロファイル (Profile likelihood) : 尤度関数のパラメータ推定値に対するプロット。

P 値 (P-value) : 仮説の検定における第一種過誤 (偽陽性) の確率。サンプル (実験) 結果が特定の仮説と互換がある確率。

二次項 (Quadratic term) : 二乗される数式中の量

非連続データ (Quantal data) : 個人または 1 例の動物が 2 つのカテゴリ (例、死亡あるいは生存、特定タイプの腫瘍の有無、ホルモンの正常あるいは異常レベル) の 1 つに置かれる二値 (2 項) 分類。

変位点 (Quantile) : ゼロから 100 番目のパーセンタイルにわたる分布の百分率 (累積確率)。

回帰解析 (Regression analysis) : 従属変数 (生物学的作用) を独立変数 (例、用量比、曝露期間、年齢) と関連付ける数学的関数 (回帰式) を生み出す統計のプロセス。

反復測定 (Repeated measures) : 生物学的エンドポイントは同じ個人または動物に対し異なる時期 (年齢) による測定。

反応 (Response) : 物質への曝露に反応して、生物、システム、または (サブ) 集団の状態またはダイナミクスに発生した変化。

残差分散 (Residual variance) : 独立変数による分散を捉えた後に残る実験測定値の分散 (例、用量比、曝露期間、年齢)。通常固有の説明不能な実験的バラツキと見なされる。

リスク (Risk) : 生物、システムまたは (サブ) 集団において特定な状況下で物質の曝露により起こる有害作用の確率。

リスク評価 (Risk assessment) : 与えられた標的生物、システム、または (サブ) 集団へのリスクの計算または推定を目的とするプロセスで、懸念する物質の固有の性質と特定標的システムの性質を考慮しながら、特定物質への曝露後に付随する不確実性を同定すること。

リスクの特徴付け (Risk characterization) : 定義した曝露条件下で、与えられた生物、システム、または (サブ) 集団中で物質が既知および可能性のある有害作用を発生する確率を、付随する不確実性を含め、定性的および、可能な限り定量的に測定すること。

安全係数 (Safety factor) : 複合 (還元) 係数であり、その値で観察または推定した無毒性量 (NOAEL) を除すと、安全または感知可能なリスクなしと考慮される基準値または標準値に到達する (「アセスメント係数および不確実係数」を参照)。

重症度 (Severity) : 作用が臓器システムの機能的能力を変化させ損傷させる程度。

型パラメータ (Shape parameter) : 関数の曲率を左右する用量反応関数における用量指数。

閾値 (Threshold) : それ未満では言及した作用は観察されないか発生が予測されない、物質の用量または曝露濃度。

毒性学的懸念の閾値 (Threshold of toxicological concern) : それ未満ではヒト健康への感知できるリスクが発生する確率が非常に低い曝露閾値。

トキシコダイナミクス (Toxicodynamics) : 化学物質の標的部位との相互作用および有害作用に導く後続反応のプロセス。

トキシコキネティクス (Toxicokinetics) : 生体による有害な可能性のある物質の摂取、それらの物質が受ける生体内変化、その物質と代謝物の組織内分布、およびその物質と代謝物の体外への排泄などのプロセス。物質とその代謝物の両方の量/濃度が試験される。この用語は本質的にファーマコキネティクスと同様の意味であるが、後者は医薬品の試験に限定される。

不確実性 (Uncertainty) : 考慮中である生物、システムまたは (サブ) 集団の現在または将来の状況に関する不完全な情報。

不確実係数 (Uncertainty factor) : 還元係数であり、その値で観察または推定した無毒性量 (NOAEL) を除すと、安全または感知可能なリスクなしと考慮される基準値または標準値に到達する (「アセスメント係数および安全係数」を参照)。

制限なし用量反応モデル (Unconstrained dose-response model) : パラメータの推定値に制限をかけないモデル。

上側確率 (Upper-tail probability) : 変数が指定値を超える確率。

検証 (Validation) : 特定なアプローチ、方法、プロセス、またはアセスメントの信頼性と妥当性を、明確な目的に対し確立する場合に使用されるプロセス。

バラツキ (Variability) : 生物学的感度または反応、および曝露パラメータにおける観察可能な多様性。

分散 (Variance) : バラツキの測定、測定データの標準偏差二乗。

ワイブル (Weibull) : 高用量で横ばいになる前に用量の増加により急激に増加する、低用量で相対的に小さい傾きを特徴とする用量反応曲線の形。

加重最小二乗法による推定 (Weighted least squares estimate) : 関数、多くは観察分散値の逆数によって加重された、観察値と推定値の二乗の合計を最小化するこにより得られるパラメータ推定。