



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی تهران



پژوهشکده معیبه زیست
عضو شبکه ارزیابی خطر شیمیایی
سازمان جهانی بهداشت

راهنمای سنجش ویبان عدم قطعیت در توصیف مخاطره

مترجمین:

هما کاشانی
فرزانه غریب زاده
پگاه نقجیرگان
فاطمه یوسفیان
مسنا چانجانی
مینا آقایی
مسعود یونسیان

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

راهنمای شماره ۱۱
پروژه هماهنگ‌سازی برنامه بین‌المللی ایمنی شیمیایی
سازمان جهانی بهداشت

راهنمای سنجش و بیان عدم قطعیت در توصیف مخاطره

ویرایش دوم (۲۰۱۷)

مترجمین:

دکتر هما کاشانی

(استادیار، گروه روش‌شناسی مطالعات و تحلیل داده‌ها، پژوهشکده محیط زیست، دانشگاه علوم پزشکی تهران)

فرزانه غریب زاده

(دانشجوی دکتری تخصصی، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران)

پگاه نخجیرگان

(دانشجوی دکتری تخصصی، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران)

دکتر فاطمه یوسفیان

(استادیار، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان)

حسنا جانجانی

(دانشجوی دکتری تخصصی، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران)

دکتر مینا آقایی

(دکتری تخصصی، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران)

دکتر مسعود یونسیان

(استاد، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران)

پژوهشکده محیط زیست

دانشگاه علوم پزشکی تهران

عضو شبکه ارزیابی خطر شیمیایی سازمان جهانی بهداشت



www.teimourzadehnovin.com



عنوان و نام پدیدآور	: راهنمای سنجش و بیان عدم قطعیت در توصیف مخاطره / تالیف سازمان جهانی بهداشت؛ مترجمین هما کاشانی... (و دیگران)؛ تحت نظارت پژوهشکده محیط زیست، دانشگاه علوم پزشکی تهران.
مشخصات نشر	: تهران: تیمورزاده نوین، ۱۴۰۰.
مشخصات ظاهری	: ۲۸۰ ص.، جدول، نمودار.
فروست	: پروژه هماهنگ‌سازی برنامه بین‌المللی ایمنی شیمیایی سازمان جهانی بهداشت؛ راهنمای شماره ۱۱.
شابک	: ۹۷۸-۶۲۲-۶۹۷۱-۷۷-۵
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
یادداشت	: عنوان اصلی: Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization, 2nd ed, 2017.
یادداشت	: مترجمین هما کاشانی، فرزانه غریب‌زاده، پگاه نخجیرگان، فاطمه یوسفیان، حسنا جانجانی، مینا آقایی، مسعود یونسیان.
یادداشت	: کتابنامه.
موضوع	: مواد شیمیایی -- خطر سنجی -- دستنامه‌ها، etc -- Handbooks, manuals, etc -- Chemicals -- Risk assessment.
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، پژوهشکده محیط زیست
شناسه افزوده	: سازمان جهانی بهداشت، World Health Organization
رده بندی کنگره	: TP۱۴۹ شماره کتابشناسی ملی: ۸۵۰۷۳۳۸
رده بندی دیویی	: ۶۲۰/۲۸۰۴ اطلاعات رکورد کتابشناسی: فیبا

نام کتاب : راهنمای سنجش و بیان عدم قطعیت در توصیف مخاطره

تألیف : سازمان جهانی بهداشت

مترجمین : هما کاشانی، فرزانه غریب‌زاده، پگاه نخجیرگان، فاطمه یوسفیان، حسنا جانجانی، مینا آقایی، مسعود یونسیان

تحت نظارت : پژوهشکده محیط زیست دانشگاه علوم پزشکی تهران

ناشر : انتشارات تیمورزاده نوین

شابک : ۹۷۸-۶۲۲-۶۹۷۱-۷۷-۵

نوبت چاپ : اول - ۱۴۰۰

شمارگان : ۱۰۰۰ عدد

صفحه آراء : ایمان معتمدی

طراح جلد : عاطفه کرمانیان

چاپ و صحافی : فرشیوه - حبیبی

بهاء : رایگان



فهرست مطالب

پیشگفتار.....	ح
پیشگفتار ویرایش دوم (۲۰۱۷).....	ک
توضیح مترجمین.....	ک
فهرست اختصارات.....	ل
خلاصه اجرایی.....	ض
بخش اول: مقدمه	۱
۱-۱. هدف و حوزه بررسی.....	۱
۲-۱. کاربرد سنجش کمی عدم قطعیت‌ها در توصیف مخاطره به منظور دستیابی به تصمیم‌گیری‌های آگاهانه‌تر و شفاف‌تر.....	۴
۳-۱. چیدمان بخش‌ها در این راهنما.....	۷
بخش دوم: زمینه و مرور کلی	۹
۱-۲. عدم قطعیت در توصیف مخاطره در مفاد بیان مساله برای ارزیابی خطر سنجیده می‌شود.....	۹
۲-۲. سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره در هماهنگی با سایر روش‌های ارزیابی خطر.....	۱۱
۳-۲. مرور کلی بر اصول و چارچوب سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره.....	۱۳
۱-۳-۲. اصل ۱: اثرات در سطح فردی (اندازه) و اثرات در سطح جامعه (بروز) از نظر مفهوم تمایز هستند.....	۱۴
۲-۳-۲. اصل ۲: برای همه انواع پی‌آمدها، می‌توان اندازه اثر M را به صورت تغییر تدریجی در نظر گرفت.....	۱۴
۳-۳-۲. اصل ۳: مفهوم "متریک اثر" برای M ، اساس "هم‌اثری" و اختلافات در "حساسیت" را شکل می‌دهد.....	۱۶
۴-۳-۲. اصل ۴: استنباط‌ها از یک نقطه عزیمت، شامل انجام تعدیله‌ها و محاسبه برای تغییرپذیری و عدم قطعیت می‌باشند.....	۱۶
۵-۳-۲. استفاده از چارچوب.....	۱۷

- ۴-۲. مفاهیم مربوط به بیان مساله و تعامل با مدیریت خطر ۱۸
- ۱-۴-۲. دوز انسانی هدف HD_M^I به عنوان کانون توصیف مخاطره هنگام سنجش عدم قطعیت ها ۱۹
- ۱-۴-۲. انتقال ادراکی به HD_M^I ۱۹
- ۲-۴-۲. انتقال از RfD قطعی به HD_M^I به عنوان یک توسعه ذاتی انتقال از NOAEL به BMD ۲۰
- ۲-۴-۲. "محافظة کارانه" بودن و ارتباط آن با سنجش عدم قطعیت ۲۳
- ۱-۲-۴-۲. "محافظة کارانه" در ارتباط با اهداف حفاظتی ۲۳
- ۲-۲-۴-۲. "محافظة کارانه" در ارتباط با عدم قطعیت: "پوشش" و "درجه عدم قطعیت" ۲۳
- ۳-۴-۲. استفاده از نتیجه گیری های حاصل از تحلیل عدم قطعیت ها به منظور آگاهی بخشی به سوال "آیا ما به اندازه کافی می دانیم؟" ۲۶
- ۴-۴-۲. چگونگی انطباق رویکرد برای زمینه های مختلف نظارتی ۲۸
- بخش سوم: شرح مفصل رویکرد سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره** ۲۹
- ۱-۳. جنبه های توصیف مخاطره و عدم قطعیت های مربوطه ۲۹
- ۲-۳. چارچوب سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره بر اساس چهار اصل اساسی ۳۴
- ۱-۲-۳. اصل ۱: اثرات در سطح فردی (اندازه) و اثرات در سطح جامعه (بروز) از نظر مفهوم متمایز هستند ۳۴
- ۲-۲-۳. اصل ۲: برای همه انواع پی آمده ها، اندازه اثر M را می توان به صورت تغییر تدریجی در نظر گرفت ۳۶
- ۱-۲-۲-۳. پی آمده های پیوسته ۳۶
- ۲-۲-۲-۳. پی آمده های چندای ۳۶
- ۳-۲-۳. اصل ۳: مفهوم "متریک اثر" برای M، اساس "هم اثری" و اختلافات در "حساسیت" را شکل می دهد ۴۱
- ۴-۲-۳. اصل ۴: استنباط ها از یک نقطه عزیمت، شامل انجام تعدیل هایی درحین به حساب آوردن عدم قطعیت و تغییر پذیری می گردد ۴۳
- ۱-۴-۲-۳. عدم قطعیت در مقابل تغییر پذیری ۴۳
- ۲-۴-۲-۳. تعدیل و عدم قطعیت ۴۴
- ۳-۳. استفاده از چارچوب ۴۵
- ۱-۳-۳. کمی سازی تکی و ترکیبی عدم قطعیت ها ۴۵
- ۱-۱-۳-۳. کمی سازی تکی عدم قطعیت ها ۴۵
- ۲-۱-۳-۳. ترکیب عدم قطعیت ها ۴۶
- ۲-۳-۳. ابزار صفحه گسترده "APROBA" برای تسهیل تحلیل احتمالاتی تقریبی ۴۸
- ۴-۳. سنجش سایر عدم قطعیت ها ۵۱
- ۱-۴-۳. عدم قطعیت ها در مورد توزیع های مورد استفاده در رویکرد احتمالاتی ۵۱

- ۵۳-۴-۲. عدم قطعیت‌ها در مورد فرض استقلال..... ۵۳
- ۵۳-۴-۳. عدم قطعیت‌های مربوط به جنبه‌های کیفی ارزیابی مخاطره ۵۳
- ۵۴-۴-۴. عدم قطعیت‌هایی که کمی‌سازی آن‌ها دشوار است ۵۴
- بخش چهارم: پیاده‌سازی رویکرد: توزیع‌های اولیه عدم قطعیت ۵۷**
- ۵۸-۴-۱. استفاده از داده‌های تاریخی: رویکرد کلی ۵۸
- ۵۹-۴-۲. نقاط عزیمت ۵۹
- ۶۰-۴-۱-۲. دوز محک ۶۰
- ۶۰-۴-۲-۲. سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب ۶۰
- ۶۲-۴-۳-۲. کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده ۶۲
- ۶۴-۴-۳-۳. طول مدت مواجهه ۶۴
- ۶۵-۴-۴-۴. برون‌یابی بین‌گونه‌ای ۶۵
- ۶۶-۴-۴-۱. تعدیل اندازه بدن ۶۶
- ۶۶-۴-۴-۱-۱. تعدیل دوزهای خوراکی ۶۶
- ۶۶-۴-۴-۲-۱. توزیع عدم قطعیت برای عامل مقیاس‌بندی رشدسنجی برای دوزهای خوراکی ۶۶
- ۶۷-۴-۴-۳-۱. تعدیل اندازه بدن برای مواجهه‌های استنشاقی و عدم قطعیت آن ۶۷
- ۶۸-۴-۴-۲. تفاوت‌های تاکسیکوکینتیک/تاکسیکودینامیک ۶۸
- ۶۹-۴-۵. تفاوت‌های بین‌فردی انسانی در حساسیت ۶۹
- ۶۹-۴-۵-۱. پیش‌زمینه در خصوص عدم قطعیت‌ها در تفاوت‌های بین‌فردی انسانی ۶۹
- ۷۰-۴-۵-۲. توزیع‌های عدم قطعیت برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای ۷۰
- ۷۴-۴-۶. برون‌یابی راه-به-راه ۷۴
- ۷۵-۴-۷. خلاصه عدم قطعیت‌های کلی در هر جنبه ۷۵
- ۷۶-۴-۸. سنجش عدم قطعیت اولیه برای سایر جنبه‌ها ۷۶
- ۷۹-۴-۹. توزیع‌های خاص ماده شیمیایی برای عدم قطعیت‌های اولیه ۷۹
- ۸۲-۴-۱۰. سنجش عدم قطعیت‌های ثانویه ۸۲
- بخش پنجم: مصورسازی رویکرد با استفاده از سناریوهای توصیف مخاطره کلی ۸۷**
- ۸۸-۵-۱. توصیف عدم قطعیت احتمالاتی دوز مرجع قطعی و استخراج دوز مرجع احتمالاتی ۸۸
- ۹۲-۵-۲. تحلیل حساسیت: رتبه‌بندی منابع عدم قطعیت ۹۲
- ۹۳-۵-۳. مصورسازی عدم قطعیت در دوز انسانی هدف برای مقادیر مختلف پوشش و بروز جامعه ... ۹۳
- بخش ششم: تفسیر و استفاده از یافته‌ها ۹۷**
- ۹۹-۶-۱. تعیین یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت ۹۹
- ۱۰۳-۶-۲. مقبولیت و ارتباط خطرات سلامتی برای یک وضعیت مشخص ۱۰۳
- ۱۰۶-۶-۳. اولویت‌بندی مواد شیمیایی براساس خطرات پیشگویی‌شده ۱۰۶
- ۱۰۷-۶-۴. تحلیل اجتماعی-اقتصادی ۱۰۷

بخش هفتم: گام‌های بعدی.....	۱۰۹
۱-۷. تحقیقات بیشتر.....	۱۰۹
۱-۱-۷. موضوعات روش‌شناسی.....	۱۰۹
۲-۱-۷. داده‌های ورودی.....	۱۱۲
۲-۷. اجرا و انتشار.....	۱۱۴
بخش هشتم: فهرست منابع.....	۱۱۵
بخش نهم: واژه‌نامه اصطلاحات.....	۱۲۱
پیوست ۱: ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها برای سه رویکرد.....	۱۳۱
پ ۱-۱. رویکرد کلی برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها.....	۱۳۱
پ ۲-۱. رویکرد غیراحتمالاتی برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها.....	۱۳۳
پ ۳-۱. رویکرد احتمالاتی تقریبی برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها.....	۱۳۴
پ ۴-۱. رویکرد احتمالاتی کامل برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها.....	۱۳۷
پیوست ۲: راهنمای کاربری ابزار صفحه گسترده APROBA.....	۱۳۹
پ ۱-۲. مقدمه.....	۱۳۹
پ ۲-۲. طرح کلی کاربرگ‌ها.....	۱۴۰
پ ۳-۲. فرآیند گام‌به‌گام استفاده از APROBA.....	۱۴۱
پ ۴-۲. استفاده از محاسبات میانی جهت برآورد سهم هر جنبه در عدم قطعیت.....	۱۴۷
پ ۵-۲. بصری‌سازی تاثیر تغییر پوشش و بروز I.....	۱۴۷
پیوست ۳: جزئیات برآورد توزیع‌های عدم قطعیت برای استفاده از سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب، مدت مواجهه، برون‌یابی بین‌گونه‌ای و برون‌یابی راه-به-راه.....	۱۴۹
پ ۱-۳. نقطه عزیمت: عدم قطعیت در استفاده از NOAEL به‌عنوان جانشین برای BMD.....	۱۴۹
پ ۱-۱-۳. پی‌آمدهای پیوسته.....	۱۴۹
پ ۲-۱-۳. پی‌آمدهای چندایمی.....	۱۵۱
پ ۲-۳. مدت مواجهه: عدم قطعیت در استفاده از یک مطالعه تحت‌مزمّن یا تحت‌حاد به‌عنوان جانشینی برای یک مطالعه مزمّن.....	۱۵۲
پ ۱-۲-۳. برون‌یابی تحت‌مزمّن به مزمّن.....	۱۵۲
پ ۲-۲-۳. برون‌یابی تحت‌حاد به مزمّن.....	۱۵۷
پ ۳-۳. برون‌یابی بین‌گونه‌ای: عدم قطعیت در استفاده از گونه‌های حیوان آزمایشی به‌عنوان جانشینی برای انسان‌ها (پس از تعدیل اندازه بدن).....	۱۵۹
پ ۴-۳. برون‌یابی راه-به-راه: عدم قطعیت در استفاده از مطالعه خوراکی به‌عنوان مبنایی برای مخاطره استنشاقی، یا بالعکس.....	۱۶۴
پ ۵-۳. منابع.....	۱۶۷

پیوست ۴: نتایج مفصل تحلیل داده‌های تاریخی در مورد تغییرپذیری درون‌گونه‌ای انسان

۱۷۱
پ ۴-۱	مقدمه ۱۷۱
پ ۴-۲	تغییرات درون‌گونه‌ای مشاهده‌شده در تاکسیکوکینتیک براساس داده‌های تاریخی ۱۷۳
پ ۴-۳	تغییرات درون‌گونه‌ای مشاهده‌شده در تاکسیکودینامیک براساس داده‌های تاریخی ۱۷۷
پ ۴-۴	عدم قطعیت برآوردشده در تغییرپذیری درون‌گونه‌ای کلی ۱۸۶
پ ۴-۵	منابع ۱۹۱
۱۹۳ پیوست ۵: مطالعه موردی: دی‌اکسی نیوالنول (DON)
پ ۵-۱	مقدمه ۱۹۳
پ ۵-۱-۱	توضیح کلی ۱۹۳
پ ۵-۱-۲	بیان مساله ۱۹۴
پ ۵-۱-۳	رویکرد کلی ۱۹۴
پ ۵-۲	طبقه ۱: توصیف مخاطره برای سمیت کلی به دنبال دوزهای مکرر با استفاده از NOAEL و عوامل ارزیابی پیش‌فرض ۱۹۶
پ ۵-۲-۱	جنبه‌های توصیف مخاطره ۱۹۶
پ ۵-۲-۱-۱	جنبه ۱: تنظیم کردن PoD ۱۹۷
پ ۵-۲-۱-۲	جنبه ۲: تعدیل PoD ($NOAEL \leftarrow LOAEL$) ۱۹۷
پ ۵-۲-۱-۳	جنبه ۳: برون‌یابی بین‌گونه‌ای ۱۹۸
پ ۵-۲-۱-۴	جنبه ۴: برون‌یابی درون‌گونه‌ای ۱۹۸
پ ۵-۲-۱-۵	استخراج دوز مرجع و عامل‌های ارزیابی ۱۹۸
پ ۵-۲-۲	سنجش عدم قطعیت‌ها ۱۹۹
پ ۵-۲-۲-۱	ورودی‌های مربوط به مطالعه، پی‌آمد و هدف حفاظتی ۱۹۹
پ ۵-۲-۲-۲	ورودی‌های مربوط به تعدیل، تغییرپذیری و عدم قطعیت ۲۰۰
پ ۵-۲-۲-۳	یافته‌ها ۲۰۳
پ ۵-۲-۲-۴	آیا ارزیابی طبقه بالاتر لازم است؟ ۲۰۳
پ ۵-۲-۲-۵	چگونه می‌توان پیش‌رفت؟ ۲۰۷
پ ۵-۳	طبقه ۲: توصیف مخاطره برای سمیت کلی پس از دوزهای مکرر براساس BMDL ۲۰۸
پ ۵-۳-۱	تحلیل دوز-پاسخ برای سمیت کلی (رویکرد BMD) ۲۰۹
پ ۵-۳-۲	BMDL برای سمیت کلی ۲۰۹
پ ۵-۳-۳	سنجش عدم قطعیت‌ها ۲۱۰
پ ۵-۳-۴	آیا ارزیابی طبقه بالاتر لازم است؟ ۲۱۰
پ ۵-۴	در نظر گرفتن پی‌آمدهای بیشتر ۲۱۵

پ ۵-۴-۱. ارزیابی طبقه ۱ پی آمدهای سمیت تولید مثل با استفاده از رویکرد NOAEL و عوامل	۲۱۵
ارزیابی پیش فرض.....	۲۱۵
پ ۵-۴-۱. مطالعات کاندید.....	۲۱۸
پ ۵-۴-۲. عوامل ارزیابی.....	۲۱۹
پ ۵-۴-۳. استخراج دوزهای مرجع طبقه ۱.....	۲۱۹
پ ۵-۴-۴. سنجش عدم قطعیتها.....	۲۲۳
پ ۵-۴-۵. آیا ارزیابی طبقه بالاتر لازم است؟.....	۲۲۵
پ ۵-۴-۲. سنجش طبقه ۲ عدم قطعیتها (مبتنی بر BMD).....	۲۲۵
پ ۵-۴-۱. رشد و تکامل قبل از تولد.....	۲۲۶
پ ۵-۴-۲. باروری.....	۲۲۷
پ ۵-۴-۳. عوامل ارزیابی و استخراج دوز مرجع.....	۲۲۸
پ ۵-۴-۴. سنجش عدم قطعیتها.....	۲۲۹
پ ۵-۴-۵. آیا ارزیابی طبقه بالاتر لازم است؟.....	۲۳۳
پ ۵-۵. نتیجه گیری و گزینه های بیشتر.....	۲۳۵
پ ۵-۶. منابع.....	۲۳۶
ضمیمه ۱: اطلاعات دوز-پاسخ لحاظ شده در مطالعه موردی.....	۲۴۱
ضمیمه ۲: نتایج تحلیل های BMD.....	۲۵۵
فهرست مجموعه متون پروژه هماهنگ سازی.....	

این ترجمه توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) صورت نگرفته است و WHO هیچ‌گونه مسئولیتی در قبال محتوی یا صحت این ترجمه ندارد. نسخه انگلیسی اصلی می‌بایست نسخه لازم‌الاجرا و معتبر باشد.

“[Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterization]. Geneva: World Health Organization; [2018] [License: [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#)]”

© پژوهشکده محیط زیست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۴۰۰



پیشگفتار

به دلیل مسائل اخلاقی، معمولاً نمی‌توان اثرات سلامتی بالقوه مرتبط با مواجهه انسان‌ها با مواد سمی را به‌طور مستقیم در یک محیط آزمایشی از قبل برنامه‌ریزی شده ارزیابی کرد. در عوض، فرآیند ارزیابی اثرات سلامتی انسان‌ها به‌طور متداول نیازمند اتکا به داده‌هایی است که صرفاً به‌طور غیرمستقیم مرتبط می‌باشند. به عنوان مثال، ممکن است داده‌ها با گونه‌های دیگر، سناریوی مواجهه‌ای متفاوت از سناریوی قابل‌کاربرد برای انسان‌ها یا زیرجامعه‌ای مشخص از انسان‌ها با تفاوت‌های بین‌فردی بسیار، فارغ از مواجهه با ماده شیمیایی مورد نظر، در ارتباط باشند. بنابراین، فرآیند ارزیابی اثرات سلامتی انسان به عنوان تابعی از مواجهه (بالقوه)، که به صورت توصیف مخاطره نشان داده می‌شود، لزوماً شامل عدم قطعیت‌های مربوط به برون‌یابی غیرمستقیم نتایج مربوطه به انسان‌ها است. نادیده گرفتن این عدم قطعیت‌ها ممکن است منجر به ارزیابی‌های خطر ناکامل و همچنین تصمیم‌گیری و ارتباط خطر نابهینه شود. ارزیابی‌کنندگان خطر می‌بایست عدم قطعیت را به صراحت در نظر بگیرند. مدیریت خطر موثر نیازمند حذف عدم قطعیت نیست؛ بلکه، لازم است هرگونه عدم قطعیت مشهود گردد و در نظر گرفته شود.^۱

در برنامه بین‌المللی ایمنی شیمیایی (IPCS)^۲ با عنوان "راهنمای توصیف و ارتباط عدم قطعیت در ارزیابی مواجهه"، که در سال ۲۰۰۸ منتشر شد^۳، به عدم قطعیت و تغییرپذیری

^۱ Funtowicz SO, Ravetz JR. Uncertainty and quality in science for policy. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 1990.

^۲ International Programme on Chemical Safety (IPCS)

^۳ IPCS. Guidance document on characterizing and communicating uncertainty in exposure assessment. In: Uncertainty and data quality in exposure assessment. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 6). 2008.

در ارزیابی مواجهه با مواد شیمیایی پرداخته شده است. در سال ۲۰۰۷، کمیته راهبری پروژه هماهنگ سازی، تصمیم به راه اندازی یک گروه پروژه با هدف توسعه یک راهنما درباره سنجش و بیان عدم قطعیت در توصیف مخاطره نیز گرفت که به راهنمای حاضر منجر گردید. این راهنما بخشی از مجموعه تلاش های هماهنگ بین المللی، منطقه ای و ملی در ارزیابی و مدیریت مواد شیمیایی خطرناک است، که انگیزه اصلی آن از کنفرانس محیط زیست و توسعه سازمان ملل متحد (UNCED)^۱ در سال ۱۹۹۲ به وجود آمد. تعهد دولت ها در اجلاس جهانی توسعه پایدار سال ۲۰۰۲ و در رویکرد استراتژیک مدیریت بین المللی مواد شیمیایی (SAICM)^۲ در سال ۲۰۰۶ مجدداً تأیید شد. پروژه IPCS در زمینه هماهنگ سازی رویکردهای ارزیابی خطر ناشی از مواجهه با مواد شیمیایی (پروژه هماهنگ سازی) تحت دستور جلسه UNCED شماره ۲۱، فصل ۱۹، انجام می گردد و به اجرای SAICM یاری می رساند. به ویژه، این پروژه به هدف SAICM در زمینه کاهش خطر، و برنامه جهانی SAICM برای فعالیت عملی به منظور "توسعه و استفاده از روش های جدید و هماهنگ برای ارزیابی خطر" می پردازد.

هدف پروژه هماهنگ سازی IPCS عبارتست از بهبود ارزیابی خطر شیمیایی در سطح جهانی، از طریق پیگیری اصول و رویکردهای مشترک، و بنابراین، تقویت اقدامات و تجارب مدیریت ملی و بین المللی که حفاظت بهتر از سلامت انسان و محیط زیست را در چارچوب پایداری فراهم می نماید. پروژه هماهنگ سازی قصد دارد رویکردهای جهانی ارزیابی خطر شیمیایی را از جمله با تهیه متون راهنمای بین المللی در مورد موضوعات خاص هماهنگ نماید. این راهنما جهت اقتباس و استفاده در کشورها و توسط نهادهای بین المللی در اجرای ارزیابی های خطر شیمیایی در نظر گرفته می شود و با مشارکت متخصصین در سراسر جهان تهیه گردیده است. این پروژه با بکارگیری یک رویکرد گام به گام، ابتدا با به اشتراک گذاری اطلاعات و افزایش درک روش ها و فعالیت های مورد استفاده در کشورهای مختلف، شناسایی مناطقی که همگرایی رویکردهای مختلف در آنجا مفید خواهد بود، و سپس تدوین راهنمایی که امکان اجرای رویکردهای هماهنگ را فراهم می آورد، انجام شده است. این پروژه از رویکرد بلوک ساختمانی^۳ استفاده می کند، که در هر زمان بر جنبه هایی از ارزیابی خطر که به ویژه برای

^۱ United Nations Conference on Environment and Development (UNCED)

^۲ Strategic Approach to International Chemicals Management (SAICM)

^۳ Building block approach

هماهنگ‌سازی بسیار حائز اهمیت هستند، تمرکز دارد. این پروژه انجام ارزیابی‌های خطر (یا اجزای وابسته به آن) را با استفاده از روش‌های پذیرفته‌شده بین‌المللی فراهم می‌کند، و سپس می‌توان این ارزیابی‌ها را جهت مدیریت خطر برای اجتناب از دوباره کاری و استفاده بهینه از منابع ارزشمند به اشتراک گذاشت. این امر، همچنین، علم معتبر را به عنوان پایه‌ای برای تصمیم‌گیری‌ها در زمینه مدیریت خطر ارتقا می‌دهد، که بدین ترتیب، شفافیت در ارزیابی خطر را بهبود بخشیده و آزمایش‌های غیرضروری مواد شیمیایی را کاهش می‌دهد. می‌توان پیشرفت‌ها در دانش علمی را به روش‌های جدید هماهنگ‌سازی تفسیر نمود.

این راهنما در ترسیم چشم‌انداز و نقشه راه جسورانه، اما در ساختن روش‌ها براساس فعالیت‌های ارزیابی معمول فعلی، بر مبنای بهبود تدریجی رفتار می‌کند و تا حد زیادی بر چگونگی سنجش عدم قطعیت‌ها به طور کمی در فعالیت‌های ارزیابی حاضر متمرکز است. با گذشت زمان، به دلیل کسب تجربه و کارآزمودگی در رویکردهای احتمالاتی توصیف مخاطره، ممکن است تغییرات متناسبی در روش‌های معمول ایجاد گردد. تاکید می‌شود که رویکرد احتمالاتی از همان داده‌های علمی اساسی مبنای مورد استفاده در هر نوع دیگری از توصیف مخاطره استفاده می‌نماید و از این نظر عدم قطعیت در برآوردهای خطر را به طور ذاتی کاهش نمی‌دهد، بلکه، عدم قطعیت‌های مربوط به پی‌آمد در هرگونه توصیف مخاطره مشخص را به طور کمی قابل مشاهده می‌نماید. این اطلاعات ممکن است منجر به تصمیمات آگاهانه‌تر در زمینه مدیریت خطر گردند. کاهش عدم قطعیت در برآوردهای خطر با تولید اطلاعات اضافی (داده‌ها یا روش‌های پیشرفته‌تر) حاصل می‌شود. با این حال، رویکرد احتمالاتی برای تصمیم‌گیری در این خصوص که چه نوع اطلاعات اضافی به طور بالقوه در کاهش عدم قطعیت در پی‌آمد حاصل از یک توصیف مخاطره بهبود یافته موثر خواهند بود، مفید است.

راهنمای ارائه‌شده در اینجا با مونوگراف پروژه هماهنگ‌سازی IPCS در اصطلاحات

ارزیابی خطر IPCS همخوانی دارد.¹

¹ IPCS. IPCS risk assessment terminology. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 1). 2004.

پیشگفتار ویرایش دوم (۲۰۱۷)

پس از انتشار ویرایش اول این راهنما، یک اشتباه محاسباتی در مرحله ارزیابی طبقه ۱ مطالعه موردی DON (پیوست ۵) مشاهده گردید. در اثر این اشتباه، نتایج محاسبه براساس LOAEL اختلاف بیشتری را میان ارزیابی "قطعی" سنتی و احتمالاتی (تقریبی) نسبت به آنچه در واقع وجود دارد، نشان دادند. حال آنکه نتیجه‌گیری کلی طبقه ۱ یا به طور کلی مطالعه موردی تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد. با این وجود، سازمان جهانی بهداشت از هرگونه مشکل پیش آمده به دلیل این اشتباه، که اکنون در ویرایش جدید اصلاح شده است، عذرخواهی می‌کند. همچنین، سازمان جهانی بهداشت از این فرصت پیش آمده به منظور انجام برخی از ویرایش‌های جزئی ویراستاری در متن و نیز در ابزار صفحه گسترده APROBA استفاده نمود. بعلاوه، پس از انتشار ویرایش اول این راهنما، رویکرد جدیدی نیز در حال انتشار در متون تخصصی کارشناسی شده بود^۱، که اکنون به فهرست منابع اضافه شده است (بخش ۸).

توضیح مترجمین

در ترجمه‌ی این راهنمای ارزشمند، معادل‌های تخصصی رشته آمار موجود عمدتاً براساس *واژه‌نامه و اصطلاحات پژوهشکده آمار* که به صورت آن لاین در دسترس می‌باشد (<https://srta.ac.ir/Dictionaries>)، جایگذاری شدند. توجه داشته باشید که در سراسر این راهنما معادل‌های "خطر" و "مخاطره" به ترتیب برای واژه‌های Risk و Hazard مورد استفاده قرار گرفتند. همچنین دقت گردد که "قطعی" و "عدم قطعیت" براساس *واژه‌نامه و اصطلاحات پژوهشکده آمار* به ترتیب به عنوان معادل‌ها برای کلمات Deterministic و Uncertainty بکاربرده شدند. در نهایت، خوانندگان توجه داشته باشند که واژه "عامل" به عنوان معادل Factor استفاده گردید، که هنگامیکه به عوامل عدم قطعیت پرداخته می‌شود، منظور ضرابی هستند که به منظور لحاظ کردن عدم قطعیت‌های مدنظر استفاده می‌شوند.

¹ Chiu WA, Slob W. A unified probabilistic framework for dose-response assessment of human health effects. *Environmental health perspectives*. 2015;123(12):1241-54.

فهرست اختصارات

ADI	acceptable daily intake	دریافت روزانه قابل قبول
ADP	adenosine diphosphate	آدنوزین دی فسفات
AF _{Inter}	interspecies assessment factor	عامل ارزیابی بین‌گونه‌ای
AF _{Inter-BS}	interspecies assessment factor for body size differences	عامل ارزیابی بین‌گونه‌ای برای تفاوت‌ها در اندازه بدن
AF _{Inter-TK/TD}	interspecies assessment factor for remaining toxicokinetic and toxicodynamic differences	عامل ارزیابی بین‌گونه‌ای برای تفاوت‌های تاکسیکوکینتیک و تاکسیکودینامیک باقیمانده
AF _{Intra}	intraspecies assessment factor	عامل ارزیابی درون‌گونه‌ای
AF _{Intra-I}	intraspecies variability assessment factor for target population incidence I	عامل ارزیابی تغییرپذیری درون‌گونه‌ای برای بروز جامعه هدف I
AF _{Pod-NOAEL}	assessment factor for use of a no-observed-adverse-effect level as the point of departure	عامل ارزیابی برای استفاده از سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب به عنوان نقطه عزیمت
APROBA	approximate probabilistic analysis (tool)	تحلیل احتمالاتی تقریبی (ابزار)
AUC	area under the plasma or blood concentration versus time curve	سطح زیر منحنی غلظت پلاسما یا خون در برابر زمان
BMD	benchmark dose	دوز محک
BMDL	lower confidence limit of the benchmark dose	حد اطمینان پایین دوز محک
BMDU	upper confidence limit of the benchmark dose	حد اطمینان بالای دوز محک
BMR	benchmark response	پاسخ محک
bw	body weight	وزن بدن
C _{max}	maximum concentration in blood or plasma achieved over time	حداکثر غلظت در خون یا پلاسما که با گذشت زمان به دست می‌آید

CSAF	chemical-specific adjustment factor	عامل تعدیل خاص ماده شیمیایی
CSAF _{inter-TK}	chemical-specific adjustment factor for interspecies toxicokinetics	عامل تعدیل خاص ماده شیمیایی برای تاکسیکوکینتیک بین گونه ای
DON	deoxynivalenol	دی اکسی نیوالنول
EC ₅₀	median effective concentration	میانه غلظت موثر
ECETOC	European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals	مرکز اروپایی سم شناسی محیط و سم شناسی مواد شیمیایی
ED ₅₀	median effective dose	میانه دوز موثر
EEG	electroencephalographic	الکتروانسفالوگرافی
GLP	good laboratory practice	عملیات آزمایشگاهی مناسب
GM	geometric mean	میانگین هندسی
GSD	geometric standard deviation	انحراف معیار هندسی
GSD _H	geometric standard deviation for interindividual variability in the human equipotent dose distribution	انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوز هم اثر انسانی
GSD _{H-TD}	geometric standard deviation for human interindividual toxicodynamic variability	انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری تاکسیکودینامیک بین فردی انسانی
GSD _{H-TK}	geometric standard deviation for human interindividual toxicokinetic variability	انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری تاکسیکوکینتیک بین فردی انسانی
GSD _U	a measure of the uncertainty in the GSD _H	میزان عدم قطعیت در GSD _H
HD	human dose	دوز انسانی
HD _M ^I	target human dose; the human dose associated with a particular magnitude of effect M at a particular population incidence I	دوز انسانی هدف؛ دوز انسانی مربوط به اندازه اثر مشخص M در بروز مشخص جامعه I

HED	human equivalent (oral) dose	دوز (خوراکی) معادل انسانی
I	population incidence	بروز جامعه
C ₅₀	median inhibitory concentration	میانه غلظت مهارکننده
IPCS	International Programme on Chemical Safety	برنامه بین‌المللی ایمنی شیمیایی
IPRA	integrated probabilistic risk assessment	ارزیابی خطر احتمالاتی یکپارچه
K _m	Michaelis-Menten constant; the substrate concentration at which the initial reaction rate of an enzyme-catalysed reaction is half maximal	ثابت میکائلیس-منتن؛ غلظت سوبسترای که در آن نرخ واکنش اولیه یک واکنش کاتالیز شده آنزیم، نصف حداکثر می‌باشد.
LC ₅₀	median lethal concentration	میانه غلظت کشنده
LCL	lower confidence limit	حد اطمینان پایین
LD ₅₀	median lethal dose	میانه دوز کشنده
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level	کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده
LVM	latent variable model	مدل متغیر پنهان
M	magnitude of effect	اندازه اثر
MOA	mode of action	نحوه عملکرد
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب
NTP	National Toxicology Program (USA)	برنامه ملی سم‌شناسی (ایالات متحده آمریکا)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	سازمان همکاری اقتصادی و توسعه
P _x	x th percentile (e.g., P05, P50, P95)	صدک xام (به عنوان مثال، P05، P50، P95)
PBTK	physiologically based toxicokinetics	تاکسیکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی
PoD	point of departure	نقطه عزیمت

QSAR	quantitative structure-activity relationship	رابطه ساختار-فعالیت کمی
RBC	red blood cell	گلبول قرمز
RDDR	regional deposited dose ratio	نسبت دوز جذبی منطقه‌ای
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals	ثبت، ارزیابی، مجوز و محدودیت مواد شیمیایی
RfD	reference dose	دوز مرجع
RGDR	regional gas dose ratio	نسبت دوز گاز جذب شده‌ی منطقه‌ای
RIVM	Rijkinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Dutch National Institute for Public Health and the Environment)	انستیتوی ملی سلامت عمومی و محیط زیست هلند
RtR	route-to-route	راه-به-راه
SD	standard deviation	انحراف معیار
SEM	standard error of the mean	خطای استاندارد میانگین
TCA	trichloroacetic acid	تری کلرواستیک اسید
TD	toxicodynamics	تاکسیکودینامیک
TDI	tolerable daily intake	دریافت روزانه قابل تحمل
TK	toxicokinetics	تاکسیکوکینتیک
UCL	upper confidence limit	حد اطمینان بالا
USA	United States of America	ایالات متحده آمریکا
USEPA	United States Environmental Protection Agency	آژانس حفاظت محیط زیست ایالات متحده
V_{\max}	maximum initial rate of an enzyme-catalysed reaction	حداکثر نرخ اولیه واکنش کاتالیز شده آنزیمی
WHO	World Health Organization	سازمان جهانی بهداشت

خلاصه اجرایی

هدف

این متن، راهنمایی در مورد رویکردهای کمی برای سنجش و بیان عدم قطعیت در توصیف مخاطره به منظور ارزیابی خطر سلامت انسان در مواجهه با مواد شیمیایی ارائه می‌دهد، که منجر به یک رویکرد هماهنگ برای پرداختن به عدم قطعیت در پی‌آمد نهایی یک توصیف مخاطره می‌گردد. این راهنما کمک می‌کند تا عدم قطعیت‌های مربوط به پی‌آمد هر توصیف مخاطره مشخصی، واضح‌تر شود و امکان توصیف این عدم قطعیت‌ها را به صورت کمی‌تر فراهم می‌کند. بنابراین، به اتخاذ تصمیمات مدیریت خطر با اطلاعات بهتر منجر می‌شود. این راهنما، به ویژه، این فرصت را برای ارزیابی‌کنندگان خطر فراهم می‌آورد تا درحالی‌که اهداف محافظت از سلامت مربوط به گزینه‌های مختلف مدیریت خطر را صریح‌تر و شفاف‌تر می‌سازند، بتوانند طیفی از مفاهیم خطر ممکن در این گزینه‌ها را به‌طور بهتر به مدیران خطر منتقل نمایند. همچنین، این راهنما به عدم قطعیت‌هایی که به آسانی کمی‌سازی نمی‌شوند نیز می‌پردازد.

گستره

رویکرد اتخاذشده، بسط رویکردهای موجود برای توصیف مخاطره است. به عنوان نمونه، شناسایی مخاطرات، رویکرد انتخاب مطالعات و اثرات بحرانی، و در نظر گرفتن نحوه عملکرد در تعیین رابطه با انسان تحت تاثیر این راهنما قرار نگرفته و بنابراین، به آن‌ها پرداخته نمی‌شود. روش شناسی ارائه‌شده در این راهنما بر پرداختن به مواجهه با یک ماده شیمیایی واحد که اطلاعات دوز-پاسخ برای آن موجود است، متمرکز می‌باشد. ممکن است در صورت استفاده از روش‌های آزمایش جایگزین (به عنوان مثال، آزمایش‌های برون‌تنی)، استفاده از روش‌های غیرآزمایشی (به عنوان مثال، استفاده از خواندن روابط)، یا سایر بیان مساله‌ها (به عنوان مثال، مواجهات ترکیبی با چندین ماده شیمیایی)، منابع اضافه‌ای از عدم قطعیت نیز به وجود آیند. اگرچه که اصول کلی یکسانی برای سنجش و بیان عدم قطعیت بکار می‌رود، اما این راهنما این شرایط را در نظر نمی‌گیرد.

رویکرد

توصیف مخاطره شامل استنباط در مورد جامعه انسانی مدنظر برای ارزیابی خطر ("جامعه هدف")، براساس اطلاعات (نقطه عزیمت در "جامعه مورد مطالعه") در مورد یک پی‌آمد خاص ("اثر بحرانی") حاصل از مطالعه‌ای علمی می‌باشد. به منظور سنجش و بیان عدم قطعیت، لازم است یک تمایز مفهومی کلیدی بین روابط دوز-پاسخ فردی، که در آن اندازه اثر (M) با دوز تغییر می‌کند، و روابط دوز-پاسخ جامعه، که در آن بروز جامعه (I) با دوز تغییر می‌کند، ایجاد شود. بنابراین، تمرکز رویکرد تشریح شده در این راهنما بر برآورد عدم قطعیت در "دوز انسانی هدف" است که با HD_M^I مشخص می‌شود و به صورت دوز انسانی‌ای تعریف می‌گردد که در آن دوز، کسر I از جامعه، اثری به اندازه (یا شدت) M یا بیشتر را (برای اثر بحرانی مدنظر) تجربه می‌کند. بنابراین، چارچوبی برای سنجش و بیان عدم قطعیت در HD_M^I توسعه می‌یابد که گزینه‌ها برای M و I را صریح و شفاف می‌سازد. از نتایج استفاده از این چارچوب نه تنها می‌توان برای توصیف عدم قطعیت مربوط به خروجی رویکردهای سنتی‌تر (به عنوان مثال، تقسیم نقطه عزیمت با عوامل ثابت) استفاده کرد، بلکه، مهم‌تر از آن، دامنه عدم قطعیت HD_M^I برآورد شده خود می‌تواند به صورت خروجی توصیف مخاطره ارائه گردد و در نتیجه اطلاعات بهتری را برای مدیر خطر در مقایسه با یک تک مقدار که در رویکردهای سنتی بدست می‌آید، فراهم آورد. بسته به نیازهای ارزیابی خطر که به وسیله‌ی بیان مساله حاصل می‌گردند، ممکن است از رویکردهای به‌طور فزاینده پیچیده استفاده شود.

چارچوب

چارچوب مطرح شده در این راهنما شامل مراحل اساسی زیر است:

۱- کمی‌سازی عدم قطعیت‌های فردی (به دلیل اطلاعات یا دانش ناکامل) در هر جنبه از توصیف مخاطره، از جمله:

- نقطه عزیمت
- هرگونه تعدیل صورت‌گرفته به دلیل ویژگی‌های جامعه مورد مطالعه یا طراحی مطالعه که با جامعه هدف یا شرایط هدف متفاوت است (به عنوان مثال، تفاوت‌های بین‌گونه‌ای، مدت مواجهه)؛ و
- میزان تغییرپذیری ناشی از ناهمگنی در جامعه انسانی.

- ۲- ترکیب عدم قطعیت‌ها به عدم قطعیت "کلی" دوز انسانی هدف نهایی. سه رویکرد به طور فزاینده پیچیده برای ترکیب عدم قطعیت‌ها در این راهنما ارائه می‌شوند:
- رویکرد غیراحتمالاتی (ضرب کردن کران‌های بالا و پایین)؛
 - رویکرد احتمالاتی تقریبی؛ و
 - رویکرد احتمالاتی کامل.
- برای اجرای رویکرد احتمالاتی تقریبی، یک ابزار صفحه گسترده ساده با کاربری آسان، "APROBA"، ارائه می‌گردد.
- ۳- بیان پی‌آمد برحسب دامنه‌ها یا توزیع‌های احتمال به جای مقادیر ("محافظه کارانه") به تنهایی.
- ۴- در صورتی که برای کاهش عدم قطعیت به داده‌ها یا تحلیل اضافی نیاز باشد، از برآوردهای سهم نسبی از جنبه‌های مختلف به عدم قطعیت‌های کلی به منظور شناسایی مهم‌ترین منابع عدم قطعیت استفاده می‌گردد. این اطلاعات نشان خواهد داد که اطلاعات اضافی برای کدام جنبه‌ها در کاهش عدم قطعیت کلی، بیشترین اثر را خواهند داشت.
- ۵- سنجش عدم قطعیت‌هایی که کمی‌سازی آن‌ها دشوار است، ترجیحاً با استفاده از تحلیل حساسیت.

اجرا و کاربرد

این راهنما داده‌های تاریخی موجود را جهت توسعه توزیع‌های عدم قطعیت پیش‌فرض اولیه که می‌توانند برای اجرای این رویکرد بکار روند، مرور می‌کند. این رویکرد با استفاده از این توزیع‌ها در تعدادی از سناریوهای توصیف مخاطره کلی نشان داده می‌شود. علاوه بر این، به استفاده از نتایج این رویکرد به منظور پاسخگویی به برخی از سوالات مدیریت خطر که غالباً با آن‌ها روبه‌رو می‌شویم، پرداخته می‌شود. یک مطالعه موردی مفصل با استفاده از این رویکرد برای یک سناریوی مشخص مدیریت خطر، با استفاده از ابزار صفحه گسترده APROBA ارائه می‌گردد.

بخش اول

مقدمه

۱-۱. هدف و حوزه بررسی

هدف توصیف مخاطره^۱، که بخشی از ارزیابی خطر^۲ است، پشتیبانی از فرآیند تصمیم‌گیری است. بسته به تصمیمی خاص، توصیف مخاطره می‌تواند کاربردهای متعددی داشته باشد، مثلاً میزان دوز مصرفی را که خطر قابل ملاحظه‌ای برای سلامتی ایجاد نمی‌کند، تعیین می‌کند یا داده‌های ورودی برای توصیف خطر مواجهه‌های کنونی یا مواجهه‌های کاهش‌یافته ناشی از اقدامات متفاوت را فراهم می‌آورد. در حالت ایده‌آل، پیچیدگی توصیف مخاطره به ماهیت شرایط تصمیم‌گیری و الزامات جهت دقت در پی‌آمد بستگی دارد، اما به منابع و دسترس‌پذیری داده‌ها نیز وابسته است. هنگام برنامه‌ریزی و حوزه‌بندی ارزیابی خطر در مرحله بیان مساله، داشتن ایده‌ای درباره گزینه‌های تصمیم‌گیری در نظر گرفته شده، می‌تواند راهنمایی در انتخاب رویکرد مناسب برای ارزیابی خطر باشد.

^۱ Hazard characterization

^۲ Risk assessment

سنجش عدم قطعیت‌ها در ارزیابی خطر مساله بسیار مهمی است و عواقب مستقیمی بر مدیریت خطر دارد. اصول کار کمیسیون Codex غذایی^۱ برای تحلیل خطر^۲ اینگونه بیان می‌کند (۱):
عدم قطعیت‌ها ... می‌بایست به صراحت در هر مرحله از ارزیابی خطر در نظر گرفته و به طور شفاف ثبت شوند. عدم قطعیت و تغییرپذیری در برآوردهای خطر می‌تواند به شکل کیفی یا کمی بیان شود، اما باید تا حدی کمی‌سازی گردد که از لحاظ علمی قابل دستیابی باشد.

مدیران خطر به این اطلاعات نیاز دارند زیرا همانطور که در Codex در سال ۲۰۱۳ آمده است (۱)، "گزینه‌های منتخب مدیریت خطر باید میزان عدم قطعیت و توصیف مخاطره را نشان دهند" و "مسئولیت برطرف کردن اثر عدم قطعیت بر تصمیم‌گیری مدیریت خطر با مدیر خطر، و نه ارزیابی‌کننده خطر، است". به همین ترتیب، سیاست سازمان حفاظت محیط زیست ایالات متحده آمریکا (USEPA)^۳ برای توصیف خطر اینگونه بیان می‌کند (۲):

عدم قطعیت علمی یک واقعیت حیاتی در فرآیند ارزیابی خطر است، و مدیران سازمان تقریباً همیشه باید با استفاده از ارزیابی‌هایی تصمیم‌گیری کنند که در کلیه حوزه‌های مهم، قطعی (یعنی حالت مطلوب) نیستند. بنابراین، آن‌ها باید نقاط قوت و محدودیت‌های هر ارزیابی را بشناسند و این اطلاعات را به همه شرکت‌کنندگان و به عموم اعلام کنند.

مطابق با این نکته، معیارهای USEPA برای شفافیت در توصیف خطر شامل "بیان کامل ... نتایج اصلی خطر و عدم قطعیت‌های این نتایج و اطمینان ارزیابی‌کننده خطر" می‌گردد (۳). راهنمای USEPA سال ۲۰۰۰ به این مورد اشاره می‌کند (۳) که "در حالیکه معمولاً ترجیح داده می‌شود در هر توصیف خطر از تحلیل‌های کمی عدم قطعیت استفاده شود، در حال حاضر هیچ راهنمای شناخته شده‌ای برای چگونگی انجام یک تحلیل عدم قطعیت وجود ندارد". راهنمای فعلی با ارائه رهنمودی درباره رویکردهای کمی برای سنجش و بیان عدم قطعیت در توصیف مخاطره به پرکردن این خلاء کمک می‌کند.

این راهنما به طور خاص به این سوال می‌پردازد که چگونه می‌توان عدم قطعیت‌های موجود در توصیف مخاطره را به طور کمی مورد سنجش قرار داد و آن‌ها را به صورت عبارتی کلی (و باز هم کمی) درباره عدم قطعیت در پی‌آمد نهایی (برای مثال، دوز مرجع (RfD)^۴) بیان کرد. رویکرد مورد بحث را باید بسط رویکردهای موجود برای توصیف مخاطره دانست و نباید اینگونه

^۱ Codex Alimentarius Commission

^۲ Risk analysis

^۳ United States Environmental Protection Agency (USEPA)

^۴ Reference Dose (RfD)

در نظر بگیریم که با رویکردهای موجود تداخل دارد. برای مثال، انتخاب مطالعات و اثرات بحرانی، اصل انتخاب حساس‌ترین پی‌آمدها و بکارگیری ملاحظات نحوه عملکرد^۱ در تعیین رابطه با انسان، تحت تاثیر این راهنما قرار نمی‌گیرند و در نتیجه این راهنما به بحث در خصوص آن‌ها نمی‌پردازد.

در حالیکه شناسایی مخاطره^۲ به سوالاتی می‌پردازد که پاسخ آن‌ها "بله" یا "خیر" است، توصیف مخاطره به سوالاتی می‌پردازد که به پاسخ کمی نیاز دارند، مانند مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت^۳. اخیراً، اشخاص دیگری نیز به سنجش عدم قطعیت‌ها در سوالات نوع اول پرداخته‌اند (۴-۶). سنجش عدم قطعیت‌ها در سوالات نوع دوم (حالت کمی) متفاوت است، و این راهنما تلاش می‌کند بحث جامعی را درباره این موضوع ارائه دهد.

پس از اینکه داده‌های مرتبط در دسترس قرار گرفتند، بیان مساله خاص می‌بایست به صورت رویکردی کلی برای انجام توصیف مخاطره برگردانده شود. در این مرحله، باید روشن باشد که کدام "جنبه‌های" توصیف مخاطره مطرح هستند. یک جنبه مهم، ارزیابی دوز-پاسخ است^۴. از آنجا که اطلاعات دوز-پاسخ معمولاً به طور مستقیم به جامعه هدف (که در بیان مساله تعریف شده است) مرتبط نیست و اغلب به طور مستقیم به وضعیت مواجهه جامعه هدف نیز مرتبط نمی‌باشد، پی‌آمدهای حاصل از ارزیابی دوز-پاسخ می‌بایست برون‌یابی شوند. در نتیجه، برون‌یابی دوزهای هم‌اثر به عنوان سایر جنبه‌های توصیف مخاطره مطرح می‌شود. مثال‌های معمول شامل تعدیل نقطه عزیمت (PoD)^۵ حیوانات آزمایشی به دوز هم‌اثر انسانی یا تعدیل دوز انسان‌های عادی به دوز هم‌اثر برای انسان‌های حساس می‌باشد. طبق تعریف، برون‌یابی با عدم قطعیت‌هایی همراه است و مساله کلیدی در توصیف مخاطره نحوه پرداختن به این عدم قطعیت‌ها است.

هدف این راهنما ارائه رهنمودی برای چگونگی سنجش کمی برخی از مهم‌ترین عدم قطعیت‌ها در توصیف مخاطره است، که در نتیجه سبب بیان هماهنگ عدم قطعیت در پی‌آمد نهایی توصیف مخاطره می‌گردد. بعلاوه، این راهنما رهنمودی در خصوص چگونگی

^۱ Mode of action

^۲ Hazard identification

^۳ Health-based guidance value

^۴ این راهنما به موقعیت‌هایی می‌پردازد که برای آن‌ها داده‌های تجربی درون تنی دوز-پاسخ برای ماده شیمیایی مدنظر در دسترس هستند. برای دیگر موقعیت‌ها نیز می‌توان اصول مشابهی را به کار برد که در اینجا به آن‌ها پرداخته نمی‌شود.

^۵ Point of Departure (PoD)

پرداختن به عدم قطعیت‌هایی که به دلیل فقدان دانش یا داده آگاهی‌بخش خاص آن عدم قطعیت است و به آسانی کمی‌سازی نمی‌شوند نیز فراهم می‌آورد. روش کار ارائه شده تنها به مواجهه با یک ماده شیمیایی می‌پردازد که برای آن اطلاعات دوز-پاسخ در دسترس است. دیگر منابع عدم قطعیت از بکارگیری روش‌های دیگر آزمایش (مانند آزمایش‌های برون‌تنی)، بکارگیری روش‌های غیرآزمایشی (مانند استفاده از فرآیند خواندن روابط^۱) یا دیگر روش‌های بیان مساله (مانند مواجهه ترکیبی با چندین ماده شیمیایی) به وجود می‌آیند. این راهنما به این موقعیت‌ها نمی‌پردازد، اما اصول کلی کمی‌سازی عدم قطعیت مورد بحث در این راهنما، در این موارد نیز کاربرد دارد؛ با این حال، تعیین جنبه‌های مطرح نیاز به کار بیشتری دارد.

۲-۱. کاربرد سنجش کمی عدم قطعیت‌ها در توصیف مخاطره به منظور دستیابی به تصمیم‌گیری‌های آگاهانه‌تر و شفاف‌تر

اکنون بیش از نیم قرن از پیشنهاد Lehman و Fitzhugh در سال ۱۹۵۴ برای نشان دادن عدم قطعیت‌ها با بکارگیری عامل^۲ ترکیبی ۱۰۰ برای پیش‌بینی سطوح مشاهده شده بدون اثر پاسخ‌های سمی در گروه‌های کوچک حیوانات به دوزهای ایمن در جوامع بزرگ انسانی می‌گذرد (۷).

شکوفایی علوم زیست‌پزشکی در سال‌های بعد از آن سبب شد اطلاعات زیادی درباره تفاوت‌های بین‌گونه‌ای از نظر پاسخ به سم، تنوع انسانی از لحاظ حساسیت و سایر عدم قطعیت‌ها در بکارگیری داده‌های سم‌شناسی تولید شود. طی همین دوره زمانی، تکنولوژی ریاضی و محاسباتی ما نیز گام‌های بزرگی را به سوی پیچیدگی و قابلیت بیشتر برداشته است. با این حال، اگرچه روش کار برای تفکیک عامل ۱۰۰-برابر اصلی به زیرعامل‌های تکی که جنبه‌های مشخص توصیف مخاطره را نشان می‌دهند، مانند تاکسیکوکینتیک (TK)^۳ و تاکسیکودینامیک (TD)^۴ بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای، تکامل یافته است، اما این عوامل

¹ Read-across

² Factor

³ Toxicokinetic (TK)

⁴ Toxicodynamic (TD)

همچنان در روش "قطعی"^۱ به کار می‌روند-یعنی، مانند مقادیر نقطه‌ای که با ضرب کردن ساده با یکدیگر ترکیب می‌شوند. این رویکرد چند نقص اساسی دارد:

- فرض می‌گردد عواملی که هم‌اکنون از آن‌ها استفاده می‌شود "محافظه کارانه" هستند چرا که باید "اکثر موارد را پوشش دهند"، که صرفاً به صورت کیفی تعریف می‌شود. برای این عوامل از عبارات گوناگونی استفاده شده است، مانند عوامل ایمن (نشان‌دهنده اینکه فرض می‌شود که آن‌ها به مقادیر "ایمن" ختم می‌شوند)، عوامل عدم قطعیت (نشان‌دهنده اینکه فرض می‌شود که آن‌ها به عدم قطعیت‌های موجود می‌پردازند) و عوامل ارزیابی (که اصطلاح خنثی‌تری می‌باشد). از هر اصطلاحی که استفاده شود، میزان حفاظتی که باید به آن دست یابند، چه به صورت تکی و چه به صورت جمعی، تعیین نشده است، مانند کاهش بروز اثرات نامطلوب به کمتر از $X/10$ با اطمینان $Z/100$ در جامعه. این مساله نشان می‌دهد که پی‌آمد حاصل از توصیف مخاطره خاص ممکن است کم‌تر یا بیشتر از حد مطلوب یا ضروری محافظه کارانه باشد.
- نقص دیگر این است که ضرب تک‌تک مقادیر محافظه کارانه به یک عامل کلی منتج می‌شود که حتی محافظه کارانه‌تر است، هنگامی که تعداد جنبه‌ها در توصیف مخاطره خاص بیشتر باشد، باز هم بیشتر محافظه کارانه می‌شود. این مساله نشان می‌دهد که پی‌آمد حاصل از یک توصیف مخاطره خاص ممکن است محافظه کارانه‌تر از حد مطلوب یا ضروری باشد.
- در نتیجه‌ی این موارد، ممکن است توصیف مخاطرات متفاوت (مرتبط با مواد شیمیایی متفاوت) از نظر سطح محافظه کاری به طور وسیعی با یکدیگر متفاوت باشند که این موضوع به تعداد عوامل ارزیابی مورد استفاده و مقادیر خاص آن‌ها بستگی دارد. این تغییرات در سطح محافظه کاری نشان می‌دهد که ارزیابی‌های مخاطره برای مواد شیمیایی متفاوت قابل قیاس نیستند که این امر استفاده از آن‌ها را پیچیده می‌کند. برای مثال، این مورد می‌تواند به اقدامات مدیریت خطر منجر شود که به جای تمرکز بر روی مواد شیمیایی پرخطر برای سلامت، بر روی مواد شیمیایی تمرکز کند که ارزیابی‌های محافظه کارانه‌تری در مورد آن‌ها صورت گرفته است.
- محدودیت دیگر رویکرد حاضر این است که پی‌آمد حاصل از توصیف مخاطره (مانند RfD) تمایزی میان قدرت ماده شیمیایی و عدم قطعیت‌ها در اطلاعات در دسترس ایجاد نمی‌کند؛ هر دو در یک عدد ادغام می‌شوند.

¹ Deterministic

با شرح عدم قطعیت‌ها در هر جنبه از توصیف مخاطره به طور کمی و به صورت رسمی تر می‌توان به این نقایص پرداخت، مثلاً با استفاده از توزیع‌های آماری و از طریق بکارگیری روش‌های احتمالاتی جهت سنجش عدم قطعیت کلی در پی‌آمد نهایی (۱۳-۸). بدین ترتیب، کران بالا و کران پایین برای پی‌آمد توصیف مخاطره بدست می‌آیند و عدم قطعیت کلی را در آن نتیجه روشن می‌سازند. مزیت دیگر ضرب کردن توزیع‌ها بجای ضرب کردن تک تک مقادیر این است که سطح محافظه‌کاری را می‌توان تحت کنترل نگه داشت. بنابراین، استفاده سیستماتیک از روش‌های احتمالاتی این فرصت را فراهم می‌آورد تا ارزیابی‌هایی با سطح محافظه‌کاری سازگار و واضح توسعه یابند، به طوری که هنگام مقایسه این ارزیابی‌ها با اهداف مدیریت خطر تعریف شده، نه "بیش از حد محافظه‌کارانه" و نه "بقدر ناکافی محافظه‌کارانه" هستند. اگرچه نمونه‌گیری مونت کارلو^۱ معمولاً کاربردی‌ترین رویکرد برای اجرای روش‌های احتمالاتی است، اما یک نرم‌افزار صفحه‌گسترده ساده به صورت آن لاین به همراه این راهنما دردسترس است که می‌تواند محاسبه احتمالاتی تقریبی را انجام داده و امکان بکارگیری سریع رویکردهای احتمالاتی را فراهم می‌آورد.

افزایش دانش و توانایی تحلیل در خطرات ناشی از مواجهه با مواد شیمیایی سمی، نوید ساخت رویکرد کمی بهبود یافته‌ای را برای تجزیه و تحلیل می‌دهد که چند مزیت دارد:

- هر چقدر بتوانیم میزان اطمینان مان را به پیش‌بینی‌های خطر مواد سمی و برآوردهای رابطه میان دوز و اثر سلامتی با شفافیت بیشتری به صورت کمی نشان دهیم، آن‌گاه انتخاب اقدامات پیشگیرانه و/یا جمع‌آوری اطلاعات بیشتر توسط مدیران خطر آسان‌تر می‌گردد. برای مثال، مقادیر رهنمودی مبتنی بر سلامت (مانند RfD) را می‌توان طبق سطح محافظه‌کارانه‌ی هماهنگ و از پیش تعیین شده تعریف کرد، یا می‌توان خطرات سلامتی برای مواجهه در موقعیت تعریف شده را با توزیع عدم قطعیت یا بازه اطمینان بیان کرد.
- تعیین اینکه کدام جنبه‌ها بیشترین سهم را در برآوردهای عدم قطعیت کلی دارند به منابع محدود مستقیم ارزیابی خطر و مدیریت خطر کمک می‌کند و در نتیجه، سبب جمع‌آوری داده‌های بهتر و خلق رویه‌های تحلیلی بهتر می‌شود تا تحلیل‌های خطر بعدی ارتقا یابند.

¹ Monte carlo

پیشاپیش نمی‌توان این مطلب را دانست که اطلاعات و تحلیل کمی بهبودیافته مورد بحث در این راهنما (و توسعه یافته در تحقیقات آتی) چگونه برای این تصمیمات که برای اثرات سمی مرتبط با مواجهه محیطی و حرفه‌ای با مواد شیمیایی چه اقداماتی باید انجام داد، تاثیر خواهند گذاشت. این مساله با تعامل میان ذی‌نفعان که مقادیر را برای گزاره‌های مختلف سیاست‌گذاری تخصیص می‌دهند، تعیین می‌گردد. باین حال، می‌توان انتظار داشت که اطلاعات بهتر امکان انتخاب‌های آگاهانه‌تر و شفاف‌تر را برای پاسخ به گستره وسیعی از مخاطرات بالقوه در اختیار قرار دهند.

۳-۱. چیدمان بخش‌ها در این راهنما

باقیمانده این راهنما به شرح زیر مرتب شده است:

- بخش ۲ به مرور کلی این رویکرد گام به گام در سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره و ارتباط آن با بیان مساله می‌پردازد.
- بخش ۳ به بحث درباره مفاهیم اصلی با ذکر جزئیات می‌پردازد.
- بخش ۴ نشان می‌دهد که چگونه می‌توان برای کمی‌سازی عدم قطعیت در جنبه‌های مرتبط با توصیف مخاطره، داده‌های ورودی اصلی را بدست آورد.
- بخش ۵ یک مثال تصویری از انواع خروجی‌هایی را که حاصل از توصیف احتمالاتی عدم قطعیت‌ها می‌باشد، ارائه می‌دهد.
- بخش ۶ به بحث درباره تفسیر و بکارگیری خروجی‌های احتمالاتی برای چند سوال رایج مدیریت خطر می‌پردازد.
- بخش ۷ گام‌های بعدی را برای تحقیق و اجرا پیشنهاد می‌کند.

بعلاوه، پنج پیوست درباره چند موضوع مورد بحث در این راهنما جزئیات بیشتری را ارائه می‌دهند:

- پیوست ۱ سه رویکرد محاسباتی را برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌های معرفی شده در بخش‌های ۲ و ۳ شرح می‌دهد.

- پیوست ۲ شامل ابزار صفحه گسترده مایکروسافت اکسل با نام "APROBA"^۱ برای انجام محاسبات احتمالاتی تقریبی عدم قطعیت که در بخش ۳ به آن پرداخته شده است، می باشد که به صورت آن لاین در دسترس است.
- پیوست ۳ و ۴ به ارائه جزئیات مبنی بر اینکه چگونه از داده های تاریخی استفاده شد تا توزیع های اولیه عدم قطعیت برای جنبه های مشترک توصیف مخاطره توسعه یابند، که در بخش ۴ شرح داده شده است، می پردازند. پیوست ۴ داده ها و تحلیل را برای تغییرپذیری درون گونه ای توصیف می کند، درحالی که پیوست ۳ تحلیل داده ها را برای جنبه های دیگر شرح می دهد.
- پیوست ۵ شامل مطالعه موردی است که با استفاده از دی اکسی نیوالنول^۲ به عنوان ترکیب مثال، رویکرد توصیف مخاطره احتمالاتی را به تصویر می کشد.

^۱ Approximate PROBABilistic Analysis (APROBA)

^۲ Deoxynivalenol

بخش دوم

زمینه و مرور کلی

۱-۲. عدم قطعیت در توصیف مخاطره در مفاد بیان مساله برای ارزیابی خطر
سنجیده می شود

اهمیت سنجش عدم قطعیت در پی آمد حاصل از یک توصیف مخاطره را می توان از منظر بیان مساله برای ارزیابی خطر تشخیص داد. بیان مساله، فاز بحرانی در فرآیند ارزیابی خطر است و زمینه را برای توصیف خطر فراهم می آورد.

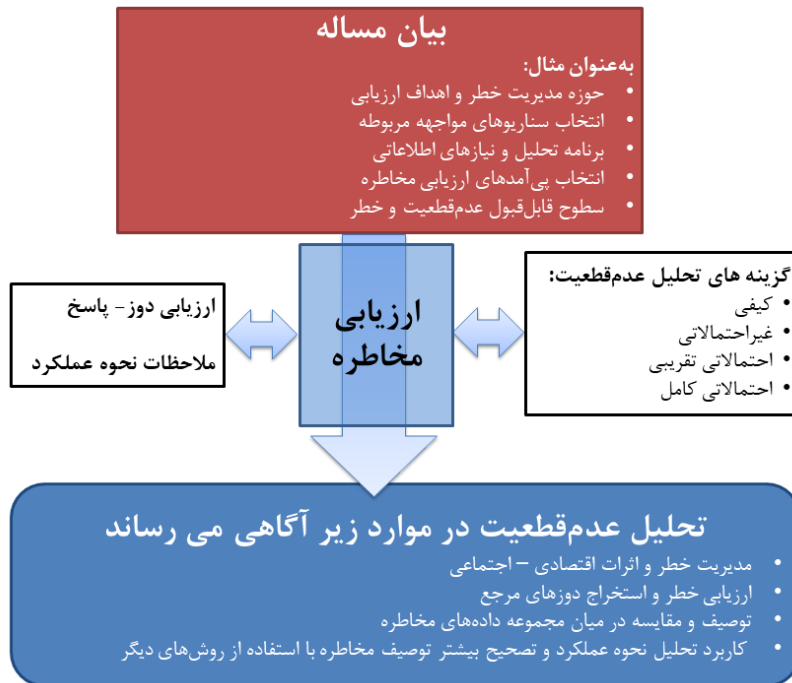
همانطور که در سایر انتشارات سازمان جهانی بهداشت (WHO) / برنامه بین المللی ایمنی مواد شیمیایی (IPCS)^۱ (مانند منبع (۱۴)) ذکر شده است، بیان مساله شامل حوزه مدیریت خطر و اهداف در رابطه با سناریوهای مواجهه مرتبط، سطح قابل قبول عدم قطعیت بعلاوه ضرورت ارزیابی می باشد. همچنین، بیان مساله می تواند شامل جنبه هایی مانند توصیف مجموعه داده های تجربی و عدم قطعیت باقیمانده باشد.

همانطور که در شکل ۱-۲ نشان داده شده، تحلیل عدم قطعیت در قیاس با نقشه راه نحوه عملکرد WHO/IPCS (۱۴)، فرآیندی است که به بیان مساله بستگی دارد. گزینه های مختلف

¹ World Health Organization (WHO)

² International Programme on Chemical Safety (IPCS)

تحلیل عدم قطعیت می‌توانند در ارائه پاسخ به سوالات مطرح شده هنگام بیان مساله در فرآیند تصمیم‌گیری (مانند تدوین مقادیر رهنمودی مبتنی بر سلامت و اهداف حفاظتی) یاری رسانند.



شکل ۱-۲: تحلیل عدم قطعیت در مفاد بیان مساله

علاوه بر این، تحلیل عدم قطعیت می‌تواند برای ارزیابی ارزش افزوده سطوح مختلف تصحیح در ارزیابی، همچنین، هدایت و آگاهی در تصمیم‌گیری در مورد اینکه چه نوع تصحیحی ممکن است ارجحیت داشته باشد، به کار رود.

درحالی‌که حداقل یک بیان اولیه از مساله مدیریت خطر باید منطقاً به عنوان اولین گام در فرآیند ارزیابی خطر و مدیریت خطر یکپارچه^۱ در نظر گرفته شود، این فرآیند در بسیاری از موارد تکراری^۲ است. مقدار سرمایه‌گذاری برای جزئیات ارزیابی مواجهه و تحلیل گزینه‌های مدیریت خطر، تا حدی به ارزیابی‌های اولیه از میزان فعلی یا پیش‌بینی شده مواجهه و خطر بستگی دارد. مقدار سرمایه‌گذاری برای توصیف مخاطره تصحیح شده نیز تا حدودی با در نظر گرفتن اندازه

^۱ Integrated risk assessment and risk management

^۲ Iterative

سطوح مواجهه فعلی یا مورد انتظار و نحوه مقایسه آن‌ها با نتایج حاصل از توصیف مخاطره اولیه و همچنین چارچوب مدیریت خطر مورد استفاده، تعیین می‌گردد.

۲-۲. سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره در هماهنگی با سایر روش‌های ارزیابی خطر

فرآیند تحلیل عدم قطعیت براساس بیان مساله که در بخش قبلی مطرح شد، می‌تواند به افراد ارزیابی‌کننده خطر و مدیران خطر در تحلیل مجموعه داده‌های تجربی آگاهی رساند. همچنین، می‌تواند به بهبود کاربرد چارچوب تحلیل نحوه عملکرد WHO/IPCS برای برقراری رابطه با انسان (۱۴) و دیگر روش‌های تصحیح، مانند مدل‌سازی تاکسیکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (PBTK)^۱، عوامل تعدیل خاص ماده شیمیایی (CSAF)^۲ و تحلیل هماهنگی^۳ در ارزیابی خطر کمک کند (۱۴-۱۶).

بسته به نیازهای ارزیابی خطر، می‌توان از یک رویکرد طبقه‌بندی شده^۴ برای ارزیابی مخاطره و همچنین برای ارزیابی مواجهه استفاده کرد (به ترتیب سمت راست و سمت چپ شکل ۲-۲ را ملاحظه نمایید).

رویکرد طبقه‌بندی شده در زمینه توسعه چارچوب مواجهه‌های ترکیبی WHO/IPCS نیز توصیف شده است (۱۷)، که در آن طبقات پایین‌تر، مفروضات پیش فرض (محافظه‌کارانه) هم برای مواجهه و هم برای مخاطره دارند. چنین طبقه‌بندی برای ارزیابی خطر یک یا چند ماده شیمیایی به کار می‌رود.

همانطور که در سمت راست شکل ۲-۲ (تمرکز این راهنما) نشان داده شده است، تحلیل عدم قطعیت را می‌توان در هر طبقه از ارزیابی مخاطره به کار برد. عدم قطعیت بالاتر ممکن است برای تصمیمات و برنامه‌های کاربردی مرتبط با تعیین اولویت (طبقات پایین‌تر) در مقایسه با تعیین مقادیر رهنمودی مبتنی بر سلامت (طبقات بالاتر) مورد پذیرش قرار گیرد.

ارزیابی‌های انجام شده در طبقات پایین‌تر توصیف مخاطره را می‌توان با تلفیق داده‌های بیشتر و مدل‌های پیشرفته‌تر، از جمله مدل‌سازی PBTK و/یا CSAFها اصلاح کرد. طبقات

¹ Physiologically based toxicokinetic (PBTK)

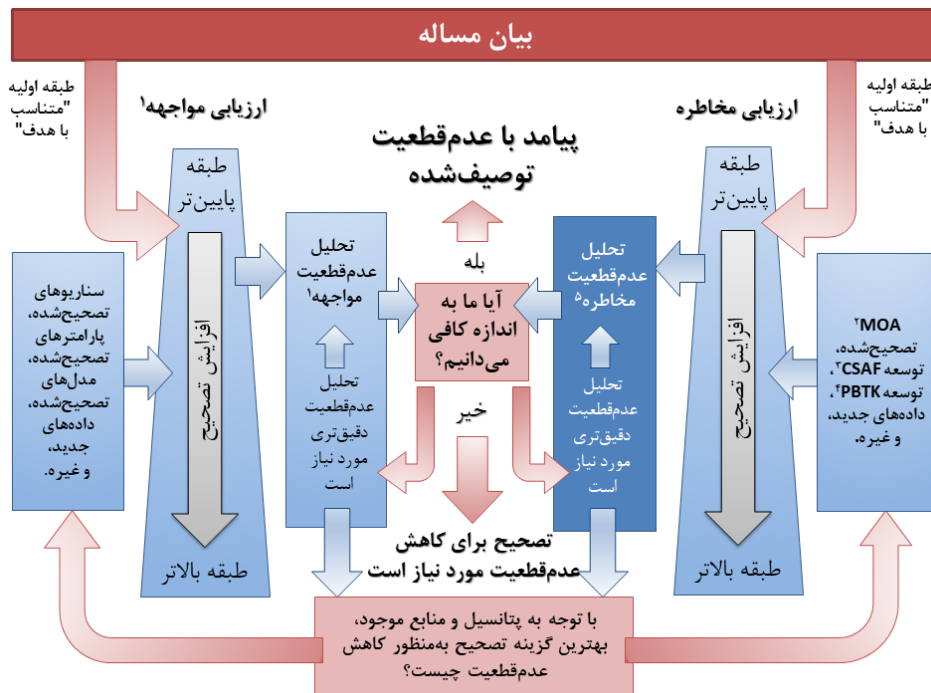
² Chemical specific adjustment factor (CSAF)

³ Concordance analysis

⁴ Tiered approach

بالاتر منجر به برآوردهای بهتر (دقیق‌تر) از مقادیر رهنمودی مبتنی بر سلامت یا خطرات سلامتی در سطح مواجهه معین می‌گردند.

ایده اساسی در رویکرد طبقه‌بندی شده این است که در پایان یک طبقه مشخص در ارزیابی، این سوال مطرح می‌گردد: "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟" (در زمینه بیان مساله). اگر پاسخ مثبت است، ارزیابی می‌تواند در آن طبقه متوقف شود (و می‌توان از منابع باقیمانده برای کار دیگری استفاده کرد) و اگر پاسخ منفی است، ارزیابی در طبقه بالاتر مورد نیاز خواهد بود.



شماره‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ به ترتیب به منابع (۱۸)، (۱۴)، (۱۵) و (۱۶) اشاره دارند. شماره ۵، تحلیل عدم قطعیت توصیف مخاطره، در راهنمای حاضر مطرح شده است.

CSAF: عامل تعدیل خاص ماده شیمیایی؛ MOA: نحوه عملکرد؛ PBTK: تاکسیکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی
 شکل ۲-۲: رویکرد طبقه‌بندی شده در ارزیابی خطر شامل تحلیل عدم قطعیت با ارجاع به

راهنمای مرتبط WHO/IPCS

بدیهی است، سوال "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟"، سوال درباره عدم قطعیت‌ها است. به طور خاص‌تر، سوال این است: "آیا عدم قطعیت‌ها قابل قبول هستند یا نیستند؟" پاسخ به این سوال به شرایط وابسته است و ممکن است مثلاً علاوه بر پی‌آمد توصیف مخاطره، به در نظر گرفتن مواجهه نیز نیازمند باشد. به عنوان مثال، ممکن است عدم قطعیت در پی‌آمد

توصیف مخاطره زیاد باشد، اما چنانچه حد اطمینان پایین (LCL)^۱ پی‌آمد بسیار بالاتر از برآورد مواجهه مربوطه باشد، آن‌گاه ممکن است عدم قطعیت زیاد بدون صرف‌کردن منابع بیشتر پذیرفته شود، زیرا شخص اطمینان دارد که مواجهه‌های فعلی خطر قابل ملاحظه‌ای به همراه ندارند. با این حال، اگر LCL پی‌آمد توصیف مخاطره کمتر از یا نزدیک به مواجهه انسان برآورد شده و عدم قطعیت قابل ملاحظه باشد، ممکن است دلیلی برای رفتن به یک طبقه بالاتر از توصیف مخاطره وجود داشته باشد تا ببینید که آیا یک تحلیل اصلاحی هنوز از نتیجه‌گیری خطر بالقوه پشتیبانی می‌کند یا خیر.

رویکرد طبقه‌بندی شده برای توصیف مخاطره می‌تواند منجر به استفاده موثرتری از منابع گردد. با این وجود، رویکرد طبقه‌بندی شده هنگامی موثرتر خواهد بود که به سوال اصلی ("آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟") پاسخ مناسبی داده شود. این امر، سنجش عدم قطعیت‌ها را به یک بخش حیاتی در توصیف مخاطره تبدیل می‌کند؛ بنابراین، اگر در صورت امکان عدم قطعیت‌ها کمی شوند، مفید است. در پایان یک توصیف مخاطره، دانش درباره عدم قطعیت‌ها در پی‌آمد نهایی می‌تواند تأثیر مستقیمی بر تصمیمی که در مدیریت خطر اتخاذ می‌گردد، داشته باشد (بخش ۶ را ملاحظه نمایید).

این راهنما قصد تجویز این مورد را ندارد که در یک زمینه مشخص آیا مناسب است به سمت تحلیل مواجهه تصحیح‌شده بیشتر، توصیف مخاطره تصحیح‌شده بیشتر یا هر دو بروید. با این حال، نشان می‌دهد که سنجش عدم قطعیت‌ها به صورت کمی می‌تواند در آن تصمیم آگاهی بخش باشد.

۲-۳. مرور کلی بر اصول و چارچوب سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره

در فرآیند توسعه یک رویکرد شفاف برای سنجش کمی عدم قطعیت‌ها در توصیف مخاطره، تعدادی از مفاهیم اساسی بوجود می‌آیند که به بحث بیشتری نیاز دارند. بیشترین مفاهیم پیش از این استفاده شده‌اند، اما به تعریف صریح‌تری در قالب یک چارچوب نیازمندند. به طور مشخص، اجرای یک تحلیل عدم قطعیت کمی، ما را مجبور می‌کند تا مجدداً به تفکر و تعریف اصول اساسی رویکرد توصیف مخاطره بپردازیم. چهار اصل

¹ Lower Confidence Limit (LCL)

اساسی موجود در چارچوب سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره در اینجا خلاصه می‌شوند و سپس در بخش ۳ بیشتر به آن‌ها پرداخته و توضیح داده می‌شوند.

۲-۳-۱. اصل ۱: اثرات در سطح فردی (اندازه)^۱ و اثرات در سطح جامعه (بروز)^۲ از نظر مفهوم متمایز هستند

یک وجه تمایز مفهومی میان روابط دوز-پاسخ فردی و روابط دوز-پاسخ در جامعه وجود دارد. در روابط دوز-پاسخ فردی، اندازه اثر M (که اغلب به شدت مربوط می‌شود) با دوز تغییر می‌کند و در روابط دوز-پاسخ در جامعه، بروز در جامعه I از اندازه مشخصی از اثر M ، با دوز تغییر می‌کند. بنابراین، توصیف مخاطره بر روی دوز انسانی هدف، یا دوز انسانی (HD)^۳ متمرکز است که با اندازه مشخصی از اثر M در بروز جامعه I در ارتباط است، و به صورت زیر مشخص می‌گردد:

$\triangleleft HD_M^I$: دوز انسانی که در آن دوز کسر I از جامعه، اثری به اندازه (یا شدت) M یا بیشتر را (برای اثر بحرانی مدنظر) نشان می‌دهد.

۲-۳-۲. اصل ۲: برای همه انواع پی‌آمدها، می‌توان اندازه اثر M را به صورت تغییر تدریجی در نظر گرفت

اندازه اثر M در سطح فردی تعریف می‌شود. همانطور که در بخش ۳ با جزئیات بیشتر پرداخته خواهد شد، تمام پی‌آمدها را می‌توان به شکلی که در آن M به تدریج با دوز تغییر کند، نشان داد.

داده‌های دوز-پاسخ پیوسته صراحتاً با تغییر تدریجی (در هر فرد) اندازه‌گیری می‌شوند. به عنوان مثال، اندازه‌گیری درصد تغییر در تعداد گلبول‌های قرمز خون، یک مقدار پیوسته از اندازه در مثال زیر از یک HD_M^I برای یک پی‌آمد پیوسته است:

$\triangleleft HD_{05}^{01}$ (اثر بحرانی = تعداد گلبول قرمز خون): دوز انسانی که در آن دوز ۱٪ از جامعه کاهش به میزان ۵٪ یا بیشتر را در تعداد گلبول‌های قرمز خون نشان می‌دهند.

^۱ Magnitude (M)

^۲ Incidence (I)

^۳ Human Dose (HD)

همچنین، داده‌های چندایی^۱، که در آن مشاهده می‌گردد هر فرد به یک اثر مشخص پاسخ می‌دهد یا خیر، می‌توانند به صورت زیر به عنوان نتیجه یک پی‌آمد پیوسته که در هر فرد به تدریج با دوز تغییر می‌کند، تصور شوند:

▪ در یک حالت، ممکن است تصور گردد که داده‌های چندایی منتج از فرآیندی است که در آن یک پی‌آمد پیوسته دارای نقطه برش در چگونگی سنجش یا گزارش آن‌ها هستند (مانند آسیب کبدی که می‌تواند از لحاظ وسعت و سایر ویژگی‌ها محدوده‌ای داشته باشد و ممکن است به طور معمول به این صورت گزارش شود که آیا شدت ضایعه کبدی "خفیف"^۲ بوده یا بیشتر). با افزایش دوز، هر فرد اثرات بزرگ‌تری را در مقیاس پیوسته تجربه می‌کند، اما در جامعه مشاهده می‌گردد که افراد بیشتری حداقل اثرات از یک اندازه مشخص را دارند. بنابراین، یک مثال برای یک پی‌آمد چندایی قطعی^۳ به این صورت خواهد بود که "اندازه" اثر در HD_M^1 "خفیف" است:

◁ $HD_{mild}^{0.5}$ (اثر بحرانی = ضایعات کبدی): دوز انسانی که در آن دوز ۰.۵٪ از افراد جامعه ضایعات کبدی با شدت خفیف یا بیشتر را نشان می‌دهند.

▪ در حالت دیگر، ممکن است تصور گردد که داده‌های چندایی منتج از یک فرآیند تصادفی است که در آن هر فرد احتمال یک تأثیر چندایی، مانند ایجاد تومور، را دارد. مقدار احتمال اثر چندایی را نمی‌توان مستقیماً در یک فرد مشاهده کرد؛ با این حال، با افزایش دوز، هر فرد احتمال افزایشی پیوسته تجربه اثر چندایی را دارد، با این ملاحظه که افراد بیشتری در جامعه دارای اثر مشاهده می‌شوند. بنابراین، در مثال زیر که به نحوه تفسیر HD_M^1 برای یک پی‌آمد چندایی تصادفی می‌پردازد، "اندازه" اثر معادل ۰.۵٪ خطر اضافی برای ایجاد تومورهای ریه خواهد بود:

◁ $HD_{01}^{0.5}$ (اثر بحرانی = خطر اضافی تومورهای ریه): دوز انسانی که در آن دوز ۰.۱٪ از جامعه، خطر اضافی فردی ۰.۵٪ یا بیشتر ایجاد تومورهای ریه را نشان می‌دهند.

¹ Quantal data

² Mild

³ Deterministic

۲-۳-۳. اصل ۳: مفهوم "متریک اثر"^۱ برای M، اساس "هم‌اثری" و اختلافات در "حساسیت" را شکل می‌دهد

اندازه اثر M که استنباط‌ها برای آن صورت می‌گیرد براساس "متریک اثر" انتخاب شده‌ای است که "هم‌ارزی سم‌شناسی" یا "هم‌اثری" را تعریف می‌کند. این متریک اثر می‌بایست اندازه اثر را به‌گونه‌ای اندازه‌گیری کند که در بین گونه‌ها (جوامع) و همچنین در افراد درون یک گونه (جامعه) بکار رود. در این متریک اینگونه در نظر گرفته می‌شود که تغییرات هم اندازه منعکس‌کننده تغییرات سم‌شناسی برابر هستند (توجه داشته باشید که تغییرات هم اندازه لزوماً به معنای سطح مساوی اثرات نامطلوب در گونه‌های مختلف یا افراد نیست؛ بخش ۳ را ملاحظه نمایید). بنابراین، دوزهای هم‌اثر به صورت دوزهایی تعریف می‌شوند که همان اندازه از M متریک اثر را استخراج می‌کنند. افراد با دوزهای هم‌اثر یکسان (در تمام اندازه‌های اثر) به صورت افراد با حساسیت برابر به ماده شیمیایی برای پی‌آمد تعریف می‌گردند. موضوع کلیدی در تعریف متریک‌های اثر، که در بخش ۳ به آن پرداخته می‌شود، نحوه‌ی تصحیح برای تفاوت‌های موجود در مقدار زمینه‌ای یک پارامتر خاص می‌باشد.

۲-۳-۴. اصل ۴: استنباط‌ها از یک نقطه عزیمت، شامل انجام تعدیل‌ها و محاسبه برای تغییرپذیری و عدم قطعیت می‌باشند

توصیف مخاطره شامل انجام استنباط‌هایی در خصوص جامعه انسانی مدنظر برای ارزیابی خطر ("جامعه هدف") براساس اطلاعات به دست آمده از یک مطالعه علمی ("جامعه مورد مطالعه") است. در یک رویکرد قطعی معمول، این استنباط‌ها با استفاده از عوامل ارزیابی برای رفع اختلافات (بالقوه) ناشی از گونه‌های متفاوت، تنوع انسانی، شرایط نابهینه مطالعه و غیره انجام می‌شود. باین حال، این عوامل اغلب ترکیبی از عناصر گوناگونی هستند که لازم است هنگام سنجش کمی عدم قطعیت‌ها به وضوح مشخص شوند. به طور خاص، انجام استنباط‌ها میان جوامع "مطالعه" و "هدف" شامل موارد زیر است:

- انجام تعدیل‌های ناشی از ویژگی‌های جامعه مورد مطالعه یا طراحی مطالعه که با جامعه هدف یا شرایط هدف متفاوت است.
- محاسبه تغییرپذیری ناشی از ناهمگنی در جامعه انسانی؛ و

¹ Metric effect

▪ محاسبه عدم قطعیت مربوط به دو مورد قبلی ناشی از دانش یا داده‌های ناکامل. به عنوان نمونه، تا حدودی عدم قطعیت در مورد اینکه دقیقاً از چه عاملی برای تعدیل تفاوت‌های اندازه بدن در بین گونه‌ها استفاده شود، وجود دارد. اگرچه شواهد قابل ملاحظه‌ای برای پشتیبانی کلی از مقیاس‌بندی سمیت خوراکی در بین گونه‌ها توسط توان رشدسنجی^۱ از وزن بدن وجود دارد، اما در مورد مقدار دقیق توان رشدسنجی مقداری عدم قطعیت وجود دارد. به طور مشابه، لازم است تغییرپذیری در جامعه انسانی در توصیف مخاطره در نظر گرفته شود و معمولاً دامنه پاسخ‌های انسانی با برآورد تغییرپذیری انسانی درون‌گونه‌ای منعکس می‌شود. این برآورد از تغییرپذیری انسانی نیز مجدداً در معرض عدم قطعیت قرار دارد.

در برخی موارد، ممکن است اطلاعات خاص ماده شیمیایی در دسترس باشند که امکان برآوردهای بیشتر تصحیح‌شده عامل ارزیابی مورد استفاده برای یک ماده شیمیایی یا طبقه‌ای از مواد شیمیایی را فراهم می‌آورد. با این حال، نکته مهم در این مورد این است که نباید چنین اطلاعات خاص ماده شیمیایی (یا اطلاعات مربوط به طبقه‌ای از مواد شیمیایی) بدون در نظر گرفتن کلیه ملاحظات در خصوص عدم قطعیت‌ها در اطلاعات و کاربردهای آن‌ها برای تصحیح یک عامل ارزیابی "کلی" تر مورد استفاده قرار گیرد.

۲-۳-۵. استفاده از چارچوب

چارچوب مطرح‌شده توسط اصول فوق منجر به رویکرد اساسی زیر در سنجش عدم قطعیت‌ها می‌شود:

- ۱- عدم قطعیت‌های انفرادی در هر "جنبه" از توصیف مخاطره (مانند عدم قطعیت در PoD) و در هر مولفه از تعدیل یا تغییرپذیری که لازم است به آن توجه شود را کمی‌سازی کنید (در بخش ۳-۱ به آن پرداخته می‌شود).
- ۲- عدم قطعیت‌ها را در عدم قطعیت "کلی" دوز انسانی هدف نهایی، HD_M^I ترکیب کنید. در این راهنما سه رویکرد برای ترکیب عدم قطعیت‌ها ارائه می‌گردد که به ترتیب صعودی دقت در برآوردهای عدم قطعیت کلی عبارتند از:
 - الف. رویکرد غیراحتمالاتی، که در آن کران‌های پایین و بالا برای هر جنبه از توصیف مخاطره با ضرب کردن ترکیب می‌شوند.

¹ Allometric power

ب. تحلیل احتمالاتی تقریبی، که در آن توزیع‌های عدم قطعیت به صورت احتمالاتی با این فرض که تمام عدم قطعیت‌ها را می‌توان به‌عنوان توزیع‌های احتمال لگ‌نرمال مستقل توصیف کرد، با هم ترکیب می‌شوند. ممکن است محاسبات بدون اجرای شبیه‌سازی‌های مونت کارلو انجام شوند و در یک ابزار صفحه گسترده، "APROBA"، که در این راهنما توسعه داده شده است، پیاده‌سازی می‌شوند.

پ. تحلیل کامل احتمالاتی، که در آن توزیع‌های عدم قطعیت به‌طور احتمالاتی با هم ترکیب می‌شوند و به توزیع‌های احتمال لگ‌نرمال مستقل محدود نمی‌شوند. به‌طور کلی، محاسبات با استفاده از شبیه‌سازی‌های مونت کارلو انجام می‌شود.

۳- به جای مقادیر تکی، پی‌آمد را برحسب دامنه‌ها و یا توزیع‌های احتمال بیان کنید.

۴- چنانچه مشخص شود که برای کاهش عدم قطعیت‌ها ممکن است به تحلیل یا داده‌های اضافی نیاز باشد، از نتایج تحلیل احتمالاتی برای برآورد سهم نسبی جنبه‌های مختلف در عدم قطعیت کلی استفاده کنید و در نتیجه بزرگ‌ترین منابع عدم قطعیت را شناسایی کنید.

۵- عدم قطعیت‌های باقیمانده را که کمی‌سازی آن‌ها دشوار است، ترجیحاً با استفاده از تحلیل حساسیت، ارزیابی کنید.

شرح مفصلی از این چارچوب در متون تخصصی کارشناسی شده نیز ارائه گردیده است (۱۹). در بخش ۳ به جزئیات بیشتر در مورد کاربرد این چارچوب پرداخته می‌شود.

۴-۲. مفاهیم مربوط به بیان مساله و تعامل با مدیریت خطر

همانطور که در بالا بحث شد، اصول اساسی در چارچوب سنجش عدم قطعیت‌ها برای توصیف مخاطره، ضرورت معرفی دوز انسانی هدف، HD_M^I ، را به‌عنوان کانون تحلیل ایجاب می‌کنند. مفهوم کلیدی این چارچوب در رابطه با بیان مساله و تعاملات با مدیریت خطر این است که شفافیتی برای هر دوز برآورد شده برای توصیف مخاطره که منعکس‌کننده‌ی گزینه‌های مربوط به اندازه اثر M و بروز جامعه I اثرات به همان اندازه یا بیشتر است، ایجاد می‌کند. این امر همراه با عدم قطعیت کمی شده در برآورد دوز انسانی هدف، با ارائه درک بهتری از پی‌آمد حاصل از توصیف مخاطره، شفافیت موضوع را افزایش می‌دهد (بخش ۲-۴-۲ را ملاحظه نمایید). همچنین، این امکان را فراهم می‌آورد تا ارزیابان خطر با

مدیران خطر در مفاهیم ارزش قضاوت‌ها در توصیف مخاطره و مفاهیم خطر حاصل از گزینه‌های مختلف مدیریتی، بهتر ارتباط برقرار کنند. متقابلاً، در بیان مساله و نیازهای مدیر خطر ارتباط بهتری با ارزیاب خطر برقرار می‌گردد. در ادامه، برخی از این مفاهیم با جزئیات بیشتری شرح داده می‌شوند.

۲-۴-۱. دوز انسانی هدف HD_M^1 به عنوان کانون توصیف مخاطره هنگام سنجش عدم قطعیت‌ها

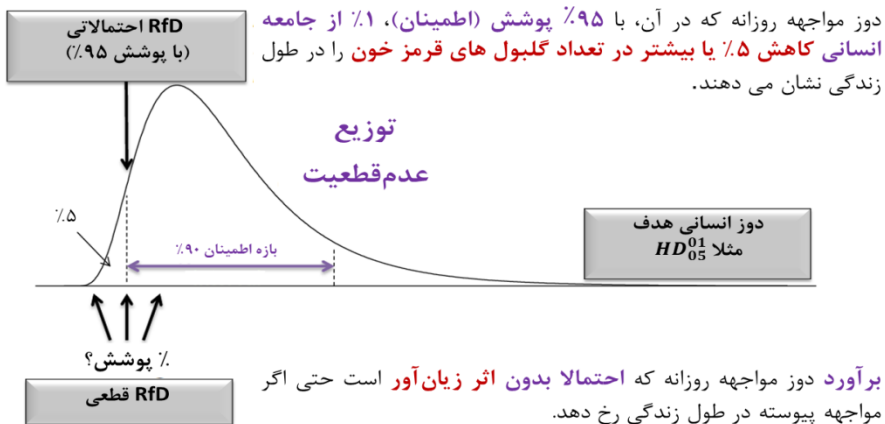
۲-۴-۱-۱. انتقال ادراکی به HD_M^1

اصول اساسی که در بالا برای سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره توضیح داده شد، بیانگر یک تغییر از توسعه مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت، مانند یک RfD قطعی، به برآورد دوز انسانی هدف، HD_M^1 ، است. RfD قطعی بر طبق فرآیندی مشخص که محافظه‌کارانه فرض می‌گردد، اما میزان محافظه‌کاری را در هر مورد فردی بیان نمی‌کند، محاسبه می‌شود. HD_M^1 به عنوان یک پارامتر ناشناخته تعریف می‌شود که از اطلاعات موجود در حالت فردی برآورد می‌گردد. دقت HD_M^1 برآورد شده می‌تواند به صورت یک توزیع عدم قطعیت کمی سازی شود. مقایسه تعاریف RfD قطعی با RfDهای احتمالاتی حاصل از توزیع عدم قطعیت HD_M^1 ، در شکل ۲-۳ نشان داده شده است.

در تدوین یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت، مثلاً یک RfD، توزیع HD_M^1 می‌تواند به دوروش مورد استفاده قرار گیرد که این نیز در شکل ۲-۳ نشان داده شده است:

۱- از توزیع عدم قطعیت HD_M^1 می‌توان برای برآورد "پوشش" یک RfD قطعی استفاده کرد-که عبارتست از درصد اطمینانی که این RfD از جامعه در برابر یک اندازه و بروز اثر مشخص محافظت می‌کند.

۲- بعلاوه، LCL برای HD_M^1 را می‌توان به عنوان RfD احتمالاتی جهت جایگزینی RfD قطعی استفاده کرد. در این حالت، RfD احتمالاتی دوزی است که از جامعه در برابر یک اندازه و بروز اثر مشخص با درصد پوشش (اطمینان) از پیش تعیین شده، محافظت می‌کند.



دوز انسانی هدف	RfD احتمالاتی	RfD قطعی
HD	"دوز مواجهه روزانه"	"دوز مواجهه روزانه"
M (اندازه) = ۰.۵٪	"کاهش ۵٪ یا بیشتر در تعداد گلبول های قرمز خون"	"اثر زیان آور"
I (بروز) = ۱٪	"۱٪ از جامعه انسانی"	"احتمالاً ... بدون" (در مفهوم تغییرپذیری)
عدم قطعیت	"۹۵٪ پوشش (اطمینان)"	"برآورد ... احتمالاً" (در مفهوم عدم قطعیت)

شکل ۲-۳: تصویر تقابل میان تعاریف مربوط به RfD قطعی و RfD احتمالاتی حاصل از توزیع عدم قطعیت HD_M^I . توجه داشته باشید که در RfD قطعی، عبارت "احتمالاً" را می توان در رابطه با هر دو مورد تغییرپذیری (یعنی "اکثر مردم" بدون "اثر زیان آور" هستند) و عدم قطعیت (یعنی آیا این بیانیه واقعا درست است؟) تفسیر کرد.

۴-۱-۲. انتقال از RfD قطعی به HD_M^I به عنوان یک توسعه ذاتی انتقال از NOAEL به BMD

در درک چگونگی ارتباط RfD و HD_M^I با یکدیگر، ممکن است مرور رابطه بین سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب (NOAEL)^۱ و دوز محک (BMD)^۲، همانطور که در قسمت الف شکل ۲-۴ نشان داده شده است، مفید باشد. به ویژه، توصیف NOAEL سطح پاسخ را به طور دقیق مشخص نمی کند، به جز آنکه در پایین سطح پاسخی است که در مطالعه مورد استفاده می تواند مشاهده گردد.

^۱ No-observed-adverse-effect-level (NOAEL)

^۲ Benchmark dose (BMD)

گاهی اوقات فرض می‌شود که آن سطح مرتبط با "بدون اثر نامطلوب" است. درحقیقت، اغلب NOAEL براساس عدم معنی‌داری آماری تعیین می‌گردد که به شدت به طراحی مطالعه (تعداد و فاصله بین سطوح دوز و تعداد حیوانات در هر دوز) وابسته است. علاوه بر این، از آنجا که باید یکی از سطوح دوز گزارش شده باشد، عدم قطعیت در NOAEL قابل ملاحظه است، اما با این رویکرد نمی‌تواند کمی‌سازی شود. درمقابل، BMD به مشخصات دقیق سطح پاسخ-پاسخ محک (BMR)^۱ - نیاز دارد. BMD توسط درون‌یابی از رابطه دوز-پاسخ تعیین می‌گردد و جنبه‌های طراحی مطالعه، مانند دوزهای به کار رفته و تعداد حیوانات در هر گروه دوز، برای کمی‌سازی عدم قطعیت در BMD مورد استفاده قرار می‌گیرند.

به طور مشابه، همانطور که در قسمت ب شکل ۲-۴ نشان داده شده است، RfD قطعی به طور دقیق موارد زیر را مشخص نمی‌کند:

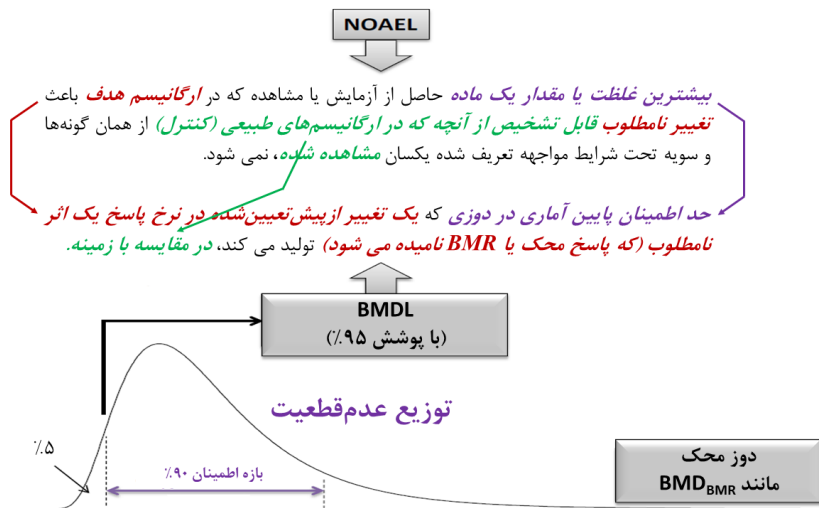
- سطح فردی پاسخ، به جز اینکه گاهی اوقات "بدون اثر زیان‌آور" فرض می‌شود؛
- بروز پاسخ در سطح جامعه، به جز اینکه در زمینه تغییرپذیری "محتمل" باشد (یعنی، "اکثر مردم"، "بدون اثر زیان‌آور" هستند)؛ یا
- عدم قطعیت، به جز اینکه "برآوردی" باشد که "احتمالاً" در زمینه عدم قطعیت درست باشد (یعنی، عدم قطعیت‌ها در ارزیابی به اندازه کافی پوشش داده شده‌اند).

درمقابل، HD_M^1 به مشخصات کمی یا برآورد هر سه مورد زیر نیاز دارد:

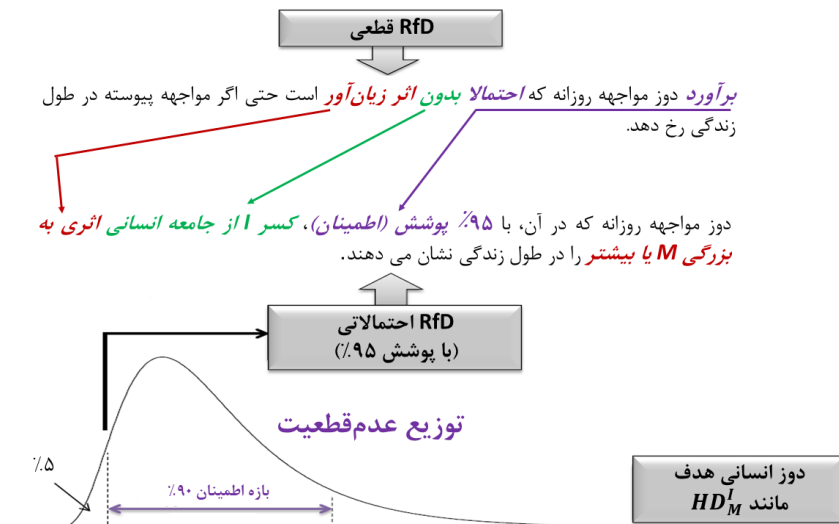
- ۱- اندازه اثر M در سطح فردی؛
- ۲- بروز در جامعه I؛ و
- ۳- عدم قطعیت به شکل یک توزیع احتمال.

¹ Benchmark response (BMR)

(الف)



(ب)



BMD: دوز محک؛ BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMR: پاسخ محک؛ HD_M^I : دوز انسانی مرتبط با اندازه مشخصی از اثر M در بروز جامعه مشخص؛ I: NOEL؛ سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ RfD: دوز مرجع

شکل ۲-۴: الف) مقایسه NOEL با BMDL؛ ب) مقایسه RfD قطعی با RfDI احتمالاتی مبتنی بر

 HD_M^I

همانطور که BMDL-که عبارتست از LCL برای BMD-به‌عنوان جایگزینی برای

NOEL به کار می‌رود، LCL برای HD_M^I (RfDI احتمالاتی) نیز به‌عنوان جایگزینی برای RfD

قطعی به کار برده خواهد شد.

به طور خلاصه، همانطور که BMDL نشان دهنده یک PoD است که از لحاظ کمی دقیق تر از NOAEL تعریف می شود، RfD احتمالاتی حاصل از HD_M^I ، نشان دهنده یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت است که از لحاظ کمی دقیق تر از RfD قطعی تعریف می گردد.

۲-۴-۲. "محافظه کارانه" بودن و ارتباط آن با سنجش عدم قطعیت

به طور کلی، از اصطلاح "محافظه کارانه" به معنای "در سمت امن" بودن استفاده می گردد. این اصطلاح نقش مرکزی در مدیریت خطر و توصیف مخاطره دارد، اما نگاهی دقیق تر معلوم می کند که این عبارت در زمینه های مختلف با معانی گوناگونی به کار می رود. چارچوب توصیف شده در این راهنما، و به ویژه معرفی دوز انسانی هدف، HD_M^I ، اجازه می دهد تا دقت بیشتری در این تعریف به کار گرفته شود.

۱-۲-۴-۲. "محافظه کارانه" در ارتباط با اهداف حفاظتی

یک استفاده از اصطلاح محافظه کارانه می تواند مربوط به داشتن اهداف حفاظتی سخت گیرانه، مانند مقدار کم برای اندازه قابل قبول اثر M یا مقدار کم برای بروز قابل قبول I به شرط جدی بودن اثر باشد. به همین ترتیب، در ارزیابی مواجهه، ممکن است بر روی یک فرد با مواجهه بالا در جامعه تمرکز شود و بنابراین از لحاظ توصیف مواجهه یک فرد معمولی با ماده شیمیایی، محافظه کار بود. همچنین، اصطلاح محافظه کارانه ممکن است از نظر تشخیص "جامعه هدف" حساس، مانند افرادی که به دلیل وضعیت سلامتی ضعیف آسیب پذیر هستند، استفاده شود (به عنوان مثال، بیماران مبتلا به آسم در زمینه مواجهه استنشاقی؛ به مفهوم "آسیب پذیری" که در بخش ۳-۲-۳ بیشتر به آن پرداخته می شود).

۲-۲-۴-۲. "محافظه کارانه" در ارتباط با عدم قطعیت: "پوشش" و "درجه عدم قطعیت"

محافظه کارانه بودن می تواند در زمینه عدم قطعیت نیز رخ دهد. برای این حالت، دو تفسیر وجود دارد که ممکن است با عبارات "پوشش" و "درجه عدم قطعیت" مشخص شوند و با استفاده از مثال ها به بهترین شکل توضیح داده می شوند.

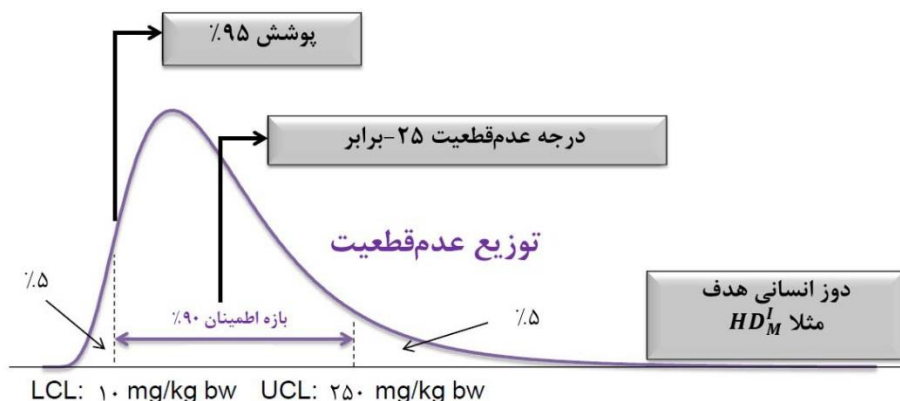
به عنوان مثال، بر اساس داده های تاریخی، برای تعداد زیادی از مواد شیمیایی، توزیعی برای نسبت PoD تحت مزمن (یعنی نقطه شروع برای توصیف مخاطره، مانند NOAEL یا BMDL) به PoD مزمن وجود دارد. در حالیکه این توزیع، تغییر پذیری در بین مواد شیمیایی را

منعکس می‌سازد، می‌توان آن را به عنوان یک توزیع عدم قطعیت برای یک ماده شیمیایی منفرد موجود که برای آن هیچ مطالعه مزمنی در دسترس نیست، تفسیر کرد. در آن صورت، با انتخاب صدک بالای توزیع این نسبت‌های PoD تحت مزمن به مزمن، یک مقدار محافظه‌کارانه برای عامل ارزیابی تحت مزمن ممکن است بدست آید. فرض کنید که یک عامل ۱۰ انتخاب می‌گردد و ۹۹٪ از مواد شیمیایی نسبتی کمتر از آن دارند. آن‌گاه، می‌توان بیان کرد که عامل ۱۰، ۹۹٪ از مواد شیمیایی را "پوشش" می‌دهد (یعنی پوشش آن ۹۹٪ است).

برای توزیع یکسان نسبت‌های PoD تحت مزمن به مزمن، ممکن است فاصله (نسبت) بین صدک بالاتر و پایین‌تر (مانند صدک ۹۵ ام [P95] به صدک ۵ ام [P05]) را در نظر بگیریم. هنگامی که این فاصله زیاد است، عدم قطعیت بیشتری در برون‌یابی یک PoD تحت مزمن به یک PoD مزمن نسبت به زمانی که این فاصله کوچک است، وجود دارد. بنابراین، این فاصله درجه عدم قطعیت در برون‌یابی یک PoD تحت مزمن به مزمن را اندازه‌گیری می‌کند.

به طور مشابه، همانطور که در شکل ۲-۵ نشان داده شده است، می‌توان "پوشش" و "درجه عدم قطعیت" را با داشتن توصیف مخاطره احتمالاتی که منجر به برآورد دوز انسانی هدف برحسب بازه اطمینان ۹۰٪ (دو طرفه) می‌شود- (۲۵۰، ۱۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (mg/kg bw) - به شرح زیر نشان داد:

- هنگامی که LCL برابر با ۱۰ mg/kg bw به عنوان مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت بالقوه انتخاب شود، آن‌گاه پوشش آن ۹۵٪ است، که ممکن است اینگونه تفسیر گردد: احتمال اینکه دوز انسانی هدف (واقعی) بالاتر از ۱۰ mg/kg bw باشد، ۹۵٪ است.
- درجه عدم قطعیت در این مثال عامل ۲۵- برابر است، به این معنی که دوز انسانی هدف ممکن است تا ۲۵- برابر بالاتر از انتهای پایینی بازه اطمینان باشد (۵٪ احتمال دارد که از عامل ۲۵- برابر نیز بیشتر باشد). اندازه این نسبت از انتهای بالایی به پایینی بازه اطمینان برای سطح معینی از "محافظه کاری"، اندازه‌ای از مقدار عدم قطعیت موجود در برآورد است.



bw: وزن بدن؛ HD_M^I : دوز انسانی مرتبط با اندازه خاص از اثر M در بروز جامعه مشخص؛ I: LCL: حد اطمینان پایین؛ UCL: حد اطمینان بالا

شکل ۲-۵: تصویر مفاهیم "پوشش" و "درجه عدم قطعیت" با داشتن توزیع عدم قطعیت برای HD_M^I

در زمینه مدیریت خطر، هر دو اندازه محافظه‌کاری موضوعیت دارند. هنگامی که LCL توزیع دوز انسانی هدف به عنوان RfD استفاده می‌شود، آن گاه درجه محافظه‌کاری مرتبط با آن را می‌توان به صورت هر یک از عبارات پوشش یا درجه عدم قطعیت مربوطه بیان کرد-به عبارتی، اصطلاح "محافظه‌کارانه‌تر" می‌تواند به معنی پوشش بیشتری یا درجه عدم قطعیت بیشتر (یا بالعکس) باشد. البته توجه داشته باشید که پوشش می‌تواند به دلخواه انتخاب شود، درحالی‌که درجه عدم قطعیت، پی‌آمد ارزیابی مربوط به اطلاعات موجود در آن مورد خاص است.

یکی از پیام‌های اصلی این راهنما این است که ارزیابان خطر نه تنها باید با ارائه برآورد خطر محافظه‌کارانه (کران بالا برای خطریا کران پایین برای دوز انسانی هدف) به مدیران خطر آگاهی رسانند، بلکه می‌بایست ترجیحاً برآورد غیرمحافظه‌کارانه (کران پایین برای خطریا کران بالا برای دوز انسانی هدف) را نیز ارائه دهند. حتی در شرایطی که مقدار غیرمحافظه‌کارانه‌ای به خودی خود برای تعیین یک هدف نظارتی مورد استفاده قرار نگیرد، این امر به برقراری ارتباط در دامنه وسیعی از دوزهای برآورده شده کمک می‌کند که منجر به بروز و اندازه اثر هدف و درجه عدم قطعیت مرتبط با مقدار محافظه‌کاری می‌گردد. به عنوان مثال، دو ارزیابی خطر (برای دو ماده شیمیایی) را در نظر بگیرید که کران بالای یکسانی برای پیشگویی خطر ارائه می‌دهند. چنانچه مواجهه‌های انسانی با این مواد شیمیایی مشابه و بالاتر از آن مقدار باشد، این امر می‌تواند برای یک مدیر خطر بیانگر این مطلب باشد که هر دو ماده شیمیایی نیاز به توجه یکسانی دارند. با این حال، اگر کران پایین برآورد خطر برای ماده شیمیایی اول بسیار بیشتر از ماده

شیمیایی دوم باشد، آن‌گاه، این اطلاعات اضافی ممکن است دلیلی باشد تا مدیر خطر براساس اطلاعات موجود، ماده شیمیایی اول را نسبت به ماده دوم در اولویت قرار دهد، یا ماده دوم را در اولویت جهت جستجو و اخذ داده‌های اضافی قرار دهد. به رابطه میان هر دو جنبه عدم قطعیت (محافظه‌کاری) و موضوعات مختلف مدیریت خطر در بخش ۶ بیشتر پرداخته خواهد شد.

۳-۴-۲. استفاده از نتیجه‌گیری‌های حاصل از تحلیل عدم قطعیت‌ها به منظور آگاهی بخشی به سوال "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟"

همانطور که در بخش ۲-۲ و در شکل ۲-۲ بحث شد، تحلیل عدم قطعیت، خوراک مستقیم سوال کلیدی "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟" است که این نقطه تصمیم‌گیری مرکزی در رویکرد طبقه‌بندی شده در ارزیابی خطر است. به طور مشخص، این سوال با قضاوت در این مورد پاسخ داده می‌شود که آیا عدم قطعیت، به لحاظ هر دو مورد "پوشش" و "درجه عدم قطعیت" قابل قبول است یا خیر-قضاوتی که به مورد خاص، شامل نوع اثر، بیان مساله مشخص و عواقب تصمیمات یا اقدامات بالقوه مدیریت خطر بستگی خواهد داشت. به عنوان مثال، یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت (مانند RfD) بدست آمده به روش سنتی را در نظر بگیرید. از منظر سلامت انسان، درصد پوشش بالا مطلوب است. با این حال، در صورتی که مواجهه انسانی مورد انتظار یا برآورد شده اساساً از این RfD کمتر باشد، پوشش بالا ممکن است کمتر ضرورت داشته باشد. به عنوان مثالی دیگر، اگر پوشش کافی اما درجه عدم قطعیت بسیار زیاد باشد، ممکن است RfD بسیار کمتر از آن مقداری باشد که در صورت کاهش عدم قطعیت، مورد نیاز خواهد شد. ممکن است در شرایطی که پذیرش این RfD عواقب اجتماعی-اقتصادی قابل توجهی داشته باشد، پذیرش چنین عدم قطعیت زیادی مطلوب نباشد و بنابراین صرف منابع بیشتر برای کاهش آن ارزشمند است.

یافته‌های یک توصیف عدم قطعیت (در هر طبقه از توصیف مخاطره) ممکن است به یکی از نتیجه‌گیری‌های زیر منجر شوند:

- ۱- عدم قطعیت به لحاظ هر دو مورد پوشش و درجه عدم قطعیت در زمینه مورد استفاده برای توصیف مخاطره قابل قبول در نظر گرفته می‌شود. بنابراین، ممکن است ارزیابی در اینجا متوقف گردد.

۲- عدم قطعیت به لحاظ پوشش یا درجه عدم قطعیت در زمینه مورد استفاده برای توصیف مخاطره قابل قبول در نظر گرفته نمی شود.

الف) اگر پوشش قابل قبول نباشد، می توان از یک مقدار جایگزین که پوشش مطلوب را داشته باشد، استفاده کرد؛ این کار به آسانی با استفاده از ابزار APROBA محاسبه می گردد.

ب) اگر درجه عدم قطعیت به طور غیر قابل قبولی زیاد باشد، آن گاه ممکن است بتوان با یک توصیف مخاطره از طبقه بالاتر درجه عدم قطعیت را کاهش داد - به عنوان مثال، با تولید داده های جدید.

پ) ممکن است قبل از تصمیم گیری در مورد چگونگی صرف منابع برای اطلاعات اضافی، انجام تحلیل حساسیت مفید باشد. به ویژه، یک تحلیل احتمالاتی (چنانچه قبلاً انجام نشده باشد) می تواند سهم نسبی جنبه های مختلف عدم قطعیت کلی را برآورد نماید. اطلاعات حاصل از این نوع تحلیل حساسیت ممکن است در هدف قراردادن تحلیل بعدی یا تولید داده ها در راستای بزرگ ترین منابع عدم قطعیت یاری رسانند.

۳- احساس می گردد که عدم قطعیت در زمینه مورد استفاده برای توصیف مخاطره به طور کافی توصیف نشده است. در آن حالت، یک تحلیل احتمالاتی پیشرفته تر (مانند تحلیل احتمالاتی تقریبی جهت جایگزینی تحلیل غیر احتمالاتی، یا تحلیل احتمالاتی کامل جهت جایگزینی تحلیل احتمالاتی تقریبی) فراخوانده می شود.

۴- عدم قطعیت غیر قابل قبول است یا به طور کافی توصیف نشده است، اما منابع یا زمان کافی برای انجام ارزیابی بیشتر تصحیح شده وجود ندارد. در آن موارد، لازم است که تصمیم گیری مدیریت خطر در روبه رویی با عدم قطعیت اتخاذ گردد. با این وجود، این عدم قطعیت اکنون به روشی کمی قابل مشاهده گردیده که باعث می شود تصمیم گیری مدیریت خطر به ترو شفاف تر از تصمیم گیری مبتنی بر نتایجی که عدم قطعیت در آن ها ناشناخته است، پایه گذاری گردد. هم زمان، تحلیل عدم قطعیت می تواند آگاهی بخش برنامه ها برای دستیابی به داده های بیشتر یا انجام تحلیل اضافی به منظور بازبینی بعدی تصمیمی که می بایست بر اساس داده ها و تحلیل موجود فعلی گرفته شود، باشد.

در مواردی که توصیف مخاطره طبقه بالاتر فراخوانده می شود، می توان عدم قطعیت فعلی را به روش های گوناگون کاهش داد. به عنوان نمونه، هنگامی که در یک ارزیابی براساس NOAEL، عدم قطعیت غیر قابل قبول قضاوت می گردد، اولین گزینه استفاده از رویکرد BMD و

برآورد کردن توزیع عدم قطعیت BMD به منظور جایگزینی NOAEL است که ممکن است عدم قطعیت کلی را کاهش دهد. این مطلب در بخش ۶ و مطالعه موردی در پیوست ۵ نشان داده خواهد شد. سایر گزینه‌ها شامل تولید داده‌های دوز-پاسخ اضافی، توسعه یک CSAF (با توزیع عدم قطعیت مربوطه) یا استفاده از مدل سازی PBTK (که در آن عدم قطعیت‌ها لحاظ شوند) می‌باشند. هنگامی که این ارزیابی طبقه بالاتر تکمیل شد، سوال "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟" مورد تجدیدنظر قرار می‌گیرد، این فرآیند تا دستیابی به نتیجه "در اینجا متوقف شوید"، تکرار می‌شود. پس از اینکه ارزیابی طبقه بالاتر انجام شد، به روزرسانی تحلیل احتمالاتی نیز آشکار می‌سازد که تا چه اندازه داده‌ها یا مدل‌های اضافی به لحاظ کاهش عدم قطعیت کلی در پی آمد نهایی توصیف مخاطره موثر بوده‌اند.

مجدداً تکرار می‌شود که پاسخ به این سوال که "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟" به شدت به مورد خاص بستگی دارد، به گونه‌ای که نمی‌توان آن را به آسانی در عبارات کلی بیان کرد. بخش ۶ تعدادی از مثال‌های موردی را ارائه می‌دهد که نشان می‌دهند چگونه تصمیم‌گیری برای نیاز یا عدم نیاز به ارزیابی طبقه بالاتر ممکن است صورت پذیرد.

۴-۴-۲. چگونگی انطباق رویکرد برای زمینه‌های مختلف نظارتی

بسیاری از مثال‌های این راهنما نشان می‌دهند که چگونه ممکن است از برآورد HD_M^1 برای تعیین یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت یا تعیین اینکه آیا به هرگونه اقدامی در مدیریت خطر نیاز هست (با بررسی اینکه آیا مواجهه‌های فعلی از دامنه عدم قطعیت دوز انسانی هدف HD_M^1 تجاوز می‌کنند یا خیر)، استفاده گردد. همچنین، بحث قبلی روشن می‌سازد که چگونه می‌توان از اطلاعات صریح در خصوص عدم قطعیت برای آگاهی بخشی در تصمیم‌گیری‌ها، نه فقط در مورد طبقه‌بندی تحلیل و برای سرمایه‌گذاری در تحقیقات، بلکه جهت اولویت بندی برای اقدام، استفاده کرد.

رویکرد ارائه شده در این راهنما می‌تواند برای استفاده در سایر زمینه‌های نظارتی نیز وفق داده شود. به عنوان مثال، این رویکرد می‌تواند برای نشان دادن به یک مدیر خطر جهت اینکه چگونه مواجهه‌های مختلف هدف با مقادیر مختلف بروز هدف برای یک اثر معین یا اندازه‌های مختلف اثر ارتباط دارند، به کار رود. این امر می‌تواند به مدیران خطر در برقراری توازن میان گزینه‌های کاهش خطر سلامتی انسان‌ها در برابر سایر تأثیرات اجتماعی یا اقتصادی اقدامات مدیریت خطری را رساند. نمونه‌هایی از نحوه به تصویر کشیدن ارتباط میان سطوح بروز مختلف بعداً در این راهنما ارائه می‌گردند.

بخش سوم

شرح مفصل رویکرد سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره

۱-۳. جنبه‌های توصیف مخاطره و عدم قطعیت‌های مربوطه

توصیف مخاطره فرآیندی است که از PoD ایجاد شده در جامعه مورد مطالعه (معمولاً حیوانات آزمایشی، گاهی اوقات انسان‌ها)، با هدف برآورد دوز هم‌اثر در جامعه هدف (معمولاً انسان‌های حساس) استفاده می‌کند. در این فرآیند، تعدادی از جنبه‌های کمی گسسته را می‌توان تشخیص داد که با تحلیل داده‌های دوز-پاسخ آغاز می‌گردد و سپس انجام تعدیل‌هایی برای دستیابی به خروجی کمی نهایی صورت می‌گیرد. جدول ۱-۳ خلاصه‌ای از جنبه‌های ممکن را ارائه می‌دهد که همگی آن‌ها در معرض عدم قطعیت‌هایی هستند. در اصل، عدم قطعیت‌ها برای هر یک از این جنبه‌ها را می‌توان براساس داده‌های تاریخی کمی‌سازی کرد. این مورد در بخش ۴ برای تعدادی از جنبه‌ها (آن‌هایی که در جدول ۱-۳ با بالانویس "الف" مشخص شده‌اند) به تصویر کشیده می‌شود.

جدول ۳-۱: جنبه‌های مشترک توصیف مخاطره

شرح	جنبه
<p>دو رویکرد (آماری) برای کمی‌سازی یک PoD وجود دارد: رویکرد NOAEL و رویکرد BMD. اگرچه هر دو رویکرد از جهات مختلف با هم متفاوت هستند، اما اساساً هدف یکسانی دارند: برآورد دوزی که اثر در آن دوز کم است. بدین ترتیب، در NOAEL فرض می‌گردد که اثر (با توجه به اندازه‌های گروه بکاررفته و توان ظاهراً کافی آزمون آماری)، اندازه کوچک اما نامشخصی دارد. اگرچه به‌طور معمول در تجربه فعلی عدم قطعیت در NOAEL مورد توجه قرار نمی‌گیرد، اما قابل چشم‌پوشی نیست و می‌توان آن را به حساب آورد (بخش ۴ را ملاحظه نمایید). در رویکرد BMD، BMDL دوزی است که (از لحاظ آماری) احتمال دارد اثر در آن دوز کوچک‌تر از اندازه اثر صریحاً مشخص شده باشد، بنابراین، عدم قطعیت به‌صراحت در نظر گرفته می‌شود.</p>	<p>تعیین یک PoD الف</p>
<p>هدف از این جنبه، استنباط کردن سمیت در انسان‌ها براساس مطالعه سمیت در گونه‌های متفاوت است. به‌ویژه، این جنبه، دوز هم‌اثر بین انسان معمولی و حیوان آزمایشی را برآورد می‌کند. این امر دارای دو مولفه است: تعدیل دوز برای تفاوت‌های فیزیولوژیک (اندام شناسی) عمومی (به عنوان مثال، تقسیم بر وزن بدن یا استفاده از مقیاس‌بندی رشدسنجی برای دوزهای خوراکی؛ تفاوت‌های دستگاه تنفسی برای غلظت‌های استنشاقی) و محاسبه اختلاف‌های بالقوه در حساسیت بین گونه‌های آزمایشی و انسان‌ها برای ماده شیمیایی خاص در نظر گرفته شده. مولفه دوم ممکن است به دلیل تفاوت‌های TK/TD خاص ماده شیمیایی بین گونه‌ها باشد. هنگامی که داده‌های مناسب در دسترس باشند، ممکن است CSAF را، احتمالاً با کمک مدل‌های ریاضی، بدست آورد (۱۵).</p>	<p>برون‌یابی بین‌گونه‌ای الف</p>

جنبه	شرح
برآورد تغییرپذیری درون‌گونه‌ای ^{الف}	هدف از این جنبه، محاسبه تغییرات حساسیت در جامعه انسانی، برحسب نسبت دوزهای هم‌اثر حالت معمولی در مقایسه با انسان‌های "حساس" است. به‌طور سنتی، انسان حساس به صورت کمی تعریف نمی‌شود. در بعضی موارد، ممکن است یک عامل درون‌گونه‌ای خاص ماده شیمیایی، احتمالاً با کمک مدل‌هایی (به‌عنوان مثال، مدل‌های PBTK جامعه) بدست آید.
برون‌یابی در میان مدت دریافت دوز ^{الف}	هدف از این جنبه، استنباط‌کردن درخصوص اثرات در جامعه مواجهه یافته با مدت زمان متفاوت (معمولاً طولانی‌تر) نسبت به مطالعه سمیت است. به‌ویژه، این جنبه نسبت دوزهای هم‌اثر را برای مدت زمان‌های مختلف مواجهه برآورد می‌کند (به‌عنوان مثال، دوز مزمن که همان اندازه اثر دوز هم‌اثر تحت مزمن را منتج می‌سازد).
برون‌یابی در میان الگوهای دوز	هدف از این جنبه، استنباط‌کردن درباره‌ی سمیت از الگوی مواجهه در جامعه مدنظر براساس الگوی متفاوت مواجهه در یک مطالعه سمیت موجود است. به‌عنوان مثال، ممکن است مواجهه در جامعه هدف مداوم باشد، درحالی‌که حیوانات آزمایشی به مدت ۸ ساعت در روز یا ۸ ساعت در هفته مواجهه داده شده باشند. این مورد معمولاً توسط یک عامل تصحیح متناسب پوشش داده می‌شود. به‌عنوان مثالی دیگر، انسان‌ها ممکن است با اوج‌های (نامنظم) مواجهه داشته باشند، درحالی‌که حیوانات دوزهای ثابتی در طول زمان دریافت می‌کنند. اداره چنین شرایطی دشوار است و هیچ رویکرد پذیرفته شده کلی وجود ندارد.
برون‌یابی به سطوح کم‌اثر ^ب	هدف از این جنبه، استنباط‌کردن در مورد دوزهای مربوط به سطوح اثر پایین‌تر به نسبت قابل مشاهده (یا مشاهده‌شده) در مطالعه سمیت است. به‌ویژه، این جنبه دوز استخراج‌شده از یک اندازه اثر خاص را با توجه به دوز مرتبط با اندازه اثر بالاتر برآورد می‌کند. یک مثال، برون‌یابی خطی است که در آن فرض می‌گردد که خطر متناسب با دوز کاهش می‌یابد. مثال دیگر، برون‌یابی LOAEL به NOAEL است که اغلب با استفاده از عامل ارزیابی اختیاری، معمولاً ۱۰ یا ۳، صورت می‌پذیرد.

¹ Peak

جنبه	شرح
برآورد تأثیر مطالعات ناموجود (سطوح دوز، پی‌آمدهای کلیدی)	هدف از این جنبه، استنباط کردن در مورد تأثیر بالقوه مطالعات سمیت ناموجود است. به‌ویژه، این جنبه برآورد می‌کند که براساس حساس‌ترین پی‌آمد از پایگاه داده‌ها شامل مطالعات سمیت اضافی که در حال حاضر موجود نیست (مانند نداشتن یک مطالعه رشد و تکامل)، دوز حاصل با توجه به نتایج مبتنی بر یک مطالعه خاص و پی‌آمد، چقدر کمتر خواهد بود.
برون‌یابی در میان عوامل شیمیایی	هدف از این جنبه، استنباط کردن سمیت برای یک ماده شیمیایی هنگامی است که فقط داده‌های مشابه یا مرتبط به مواد شیمیایی وجود دارند یا تصور می‌شود که مواد شیمیایی نسبت به ماده شیمیایی مدنظر به طرق مشابه عمل می‌کنند. به‌ویژه، با توجه به نتایج مبتنی بر مواد شیمیایی مشابه یا مرتبط، این جنبه برآورد می‌کند که چه دوزی با اندازه اثر و پی‌آمد یکسان برای ماده شیمیایی مورد نظر در ارتباط خواهد بود. فرآیند خواندن روابط، مثالی است که در آن از اطلاعات پی‌آمد یک ماده شیمیایی برای پیشگویی رابطه دوز-پاسخ برای همان پی‌آمد در ماده شیمیایی (قابل مقایسه) دیگر استفاده می‌شود. ممکن است طبقه‌بندی‌های شیمیایی مبتنی بر گروهی از مواد از لحاظ شیمیایی مشابه، اجازه تحلیل روندها در برخی از خصوصیات سمی را فراهم کنند، اما این درون‌یابی ممکن است با عدم قطعیت اساسی نیز مرتبط باشد. QSARها براساس تعداد زیادی از مواد شیمیایی هستند، که دوزهای هم‌اثر را به یک ویژگی کمی از مواد شیمیایی موجود در مجموعه آزمایش، مانند تمایل به اتصال برای یک گیرنده خاص، مربوط می‌کنند. در اینجا تحلیل عدم قطعیت می‌بایست به سؤالاتی از جمله مناسب بودن مدل جهت پیشگویی موفق پی‌آمد هدف یا صحت حوزه کاربردی آن، همچنین جنبه‌های خاص ماده، از جمله اینکه ماده شیمیایی هدف تا چه حد در آن حوزه کاربردی قرار می‌گیرد، پاسخ دهد.

جنبه	شرح
برون یابی در میان متریکی‌های مواجهه	هدف از این جنبه، پرداختن به وضعیتی است که در آن تفاوت در مقدار مواجهه یا دوز بین جامعه مورد نظر و جامعه‌ای که اطلاعات دوز-پاسخ را فراهم می‌کند، وجود دارد. این امر شامل رابطه بین مواجهه خارجی و متریکی‌های دوز داخلی (به عنوان مثال، سرب در آب آشامیدنی به سرب در خون)، همچنین رابطه بین متریکی‌های مختلف دوز داخلی (به عنوان مثال، سرب در استخوان به سرب در خون) می‌باشد. این مورد ممکن است از داده‌های تجربی برای رابطه بین متریکی‌ها یا یک مدل TK (مانند PBTK) استفاده کند.
برون یابی از اثرزود هنگام ^۱ به اثر دیر هنگام ^۲	هدف از این جنبه، پرداختن به وضعیتی است که در آن داده‌های مربوط به اثرات بیولوژیکی زود هنگام ("بالادست") وجود دارد و شخص می‌خواهد اثرات دیر هنگام ("پایین دست" یا "قله‌ای" ^۳)، مانند پی‌آمدهای بیماری را پیشگویی کند. به عنوان مثال، می‌توان از فشار خون به سکنه مغزی یا کاهش وزن هنگام تولد تا مرگ و میر نوزادان برون یابی کرد.
برون یابی از داده‌های برون تنی یا شیمی ^۴ به درون تنی	هدف از این جنبه، استنباط کردن در مورد اثرات درون تنی از داده‌های برون تنی است. نمونه‌های آن استفاده از آزمایش‌های برون تنی برای آزمون عامل بالقوه تحریک کننده یا خورنده مواد شیمیایی یا خوردگی یا تعیین عامل بالقوه حساسیت‌زا بر اساس واکنش‌های شیمیایی با برخی از گروه‌های عملکردی پروتئین در شیمی هستند.

BMD: دوز محک؛ BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ CSAF: عامل تعدیل خاص ماده شیمیایی؛ LOAEL: کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ PBTK: تاکسیکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی؛ PoD: نقطه عزیمت؛ QSAR^۵: رابطه ساختار-فعالیت کمی؛ TK/TD: تاکسیکودینامیک / تاکسیکوکینتیک

^{الف} عدم قطعیت‌ها در این جنبه‌ها به طور مقدماتی در بخش ۴ مورد بحث و کمی سازی قرار می‌گیرند.

^ب عدم قطعیت‌ها در این جنبه‌ها در بخش ۴ مورد بحث قرار می‌گیرند اما کمی سازی نمی‌شوند.

^۱ Early effect

^۲ Late effect

^۳ Apical

^۴ In chemico

^۵ Quantitative structure-activity relationship (QSAR)

۲-۳. چارچوب سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره بر اساس چهار اصل اساسی

همانطور که در بخش ۲ خلاصه شد، چارچوب سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره توسعه یافته در این راهنما به چهار اصل اساسی بستگی دارد. در اینجا به این اصول با جزئیات بیشتری پرداخته می شود.

۲-۳-۱. اصل ۱: اثرات در سطح فردی (اندازه) و اثرات در سطح جامعه (بروز) از نظر مفهوم متمایز

هستند

نقطه شروع این چارچوب این است که از نظر مفهومی تمایزی میان اثرات بر افراد و اثرات بر جامعه وجود دارد. به ویژه، اثر مواجهه در سطح فردی، تغییر در اندازه میزان اثر سم شناسی است. اثر مواجهه (ثابت) در یک جامعه، تغییر در اندازه اثرات در هر فرد است که منجر به تغییر در بروز اثرات از هر اندازه خاص می گردد. در رویکرد حاضر، لازم است که اندازه تغییر به طور رتبه‌ای با شدت مرتبط باشد- بنابراین، اندازه بیشتر، اثر شدیدتری را شامل می شود. به عنوان مثال، کاهش ۲۰٪ نسبت به ۱۰٪ در وزن بدن، اندازه بزرگ‌تر (و شدیدتر)، و همچنین، یک ضایعه کبدی "متوسط" نسبت به یک ضایعه "خفیف"، اندازه بزرگ‌تر (و شدیدتر) دارد. بنابراین، ممکن است تصور گردد که مواجهه بالاتر، برای هر پی‌آمد مشخص، برای رابطه دوز- پاسخ یکنواخت در یک فرد، منجر به اثراتی که از نظر اندازه بزرگ‌تر (و بنابراین شدت بیشتر) هستند، خواهد شد. در یک جامعه انسانی، افزایش سطوح مواجهه منجر به بروز بالاتر افراد در یک اندازه اثر مشخص یا شدت بیشتر برای پی‌آمد مدنظر خواهد شد. این امر، منجر به افزایش اندازه‌های اثر برای یک صدک ثابت از جامعه نیز خواهد شد. بدین ترتیب، از آنجا که اندازه اثر و بروز مربوط به یک پی‌آمد مشخص هم‌زمان افزایش می‌یابند، با افزایش مواجهه، افراد بیشتر و بیشتری از اثرات شدیدتر و شدیدتری (یعنی از اندازه بزرگ‌تر) رنج می‌برند (برای یک مثال تصویری شکل ۳-۱ را ملاحظه نمایید).

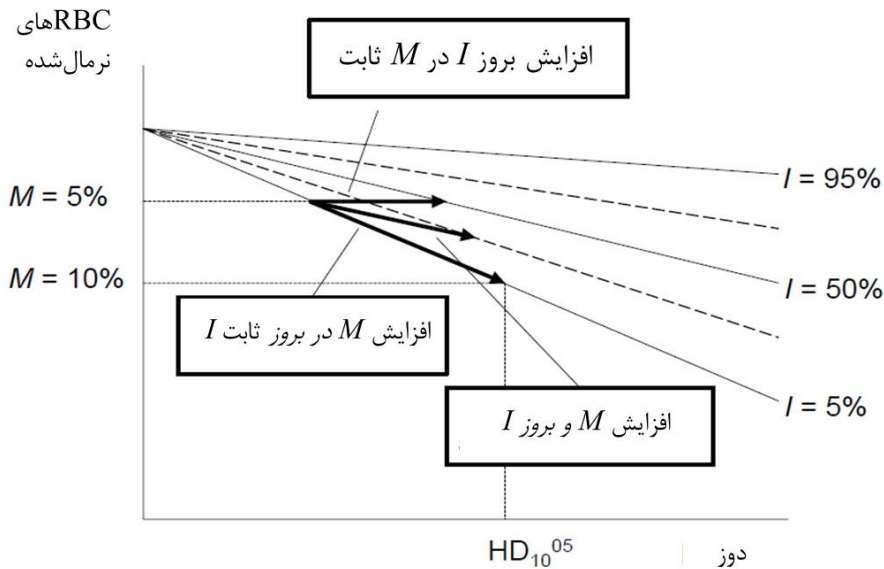
به منظور ارزیابی صریح و کمی عدم قطعیت‌ها، لازم است که تمایز بین اندازه (یا شدت) و بروز در یک توصیف مخاطره (یا خطر) به صراحت حفظ گردد. به عنوان مثال، هنگامی که هدف بدست آوردن یک مقدار حد انسانی است، آن‌گاه دوز انسانی هدف مربوطه^۱ به عنوان

^۱ توجه داشته باشید که یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت بدست آمده از یک توصیف مخاطره، همان دوز انسانی هدف نخواهد بود، بلکه یک برآورد محافظه کارانه از آن خواهد بود.

تابعی از هر دو مورد اندازه اثر و کسری از جامعه با آن اثر، تعریف می‌شود. برای سهولت، ما نمادگذاری ایجاد می‌کنیم که به موجب آن مواجهه یا دوز انسانی با HD_M^I ، اندازه اثر با M ، بروز با I نشان داده می‌شوند و رابطه ترکیبی آن‌ها به شرح زیر نمادگذاری می‌گردد:

HD_M^I : دوز انسانی که در آن دوز کسری از جامعه اندازه اثر (یا شدت) M یا بزرگ‌تر (برای پی‌آمد بحرانی مدنظر) نشان می‌دهد.

این نمادگذاری، دوز انسانی (برآورد شده) با اندازه اثر مشخص M و بروز I را با توجه به آن اندازه اثر مشخص نشان می‌دهد. پیشرفت اصلی این چارچوب، تعیین HD_M^I به عنوان هدف نهایی توصیف مخاطره است؛ در گذشته، تمایز بین شدت و بروز معمولاً واضح نبوده است. در دو بخش بعدی به تعیین مقدار M برای انواع مختلف پی‌آمدها می‌پردازیم.



شکل ۳-۱: افزایش اندازه اثر (M) و بروز (I) با دوز. خط میانی، رابطه دوز-پاسخ فرضی برای کاهش در گلبول‌های قرمز خون (RBC) را در میانه فردی منعکس می‌کند (بنابراین، $I = 50\%$)، پایین‌ترین خط مربوط به یک فرد حساس‌تر (در صدک ۵ام جامعه [P05]) و بالاترین خط مربوط به یک فرد با حساسیت کمتر (صدک ۹۵ام [P95]) می‌باشند. روابط دوز-پاسخ برای مقدار زمینه‌ای هر فرد در محور Y نرمال‌سازی می‌شوند. برای یک اندازه اثر مشخص (به عنوان مثال $M = 5\%$ کاهش در RBCها)، دوز بالاتر منجر به بروز بالاتر خواهد شد (کوتاه‌ترین فلش را ببینید). برای یک صدک مشخص جامعه (به عنوان مثال $I = 50\%$)، دوز بالاتر با اندازه اثر بزرگ‌تر M در ارتباط خواهد بود (طولانی‌ترین فلش را ببینید). به همین ترتیب، دوز بالاتر می‌تواند با افزایش هم‌زمان در M و I نیز در ارتباط باشد (فلش میانی را ببینید). HD_{10}^{05} نشان‌دهنده دوز انسانی (HD) است که در آن دوز اندازه اثر (M) برابر با 10% (یا بیشتر) در 5% بروز جامعه (I) تجربه می‌شود، نمادگذاری در متن توضیح داده شده است.

¹ Red Blood Cell (RBC)

۲-۲-۳. اصل ۲: برای همه انواع پی‌آمدها، اندازه اثر M را می‌توان به صورت تغییر تدریجی در نظر گرفت

داده‌های دوز-پاسخ سم‌شناسی ممکن است با پی‌آمدهای پیوسته یا پی‌آمدهای چندایی (رسته‌ای^۱) در ارتباط باشند. در زیر به تعیین اندازه اثر M برای انواع مختلف این پی‌آمدها پرداخته می‌شود.

۲-۲-۳-۱. پی‌آمدهای پیوسته

تغییرات در پی‌آمدهای پیوسته، تغییرات در شدت (در مفهوم اندازه اثر) را منعکس می‌کنند، که می‌توان تصور کرد در هر فرد با دوز افزایش می‌یابند. در اکثر موارد، تغییرات در شدت همراه با دوز را نمی‌توان به طور مستقیم در هر فرد اندازه‌گیری کرد، زیرا در بیشتر مطالعات افراد فقط یک دوز دریافت می‌کنند. باین حال، آن‌ها از تغییرات در گروه‌های مواجهه یافته با سطوح مختلف دوز قابل استنباط هستند. بنابراین، برای پی‌آمدهای پیوسته، اندازه اثر، شکل یک سطح کمی شده (به عنوان مثال درصد تغییر در پارامتر بیولوژیکی) را به خود می‌گیرد. مثالی از این مورد در زمینه تعیین HD_M^1 عبارتست از:

HD_{05}^{03} (اثر بحرانی = تعداد گلبول‌های قرمز خون): دوز انسانی که در آن دوز ۳٪ از جامعه کاهش ۵٪ (یا بیشتر) در تعداد گلبول‌های قرمز دارند.

بدین ترتیب، از ۹۷٪ از جامعه در برابر کاهش ۵٪ (یا بیشتر) در تعداد گلبول‌های قرمز خون محافظت می‌شود. با ثابت نگه داشتن شدت M، دوزهای پایین‌تر (مقادیر پایین‌تر HD)، منجر به تجربه کسر کمتری از جامعه I با شدت اثر M یا بیشتر خواهند شد. با ثابت نگه داشتن I، دوزهای پایین‌تر منجر به شدت اثر کمتری، مانند کاهش ۲٪ به جای ۵٪ در تعداد گلبول‌های قرمز خون در این کسراز جامعه خواهند شد.

۲-۲-۳-۲. پی‌آمدهای چندایی

برای پی‌آمدهای چندایی، مانند تغییرات هیستوپاتولوژیک، اغلب تغییر در اندازه اثر برحسب طبقات شدت، مانند حداقل، خفیف، متوسط و شدید اندازه‌گیری می‌شود. اینها بازتابی از تغییر تدریجی شدت زمینه‌ای است که اغلب بدست آوردن اندازه کمی آن‌ها دشوار می‌باشد. بنابراین، ممکن است داده‌های دوز-پاسخ در مورد اثراتی، مانند تغییرات

¹ Categorical

هیستوپاتولوژیک، به عنوان بروزها برای هر طبقه شدت (در هر دوز) ارائه شوند. با این حال، آن‌ها اغلب به عنوان داده‌های دوز-پاسخ چندایی با بروزهای مربوط به یک طبقه شدت منفرد، گزارش (یا تحلیل) می‌شوند- به عنوان مثال، تعداد حیوانات با ضایعات کبدی حداقل خفیف (یا طبقه شدت دیگر).

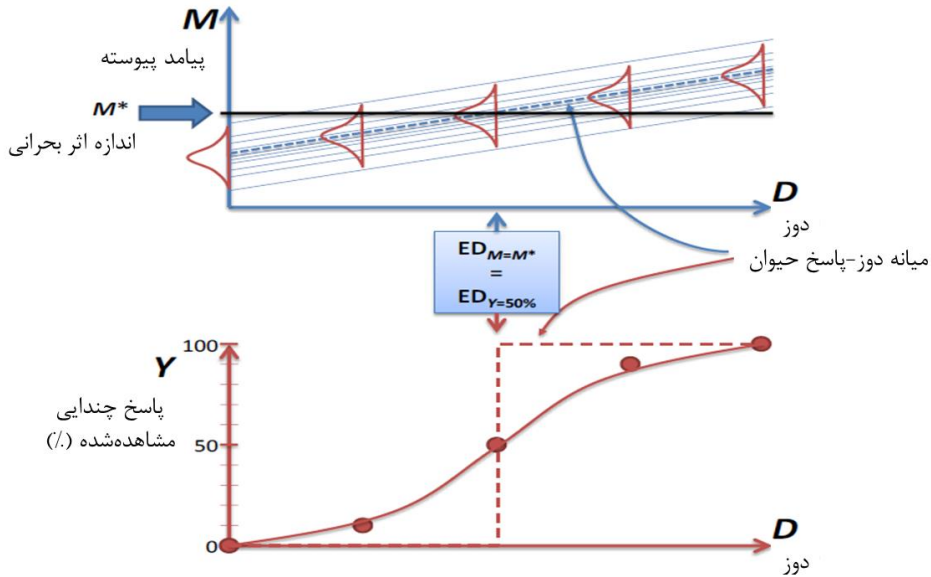
بنابراین، رابطه دوز-پاسخ برای داده‌های چندایی، به عنوان مثال، پی‌آمدهای هیستوپاتولوژیک، افزایش در کسر مشاهده‌شده از حیوانات مبتلا با افزایش دوز (مانند افزایش در بروز)، در سطح شدت مشخص (مانند ضایعه خفیف)، را منعکس می‌سازد. نرخ این افزایش همراه با دوز، به تغییرپذیری در میان حیوانات و همچنین خطاهای تجربی (به عنوان مثال خطاهای دوز، اثرات قفس) بستگی دارد. این مفهوم در شکل ۳-۲ نشان داده شده است. از آنجا که پاسخ‌های چندایی مشاهده‌شده توسط نقطه برش اعمال شده به یک پاسخ پیوسته زمینه‌ای، "قطعی" تصور می‌گردند، به اثرات در این تفسیر تحت عنوان پی‌آمدهای چندایی قطعی اشاره می‌شود.

در این مورد، از آنجا که شکل منحنی دوز-پاسخ چندایی تغییرپذیری درون‌گونه‌ای حیوان و تغییرات تجربی را منعکس می‌سازد، این جنبه خاص از داده‌ها کمتر به انسان مربوط می‌شود. بنابراین، می‌توان براساس داده‌های انسانی، تغییرپذیری درون‌گونه‌ای (انسانی) را با در نظر گرفتن میانه دوز موثر (ED_{50})^۱ به عنوان یک PoD و استفاده از یک عامل (یا توزیع) فرضی برای تغییرپذیری انسان، به طور کامل پوشش داد (بخش ۴-۵ را ملاحظه نمایید). این امر می‌تواند به نتیجه یکسانی منجر شود، به عنوان فرآیندی که از ED_{10} (BMD_{10}) آغاز می‌گردد و از عاملی استفاده می‌کند که ناشی از فرض x -برابر بیشتر بودن نسبت ED_{50}/ED_{10} انسان از حیوان آزمایشی است (برای مثال شکل ۳-۳ را ملاحظه نمایید). از هر فرآیندی که استفاده گردد، دوز برون‌یابی شده همچنان به سطح شدت M مربوط می‌شود، همانطوریکه توسط داده‌های چندایی زمینه‌ای تعریف شد (به عنوان مثال، ضایعه خفیف).

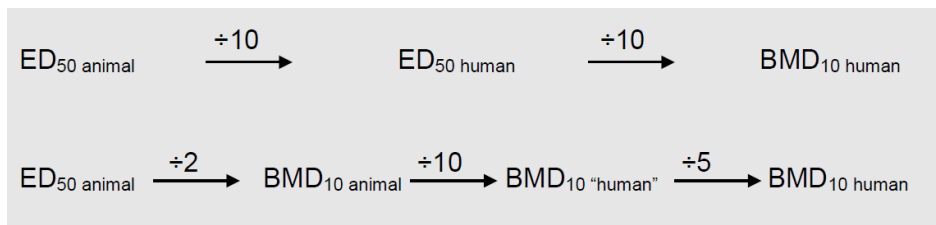
بنابراین، در تفسیر قطعی داده‌های دوز-پاسخ چندایی، ممکن است اندازه اثر M توصیف‌کننده‌ای کیفی از مقدار اثر باشد (به عنوان مثال خفیف یا شدیدتر، متوسط یا شدیدتر و غیره). مثالی از این مورد در زمینه تعیین HD_M^I عبارتست از:

¹ Effective dose (ED)

◁ $HD_{mild}^{0.5}$ (اثر بحرانی = ضایعات کبدی): دوز انسانی که در آن دوز ۰.۵٪ از جامعه ضایعات کبدی خفیف یا شدیدتر را نشان می‌دهند.



شکل ۳-۲: پی‌آمدهای چنددایمی قطعی: پاسخ‌های چنددایمی منعکس‌کننده بروزهای یک پاسخ پیوسته در بالا و پایین یک نقطه برش ثابت. هنگامی که تصور می‌گردد که این نقطه برش با مثلاً یک ضایعه خفیف در ارتباط است، میانه دوز موثر مربوطه (ED_{50}) در قسمت پایین شکل به دوزی مربوط می‌شود که مشاهده می‌گردد در آن دوز ۰.۵٪ از حیوانات (حداقل) ضایعات خفیف را نشان می‌دهند. منحنی دوز-پاسخ چنددایمی در اطراف ED_{50} در قسمت پایین شکل، کسری از مشاهدات (فرضی) متجاوز از M^* در توزیع‌های پراکنش در قسمت بالای شکل را منعکس می‌سازد.



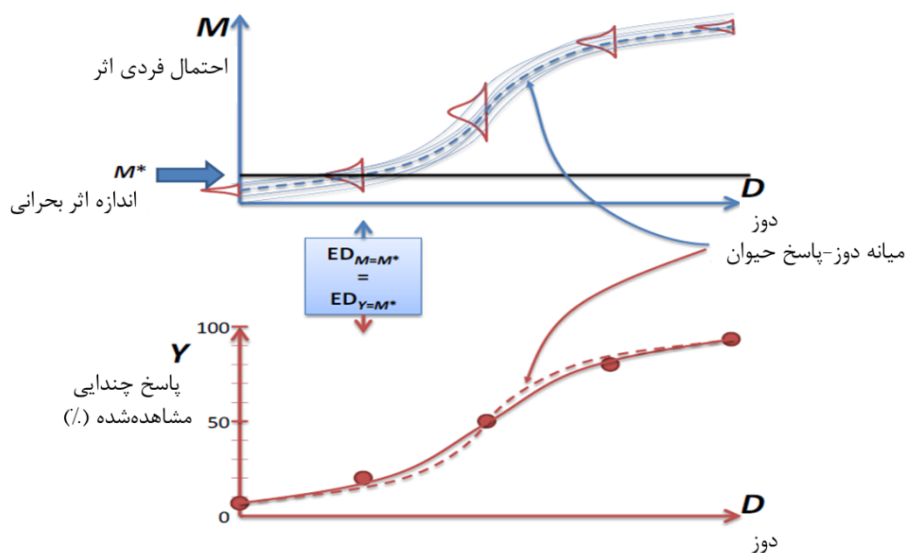
شکل ۳-۳: مثالی از برون‌یابی از ED_{50} حیوانی یا BMD_{10} حیوانی به BMD_{10} انسانی در حالت یک پی‌آمد چنددایمی. هنگامی که فرض می‌گردد که نسبت ED_{50}/BMD_{10} در حیوان برابر با ۲ باشد، عامل تورم ۵ برای تغییرپذیری بیشتر انسان معادل اعمال مستقیم عامل ۱۰ درون‌گونه‌ای بر ED_{50} حیوان است. BMD_{10} "human" منعکس‌کننده BMD_{10} فرضی در یک جامعه انسانی دارای تغییرپذیری مشابه گونه‌های آزمایشی در آزمایش خاص است.

بدین ترتیب، ۹۵٪ از جامعه در برابر ضایعات کبدی خفیف یا شدیدتر محافظت خواهند شد. با ثابت نگه داشتن شدت M ، دوزهای پایین تر (مقادیر پایین تر HD) منجر به تجربه کسر کمتری از جامعه I با اثری با شدت M یا بیشتر خواهند شد. با ثابت نگه داشتن I ، دوزهای پایین تر منجر به شدت اثر کمتر، مانند ضایعه "حداقل" به جای "خفیف"، در این کسراز جامعه خواهند شد.

برای داده‌های چندایی مربوط به سرطان (و احتمالاً سایر پی‌آمدها، مانند ناهنجاری‌ها)، تفسیر دیگری از بروزهای مشاهده شده امکان پذیر است. در اینجا، بروزها می‌توانند به این صورت نیز تفسیر شوند که احتمال فردی برای ابتلا به سرطان را در دوز آزمایشی منعکس می‌کنند.

اگر چنین باشد، این احتمال فردی می‌تواند به عنوان اندازه شدت (M) در سطح فردی استفاده شود. به عنوان نمونه، در مطالعات سرطان زایی (که اغلب از سویه‌های همگن استفاده می‌شود)، ممکن است فرض گردد که حیوانات تکرارهای نزدیک به هم هستند و هر حیوان منفرد تقریباً احتمال سرطان یکسانی هنگام دریافت دوز مشابه دارد. به ویژه، هنگامی که همه حیوانات موجود در یک گروه دوز، احتمال برابر با $0/20$ برای ابتلا به سرطان داشته باشند، آن‌گاه بروز مورد انتظار ۲۰٪ خواهد بود. تأثیر این تفسیر این است که شیب منحنی دوز-پاسخ می‌تواند اکنون به عنوان یک مشخصه از ماده شیمیایی، و نه جامعه حیوانی مورد مطالعه، در نظر گرفته شود (همانطور که در بروز اثرات هیستوپاتولوژیک برقرار است). بدین ترتیب، BMD_{10} (برای پاسخ محک ۱۰٪ خطر اضافی) می‌تواند به عنوان برآورد از دوزی لحاظ شود که در آن دوز، انسان معمولی در معرض ۱۰٪ خطر اضافی ابتلا به سرطان (جدا از برون‌یابی بین گونه‌ای) خواهد بود. این مفهوم در شکل ۳-۴ در تضاد با شکل ۲-۳ نشان داده می‌شود. از آنجا که پاسخ چندایی مشاهده شده به صورت تصادفی^۱ با احتمال اثر مشاهده شده به عنوان پاسخ پیوسته زمینه‌ای تصور می‌گردد، به اثرات این تفسیر تحت عنوان پی‌آمدهای چندایی تصادفی اشاره می‌گردد.

¹ Random or stochastic



شکل ۳-۴: پی‌آمدهای چندایی تصادفی: پاسخ‌های چندایی منعکس‌کننده احتمال فردی اثر. منحنی دوز-پاسخ خط‌چین در قسمت پایین شکل، میانه منحنی حیوانی در قسمت بالای شکل است، اما منحنی پیوسته "مشاهده‌شده" در قسمت پایین شکل به دلیل تغییرپذیری در بین حیوانات عمق کمتری دارد (توزیع‌ها را در قسمت بالای شکل ملاحظه نمایید).

بنابراین، در تفسیر تصادفی داده‌های دوز-پاسخ چندایی، ممکن است اندازه اثر M یک سطح کمی منعکس‌کننده احتمال فردی اثر (به عنوان مثال ۱۰٪ خطر اضافی) باشد. در این حالت، به دلیل اینکه شکل منحنی دوز-پاسخ چندایی، مقدار پاسخ را در سطح فردی منعکس می‌کند، لازم است به منظور پرداختن به تفاوت‌های حساسیت در بین افراد (یعنی اختلاف‌ها در دوزی که احتمال اثر فردی یکسانی را ایجاد خواهد کرد)، تغییرپذیری درون‌گونه‌ای (انسان) محاسبه شود. بنابراین، نمونه‌ای از این مورد در زمینه تعیین HD_M^I عبارتست از:

◁ HD_{05}^{01} (اثر بحرانی = خطر اضافی تومورهای ریه): دوز انسانی که در آن دوز در ۱٪ از

جامعه، ۵٪ (یا بیشتر) خطر اضافی تومورهای ریوی در هر فرد وجود دارد.

بدین ترتیب، ۹۹٪ از جامعه از ۵٪ یا بیشتر خطر اضافی تومورهای ریوی فردی محافظت خواهند شد. با ثابت نگه داشتن شدت M ، دوزهای پایین‌تر (مقادیر پایین‌تر HD) به این منجر خواهند شد که کسر پایین‌تری از جامعه I ، شدت اثر M یا بیشتر را تجربه کنند. با ثابت نگه داشتن I ، دوزهای پایین‌تر منجر به شدت کمتری، مثلاً ۱٪ به جای ۵٪ خطر اضافی تومورهای ریه در این کسر از جامعه خواهند شد.

اگرچه تعریف HD_M^I در حالت پی‌آمدهای چندایی تصادفی کاملاً هم‌راستا با چارچوب کلی است، اما ممکن است مدیران خطر به نرخ کلی موارد در کل جامعه بیشتر علاقمند باشند. آن مقدار را می‌توان به طور مستقیم با ادغام کردن HD_M^I در تمام مقادیر ممکن M بدست آورد (منبع (۲۰) را ملاحظه نمایید).

۳-۲-۳. اصل ۳: مفهوم "متریک اثر" برای M ، اساس "هم‌اثری" و اختلافات در "حساسیت" را شکل می‌دهد

همانطور که قبلاً اشاره شد، توصیف مخاطره، فرآیند استخراج یک PoD از داده‌های دوز-پاسخ و برون‌یابی آن دوز به یک دوز هم‌اثر در جامعه هدف (و شرایط مواجهه هدف) است. دو دوز هنگامی هم‌اثرند که منجر به اندازه اثر یکسان M در دو فرد شوند، که ممکن است دو فرد معمولی هر کدام نماینده یک گونه متفاوت، یا دو فرد از یک گونه با حساسیت متفاوت باشند. بنابراین، باید شفاف باشد که منظور از "اندازه اثر یکسان" چیست-یعنی چگونه متریک اثر را تعریف کرد که مبنای "هم‌اثری" و تفاوت‌ها در "حساسیت" را شکل دهد.

سوال کلیدی در تعریف متریک اثر این است که چگونه تفاوت‌ها در پاسخ زمینه‌ای را نشان دهیم. برای نمونه، هنگام برون‌یابی PoD از یک مطالعه تجربی حیوانی به دوز هم‌اثر برای یک انسان معمولی، لازم است که پاسخ زمینه‌ای در گروه کنترل مطالعه حیوانی به حساب آورده شود. این امر هنگامی آسان است که پی‌آمد بحرانی پیوسته باشد: از زیابان خطر اندازه اثر را برحسب درصد تغییر (به عنوان مثال، ۵٪ کاهش در تعداد گلبول‌های قرمز، ۱۰٪ افزایش در وزن نسبی کبد) بیان می‌کنند. بنابراین، فرض می‌گردد که درصد تغییر در یک پی‌آمد پیوسته، حتی هنگام تفاوت در پاسخ‌های زمینه‌ای آن‌ها، منعکس‌کننده اندازه اثر معادل در مطالعه و جوامع هدف است. پس از تعدیل مناسب بین‌گونه‌ای، دوزی بدست می‌آید با این فرض که انسان معمولی در آن دوز در معرض همان اندازه اثر (درصد تغییر) قرار دارد.

برای پی‌آمدهای چندایی، تعریف متریک اثر به تفسیر داده‌های چندایی بستگی دارد (بخش ۳-۲-۲ در بالا) را ملاحظه نمایید). برای یک پی‌آمد چندایی قطعی، هنگامی که دوز-پاسخ به عنوان نتیجه تغییرات تجربی (شامل خطاهای آزمایشی، مانند خطاهای دوزبندی، و تفاوت‌های ژنتیکی باقیمانده در میان حیوانات) تفسیر شود، PoD مناسب ED_{50} خواهد بود. ED_{50} نشان‌دهنده دوزی است که در آن دوز میانه حیوان آزمایشی در معرض اثر

در نظر گرفته می‌شود. در این تعریف، هنگام برون‌یابی ED₅₀ در گونه‌های آزمایش شده به ED₅₀ در انسان‌ها، پاسخ زمینه‌ای رخ نمی‌دهد^۱ و تداخلی ایجاد نمی‌کند (مگر اینکه پاسخ زمینه‌ای مشاهده شده نزدیک یا بیشتر از ۵۰٪ باشد). به بیان ساده‌تر، چنانچه اثر تدریجی زمینه‌ای به یک پاسخ "بله" یا "خیر" (برابر یا بیشتر/کمتر از) تبدیل شود، آن‌گاه ED₅₀ به دوز مورد نیاز برای استخراج یک پاسخ "بله" در میانه حیوان مربوط می‌شود.

با این حال، هنگامی که برای یک پی‌آمد چندایی تصادفی، رابطه دوز-پاسخ چندایی به صورت یک خطر فردی وابسته به دوز تفسیر شود، می‌بایست اندازه خطر معادل بین حیوانات آزمایشی و جامعه انسانی تعریف شود. از آنجا که ممکن است در مواجهه صفر، دو جامعه در خطر زمینه‌ای تفاوت داشته باشند، سوال این است که چگونه می‌توان آن را به نحوی تصحیح کرد که تفسیر تغییر منتج در خطر به عنوان یک تغییر معادل امکان‌پذیر باشد. اندازه‌های مختلفی از جمله خطر نسبی و اضافی وجود دارند، اما به نظر می‌رسد هنگامی که پاسخ زمینه‌ای اساساً میان دو جامعه متفاوت است، هیچ‌کدام از آن‌ها نیاز به نمایانگر بودن تغییر معادل در خطر را برآورده نمی‌کنند. به عنوان نمونه، فرض کنید حیوانات افزایش از ۱۰٪ به ۲۰٪ را در بروز نشان دهند، درحالی‌که بروز زمینه‌ای در انسان‌ها ۱٪ است. آن‌گاه، با استفاده از متریک خطر اضافی، دوز انسانی هم‌اثر با بروز ۱۱٪، اما با استفاده از متریک خطر نسبی، فقط با ۲٪ در ارتباط خواهد بود. این مثال نشان می‌دهد که پیشگویی خطرات وابستگی زیادی به متریک خطر مورد استفاده دارد.

به ظاهر استفاده از هر یک از دو اندازه براساس عادت‌های مرتبط با رشته^۲ (سم‌شناسان در مقابل اپیدمیولوژیست‌ها) یا الگوهای مدیریت خطر (اصل احتیاطی) می‌باشد، درحالی‌که استدلال‌های علمی اندکی برای پشتیبانی از ترجیح یک اندازه بردیگری وجود دارد. با این حال، تأثیرات سلامت عمومی این اندازه‌های مختلف خطر ممکن است قابل توجه باشند و می‌توانند از اهمیت زیادی برای انتخاب‌های میان گزینه‌های سیاستی برخوردار باشند.

^۱ متخصصین هیستوپاتولوژی تمایل دارند طبقه "بدون ضایعه" را براساس بافت‌های مشاهده شده در گروه کنترل که در بیشتر موارد بروزهای زمینه‌ای مشاهده شده کم را نتیجه می‌دهند، تعریف کنند. با این حال، ممکن است پاسخ‌های زمینه‌ای بالا، به عنوان مثال هنگام وجود تفاوت‌های جنسیتی، رخ دهد.

^۲ Discipline

پس از آنکه PoD حیوانی به یک دوز انسانی هم‌اثر برای یک فرد معمولی برون‌یابی شد، لازم است این دوز به یک دوز هم‌اثر برای انسان حساس برون‌یابی شود. در این زمینه، از اصطلاح "فرد حساس" استفاده می‌شود تا نشان دهد در این افراد نسبت به افراد با حساسیت کمتر همان اندازه اثر M، با استفاده از متریک اثر یکسان، در دوز پایین‌تر ایجاد خواهد شد. مطابق با مفهوم HD_M^1 ، اصطلاحات "معمولی" و "حساس" باید شفاف‌تر شوند. بنابراین، از این نقطه به بعد، اصطلاح "معمولی" به‌طور ویژه به "میان" (صدک ۱۵۰ در جامعه انسانی) اشاره خواهد کرد، درحالی‌که اصطلاح "حساس" به بروز I کمتر از ۰.۵٪ در جامعه مربوط خواهد بود (به‌عنوان مثال، بروز ۰.۵٪ به صدک ۱۵۰ جامعه اشاره دارد).

در اینجا لازم به ذکر است که ممکن است دوزهای هم‌اثر در افراد مختلف به یک اندازه نامطلوب نباشند. به‌عنوان مثال، ۰.۵٪ کاهش در تعداد گلبول‌های قرمز خون در افراد مبتلا به کم‌خونی نسبت به افراد سالم تأثیر بیشتری خواهد داشت. ممکن است افراد مبتلا به کم‌خونی به‌عنوان "آسیب‌پذیر" مشخص‌گردند. حساسیت افراد آسیب‌پذیر نسبت به ماده شیمیایی ممکن است بیشتر، کم‌تر یا به همان اندازه افراد معمولی باشد. به‌عنوان مثال، افراد آسیب‌پذیر مبتلا به کم‌خونی ممکن است به همان اندازه حساس باشند- یعنی، ممکن است پاسخ افراد مبتلا به کم‌خونی و افراد دارای مقادیر زمینه‌ای "نرمال" به دوز یکسان، درصد کاهش مشابهی (۰.۵٪) را در تعداد گلبول‌های قرمز نشان دهد، هرچند که این مقدار کاهش می‌تواند در افراد مبتلا به کم‌خونی در مقایسه با افراد با مقادیر زمینه‌ای "نرمال" اثرات سلامتی بیشتری داشته باشد.

۳-۲-۴. اصل ۴: استنباط‌ها از یک نقطه عزیمت، شامل انجام تعدیل‌هایی در حین به حساب آوردن عدم قطعیت و تغییرپذیری می‌گردند

۳-۲-۴-۱. عدم قطعیت در مقابل تغییرپذیری

اگرچه عدم قطعیت و تغییرپذیری اغلب توسط توزیع‌های آماری توصیف می‌شوند، اما اساساً مفاهیم متفاوتی هستند. عدم قطعیت به "فقدان دانش" مربوط است که، از لحاظ تئوری، می‌تواند با داده‌های بهتر کاهش یابد، درحالی‌که تغییرپذیری به یک جنبه موجود در دنیای واقعی که خارج از کنترل ما است، مربوط می‌شود. به‌عنوان نمونه، عامل تغییرپذیری درون‌گونه‌ای برای حساسیت افتراقی در جامعه انسانی تعدیل می‌شود. هم‌زمان، ما در مورد

¹ Vulnerable

درجه اختلاف مردم در دوزهای هم‌اثر عدم قطعیت داریم- یعنی، دوزهای فردی برای استخراج یک پاسخ خاص با درجه شدت (اندازه) خاص مورد نیاز است. حساسیت افتراقی، تغییرپذیری غیرقابل کاهش است، اما ممکن است در صورت داشتن داده‌های مناسب، عدم قطعیت ما در خصوص آن تغییرپذیری کاهش یابد.

۲-۴-۲-۳. تعدیل و عدم قطعیت

در بیشتر کارهای علمی، عدم قطعیت به پارامتری مربوط است که فرض می‌شود مقدار ناشناخته‌ی منفردی دارد. این مقدار براساس داده‌ها برآورد می‌گردد، که داده‌های بهتر منجر به برآورد بهتر (یعنی، همراه با عدم قطعیت کمتر) خواهد شد. این اصل در مورد BMD بکار می‌رود، که مقدار آن با داده‌های دوز-پاسخ برآورد می‌شود، جایی که داده‌های بهتر به عدم قطعیت کمتر در آن برآورد (همانطور که با بازه اطمینان کوچک‌تر برای BMD منعکس می‌گردد) منجر می‌شوند. با این حال، بسیاری از جنبه‌های دیگر توصیف مخاطره شامل برون‌یابی از یک وضعیت به وضعیت دیگر است. در اینجا، همانطور که در داده‌های تاریخی مشاهده شده، عدم قطعیت در آن برون‌یابی توسط تغییرپذیری میان مواد شیمیایی اطلاع داده می‌شود. به عبارت دیگر، در جنبه‌های برون‌یابی، تغییرپذیری در بین مواد شیمیایی به عدم قطعیت برای ماده شیمیایی خاص مورد ارزیابی تبدیل می‌شود.

برای مثال، یکی از مراحل ممکن است لزوم تعدیل PoD برای یک مواجهه تحت‌مزمّن به یک دوز هم‌اثر برای مواجهه مزمّن باشد. از داده‌های تاریخی مشخص است که دوزهای هم‌اثر بین مطالعات تحت‌مزمّن و مزمّن توسط عاملی که در بین مواد شیمیایی متفاوت است، تغییر می‌کنند (بخش ۴-۳ را ملاحظه نمایید). این امر به این مورد اشاره دارد که عامل ارزیابی مناسب به ماده شیمیایی خاص وابسته است. بنابراین، اگر کسی بخواهد عاملی برای مواردی که ماده شیمیایی تحت بررسی دارای نسبت تحت‌مزمّن به مزمّن بیش از حالت معمول است ارائه نماید، لازم است که عامل مورد استفاده (در غیاب داده‌های خاص ماده شیمیایی) به اندازه کافی بالا باشد تا اکثر مواد شیمیایی را پوشش دهد. بدین ترتیب، ممکن است در یک توصیف مخاطره قطعی، یک عامل ارزیابی مبتنی بر داده‌ها به عنوان عامل ارزیابی یک ماده شیمیایی در دم بلند توزیع^۱ برای این جنبه تصور شود. در مقابل، در یک توصیف مخاطره

^۱ High-end tail of the distribution

احتمالاتی، از کل توزیع در محاسبات استفاده می‌شود. پهنای این توزیع با جمع‌آوری داده‌های بیشتر کاهش نخواهد یافت (به‌عنوان مثال، مواد شیمیایی اضافی با نسبت PoD تحت مزمون به مزمون موجود)، زیرا توزیع، تغییرپذیری واقعی بین مواد شیمیایی را منعکس می‌کند^۱. در این موقعیت، تنها راه کاهش عدم قطعیت جایگزینی این توزیع با توزیعی براساس داده‌های خاص ماده شیمیایی است (بخش ۴-۹ را ملاحظه نمایید).

۳-۳. استفاده از چارچوب

۳-۳-۱. کمی‌سازی تکی و ترکیبی عدم قطعیت‌ها

۳-۳-۱-۱. کمی‌سازی تکی عدم قطعیت‌ها

جنبه‌های مشترک توصیف مخاطره، که هر یک دارای عدم قطعیت هستند، در بخش ۱-۳ فهرست شدند. به‌طور معمول، توصیف مخاطره با شناسایی یک PoD آغاز می‌گردد. اینکه کدام یک از جنبه‌های دیگر در هر مورد خاص مطرح می‌شوند، بستگی به موقعیت دارد. برخی از جنبه‌ها بارها (به‌عنوان مثال، تفاوت‌های درون‌گونه‌ای و بین‌گونه‌ای)، برخی دیگر کمتر (به‌عنوان مثال، مدت مواجهه، برون‌یابی راه-به-راه) مطرح می‌شوند؛ دیگر جنبه‌ها هنوز "نوظهور" هستند (به‌عنوان مثال، برون‌تنی به درون‌تنی؛ فرآیند خواندن ارتباط).

در تجربه فعلی، عدم قطعیت در این جنبه‌ها به‌طور معمول با استفاده از عوامل ارزیابی، اغلب عوامل پیش‌فرض، لحاظ می‌شود. به‌طور کلی، این عوامل پیش‌فرض، مقادیر محافظه‌کارانه در نظر گرفته می‌شوند. به‌عنوان مثال، عامل ۱۰ برای تفاوت‌های بین‌گونه‌ای فرض به‌طور معمول حساس‌تر بودن انسان‌ها از حیوانات آزمایشی با عامل ۱۰ را نشان نمی‌دهد، بلکه نشانگر این است که آن‌ها در اکثر موارد بیش از ۱۰ برابر حساس‌تر نیستند. این امر بر این مطلب اشاره دارد که انتظار می‌رود در بیشتر موارد انسان‌ها کمتر از ۱۰ برابر حساس‌تر باشند. به عبارت دیگر، عامل ۱۰ به‌عنوان کران بالای برآورد از تفاوت بالقوه بین گونه‌ای (برای ماده شیمیایی خاص مدنظر) در نظر گرفته می‌شود.

^۱ البته شامل کردن مواد شیمیایی بیشتر، منجر به توزیع مشخص‌شده بهتر و برآورد دقیق‌تر از تغییرپذیری در میان ماده شیمیایی خواهد شد.

با این حال، در سنجش عدم قطعیت‌ها، نه تنها کران (صدک) بالای برآورد توزیع عدم قطعیت، بلکه کران (صدک) پایین آن نیز مورد نیاز است. در اصل، اگر فرض می‌شد که حیوانات آزمایشی می‌توانند واقعاً حساس‌تر از انسان‌ها باشند، کران پایین برآوردها برای تفاوت‌های بین گونه‌ای می‌توانست مقادیر کوچک‌تر از یک را شامل شود. هر جا ممکن باشد، دامنه‌های عدم قطعیت برای عوامل ارزیابی باید توسط داده‌های (تاریخی) تجربی اطلاع داده شوند.

همانطور که بخش ۴ نشان می‌دهد، داده‌ها یا روش‌هایی جهت برآورد یا اطلاع از توزیع‌های عدم قطعیت در بسیاری از جنبه‌های توصیف مخاطره (شامل PoD) وجود دارند. چندین روش برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها هنگامی که در جنبه‌های فردی برآورد می‌گردند، موجود است که در ادامه به آن‌ها پرداخته می‌شود.

۳-۱-۲. ترکیب عدم قطعیت‌ها

چندین رویکرد برای ترکیب عدم قطعیت‌ها امکان‌پذیر است. به عنوان یک رویکرد اولیه، ممکن است تمام کران‌های محافظه‌کارانه و غیرمحافظه‌کارانه دامنه‌های عدم قطعیت برای هر جنبه در یکدیگر ضرب شوند، و منجر به یک دامنه عدم قطعیت برای پی‌آمد نهایی توصیف مخاطره گردند (کران پایین آن می‌تواند RfD، مانند دریافت روزانه قابل قبول [ADI]^۱ یا دریافت روزانه قابل تحمل [TDI]^۲، باشد). با این حال، این دامنه نهایی بیش از حد گسترده خواهد بود، به این معنی که عدم قطعیت نهایی بیش برآورد می‌گردد (یعنی "پوشش" نتیجه نهایی بیشتر از "پوشش" هر مولفه خواهد بود). یک روش دقیق‌تر برای ترکیب عدم قطعیت‌ها در تمام جنبه‌های مطرح، توسط انعکاس عدم قطعیت برای هر جنبه توسط یک توزیع عدم قطعیت و سپس ترکیب این توزیع‌ها با استفاده از روش‌های احتمالاتی (به عنوان مثال شبیه‌سازی مونت کارلو) است. توزیع حاصل، درجه عدم قطعیت در پی‌آمد نهایی توصیف مخاطره را بهتر منعکس خواهد کرد. بعلاوه، می‌توان از این توزیع، مقداری مرتبط با سطح پوششی که مناسب در نظر گرفته می‌شود، انتخاب کرد. بدین ترتیب، سطح محافظه‌کاری (به معنای پوشش) تحت کنترل باقی می‌ماند.

به طور خلاصه، این راهنما سه گزینه اساسی را برای چگونگی ترکیب عدم قطعیت‌ها ارائه

می‌دهد:

^۱ Acceptable daily intake (ADI)

^۲ Tolerable daily intake (TDI)

۱- تحلیل غیراحتمالاتی-هنگامی است که کران‌های پایین و بالای فردی برای هر جنبه از توصیف مخاطره با ضرب کردن ترکیب می‌شوند. کران‌های پایین و بالا مبتنی بر داده‌ها هستند-یعنی صدک‌های انتخاب شده از توزیع‌های عدم قطعیت، مانند آنچه در بخش ۴ به آن پرداخته می‌شود. در این رویکرد، کران‌های حاصل برای عدم قطعیت ترکیبی را نمی‌توان برحسب پوشش تفسیر کرد، مگر اینکه بگوییم پوشش کلی بیشتر از پوشش جنبه‌های فردی توصیف مخاطره است.

۲- تحلیل احتمالاتی تقریبی-هنگامی است که توزیع‌های عدم قطعیت به صورت احتمالاتی با هم ترکیب می‌شوند. فرض بر این است که عدم قطعیت‌ها در PoDها و در عوامل ارزیابی همگی به‌طور مستقل به صورت لگ‌نرمال توزیع شده‌اند، بنابراین ممکن است محاسبات بدون شبیه‌سازی‌های مونت کارلو انجام شود که محاسبات را آسان‌تر می‌کند (پیوست ۱ را ملاحظه نمایید).

۳- تحلیل احتمالاتی کامل-اگرچه چارچوب کلی تحلیل همانند رویکرد احتمالاتی تقریبی است، اما همانطور که در زیر خلاصه شده، تحلیل احتمالاتی کامل انعطاف پذیرتر است (برای مرور کلی، پیوست ۱ را نیز ملاحظه نمایید).

اولین رویکرد، غیراحتمالاتی، مشابه رویکرد سنتی با ضرب عوامل محافظه‌کارانه در نظر گرفته شده است، اما شامل مرحله اضافی تعیین کران‌های (غیرمحافظه‌کارانه) مقابل است. بعلاوه، همانطور که در بخش ۴ بررسی می‌شود، عوامل "مبتنی بر داده‌های" مورد استفاده ممکن است با عوامل پیش فرض سنتی متفاوت و براساس داده‌های تاریخی باشند. این روش ضرب کردن کران‌ها ساده است، اما به بهای احتمال نامشخصی است که دوکران نهایی شامل مقدار هدف باشند (پیوست ۱ را نیز ملاحظه نمایید). به عنوان دومین عیب، این روش، از نظر فاصله نسبتاً زیاد از کران پایین تا کران بالا، به ویژه با افزایش تعداد جنبه‌ها، بسیار محافظه‌کارانه است.

گزینه دوم، شامل تحلیل احتمالاتی تقریبی است که می‌تواند به سادگی در یک صفحه گسترده مایکروسافت اکسل، با فرض اینکه تمام عدم قطعیت‌ها را می‌توان با توزیع‌های آماری لگ‌نرمال مستقل منعکس کرد، انجام داد (پیوست ۲ را ملاحظه نمایید). یک ابزار نرم‌افزار اولیه ("APROBA") در رابطه با این راهنما توسعه داده شده که در بخش بعدی شرح داده می‌شود (برای دستورالعمل‌های کاربری، پیوست ۲ را ملاحظه نمایید).

نمونه محاسبات در حالتی که فقط جنبه‌های درون‌گونه‌ای و بین‌گونه‌ای مورد نیاز است، با استفاده از رویکردهای غیراحتمالاتی و احتمالاتی تقریبی در شکل ۳-۵ نشان داده شده است.

گزینه سوم، انجام یک توصیف مخاطره احتمالاتی کامل خاص مورد است (پیوست ۱ را ملاحظه نمایید). تفاوت‌های اصلی بین این گزینه و تحلیل احتمالاتی تقریبی به شرح ذیل می‌باشند:

- توزیع عدم قطعیت برای BMD را می‌توان برای مجموعه داده‌های بخصوص و مدل‌های مورد استفاده (به عنوان مثال با خودگردان‌سازی^۱ (۲۱))، به جای لگ‌نرمال فرض کردن آن ارزیابی کرد.
- عدم قطعیت در تغییرپذیری درون‌گونه‌ای بیشتر با مفروضات لحاظ‌شده در تحلیل داده‌های زمینه‌ای در ارتباط است (۲۲).
- این رویکرد عدم قطعیت‌های غیر از جنبه‌های معمول را می‌تواند شامل شود (به عنوان مثال، در پارامترهای مدل PBTk).
- همبستگی‌های میان عدم قطعیت‌ها در جنبه‌های مختلف توصیف مخاطره را می‌توان ترکیب کرد.
- عدم قطعیت‌ها در سطوح مختلف M را می‌توان ارزیابی کرد؛ و
- عدم قطعیت‌ها در پارامترهای ارزیابی مواجهه می‌توانند به طور هم‌زمان گنجانده شوند که منجر به ارزیابی خطر احتمالاتی یکپارچه با IPRA^۲ می‌شود (۱۳).

رویکرد احتمالاتی کامل، دقیق‌ترین و انعطاف‌پذیرترین روش است. با این حال، در حال حاضر، هیچ بسته نرم‌افزاری کاربرپسند عمومی در دسترس نیست و فرد ارزیاب نیاز به ساختن نرم‌افزار خود دارد که به طور کلی شامل شبیه‌سازی‌های مونت کارلو است. به همین دلیل، تحلیل احتمالاتی تقریبی در بسیاری از موارد، جایگزین مفیدی می‌باشد.

۳-۲. ابزار صفحه گسترده "APROBA" برای تسهیل تحلیل احتمالاتی تقریبی

به عنوان بخشی از این پروژه هماهنگ‌سازی، یک ابزار صفحه گسترده با نام "APROBA"^۳ (برای "تحلیل احتمالاتی تقریبی")^۴ در مایکروسافت اکسل ایجاد شده است تا چنین تحلیل‌هایی را تسهیل بخشد و دسترسی گسترده را تضمین کند (برای راهنمای کاربر پیوست ۲ را ملاحظه نمایید).

^۱ bootstrapping

^۲ Integrated probabilistic risk assessment (IPRA)

^۳ Approximate PROBABilistic Analysis (APROBA)

^۴ به صورت آن لاین در وب سایت انتشارات پروژه هماهنگ‌سازی WHO/IPCS به آدرس زیر در دسترس است:

<https://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/>

الف

$$HD_M^I = \frac{BMD_M}{AF_{Inter-BS} \times AF_{Inter-TK/TD} \times AF_{Intra-I}}$$

دور محک

عامل ارزیابی بین‌گونه‌ای برای تفاوت‌ها در اندازه بدن

عامل ارزیابی برای باقیمانده تفاوت‌های TD و TK

عامل ارزیابی درون‌گونه‌ای

ب

تحلیل غیراحتمالاتی

جنبه	P05 (حد اطمینان پایین)	P95 (حد اطمینان بالا)
BMD _M	100	900
AF _{Inter-BS}	3.68	5.49
AF _{Inter-TK/TD}	0.333	3
AF _{Intra-I=1%}	2.24	41.9
	حد اطمینان پایین	حد اطمینان بالا
HD _M ^{0.01 (I=1%)}	$\frac{100}{(5.49 \times 3 \times 41.9)} = 0.14$	$\frac{900}{(3.68 \times 0.333 \times 2.24)} = 328$

پ

تحلیل احتمالاتی تقریبی

جنبه	P50 (میانه)	P95/P50 (عدم قطعیت)
BMD _M	300	3
AF _{Inter-BS}	4.50	1.22
AF _{Inter-TK/TD}	1	3
AF _{Intra-I=1%}	$(2.24 \times 41.9)^{0.5} = 9.69$	$(41.9 \div 2.24)^{0.5} = 4.32$
HD _M ^{0.01 (I=1%)}	$\frac{300}{(4.50 \times 1 \times 9.69)} = 6.9$	$\frac{10}{[(\log 3)^2 + (\log 1.22)^2 + (\log 3)^2 + (\log 4.32)^2]^{0.5}} = 8.5$
	P05 (حد اطمینان پایین)	P95 (حد اطمینان بالا)
HD _M ^{0.01 (I=1%)}	$6.9 \div 8.5 = 0.81$	$6.9 \times 8.5 = 59$

شکل ۳-۵: نمونه محاسبات رویکردهای غیراحتمالاتی و احتمالاتی تقریبی در حالتی که فقط جنبه‌های بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای مورد نیاز است. الف) معادله اساسی برای HD_M^I در حالتی که PoD یک BMD است و فقط جنبه‌های بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای لازم است. ب) محاسبه غیراحتمالاتی عدم قطعیت. پ) محاسبه احتمالاتی تقریبی عدم قطعیت. توجه: توزیع‌های عدم قطعیت براساس توزیع‌های اولیه شرح داده شده در بخش ۴ است. تحلیل احتمالاتی تقریبی فرض می‌کند که AF_{Intra-I} به صورت لگ‌نرمال، با همان مقادیر صدک ۵ام (P05) و صدک ۹۵ام (P95) توزیع اصلی توزیع شده است. بدین ترتیب، از مقادیر صدک ۵ام (P50) و P95/P50 از توزیع اصلی استفاده نمی‌کند، بلکه از P50 و P95/P50 محاسبه شده از تقریب لگ‌نرمال استفاده می‌کند. توجه داشته باشید که مقادیر استفاده شده برای AF_{Intra-I} در این جدول را می‌توان از جدول ۴-۵ نیز بازخوانی کرد.

این ابزار که سنجش عدم قطعیت را برای بسیاری از توصیف‌های مخاطره معمول میسر می‌سازد، منجر به مقادیر تقریبی برای پوشش و درجه عدم قطعیت در برآورد بدست‌آمده از HD_M^1 می‌گردد. شکل ۳-۶ تصویری از این ابزار را نشان می‌دهد که در همان محاسبات نمونه مشابه در شکل ۳-۵ اعمال شده است.

INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS				GENERAL APPROACH ¹	
DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)	NOTE		
End-point	Example calculation	Case-specific		Non-probabilistic analysis multiplies together conservative or non-conservative confidence limits (P95 or P95) for each uncertainty.	
Data type	Continuous	Case-specific		Approximate probabilistic (Approx. Prob.) analysis combines uncertainties probabilistically assuming independent lognormal distributions.	
Data route	Oral	Case-specific		Defines Lower Confidence Limit (LCL) = P05; Upper Confidence Limit (UCL) = P95. Given P50 and P95/P50, assumes P05 = P50/(P95/P50). Given P05 and P95, assumes P50= sqrt(P05*P95).	
Study type	Chronic	Case-specific			
Test species	Rat	Case-specific			
Body weight test species	0.400	0.4	a		
Human median body weight	60.0	60			
Target BMR (= AF, user input for BMDLs only)	5%	5%	b		
Population incidence goal	1%	5%, 0.1%, 0.01%			
Probabilistic coverage	95%	95%			
PoD type	BMDL	Case-specific		USER (User can enter any notes here)	
PoD value	300	Case-specific	c		
BMDU (User input for BMDL)	100	Case-specific			
PoD units	mg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day			
Deterministic overall AF	300	Case-specific			
Deterministic RFD	1.0	Calculated			
Exposure estimate	1.0	User supplied			

INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY				INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES		
HAZARD	INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)	NOTE	ASPECT	Log(P95/P50) ¹	% contribution to overall
PoD	LCL 300	300	Calculated from inputs	PoD	P50 300	25%
(Probabilistic) BMD uncertainty	UCL 900	900	Calculated from inputs	P95/P50	3.00	0.228
NOAEL to BMD	LCL 1.00	1.00		NOAEL to BMD	P50 1.00	---
(NOAEL or LOAEL only)	UCL 1.00	1.00		P95/P50	1.00	0
Interspecies scaling	LCL 3.68	3.68	e	Interspecies scaling	P50 4.50	1%
(Allometric for oral)	UCL 5.43	5.43		P95/P50	1.22	0.00758
Interspecies TK/TD	LCL 0.333	0.33	f	Interspecies TK/TD	P50 1.00	26%
(Remaining TK & TD)	UCL 3.00	3.00		P95/P50	3.00	0.228
Duration extrapolation	LCL 1.00	1.00		Duration extrapolation	P50 1.00	---
	UCL 1.00	1.00		P95/P50	1.00	0
Intraspecies	LCL 2.24	2.24	g	Intraspecies	P50 3.829	4.7%
	UCL 413	41.88		P95/P50	4.32	0.494
Other aspect #1 (Description here)	LCL 1.00	1.00	i	Other aspect #1	P50 1.00	---
Other aspect #2 (Description here)	LCL 1.00	1.00		P95/P50	1.00	0
Other aspect #3 (Description here)	LCL 1.00	1.00		Other aspect #2	P50 1.00	---
	UCL 1.00	1.00		P95/P50	1.00	0
	LCL 1.00	1.00		Other aspect #3	P50 1.00	---
	UCL 1.00	1.00		P95/P50	1.00	0

NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{1A}			(HD _M) ¹		
Standard Confidence	LCL (P05)	0.395	day	P50	6.89
	UCL	328	mg/kg body weight per day	UCL (P95)	47.6
Fold Range of Uncertainty	LCL of HD _M ¹	2281	100%		

Based on approximate probabilistic analysis, below.

APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS			
Standard Confidence	LCL (P05)	0.897	day
	UCL (P95)	58.8	mg/kg body weight per day
Degree of Uncertainty (Fold Range)			73%
Estimated "Coverage" of Deterministic			93%

Probabilistic RFD 0.81 = Approximate probabilistic HD_M at specified % confidence = Estimate of dose (mg/kg body weight per day) at which, with % confidence of the population will have Example calculation of %

NOTES:
 a - Automatically adjusts for mice, rats, dogs, and rabbits.
 b - For NOAEL/LOAEL is 5% if continuous and 10% if quantal-stochastic and 50% if quantal - Use input is ignored if NOAEL/LOAEL or quantal-deterministic. Otherwise user inputs BMR used for c - For NOAEL/LOAEL, PoD is fixed
 f - For BMD, assumes LCL=BMDL, UCL=BMDU
 g - Uncertainty in NOAELs as surrogate for BMD
 For deterministic quantal effects, also includes adjustment from NOAEL to ED₀₁
 e - Allometric scaling for oral dosing using user input body weights. User must supply for inhalation or dermal.
 f - Accounts for case-specific deviation from the general interspecies scaling.
 g - Depends on population incidence protection goal.
 h - For user defined value, specify LCL and UCL on Log(CSD₀₁), then calculate the Intraspecies LCL = 10 * (NOAEL/((1-C13) * Log(CSD₀₁)) where cell C13 contain the population incidence protection
 i - Can add other extrapolation aspects (e.g., LOAEL to NOAEL), as long as P05 and P95 are j - Non-probabilistic LCL = LCL on PoD/ Product of UCLs of Each Aspect.
 k - Non-probabilistic UCL = UCL on PoD/ Product of LCLs of Each Aspect.

شکل ۳-۶: تصویر ابزار APROBA¹ برای انجام یک تحلیل احتمالاتی تقریبی، که همراه با این راهنما ارائه شده است. APROBA محاسبات را با استفاده از رویکردهای غیراحتمالاتی و احتمالاتی تقریبی انجام می‌دهد. در مثال اینجا، PoD یک BMD است و فقط جنبه‌های بین گونه‌ای و درون‌گونه‌ای مورد نیاز است.

نسخه فعلی APROBA شامل توزیع‌های عدم قطعیت پیش فرض (که قابل تغییر نیز هستند) برای جنبه‌های PoD، برون‌یابی بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای، و برون‌یابی مدت مواجهه

¹ این تصویر با نسخه ۱٫۰ ابزار APROBA تولید شده است. توجه داشته باشید که ممکن است در آینده ابزار APROBA در هر زمان بدون تغییری در این راهنما توسعه یابد. در نتیجه، رخداد اختلاف اندکی بین تصاویر موجود در این راهنما و آخرین نسخه APROBA امکان‌پذیر است.

است. این توزیع‌های پیش فرض از بخش ۴ (جدول ۴-۶) گرفته می‌شوند. این صفحه گسترده شامل برخی از زمینه‌ها به نام "سایر جنبه‌ها" است، که در آنجا کاربر می‌تواند عدم قطعیت را برای هر جنبه دیگری که تاکنون توزیعی برای آن پیشنهاد نشده است، مشخص نماید. هنگامی که کاربر قادر به کمی‌سازی عدم قطعیت در هر جنبه بر حسب دو مقدار-به‌عنوان مثال، مقدار صدک ۵ام (P05) و صدک ۹۵ام (P95)- باشد، این امر به یک توزیع لگ‌نرمال تبدیل می‌شود که می‌تواند در تحلیل احتمالاتی گنجانده شود. این دو مقدار ممکن است براساس هر داده‌ی موجودی، در برخی موارد براساس قضاوت متخصص برآورد گردند (برای بحث مختصر در مورد این "سایر" عدم قطعیت‌ها، بخش ۳-۴ را ملاحظه نمایید).

همچنین، کاربرد گام‌به‌گام ابزار APROBA به مثالی در زندگی واقعی در مطالعه موردی مربوط به دی‌اکسی نیوالنول ارائه شده در پیوست ۵ این راهنما نشان داده می‌شود.

۳-۴. سنجش سایر عدم قطعیت‌ها

جدول ۳-۱ چندین جنبه که عدم قطعیت مربوط به آن‌ها را می‌توان، حداقل در اصل، براساس داده‌ها و بیشتر آن‌ها را با رویکرد ارزیابی نسبت‌های PoD از داده‌های تاریخی کمی‌سازی نمود، فهرست کرد. برای برخی از این عدم قطعیت‌ها، بخش ۴ به داده‌هایی می‌پردازد که می‌توانند به‌عنوان اساس پیش فرض‌های اولیه عمومی مورد استفاده قرار گیرند. هیچ پیش فرض اولیه‌ای برای سایر عدم قطعیت‌ها ارائه نشده است، اما هر زمان که لازم باشد این عدم قطعیت‌ها می‌توانند توسط فرد ارزیابی‌کننده خطر کمی شوند. بخش ۴-۸ تا حدودی به چگونگی کمی‌سازی این عدم قطعیت‌ها می‌پردازد. در این بخش، برخی از عدم قطعیت‌های خاص "دیگر" که در جدول ۳-۱ ذکر نشده است، مرور می‌شوند.

۳-۴-۱. عدم قطعیت‌ها در مورد توزیع‌های مورد استفاده در رویکرد احتمالاتی

بدیهی است که میزان اعتبار نتایج حاصل از یک تحلیل احتمالاتی وابسته به توزیع‌های عدم قطعیت مفروضی است که عدم قطعیت را برای آن جنبه به اندازه کافی توصیف کنند. توزیع‌های کلی مورد استفاده جهت نشان دادن برخی از منابع عدم قطعیت (که در بالا معرفی شد)، براساس داده‌هایی هستند که از نظر کمیت، کیفیت، ارتباط، جامع بودن و غیره تغییر می‌کنند (بخش ۴ را ملاحظه نمایید). این به معنای وجود عدم قطعیت در این مورد است که

توزیع‌های کلی چقدر خوب عدم قطعیت‌هایی که به آن‌ها می‌پردازند را نشان می‌دهند، و ممکن است این عدم قطعیت در برخی از جنبه‌ها بیشتر از دیگر جنبه‌ها باشد. این عدم قطعیت اضافی ممکن است ناشی از محدودیت‌ها در مناسب بودن شکل توزیع مورد استفاده (که معمولاً لگ‌نرمال فرض می‌شود) برای نشان دادن هر عدم قطعیت و ناشی از عدم قطعیت‌های مربوط به پارامترهای استفاده‌شده جهت تعریف آن توزیع‌ها (یعنی کران‌های بالا و پایین یا گرایش به مرکز و پراکنش) باشد. این نوع از عدم قطعیت را می‌توان در مفهوم عدم قطعیت در خصوص توزیع‌های مورد استفاده برای کمی‌سازی عدم قطعیت، به‌عنوان "ثانویه" در نظر گرفت. این واقعیت که عدم قطعیت‌های ثانویه وجود دارند، اشاره به خروجی‌های تحلیل احتمالاتی دارد که خود دارای عدم قطعیت هستند. به‌عنوان مثال، اگر عدم قطعیت‌های کمی‌سازی شده بزرگ‌تر یا کوچک‌تر فرض شده بود یا منابع اضافی عدم قطعیت در آن گنجانده شده یا نشده بودند، پوشش محاسبه‌شده کمتر یا بیشتر می‌شد. بنابراین، با اینکه یک تحلیل احتمالاتی توصیف بهتری از عدم قطعیت‌ها را در مقایسه با رویکرد قطعی سنتی ارائه می‌دهد، نباید نتایج را دقیق در نظر گرفت.

در اصل، می‌توان عدم قطعیت ثانویه را کمی‌سازی و آن را در تحلیل احتمالاتی دخیل کرد. عدم قطعیت نمونه‌گیری در پارامترهای توزیع (میانگین هندسی [GM]^۱ و انحراف معیار هندسی [GSD]^۲)؛ بخش ۴ را ملاحظه نمایید) که از برآورد توزیع حاصل از داده‌ها برای تعداد محدودی از مواد شیمیایی ناشی می‌شود، می‌تواند به‌ویژه در مورد توزیع‌های لگ‌نرمال که برای آن‌ها معادلات مناسب وجود دارد، نسبتاً به‌سادگی کمی شود (۲۳). کمی‌سازی سایر عدم قطعیت‌های ثانویه، مانند عدم قطعیت در مورد ارتباط یا نمایانگر بودن داده‌های موجود (به‌عنوان مثال، در فضای شیمیایی)، دشوارتر است و احتمالاً به قضاوت متخصص نیاز دارد. خوب است که کمی‌سازی عدم قطعیت‌های ثانویه را در هر کاری در آینده با هدف برآورد کردن توزیع‌ها از داده‌ها، شامل تصحیح توزیع‌های کلی که قبلاً پیشنهاد شده یا بسط توزیع‌های جدید برای جنبه‌هایی که هنوز در نظر گرفته نشده، گنجانند (پیشنهادات تحقیقاتی را در بخش ۷ ملاحظه نمایید). یک رویکرد عملی برای پرداختن به این نوع از عدم قطعیت را می‌توان در حال حاضر در مطالعه موردی ارائه‌شده در پیوست ۵ یافت.

^۱ Geometric mean (GM)

^۲ Geometric standard deviation (GSD)

۳-۴-۲. عدم قطعیت‌ها در مورد فرض استقلال

هنگام ترکیب کردن عدم قطعیت‌های مختلفی که به طور احتمالاتی در رویکرد احتمالاتی تقریبی کمی شده‌اند، فرض می‌گردد که همه آن‌ها از یکدیگر مستقل هستند (بخش ۳-۳ را در بالا ملاحظه نمایید). به بیان دیگر، فرض بر این است که اطلاعات جدید در خصوص مقدار واقعی یک مولفه مورد ارزیابی (به عنوان مثال، تفاوت‌های بین گونه‌ای)، عدم قطعیت در سایر مولفه‌ها (به عنوان مثال، تغییرپذیری درون گونه‌ای) را تغییر نمی‌دهد. هرگونه عدم قطعیت در مورد این فرض، منبع اضافی از عدم قطعیت تاثیرگذار بر نتایج تحلیل احتمالاتی خواهد بود. با این حال، فرض استقلال برای عناصر به طور احتمالاتی کمی شده در این راهنما منطقی و یک منبع قابل چشم پوشی عدم قطعیت در نظر گرفته می‌شود (بخش ۴-۱۰ را ملاحظه نمایید).

۳-۴-۳. عدم قطعیت‌های مربوط به جنبه‌های کیفی ارزیابی مخاطره

این راهنما عمدتاً بر عدم قطعیت‌های مربوط به موجودیت‌هایی متمرکز است که فرض می‌شود مقادیر کمی هستند، مانند PoD ها و عوامل ارزیابی. با این حال، ممکن است عدم قطعیت‌ها در جنبه‌های غیر کمی ارزیابی مخاطره نیز دخیل باشند، از جمله هنگام ارزیابی اینکه آیا یک پی‌آمد مشخص برای انسان‌ها نامطلوب و مرتبط است یا خیر و بنابراین آیا باید آن را به عنوان مرتبط با ارزیابی خطر لحاظ کرد یا خیر. واضح است که اینها عدم قطعیت‌های خاص ماده شیمیایی هستند. در خصوص رابطه با انسان‌ها، ملاحظات نحوه عملکرد وارد عمل می‌شوند. بسته به میزان اطلاعات موجود در مورد نحوه عملکرد یا سازوکارهای^۱ وابسته به گونه‌ها، می‌توان احتمال مشخصی (برای بیان عدم قطعیت اولیه) به این بیان که پی‌آمد (بالقوه بحرانی) با انسان‌ها در ارتباط است، تخصیص داد. توجه داشته باشید که دامنه عدم قطعیت حول این احتمال، مشابه عدم قطعیت ثانویه مورد بحث در بخش ۳-۴-۱ بالا خواهد بود.

احتمال تعیین شده، مستقل از عدم قطعیت‌های در نظر گرفته شده در مورد HD_M^I در بالا، به اندازه عدم قطعیت اضافی برای یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت حاصل، برگردانده می‌شود. این اندازه عدم قطعیت نشان خواهد داد که آیا اصلاً این مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت بدست آمده برای لحاظ کردن مرتبط است یا خیر.

¹ Mechanism

۴-۴-۳. عدم قطعیت‌هایی که کمی‌سازی آن‌ها دشوار است

- از جمله برخی دیگر از انواع عدم قطعیت که ممکن است در یک توصیف مخاطره مطرح باشند، اما کمی‌سازی آن‌ها معمولاً دشوار است، و تاکنون به آن‌ها اشاره نشده است عبارتند از:
- عدم قطعیت‌ها در مورد پاسخ‌هایی که توسط بازه اطمینان BMD لحاظ نمی‌شوند-به عنوان مثال، اثرات هم‌قلویی^۱،^۲ هنگامی که داده‌ها لحاظ شده برای اثرات هم‌قلویی گزارش نمی‌شوند، یا سایر نواقص و محدودیت‌ها در گزارش داده‌ها؛
 - محدودیت در کیفیت علمی یا گزارش یک مطالعه (یعنی در مورد پروتکل تجربی)؛ و
 - عدم قطعیت در PoD مربوط به تغییرات بین مطالعه‌ای (به عنوان مثال، تغییرات در طول چندین مطالعه ۹۰ روزه با ماده شیمیایی یکسان در همان گونه‌ها برای همان اثر یا در گونه‌های مختلف).

ممکن است در تمامی چنین شرایطی، یک توزیع عدم قطعیت را براساس قضاوت متخصص فرض نمود. به این روش، می‌توان عدم قطعیت را به شیوه معمول در ارزیابی احتمالاتی گنجانده (ابزار APROBA شامل گزینه‌هایی برای این کار می‌باشد؛ بخش ۳-۳-۲ و پیوست ۲ را ملاحظه نمایید). هنگامی که توزیع‌ها حاصل قضاوت متخصص است، ضروری است که این امر به صراحت بیان شود تا بتوان آن‌ها را از توزیع‌های برآورد شده براساس داده‌ها تشخیص داد (۲۴) و شواهد و استدلال‌هایی که توزیع‌ها براساس آن‌ها پایه‌گذاری شده‌اند را مستند کرد. قضاوت‌های متخصصین در معرض انواع مختلفی از سوگیری شناختی^۳ است؛ بنابراین، توصیه می‌شود در جایی که توزیع‌های حاصل برای ارزیابی بحرانی هستند، آن‌ها را با استفاده از روش‌های رسمی استنباط متخصص که برای کاهش سوگیری طراحی شده‌اند، بدست آورید (۲۵). اگرچه نتایج به صورت ذهنی به دست آمدند، اما هنوز برای یک مدیر خطر از ارزش بالایی برخوردار خواهند بود (۳).

آخرین نوع از عدم قطعیت فهرست شده در بالا (تغییرات بین مطالعه‌ای) نیاز به بحث جداگانه‌ای دارد. این یک مساله پیچیده است و باید توجه داشت که تغییرپذیری بین

^۱ Litter

^۲ هم‌قلویی عبارتست از تعداد حیواناتی که در یک زمان از یک حیوان مادر متولد می‌شوند.

^۳ Cognitive bias

مطالعه‌ای می‌تواند از منابع مختلف تغییرپذیری، مانند تفاوت‌ها در تجویز دوز، در شرایط تجربی (در آزمایشگاه یکسان یا در آزمایشگاه‌های متفاوت) یا در سویه‌ها یا در سن حیوانات حاصل شود.

در مواردی که فقط یک مطالعه واحد برای پی‌آمد بحرانی وجود دارد، عدم قطعیت بین مطالعه‌ای آشکار نیست و ممکن است با وجود نداشتن اشتباه گرفته شود. با این وجود، درحقیقت، در حالت تنها یک مطالعه، عدم قطعیت بین مطالعه‌ای در PoD بیشترین است و با مطالعات بیشتر کاهش می‌یابد، هرچند که میزان این کاهش مشخص نیست.

وجود (احتمالاً پنهان) تغییرپذیری بین مطالعه‌ای این مطلب را می‌رساند که PoD انتخاب شده ممکن است کمتر یا بیشتر از آن‌هایی که از مطالعات دیگر (در صورت موجود بودن) بدست می‌آیند، محافظه‌کارانه باشد، بدون اینکه بدانید این محافظه‌کاری تا چه حدی است. رویکرد احتمالاتی در این راهنما به منظور جلوگیری از مورد اخیر و نمایان کردن سطح محافظه‌کاری توسعه یافته است. با این حال، کمی‌سازی عدم قطعیت در PoDها به دلیل تغییرات در بین مطالعات دشوار است و به نظر می‌رسد یک راه حل رضایت‌بخش کلی وجود ندارد. یکی از دشواری‌ها این است که تعداد مطالعات موجود از موردی به مورد دیگر متفاوت است؛ همچنین کیفیت مطالعات نیز در این زمینه نقش دارد. فقدان اطلاعات درخصوص ویژگی‌گونه‌ها برای این مشکل می‌افزاید. در مواردی که مطالعات متعددی برای پی‌آمد یکسان وجود داشته باشد، ممکن است مطالعه‌ای با PoD نسبتاً بالا به دلیل مثلاً نگرانی‌ها در مورد طراحی یا انجام مطالعات با PoD پایین‌تر، ترجیح داده شود. با این حال، حذف مطالعات ارائه‌دهنده‌ی PoDهای کمتر از توصیف مخاطره، به نتیجه دادن یک PoD نسبتاً غیرمحافظه‌کارانه متمایل خواهد شد، مگر اینکه این مطالعات کاستی‌های بسیاری داشته باشند که به هیچ وجه اطلاعاتی را ارائه ندهند.

در هر ارزیابی مشخصی، ممکن است هنوز عدم قطعیت‌های دیگری که در این راهنما ذکر نشده وجود داشته باشند که کمی‌سازی آن‌ها نیز دشوار است. در اصل، کلیه عدم قطعیت‌های شناسایی شده باید به نحوی، ترجیحاً به یک روش کمی، به حساب آورده شوند. حتی کمی‌سازی تقریبی عدم قطعیت بهتر از نادیده گرفتن عدم قطعیت است که به فرض حضور نداشتن عدم قطعیت می‌انجامد. اگر کمی‌سازی این عدم قطعیت‌ها کاملاً نامناسب پنداشته شود، آن‌گاه هنگام تفسیر HD_M^1 ممکن است محاسبه آن‌ها به طور کیفی

در نظر گرفته شود. در عمل، این به معنای توصیف لفظی تأثیر بالقوه است. یکی از مضرات این امر تفسیر متفاوت کلمات توسط افراد مختلف است که بنابراین، ممکن است مدیر خطر، تأثیر توصیف شده را بیشتر یا کمتر از حد تفسیر کند. از این رو، انجام یک تحلیل حساسیت، به وسیله‌ی ارزیابی مجدد عدم قطعیت کلی توصیف مخاطره فعلی براساس برآوردهای کمی مختلف از عدم قطعیت از جنبه "دشواری در کمی‌سازی" ایده بهتری است. این رویکرد در مطالعه موردی مربوط به دی‌اکسی نیوالنول (پیوست ۵) نشان داده شده است.

رهنمود USEPA سال ۱۹۹۷ برای تحلیل مونت کارلو بیان می‌کند (۲۴) که "محدودیت‌هایی در توانایی ارزیابی برای به حساب آوردن و تشخیص تمام منابع عدم قطعیت وجود دارد. یک تحلیلگر می‌بایست زمینه‌های عدم قطعیت را شناسایی کند و آن‌ها را چه به صورت کمی یا کیفی در تحلیل بگنجانند." در بلند مدت، تحقیقات بیشتری برای توسعه روش‌های سنجش عدم قطعیت‌های دشوارتر به یک روش تا حد امکان کمی مورد نیاز است. بخش ۷ تعدادی از نیازهای تحقیقاتی را که در این مرحله بسیار ضروری به نظر می‌رسند، به طور مختصر بیان می‌کند.

بخش چهارم

پیاده‌سازی رویکرد: توزیع‌های اولیه عدم قطعیت

به منظور اجرای چارچوب، به توزیع‌های عدم قطعیت برای همه جنبه‌ها نیازمندیم. در بسیاری از موارد، اطلاعات خاص ماده شیمیایی در مورد عامل ارزیابی مورد استفاده وجود ندارد و عدم قطعیت در آن جنبه کلی است. در چنین مواقعی، مشابه عوامل ارزیابی کلی در توصیف مخاطره قطعی، تنها می‌توانیم از عدم قطعیت کلی استفاده کنیم. برای برخی از جنبه‌ها، داده‌های تاریخی موجود است که می‌توان از آن‌ها برای اطلاع از توزیع‌های عدم قطعیت کلی استفاده کرد. بخش‌های ۴-۱ تا ۴-۶ توزیع‌های عدم قطعیت را برای تعدادی از جنبه‌ها که می‌توانند در نبود یک مرور نظام‌مند^۱ وسیع‌تر به عنوان پیش‌فرض‌های اولیه در نظر گرفته شوند، بررسی می‌کند که بخش ۴-۷ این توزیع‌ها را خلاصه می‌کند (جدول ۴-۶). بخش ۴-۸ برخی از جنبه‌های توصیف مخاطره که ممکن است کمی‌سازی شوند را بیان می‌کند، اما تاکنون تلاشی جهت برگرداندن داده‌های تاریخی به توزیع عدم قطعیت اولیه برای آن‌ها انجام نشده است. در بخش ۴-۹ به حالت‌هایی که ممکن است برای استخراج یک توزیع CSAF از اطلاعات خاص ماده شیمیایی استفاده گردد، شامل نتایج توزیع عدم قطعیت سایر جنبه‌های توصیف مخاطره، پرداخته می‌شود. بخش ۴-۱۰ به عدم قطعیت‌های ثانویه می‌پردازد-یعنی

¹ Systematic review

موردی که توزیع‌های عدم قطعیت بسته به کیفیت داده‌های اطلاع‌دهنده‌ی آن‌ها، خود دارای عدم قطعیت هستند.

۱-۴. استفاده از داده‌های تاریخی: رویکرد کلی

رویکرد کلی به منظور تعریف توزیع عدم قطعیت برای یک جنبه معین عبارت است از جستجوی داده‌های مرتبط در متون که معمولاً از مطالعاتی است که مجموعه‌ی ویژه‌ای از داده‌های تاریخی را مورد تحلیل و بررسی مجدد قرار داده‌اند. ایده کلی استفاده از داده‌های تاریخی با یک روش کلی برای اطلاع از عدم قطعیت‌های مطرح در هر جنبه، در بیشتر جنبه‌ها به کار می‌رود. به عنوان مثال، می‌توان عدم قطعیت در PoD تحت مزمین به عنوان جانشینی برای PoD مزمین را توسط هیستوگرام نسبت‌های مشاهده‌شده PoD بین مطالعات تحت مزمین و مزمین برای همان مواد شیمیایی اطلاع داد.

در این راهنما، توزیع‌های عدم قطعیت حاصل از این روش، "توزیع‌های عدم قطعیت کلی" نامیده می‌شوند. فرض کلی بر این است که برای یک جنبه مشخص، داده‌های تاریخی (مانند نسبت‌های PoD) مورد استفاده برای اطلاع از این توزیع‌های عدم قطعیت، از توزیع لگ‌نرمال^۱ پیروی می‌کنند. از لحاظ نظری، ممکن است استدلال گردد که شکل توزیع به خودی خود نامشخص است و می‌بایست در سنجش عدم قطعیت گنجانده شود. با این حال، ثابت می‌شود که توزیع‌های NOAEL یا BMD(L)ها، و بنابراین نسبت‌های مشاهده‌شده PoDها، با لگ‌نرمال بودن^۲ سازگاری دارند (مطالعات مروری که در پایین ذکر شده، مانند منبع (۲۶)، را ملاحظه نمایید. توجه داشته باشید که از لحاظ نظری نسبت توزیع لگ‌نرمال مجدداً لگ‌نرمال است). بنابراین، به نظر می‌رسد که این فرض به طور کلی مفید است و احتمال دارد که تاثیر انحرافات ممکن در خارج از دم‌های کرانگین کم باشد. علاوه بر این، عدم قطعیت در شکل توزیع براساس داده‌های موجود که اغلب محدود هستند، احتمالاً به اندازه عدم قطعیت‌ها در برآوردهای GM و GSD مهم نیست.

با توجه به فرض نسبت‌های لگ‌نرمال، GM می‌تواند به عنوان برآورد میانه توزیع (P50) در نظر گرفته شود. در کنار میانه ($P50 = GM$)، توزیع‌ها با نسبت بین مقادیر P50 و P95

¹ Lognormal

² Lognormality

به عنوان معیاری از پراکنش آن توصیف می‌شوند (توجه کنید که $P95/P50 = GSD^{z-score \text{ at } 0.95}$ و P95 برای توصیف کامل توزیع لگ نرمال کافی هستند).

از سوی دیگر، این توزیع می‌تواند با ترکیب P05 و P95 به طور کامل توصیف گردد.

نه تنها ممکن است توزیع‌های عدم قطعیت کلی به عنوان توزیع‌های پیش فرض در توصیف مخاطره احتمالاتی استفاده شوند، بلکه می‌توانند به منظور استخراج عوامل ارزیابی تک مقدره "مبتنی بر داده‌ها" نیز مورد استفاده قرار گیرند. بنابراین، می‌توان این عوامل را در تحلیل عدم قطعیت غیراحتمالاتی یک توصیف مخاطره مشخص استفاده کرد. با این حال، این کران‌های تجربی (به طور دقیق‌تر: کران طرف محافظه‌کار) می‌توانند با عوامل ارزیابی پیش فرض متداول متفاوت باشند.

در ادامه در پنج زیربخش، به طور متوالی به اغلب جنبه‌های رخ داده در توصیف مخاطره پرداخته می‌شود. برای هر جنبه، هدف، برگرداندن نتایج مربوطه از مطالعات منتشر شده به برآوردهای GM و GSD از توزیع عدم قطعیت مورد نظر می‌باشد. داده‌ها و ملاحظات اساسی در استخراج اطلاعات از این داده‌ها در پیوست ۳ و ۴ مورد بحث قرار می‌گیرند. در پایین، فقط نتایج گزارش می‌شوند- یعنی توزیع‌های عدم قطعیتی که با توجه به پایگاه داده‌های مورد استفاده، مناسب‌ترین به نظر می‌رسند. همانطور که قبلاً اشاره شد، ممکن است این توزیع‌ها به عنوان توزیع‌های اولیه در نظر گرفته شوند. با این حال، اگرچه که آن‌ها حاصل یک مرور نظام مند نیستند، اما می‌توان استدلال کرد که براساس داده‌ها هستند، که همیشه برای عوامل پیش فرض فعلی اینگونه نیست.

۲-۴. نقاط عزیمت

نقطه عزیمت، PoD، براساس مجموعه داده‌های مشخص است. بنابراین، عدم قطعیت در PoD از عدم قطعیت در آن مجموعه داده‌ها ناشی می‌گردد. در این بخش، به عدم قطعیت با توجه به دو رویکرد برای تعیین PoD از یک مجموعه داده‌های دوز-پاسخ خاص ماده شیمیایی می‌پردازیم: رویکرد BMD و رویکرد NOAEL. رویکرد NOAEL ممکن است منجر به یک NOAEL یا کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده (LOAEL)¹ شود و

¹ Lowest-observed-adverse-effect-level (LOAEL)

عدم قطعیت‌های مربوط به هر یک از اینها باید جداگانه در نظر گرفته شوند. به علاوه، هر دوی NOAEL و LOAEL باید به طور جداگانه برای پی‌آمدهای پیوسته و چندایمی مورد بحث قرار گیرند.

۴-۲-۱. دوز محک

در رویکرد BMD، می‌توان عدم قطعیت‌ها در مجموعه‌ای از داده‌ها را به طور مستقیم مورد سنجش قرار داد، که این امر منجر به یک بازه اطمینان برای BMD (یعنی ترکیب حدود اطمینان پایین [BMDL] و بالا [BMDU] برای BMD)، یا استخراج توزیع عدم قطعیت کامل برای BMD می‌گردد- به عنوان مثال، با روش خودگردان^۱ یا با یک رویکرد بیزی^۲. این توزیع عدم قطعیت به طور خاص برای ماده شیمیایی مطرح شده در نظر گرفته می‌شود و در اینجا نیازی به لحاظ کردن عدم قطعیت‌های کلی نیست. پیش از این عدم قطعیت‌ها به روش خاص ماده شیمیایی مورد سنجش قرار گرفته‌اند. بنابراین، به دست آوردن یک توزیع عدم قطعیت کلی برای BMD مناسب نیست.

بالین حال، عدم قطعیت‌های منعکس شده توسط بازه اطمینان BMD ممکن است تمام عدم قطعیت‌های موجود را پوشش ندهند. به عنوان نمونه، هنگامی که بازه اطمینان براساس یک تک مدل منتخب باشد، عدم قطعیت مدل پوشش داده نمی‌شود. می‌توان با ترکیب کردن نتایج حاصل از مدل‌های مختلفی که برازش خوبی داشتند، به این امر دست یافت (برای مثال، منبع (۲۷) را ملاحظه نمایید). مثال دیگر، هنگامی است که داده‌ها تجمیع و یکپارچه می‌شوند، مانند ترکیب کردن داده‌های رشد و تکامل از هم‌قلوبی‌های مختلف، بنابراین نمی‌توان اثرات هم‌قلوبی را حساب کرد. در نهایت، هنگامی که از داده‌های اپیدمیولوژیکی انسان استفاده می‌گردد، اغلب عدم قطعیت قابل توجهی در برآوردهای مواجهه وجود دارد که امکان به حساب آوردن آن‌ها برای استخراج BMDهای مدل‌سازی شده وجود ندارد.

۴-۲-۲. سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب

هنگامی که PoD برحسب NOAEL کمی‌سازی می‌شود، عدم قطعیت موجود در آن مقدار نمی‌تواند در یک معنای خاص کمی شود. تمام کاری که می‌توان انجام داد، تلاش برای

^۱ Bootstrap method

^۲ Bayesian approach

به دست آوردن عدم قطعیت در NOAELها با یک روش کلی است. همانطور که بحث زیر نشان می‌دهد، عدم قطعیت در NOAEL ممکن است برای داده‌های معمولی دوز-پاسخ اساسی باشد. بنابراین، تاکید می‌گردد که در همه موقعیت‌هایی که داده‌های دوز-پاسخ (احتمالاً به صورت خلاصه آمار^۱) در دسترس است، می‌توان عدم قطعیت‌ها در داده‌های دوز-پاسخ را با استفاده از رویکرد BMD به طور دقیق و خاص هر حالت، کمی‌سازی کرد. این امر شامل مجموعه داده‌هایی است که برای آن‌ها NOAEL را نمی‌توان شناسایی کرد ("فقط LOAEL")، که در بخش بعدی به آن‌ها پرداخته می‌شود. بنابراین، توزیع‌های عدم قطعیت کلی برای NOAEL فقط در شرایط خاصی مفید هستند- به عنوان مثال، در جایی که داده‌های دوز-پاسخ اساسی یا اطلاعات ضروری موجود نباشند (مثلاً تنها میانگین‌ها بدون اندازه گروه یا انحراف معیارها [SD]^۲ ارائه شوند). دلیل دیگر ممکن است این باشد که برای به دست آوردن داده‌های دوز-پاسخ تلاش زیادی لازم خواهد بود، و ممکن است مطلوب باشد که ابتدا حاشیه مواجهه به طور تقریبی برآورد گردد که امکان دارد به اندازه کافی بزرگ باشد تا به آسانی عدم قطعیت‌های مربوط به NOAEL را پوشش دهد. با این وجود، از آنجا که حتی عدم قطعیت‌ها در مورد NOAEL نیز نامعلوم هستند، بهتر است هر زمان که واقعاً NOAEL مورد نیاز نیست، از آن اجتناب شود.

امکان دارد NOAEL به عنوان یک برآورد تقریبی از $BMDL_x$ در نظر گرفته شود، که x نشان‌دهنده‌ی پیش فرض BMR است (منبع (۲۷) را ملاحظه نمایید). بدین ترتیب، تعریف عدم قطعیت کلی در NOAEL به عنوان دقت NOAEL در برآورد کردن BMDL امکان‌پذیر است. داده‌های تاریخی مفید را می‌توان در مطالعات مقایسه‌ای NOAELها با BMDLها در مجموعه داده‌های یکسان پیدا کرد: توزیع نسبت‌های NOAEL/BMDL، عدم قطعیت در NOAEL را منعکس می‌سازد و می‌تواند برای اطلاع‌دادن در مورد توزیع عدم قطعیت کلی برای NOAEL استفاده گردد. به منظور توصیف عدم قطعیت در چارچوب ارائه شده در بخش ۳، عدم قطعیت در NOAEL می‌بایست به عدم قطعیت در BMD (فرضی) مربوطه به جای BMDL برگردانده شود. از این رو، دو مرحله مطرح می‌شوند: (۱) سنجش عدم قطعیت در NOAEL به عنوان برآوردی از BMDL (براساس داده‌های تاریخی)؛ و (۲) برگرداندن این BMDL دارای

¹ Summary statistics

² Standard deviation (SD)

عدم قطعیت به عدم قطعیت در BMD هدف (واقعی) (با فرض فاصله ۹-برابری بین BMDL و BMDU). ترکیب کردن این دو مرحله منجر به توزیع‌های پیشنهادشده در جدول ۴-۱ می‌گردد (برای جزئیات بیشتر در مورد استخراج آن‌ها، پیوست ۳ را ملاحظه نمایید). توجه داشته باشید که به دلیل برون‌یابی BMDL به نقطه میانی بازه اطمینان BMD در مرحله دوم برون‌یابی، در همه حالت‌ها P50 از ۱ کوچک‌تر است.

برای سایر انواع مطالعه، داده‌های مفیدی یافت نشد. با این کمبود اطلاعات، استفاده از همان مقدار P50 برای یکی از توزیع‌های فوق، اما با نسبت P95/P50 بیشتر ممکن است برای انعکاس عدم قطعیت اضافی در نظر گرفته شود.

جدول ۴-۱: عدم قطعیت در BMD هنگام استفاده از NOAEL (AF_{P0D-NOAEL}) الف

منبع	(P05, P95)	P95/P50	P50	نوع مطالعه (مسیر)	نوع پی‌آمد
براساس تحلیل (۲۶)، با BMR = ۰.۵٪	(۰/۰۷، ۱/۶)	۴/۷	۳ از ۱	مزمّن یا تحت مزمّن (خوراکی)	پیوسته
براساس تحلیل (۲۸)، با BMR = ۰.۵٪	(۰/۰۵، ۲/۳)	۷/۰	۳ از ۱	رشد و تکامل (خوراکی)	پیوسته
براساس تحلیل (۲۸)، تعدیل شده به ED ₅₀	(۰/۰۴، ۱/۱)	۵/۰	۲ از ۹	رشد و تکامل (خوراکی)	چندایی (قطعی)
براساس تحلیل (۲۸)، با BMR = ۰.۱۰٪	(۰/۱۴، ۰/۳۲)	۴/۷	۳ از ۲	رشد و تکامل (خوراکی)	چندایی (تصادفی)

AF_{P0D-NOAEL}: عامل ارزیابی برای استفاده از یک NOAEL به عنوان نقطه عزیمت؛ BMD: دوز محک؛ BMR: پاسخ محک؛ ED₅₀: میانه دوز موثر؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ P05: صدک ۵ام؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام
الف BMD، برای داده‌های پیوسته به درصد تغییر معادل ۰.۵٪، و برای داده‌های چندایی به خطر اضافی معادل ۱۰٪، مربوط می‌شود.

۴-۲-۳. کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده

در نگاه اول، می‌توان عدم قطعیت در استفاده از LOAEL برای برآورد BMDL را با بکارگیری رویکرد مشابه مانند سایر جنبه‌ها، با در نظر گرفتن توزیع برای نسبت‌های LOAEL به BMDL براساس داده‌های تاریخی، سنجید. با این وجود، در این حالت، این رویکرد مفهومی ندارد. فاصله میان LOAEL و BMDL (یا NOAEL) به شدت به اندازه اثر (واقعی) در LOAEL بستگی دارد. برای مثال، هنگامی که LOAEL با بروز مشاهده شده نزدیک به ۱۰۰٪ در ارتباط

باشد، BMDL می‌تواند هر مقداری پایین‌تر از LOAEL داشته باشد- به این معنی که عدم قطعیت در واقع بی‌نهایت است (توجه داشته باشید که دوز صفر، دوز بی‌نهایت کم است). پس، یک LOAEL مجزا بدون در نظر گرفتن اطلاعات دوز-پاسخ زمینه‌ای را نمی‌توان به عنوان PoD بکار برد.

در حالتی که کمترین دوز در یک مطالعه به عنوان LOAEL گزارش شده است، گزینه‌های زیر وجود دارند:

- داده‌های دوز-پاسخ به صورت خلاصه داده‌ها موجود هستند یا می‌توانند در دسترس قرار بگیرند- که شامل اندازه گروه و در حالت داده‌های پیوسته، SDها یا خطاهای استاندارد میانگین^۱ (SEM) می‌باشند. اگر چنین است، می‌بایست رویکرد BMD بر روی داده‌ها اعمال شود. بازه اطمینان BMD حاصل، احتمالاً وسیع خواهد بود- در بعضی موارد این بازه وسیع قابل قبول است، در برخی موارد دیگر این بازه بیش از حد وسیع بوده، احتمالاً BMDL در آن معادل "صفر" است. وضعیت آخر هنگامی رخ خواهد داد که اندازه اثر در کمترین دوز اجرایی زیاد باشد. BMDL نزدیک به صفر به این معنی است که مجموعه داده‌ها اطلاعی در خصوص BMD (در BMR مشخص) نمی‌دهد. در آن هنگام، ممکن است شخص BMR را افزایش دهد و بررسی کند که آیا این افزایش منجر به یک بازه اطمینان قابل قبول برای BMD مربوطه می‌گردد یا خیر، یا اینکه این مطالعه را به عنوان مبنایی برای توصیف مخاطره (کمی) رد کند.
- داده‌های دوز-پاسخ ناکامل هستند- به عنوان مثال، پاسخ‌های مشاهده شده موجود هستند، اما اندازه گروه‌ها یا SD/SEMهای مرتبط با میانگین گروه (حالت پیوسته) در دسترس نمی‌باشند. در این حالت، می‌توان شکل احتمالی رابطه دوز-پاسخ واقعی را به صورت نیمه کمی حدس زد. در حقیقت، در اینجا یک عنصر حدس زدن دخیل می‌شود زیرا عدم قطعیت در پاسخ‌های مشاهده شده به دلیل فقدان اطلاعات در مورد اندازه گروه‌ها یا SD/SEMها قابل سنجش نیست.
- اطلاعات دوز-پاسخ موجود نیست (یا به ندرت موجود است). در این حالت، نمی‌توان از LOAEL به عنوان PoD استفاده کرد.

¹ Standard errors of the mean

لازم به ذکر است که برون‌یابی LOAEL به NOAEL بدون در نظر گرفتن داده‌های زمینه‌ای دوز-پاسخ به دلیل مشابه قابل تضمین نیست: اندازه اثر در LOAEL می‌تواند بسیار زیاد باشد، و فاصله بین LOAEL و NOAEL (مانند نسبت LOAEL به NOAEL) می‌تواند هر مقداری داشته باشد. مطالعات گوناگون، داده‌های تاریخی را با هدف بنانه‌اندن توزیع برای نسبت LOAEL/NOAEL بررسی کرده‌اند. با این حال، این توزیع، عمدتاً منعکس‌کننده توزیع فاصله دوز مورد استفاده در مطالعات سم‌شناسی است.

۳-۴. طول مدت مواجهه

ممکن است در بسیاری از جنبه‌های دیگر، عدم قطعیت‌ها با توزیع‌های نسبت‌های مشاهده‌شده PoDهای مربوط به مطالعات مرتبط اطلاع داده شوند. به عنوان نمونه، یک PoD تحت مزمن ممکن است به عنوان جانشین یا برآوردی برای PoD مزمن در نظر گرفته شود، و توزیع نسبت‌های مشاهده‌شده PoD تحت مزمن به مزمن، عدم قطعیت مربوطه را در سطح کلی اطلاع خواهند داد. لازم به ذکر است که ممکن است نسبت‌های PoD در مطالعات مروری به صورت نسبت‌های NOAEL یا BMD گزارش شوند و استفاده از هر دو جهت آگاهی‌رسانی عدم قطعیت در یک جنبه خاص از توصیف مخاطره امکان‌پذیر است. مهم است که پیش از پرداختن پی‌درپی به تعدادی از جنبه‌ها، دو اصل کلی زیر را به خاطر بسپارید. این دو اصل به طوریکسان در تمامی جنبه‌های برون‌یابی که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند، استفاده می‌شوند:

۱- نسبت‌های BMD بیشتر از نسبت‌های BMDL به هدف فعلی مربوط هستند (برخلاف بحث قبلی در مورد توزیع عدم قطعیت برای NOAEL، که نسبت‌های NOAEL/BMDL مورد نیاز بودند). دلیل این مساله این است که ما به فاصله میان BMDهای "واقعی" علاقه‌مند هستیم- برای مثال، در رابطه با مواجهه تحت مزمن در برابر مواجهه مزمن- و BMDهای مشاهده‌شده "بهترین" برآورد از BMDهای واقعی هستند. BMDL یک برآورد محافظه‌کارانه است، که پیش از این عدم قطعیت‌ها را در داده‌های دوز-پاسخ (مشخص) لحاظ کرده است.

۲- نسبت‌های NOAEL توزیع‌های وسیع‌تری در مقایسه با نسبت‌های BMD نشان می‌دهند. این امر مستقیماً از این حقیقت ناشی می‌شود که عدم قطعیت مرتبط با

NOAELها از BMDها بیشتر است. همانطور که در بخش قبلی پیشنهاد شد، چنانچه عدم قطعیت در NOAEL به طور جداگانه توسط یک توزیع کلی در نظر گرفته می‌شد، آن‌گاه، عدم قطعیت در یک جنبه مشخص برای NOAEL نیز می‌توانست با یک توزیع عدم قطعیت که براساس نسبت‌های BMD است، پوشش داده شود. در غیر این صورت، عدم قطعیت در NOAEL "دو بار شمرده" خواهد شد. نتایج ارزیابی (شرح داده شده در پیوست ۳) در جدول ۴-۲ ارائه شده است.

جدول ۴-۲: عدم قطعیت در BMD مزمن هنگام استفاده از BMD با مدت کوتاه‌تر (AF_{Dur})

منبع	(P05, P95)	P95/P50	P50	نوع برون‌یابی مدت
براساس تحلیل نسبت‌های BMD در مطالعات خوراکی (۲۹)، اما سازگار با تحلیل‌های چندگانه نسبت‌های NOAEL در چندین گونه با هر دو مواجهه خوراکی و استنشاقی	(۸، ۱ از ۲)	۴	۲	تحت مزمن به مزمن
براساس تحلیل‌های چندگانه داده‌های NOAEL در چندین گونه با هر دو مواجهه خوراکی و استنشاقی	(۴۰، ۵ از ۸)	۸	۵	تحت حاد به مزمن

AF_{Dur} : عامل ارزیابی برای مدت مواجهه؛ BMD: دوز محک؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ P05: صدک ۵ام؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام

۴-۴. برون‌یابی بین‌گونه‌ای

به طور کلی، برون‌یابی بین‌گونه‌ای را می‌توان به دو بخش تقسیم کرد:

- ۱- تعدیل دوز برای تفاوت‌های (کلی) در اندازه بدن میان حیوانات آزمایشی و انسان‌ها؛ و
 - ۲- محاسبه تفاوت‌های (خاص ماده شیمیایی) باقیمانده بالقوه در تاکسیکوکینتیک‌ها و تاکسیکودینامیک‌ها (در پایین به صورت تفاوت‌های TK/TD مشخص شده است).
- مشابه برون‌یابی مدت، برای برآورد توزیع عدم قطعیت برای تعدیل بین‌گونه‌ای از نسبت‌های PoD استفاده می‌گردد.

۴-۴-۱. تعدیل اندازه بدن

فرض می‌گردد که مرحله اول به اندازه بدن دو گونه تحت بررسی وابسته است، اما به ماده شیمیایی خاص بستگی ندارد. رویکردهای مختلفی برای راه‌های مواجهه^۱ خوراکی و استنشاقی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۴-۴-۱-۱. تعدیل دوزهای خوراکی

یک روش برای تعدیل دوزهای خوراکی جهت تفاوت‌های میان اندازه بدن حیوانات آزمایشی و انسان‌ها، تقسیم دوز اعمال‌شده (یا PoD) بر وزن بدن حیوان است. براساس مباحث نظری، استدلال شده‌است که به جای این کار، می‌بایست دوز بروزن بدن به توان مقداری تقسیم شود ("مقیاس رشدسنجی") (مانند منبع (۳۰)). با این وجود، مقدار آن توان تا حدودی نامعلوم است. برخی مقدار دو سوم را پیشنهاد داده‌اند که نشان‌دهنده‌ی مقیاس‌بندی "ناحیه سطح" است؛ برخی دیگر توان سه چهارم را مطرح کرده‌اند که نشان‌دهنده‌ی تعدیل متابولیک است. مطالعات تجربی گوناگون با مقیاس‌بندی رشدسنجی مطابقت دارند، اما داده‌ها برای تمایز بین دو مقدار نظری به اندازه کافی دقیق نیستند: به طور کلی، برآوردشده که توان، مقداری بین ۰/۶۶ تا ۰/۷۴ می‌باشد (مانند منبع (۲۶)). با فرض توزیع نرمال برای عدم قطعیت با میانگین ۰/۷ برای توان، SD برابر با ۰/۰۲۴ این عدم قطعیت را پوشش خواهد داد.

۴-۴-۱-۲. توزیع عدم قطعیت برای عامل مقیاس‌بندی رشدسنجی برای دوزهای خوراکی

برای تغییر دوز به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (bw)^۲ به دوز مقیاس‌بندی شده رشدسنجی، باید از عامل رشدسنجی زیر استفاده نمود:

$$AF_{\text{Inter-BS}} = \text{عامل رشدسنجی} = \left[\frac{bw_{\text{انسان}}}{bw_{\text{گونه آزمایشی}}} \right]^{1-\alpha} \quad (1-4)$$

که در آن، $AF_{\text{Inter-BS}}$ عامل ارزیابی بین‌گونه‌ای برای تفاوت‌ها در اندازه بدن است و فرض می‌گردد که α دارای یک توزیع عدم قطعیت نرمال با میانگین ۰/۷ و SD برابر با ۰/۰۲۴ است. بدین ترتیب، عامل رشدسنجی به طور لگ نرمال توزیع می‌شود، با:

^۱ Routes of exposure

^۲ Body weight (bw)

$$P95/P50 = \left[\frac{bw_{\text{انسان}}}{bw_{\text{مونه آزمایشی}}} \right] Z \sigma \quad ; P50 = \left[\frac{bw_{\text{انسان}}}{bw_{\text{مونه آزمایشی}}} \right]^{0.3} \quad (۲-۴)$$

که در آن، σ ، نشان دهنده SD برای α (در این مثال $0.24/0$) و Z ، صدک 195 توزیع نرمال استاندارد ($Z\text{-score} = 1/64$) می باشد.

به عنوان مثال، فرض کنید وزن بدن گونه های آزمایشی موش بزرگ آزمایشگاهی معادل با 400 گرم و انسان هدف معادل با 60 کیلوگرم باشد؛ آن گاه، توزیع عدم قطعیت برای عامل رشد سنجی، دارای $4/5 = 150^{0.3}$ و $P50 = 150^{1/64 \times 0.24} = 150^{0.0037}$ است.

۳-۱-۴-۴. تعدیل اندازه بدن برای مواجهه های استنشاقی و عدم قطعیت آن

انواع مختلفی از عوامل ارزیابی اندازه بدن برای مواجهه های استنشاقی برای ذرات (نسبت دوز جذبی منطقه ای^۱، یا RDDR) و گازها (نسبت دوز گاز جذب شده ی منطقه ای^۲ یا RGDR) استخراج شده است. همانطور که در USEPA سال ۱۹۹۴ تعریف شده است (۳۱)، این عوامل نسبت های غلظت های مواجهه معادل در حیوانات آزمایشی و انسان ها، براساس اطلاعات بین گونه ای در مورد هندسه های^۳ دستگاه تنفسی و نرخ جریان هوا، هستند و بسته به اینکه اثرات مورد نظر منطقه ای یا سیستمیک باشند، متفاوت اند. برای مثال، اثرات در راه های هوایی فوقانی براساس مساحت های سطح مناطق مربوط به دستگاه تنفسی و حجم در دقیقه استنشاق می باشند، درحالی که اثرات سیستمیک که شامل انتقال از طریق خون هستند، از اطلاعات مربوط به ضرایب تقسیم^۴ خون-هوا و خون-بافت استفاده می کنند. بدین ترتیب، مقدار P50 برای تفاوت های بین گونه ای در مواجهه های استنشاقی مختص همان مورد و برابر با $AF_{\text{Inter-BS}} = 1/RDDR$ یا $1/RGDR$ خواهد بود. برای گازها، اغلب RGDR برابر با ۱ فرض می گردد، که مربوط به حالتی می شود که ضریب تقسیم خون به هوا برای یک گاز با عملکرد سیستمی در حیوان بزرگتر یا مساوی آن ضریب در انسان است. اگرچه سنجش رسمی برای عدم قطعیت در استخراج این عوامل صورت نگرفته است، اما ممکن است فرض گردد که نسبت P95/P50 بیشتر از ۲ نیست زیرا این عوامل عمدتاً براساس اطلاعات فیزیولوژیکی هستند.

¹ Regional deposited dose ratio (RDDR)

² Regional gas dose ratio (RGDR)

³ Geometries

⁴ Partition coefficients

۴-۲. تفاوت‌های تاکسیکوکینتیک/تاکسیکودینامیک

تعدیل اندازه بدن، تفاوت‌های کلی فیزیولوژیکی وابسته به اندازه بدن را، که صحت آن‌ها در میان مواد شیمیایی به‌طور متوسط نشان داده شده، لحاظ می‌کند. سایر تفاوت‌های TK/TD باقیمانده بین‌گونه‌ای به ماده شیمیایی خاص بستگی دارد، اما آن‌ها با یک توزیع کلی توصیف خواهند شد. بدین ترتیب، توزیع TK/TD، تغییرپذیری میان مواد شیمیایی را در تفاوت‌های TK/TD بین دو گونه (پس از تعدیل برای اندازه بدن) توصیف می‌کند. هنگام در نظر گرفتن یک ماده شیمیایی خاص، باید تفاوت TK/TD برای آن ماده شیمیایی مقدار خاصی در توزیع TK/TD باشد، اما این مقدار مشخص نیست. بنابراین، توزیع TK/TD را می‌توان به‌عنوان یک توزیع عدم قطعیت برای تفاوت TK/TD هر ماده شیمیایی منفردی که برای آن داده‌های خاص ماده شیمیایی یا خاص طبقه شیمیایی TK یا TD در دسترس نیست، مورد استفاده قرار داد. اگر داده‌های خاص (طبقه) شیمیایی موجود باشند، امکان دارد که یک توزیع عدم قطعیت خاص ماده شیمیایی برای تفاوت TK/TD (به جای یک CSAF تک مقداره) توسعه یابد.

در اصل، در صورتی که داده‌های کافی برای اطلاع جداگانه از TK و TD وجود داشته باشند، می‌توان توزیع TK/TD را به صورت یک توزیع برای TK و یک توزیع برای TD مجزا نمود. با این وجود، چنین داده‌هایی تا حدی که بتوان توزیع‌های عدم قطعیت را جداگانه استخراج کرد، بررسی نشده‌اند. همچنین توجه داشته باشید که در توصیف مخاطره یک طبقه بالاتر که از مدل PBTK برای برون‌یابی بین‌گونه‌ای استفاده می‌کند، درحقیقت مقیاس‌بندی رشدسنجی در مقیاس‌گذاری اندازه‌های اندام و نرخ‌های متابولیک در مدل در نظر گرفته می‌شود.

نتایج بررسی و ارزیابی داده‌های موجود (مورد بحث در پیوست ۳) در جدول ۴-۳ ارائه می‌گردد.

جدول ۴-۳: عدم قطعیت در نسبت BMD بین‌گونه‌ای به دلیل تفاوت‌های TK/TD باقیمانده (خاص ماده شیمیایی) پس از تعدیل برای در نظر گرفتن تفاوت‌های اندازه بدن ($AF_{\text{Inter-TK/TD}}$)

منبع	(P05, P95)	P95/P50	P50	نوع مطالعه
براساس تحلیل نسبت‌های BMD				تحت مژمن یا
برای پی‌آمد یکسان در مطالعات	(۳، ۱۱ از ۳)	۳	۱	مژمن
خوراکی (۲۶)				

دوز $AF_{\text{Inter-TK/TD}}$: عامل ارزیابی بین‌گونه‌ای برای تفاوت‌های باقیمانده تاکسیکوکینتیک و تاکسیکودینامیک؛ BMD: دوز محک؛ P05: صدک ۱۵؛ P50: صدک ۵۰؛ P95: صدک ۹۵؛ TK/TD: تاکسیکوکینتیک/تاکسیکودینامیک

۴-۵. تفاوت‌های بین فردی انسانی در حساسیت

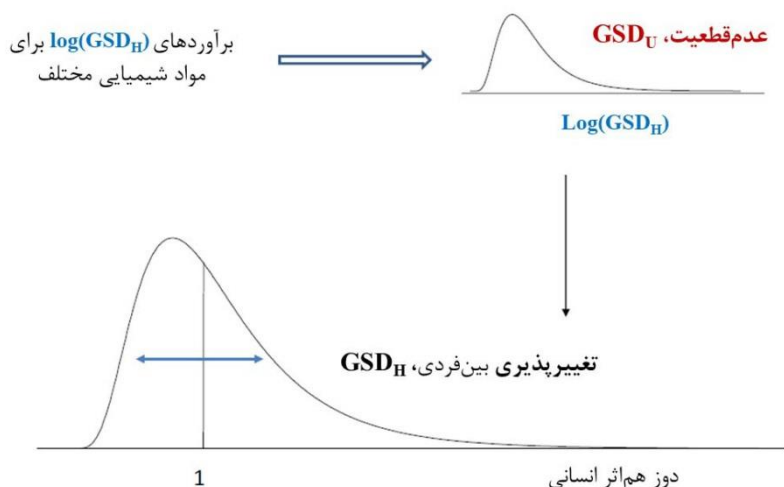
۴-۵-۱. پیش‌زمینه در خصوص عدم قطعیت‌ها در تفاوت‌های بین فردی انسانی

پرداختن به عدم قطعیت‌های مربوط به جنبه تفاوت‌های درون‌گونه‌ای در حساسیت با سایر جنبه‌ها متفاوت است چراکه در اینجا، عدم قطعیت به جای اینکه بین دو دوز هم‌اثر خاص باشد (برای مثال بین میانه حیوان و میانه انسان)، مربوط به تغییرپذیری درون دوزهای هم‌اثر است. تغییرپذیری درون‌گونه‌ای را می‌توان با داده‌های تاریخی دریافت که امکان برآورد تغییرپذیری در دوزهای هم‌اثر را در میان افراد مواجهه‌یافته با یک ترکیب مشابه فراهم می‌آورد. بدین ترتیب، تغییرپذیری در دوزهای هم‌اثر فردی برای ماده شیمیایی یکسان را می‌توان به عنوان GSD محاسبه نمود، که به صورت GSD_H نشان داده خواهد شد که در آن، H مخفف انسان است.

با انجام این کار برای مجموعه‌ای از مواد شیمیایی، یک مجموعه از GSD_H ها به دست خواهد آمد. ممکن است تغییرات مواد شیمیایی با توجه به تغییرپذیری بین فردی در دوزهای هم‌اثر با مرور داده‌های موجود (۲۲) برآورد گردند. به‌ویژه، امکان دارد مجموعه مقادیر $\log(GSD_H)$ ، به صورت یک توزیع لگ‌نرمال با GSD خود توصیف شوند که مشابه سایر جنبه‌ها به عنوان معیار عدم قطعیت ممکن است به کار روند. این مورد به صورت GSD_U نشان داده خواهد شد که در آن، U مخفف عدم قطعیت است.

در ارزیابی هر ماده شیمیایی خاص (بدون اطلاعات ویژه تغییرپذیری انسانی)، فرض بر این است که این ماده شیمیایی یک انتخاب تصادفی از همان جامعه مواد شیمیایی است که شامل پایگاه داده‌های اساس تغییرات برآوردشده در تغییرپذیری بین فردی می‌باشد. توزیع عدم قطعیت اخیر، توزیع برآوردهای تغییرپذیری بین فردی را همانند سایر جنبه‌ها با ترکیب P50 و P95 یا با ترکیب P05 و P95 توصیف می‌کند.

تمایز بین GSD_U و GSD_H در شکل ۴-۱ نشان داده شده است. باید مراقب بود که این دو مورد اشتباه گرفته نشوند: GSD_U برای عدم قطعیت در GSD_H ، یعنی تغییرپذیری بین فردی در دوزهای هم‌اثر استفاده می‌شود. به علاوه، باید در مورد استفاده از لگاریتم‌ها دقت شود. از آنجا که دوزهای هم‌اثر لگ‌نرمال فرض می‌شوند، GSD_H به دوز هم‌اثر (توزیع شده به صورت لگ‌نرمال)، درحالی‌که GSD_U به لگاریتم GSD_H (توزیع شده به صورت لگ‌نرمال) مربوط هستند.



شکل ۴-۱: تمایز بین توزیع منعکس‌کننده تغییرپذیری در دوزهای هم‌اثر انسانی و توزیع منعکس‌کننده عدم قطعیت آن تغییرپذیری، حاصل از اختلاف میان مواد شیمیایی در تغییرات درون‌گونه‌ای. توجه داشته باشید که فرض می‌گردد دوزهای هم‌اثر انسانی به صورت لگ‌نرمال توزیع می‌شوند، همچنین فرض بر این است که توزیع GSD_U ، عدم قطعیت در $\log(GSD_H)$ ، نیز به صورت لگ‌نرمال است.

همانطور که در بخش ۳-۱ به آن پرداخته شد، برای یک توصیف مخاطره خاص، باید تغییرپذیری برحسب بروز هدف در جامعه I بیان شود. بنابراین، بروز I مثلاً ۰.۵٪، مربوط به محافظت ۹۵٪ از جامعه در برابر اثر معین M است. برای یک بروز مشخص، عامل مورد نیاز برای پوشش کسر متناظر جامعه با استفاده از GSD_H و z-score مربوط به توزیع نرمال، به صورت زیر محاسبه می‌گردد:

$$AF_{Intra-I} = \text{عامل پوشش } (1 - I) \text{ از جامعه} = GSD_H^{z_{1-I}^2 - 1} \quad (3-4)$$

برای I برابر با ۰.۵٪، ۱٪، و ۰.۱٪، مقادیر متناظر برای z_{1-I} عبارتند از: ۱/۶۴۴۹، ۲/۳۲۶۳، ۳/۰۹۰۲.

۴-۵-۲. توزیع‌های عدم قطعیت برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای

تفکیک توزیع دوز هم‌اثر به دو زیرتوزیع مفید است. این امر، به شرح زیر، منعکس‌کننده دو سهم از مسیر علیتی^۱ میان دوز خارجی و اثر نهایی است:

۱- تغییرپذیری تاکسیکوکینتیک-به صورت GSD_{H-TK} مشخص می‌شود و به صورت تفاوت‌های میان افراد در دوز خارجی مورد نیاز برای تولید دوز داخلی سیستمیک

¹ Causal pathway

مشابه (ترکیب غلظت-زمان برای عملکرد سیستمیک عوامل شیمیایی) تعریف، و معمولاً در خون اندازه‌گیری می‌شود؛^۱ و

۲- تغییرپذیری تاکسیکودینامیک- با عنوان GSD_{H-TD} مشخص می‌شود و به صورت تفاوت‌های میان افراد در دوز داخلی مورد نیاز برای ایجاد اثر درجه یا شدت تعریف شده (M) تعریف می‌گردد.

تفکیک زنجیره علیت از این طریق می‌تواند مفید باشد، زیرا به دست آوردن داده‌های TK خاص ماده شیمیایی معمولاً از داده‌های TD آسان‌تر است. در چنین مواردی، ممکن است جایگزینی اطلاعات خاص ماده شیمیایی برای سهم TK این مسیر امکان‌پذیر باشد، درحالی‌که فرضیات مبتنی بر داده‌های کلی، همانطور که به‌طور متداول در فرآیند IPCS برای استخراج CSAFها انجام شده است، برای بخش TD باقی می‌ماند (۱۵).

می‌توان توزیع‌های عدم قطعیت برای $\log(GSD_{H-TD})$ و $\log(GSD_{H-TK})$ را از داده‌های موجود که در پیوست ۴ مرور می‌شوند، به دست آورد. دقت داشته باشید که برای به دست آوردن توزیع عدم قطعیت برای TD، داده‌ها به اثرات سیستمیک از مسیرهای غیر وابسته به ایمنی‌شناسی^۲ محدود شده‌اند. نتایج سنجش در جدول ۴-۴ ارائه می‌شوند. علاوه بر این، مقادیر مربوط به عامل ارزیابی درون‌گونه‌ای $AF_{Intra-I}$ محاسبه شده با استفاده از معادله ۴-۳، در جدول ۴-۵ ارائه می‌شوند. جدول ۴-۵ یافته‌های تقریب زدن توزیع $AF_{Intra-I}$ توسط یک توزیع لگ‌نرمال را نشان می‌دهد که توسط ابزار APROBA انجام می‌گردد. واضح است که با مقادیر کوچک‌تر بروز I، تقریب وخیم‌تر می‌گردد.

^۱ همانطور که در پیوست ۴ بحث شد، بسیاری از مطالعات مبنای توزیع‌های TK، اصولاً مطالعات دارویی فاز I هستند و بنابراین به جای "تاکسیکوکینتیک" به عنوان "فارماکوکینتیک" طبقه‌بندی می‌شوند. با این حال، در اینجا از عبارت TK جهت دربرداشتن این نتایج و پرهیز از اشتباه استفاده می‌گردد. همچنین، دلیل دیگر این امر این است که گمان می‌شود تغییرپذیری بین‌فردی در پارامترهای مشاهده شده فارماکوکینتیک در آن مطالعات، احتمالاً به تغییرپذیری مشاهده شده در مواد شیمیایی سمی شبیه خواهد بود که موضوع سنجش‌های ارزیابی خطر هستند.

^۲ Non-immune-mediated

جدول ۴-۴: توزیع‌های عدم قطعیت برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای^{الف}

منبع	(P05, P95)	P95/P50	P50	پارامتر
براساس تغییرپذیری AUC از مواجهات خوراکی	(۰/۰۶۸۷, ۰/۴۰۷)	۲/۴۳	۰/۱۶۷	Log(GSD _{H-TK})
براساس مشاهدات تغییرات پارامتر فیزیولوژیکی پیوسته، سیستمیک، از مسیرهای غیر وابسته به ایمنی شناسی، یا پاسخ بیولوژیکی چندایی در ارتباط با مقادیر مواجهات سیستمیک	(۰/۰۷۷۶, ۰/۶۳۱)	۲/۸۵	۰/۲۲۱	Log(GSD _{H-TD})
براساس شبیه‌سازی مونت کارلو ترکیب log(GSD _{H-TK}) و log(GSD _{H-TD})، با فرض توزیع‌های لگ‌نرمال مستقل ^ب	(۰/۱۵۱, ۰/۶۹۷)	۲/۱۵۲	۰/۳۲۴	Log(GSD _H)

AUC: سطح زیرمنحنی غلظت-زمان؛ GSD: انحراف معیار هندسی؛ GSD_H: تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوز هم‌اثر انسانی؛ GSD_{H-TD}: تغییرپذیری تاکسیکودینامیک در توزیع دوز هم‌اثر انسانی؛ GSD_{H-TK}: تغییرپذیری تاکسیکوکینتیک در توزیع دوز هم‌اثر انسانی؛ P05: صدک ۱۵؛ P50: صدک ۵۰؛ P95: صدک ۹۵
^{الف} برای برآورد عامل مرتبط با بروز مشخص جامعه I، توزیع log(GSD_H) به ورودی‌های معادله ۴-۳ نیاز دارد (جدول ۴-۵ را ملاحظه نمایید).

^ب به‌طورخاص، یک شبیه‌سازی مونت کارلو با انتخاب نمونه‌های مستقل از log(GSD_{H-TK}) و log(GSD_{H-TD}) انجام شد، به طوری‌که تغییرات کلی عبارت بودند از $\log(GSD_H) = \log(GSD_{H-TK})^2 + \log(GSD_{H-TD})^2$. سپس توزیع log(GSD_H) توسط یک توزیع لگ‌نرمال برازش داده شد.

جدول ۴-۵: توزیع‌های عدم قطعیت AF_{Intra-I} برای

تغییرپذیری درون‌گونه‌ای برای مقادیر منتخب بروز جامعه I

بروز (%)	مقادیر براساس جدول ۴-۴ و معادله ۳-۴		برآورد لگ نرمال الف	
	P95/P50	(P05, P95)	P50 _{approx}	P95/P50 _{approx}
۱۰	۳/۰۱	(۱/۵۶، ۷/۸۳)	۳/۴۹	۲/۲۴
۵	۴/۱۱	(۱/۷۷، ۱۴/۰۲)	۴/۹۸	۲/۸۲
۱	۷/۳۹	(۲/۲۴، ۴۱/۴۸)	۹/۶۹	۴/۳۲
۰/۵	۹/۱۵	(۲/۴۴، ۶۲/۵۲)	۱۲/۳۶	۵/۰۶
۰/۱	۱۴/۲۳	(۲/۹۲، ۱۴۲/۷۸)	۲۰/۴۲	۶/۹۹
۰/۰۵	۱۶/۹۲	(۳/۱۳، ۱۹۶/۹۳)	۲۴/۸۲	۷/۹۳
۰/۰۱	۲۴/۴۴	(۳/۶۳، ۳۹۱/۸۱)	۳۷/۷۱	۱۰/۳۹

P05: صدک ۵ام؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام

الف تقریب لگ نرمال بکار رفته در ابزار APROBA، توزیع را براساس جدول ۴-۴ و معادله ۳-۴ با استفاده از یک توزیع لگ نرمال که مقادیر مشابه برای P05 و P95 دارد (یعنی با تنظیم $(P50)_{approx} = (P05 \times P95)^{1/2}$)، تقریب می‌زند. بنابراین، اگرچه این تقریب، P50 متفاوتی دارد، اما بازه اطمینان ۹۰٪ یکسان است.

تفسیر و استفاده از این داده‌ها باید با احتیاط‌های زیر همراه باشد:

- از یک سو، هیچ تلاشی در تحلیل این داده‌ها به منظور حذف اثرات خطاهای اندازه‌گیری^۱، شامل خطاهای برآورد (در ارتباط با دوزهای هم‌اثر)، خطاهای نمونه‌گیری (به دلیل حجم نمونه محدود) و خطاها در روابط دوز-پاسخ مفروض، انجام نشده است. بدون شک خطاهای اندازه‌گیری، مشاهدات مقادیر پارامتر فردی را نسبت به آنچه در واقعیت وجود دارد، دورتر از هم پراکنده‌اند که این امر منجر به گرایش به بیش برآورد همه مقادیر GSD_H خلاصه شده در اینجا شده است. به طور مشابه، این موضوع برای تغییرات برآورد شده میان مواد شیمیایی (نسبت P95/P50) نیز صدق می‌کند.
- از سوی دیگر، بدون شک جوامع مورد مطالعه محققان اصلی گوناگونی کمتری نسبت به جامعه انسانی کلی یا زیرجامعه‌هایی که خطرات آن‌ها برای حفظ سلامتی از مواجهه‌های شیمیایی مدنظر است، دارند. مطالعات دارویی فاز I که منبع بسیاری از

¹ Measurement error

داده‌های TK خلاصه شده در اینجا هستند، عمدتاً (اغلب به وسیله طراحی مطالعه) تمایل به گنجاندن بزرگسالان سالم را دارند.

- پایگاه‌های داده برای تغییرپذیری TK و TD عمدتاً از مشاهدات مربوط به داروها ایجاد شده‌اند. داروها ممکن است هم از نظر خصوصیات شیمیایی و هم از نظر نحوه عملکرد با موادی که طبق قوانین به عنوان آلاینده‌های محیطی یا غذایی لحاظ می‌شوند، متفاوت باشند. داروها اغلب محلول در آب هستند و به گونه‌ای طراحی می‌گردند که مستقیماً بر روی گیرنده‌های ماکرومولکولی خاص، بدون نیاز به فعال‌سازی متابولیکی، عمل کنند. مواد شیمیایی محیطی ممکن است بیشتر تمایل داشته باشند که از راه‌هایی که کمتر اختصاصی هستند در بدن عمل کنند و نیاز به متابولیسم برای تولید شکل‌هایی با فعالیت بیولوژیکی بیشتر دارند. تاکنون میزان این اختلافات ممکن میان مجموعه‌های دارویی و مواد شیمیایی محیطی و استدلال‌های مربوط به تغییرپذیری TK و TD، به صورت کمی ارزیابی نشده است.

۴-۶. برون‌یابی راه-به-راه^۱

اطلاعات تجربی محدودی به منظور مقایسه PoDها برای راه‌های مختلف مواجهه وجود دارد. داده‌های موجود طیف گسترده‌ای از نسبت‌های دوزهای هم‌اثر در واحد وزن بدن را نشان می‌دهند (پیوست ۳ را ملاحظه نمایید).

در برخی موارد، می‌توان از مدل‌سازی بیولوژیکی ساده شده برای استخراج روابط نظری بین راه‌ها استفاده نمود. یک مثال برای ترکیبات آلی فرار با عملکرد سیستمیک است که در آن می‌توان از TK حالت پایدار استفاده نمود (۳۲). در این حالت، می‌توان برون‌یابی از جذب خوراکی به استنشاقی (یا بالعکس) را به صورت زیر بیان کرد:

$$\text{کسر استنشاقی جذب شده} \times \text{نرخ تهویه آلوئولی}^2 \times \text{غلظت استنشاقی} \quad (۴-۴)$$

$$\text{عامل RtR} \times \text{کسر خوراکی جذب شده} \times \text{دوز خوراکی} =$$

که در آن RtR به عامل برون‌یابی راه-به-راه اشاره دارد.

¹ Route-to-route

² Alveolar

اگر نیمه‌ی سمی^۱ از متابولیت در کبد شکل گرفته یا ترکیب والد با هدف کبد باشد، آن‌گاه، عامل RtR به صورت زیر ارائه می‌گردد:

$$\text{عامل RtR (۵-۴ الف)} = 1 + \text{جریان خون کبد / پاک‌سازی ریه} \quad \text{متابولیسیم}$$

(۵-۴ ب) ضریب تفکیک خون - هوا / نرخ تهویه آلوئولی = پاک‌سازی ریه
از طرف دیگر، اگر نیمه سمی ترکیب والد برای بافت هدف دیگری به غیر از کبد باشد، آن‌گاه، عامل RtR به صورت زیر می‌باشد:

$$\text{عامل RtR (۶-۴ الف)} = 1 / (1 + \text{جریان خون کبد / پاک‌سازی ریه}) \quad \text{والد}$$

(۶-۴ ب) $(= V_{max}/K_m)$ پاک‌سازی مرتبه اول برای متابولیسیم کبدی = پاک‌سازی کبد
که در آن، V_{max} نشان‌دهنده حداکثر نرخ اولیه برای واکنش کاتالیز شده آنزیم است و K_m نشان‌دهنده غلظت سوپسترایبی^۲ است که در آن نرخ واکنش اولیه یک واکنش کاتالیز شده آنزیم، نصف حداکثر می‌باشد.

لازم به ذکر است که فرمول فوق هنوز نیاز به داده‌های قابل اعتماد درباره کسرهای جذب شده دارد، که به طور ایده‌آل برای وابستگی غلظت (از جمله اشباع) و الگوی زمانی جذب، جور شده باشند.

در مجموع، در حالت کلی که در آن اطلاعات برای TK کم یا ناموجود است و داده‌های تاریخی قابل اعتمادی برای ساختن توزیع‌های عدم قطعیت اولیه تعیین نشده است، ممکن است عدم قطعیت در برون‌یابی راه-به-راه بسیار زیاد باشد. با این حال، در شرایط خاصی که اثرات سیستمیک هستند و برخی اطلاعات خاص ماده شیمیایی در دسترس است، امکان دارد عدم قطعیت به طور قابل توجهی کاهش یابد.

۷-۴. خلاصه عدم قطعیت‌های کلی در هر جنبه

جدول ۴-۶ یافته‌ها را از لحاظ عدم قطعیت‌های کلی در هر جنبه با فرض توزیع‌های عدم قطعیت لگ‌نرمال (همانطور که در ابزار APROBA استفاده می‌گردد) خلاصه می‌کند.

¹Toxic moiety

²Substrate concentration

توجه داشته باشید که نمی‌توان هیچ عدم قطعیت کلی را برای عدم قطعیت‌های مربوط به استفاده از LOAEL و با برون‌یابی راه-به-راه معین کرد. علاوه بر این، عدم قطعیت در BMD وابسته به مورد است و از تحلیل BMD مجموعه داده‌های خاص حاصل می‌گردد. برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای، عدم قطعیت‌ها به سطح بروز هدف I بستگی دارند و تقریبی برای عدم قطعیت در $AF_{Intra-I}$ را به صورت توزیع لگ نرمال منعکس می‌سازند. عوامل برای بروز ۰.۵٪، ۱٪ و ۰.۱٪ ارائه می‌شوند که مربوط به عاملی است که توسط آن صدک‌های ۱۹۹، ۱۹۹ام و ۱۹۹/۹ام جامعه از میانه افراد حساس‌تر هستند (عوامل برای سایر مقادیر I در جدول ۴-۵ نشان داده شده‌اند).

۴-۸. سنجش عدم قطعیت اولیه برای سایر جنبه‌ها

در این بخش، تاکنون به این پرداختیم که چگونه می‌توان عدم قطعیت برای جنبه PoD و جنبه‌های برون‌یابی زیر را کمی نمود: بین‌گونه‌ای، درون‌گونه‌ای، مدت مواجهه، و راه-به-راه. ممکن است برخی دیگر از جنبه‌های ذکر شده در جدول ۳-۱ (بخش ۳-۱) به روش‌های مشابه ارزیابی شوند. به عنوان نمونه، می‌توان با استفاده از نسبت‌های PoD مربوط به دو نوع مطالعه برای یک مجموعه از مواد شیمیایی، عدم قطعیت مربوط به ناموجود بودن یک مطالعه را ارزیابی نمود. هنگامی که یکی از این دو مطالعه در یک مورد خاص وجود نداشته باشد، امکان دارد که از توزیع نسبت PoD برای انعکاس عدم قطعیت مربوطه استفاده گردد. به عنوان مثال، مطالعات مروری انجام شده توسط منابع (۳۳) و (۳۴)، به ترتیب، اطلاعاتی را در مورد نسبت‌های PoD، مقایسه مطالعه دو نسل در برابر مطالعات یک نسل و در برابر مطالعه تحت مزمن، ارائه می‌دهند.

با توجه به مشاهده کلی که نسبت‌های PoD به‌طور خیلی نزدیکی تمایل به پیروی از یک توزیع لگ نرمال دارند، هر عدم قطعیتی که با دو مقدار کمی شود (به عنوان مثال، P50 و P95/P50 یا P05 و P95) را می‌توان مستقیماً به یک توزیع عدم قطعیت برگرداند. بدین ترتیب، می‌توان این عدم قطعیت‌ها را در ابزار APROBA، در جایی که سلول‌های مختلف به منظور تکمیل شدن "سایر جنبه‌های" مشخص شده توسط کاربر طراحی شده‌اند، گنجانده (توجه نمایید که در APROBA، P05 و P95، حدود اطمینان پایین (LCL) و بالا (UCL) نامیده می‌شوند).

همچنین، ممکن است عدم قطعیت‌هایی وجود داشته باشند که به دلیل عدم وجود داده‌های لازم، مستقیماً تابع کمی شدن در مفهوم توزیع‌های حاصل از داده‌ها نباشند. یک مثال را می‌توان در مطالعه موردی دی‌اکسی نیوالنول یافت (پیوست ۵ را ملاحظه نمایید)، که در آن کیفیت مطالعه رشد و تکامل به عنوان یک جنبه دارای عدم قطعیت در نظر گرفته شد. در این مطالعه، براساس قضاوت متخصص، NOAEL تا عامل ۵ بیشتر از آنچه باید باشد، در نظر گرفته شد. بنابراین، توزیع عدم قطعیتی با P50 و P95/P50 برابر با جذر عدد ۵ فرض شد. می‌توان با کمی سازی عدم قطعیت به این طریق، آن را در تحلیل احتمالاتی به روش معمول قرار داد.

جدول ۴-۶: خلاصه‌ای از عدم قطعیت‌های کلی برای جنبه‌های متفاوت توصیف مخاطره با فرض توزیع‌های لگ نرمال برای عدم قطعیت

توضیحات	لگ نرمال (P05, P95)	لگ نرمال P95/P50	لگ نرمال P50	جنبه توصیف مخاطره
عدم قطعیت PoD برای NOAEL^{الف}: $AF_{PoD-NOAEL}$				
نسبت NOAEL به BMD_{05} (تغییر نسبی ۵٪)	(۰/۰۷، ۱/۶)	۴/۷	۱ از ۳	پی‌آمد پیوسته، مطالعه مزمن / تحت مزمن
نسبت NOAEL به BMD_{05} (تغییر نسبی ۵٪)	(۰/۰۵، ۲/۳)	۷/۰	۱ از ۳	پی‌آمد پیوسته، مطالعه رشد
نسبت NOAEL به ED_{50} (پاسخ ۵۰٪)	(۰/۰۴، ۱/۱)	۵	۲ از ۹	پی‌آمد چندایی قطعی
نسبت NOAEL به BMD_{10} (خطر اضافی ۱۰٪)	(۰/۱۴، ۳/۲)	۴/۷	۲ از ۳	پی‌آمد چندایی تصادفی
مدت مواجهه: AF_{Dur}				
-	(۲ از ۱، ۸)	۴	۲	تحت مزمن ← مزمن
-	(۸ از ۵، ۴۰)	۸	۵	تحت حاد ← مزمن

توضیحات	لگ نرمال (P05, P95)	لگ نرمال P95/P50	لگ نرمال P50	جنبه توصیف مخاطره
تعدیل اندازه بدن بین گونه ای: AF_{Inter-BS}				
استفاده از وزن های بدن خاص مورد	$\left[\frac{bw_{انسان}}{bw_{گونه آزمایشی}}\right]^{(0.26,0.34)}$	$\left[\frac{bw_{انسان}}{bw_{گونه آزمایشی}}\right]^{0.04}$	$\left[\frac{bw_{انسان}}{bw_{گونه آزمایشی}}\right]^{0.3}$	خوراکی
استفاده از RDDR (ذره) یا RGDR ^۲ (گاز) خاص مورد	(۰/۵، ۲)/RDDR یا (۰/۵، ۲)/RGDR	۲	√RDDR یا √RGDR	استنشاقی
اختلافات TK/TD بین گونه ای: AF_{Inter-TK/TD}				
با توجه به عدم وجود گزینه دیگر، می تواند برای استنشاق نیز مورد استفاده قرار گیرد	(۳، ۱ از ۳)	۳	۱	خوراکی
اختلافات درون گونه ای برای بروز I: AF_{Intra-I}				
Log(GSD _H) P50 = ۰/۳۲	(۱/۸، ۱۴)	۲/۸	۵/۰	% ۵ = I
P95/P50 = ۲/۲ و	(۲/۲، ۴۲)	۴/۳	۹/۷	% ۱ = I
	(۲/۹، ۱۴۳)	۷/۰	۲۰/۴	% ۰/۱ = I

BMD_x: دوز محک برای پاسخ محک %x؛ bw: وزن بدن؛ ED₅₀: میانه دوز موثر؛ GSD_H: انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوز هم اثر انسانی؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ P05: صدک ۵ام؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام؛ PoD: نقطه عزیمت؛ RDDR: نسبت دوز جذبی منطقه ای؛ RGDR: نسبت دوز گاز جذب شده ای منطقه ای؛ TK/TD: تاکسیکودینامیک / تاکسیکوکینتیک
الف هنگام استفاده از NOAEL به عنوان PoD، عدم قطعیت شامل هر دو واقعیت که NOAEL تقریبی برای BMDL و BMD است (با فرض نسبت ۳ برای برآورد میانه بین BMD و BMDL)، می گردد.
ب برای گازها، RGDR اغلب معادل ۱ در نظر گرفته می شود.

ممکن است توزیع های تولید شده به این روش - یعنی توسط قضاوت متخصص به جای استفاده از داده های تاریخی مربوط به ماده و پی آمد موجود - در ارتباط با درجه بالاتری از عدم قطعیت ثانویه درک شوند؛ به عبارت دیگر، یک شخص اطمینان کمتری به صحت (کافی) نتیجه تحلیل عدم قطعیت اولیه می تواند داشته باشد. در بخش ۴-۱۰ در مورد عدم قطعیت های ثانویه بحث می گردد.

¹ Regional deposited dose ration (RDDR)

² Regional gas dose ratio (RGDR)

۹-۴. توزیع‌های خاص ماده شیمیایی برای عدم قطعیت‌های اولیه

در مواردی که امکان استخراج یک CSAF (۱۵) وجود دارد، تلاش برای کمی‌سازی عدم قطعیت حول آن مقدار توسط یک توزیع عدم قطعیت مناسب خواهد بود. به عنوان مثال، اگر در یک مورد خاص، قضاوت گردد که حیوانات پس از مقیاس بندی رشدسنجی بین ۱ تا ۴- برابر حساس‌تر از انسان‌ها هستند، آن‌گاه، ممکن است CSAF برای $AF_{\text{Inter-TK/TD}}$ توسط یک توزیع با ۱ از $GM = 2$ و $P95/P50 = 2$ منعکس شود (برخلاف توزیع کلی پیشنهاد شده براساس داده‌های تاریخی با $GM = 1$ و $P95/P50 = 3$ ؛ این امر، همچنین نشان می‌دهد که عدم قطعیت به دلیل دانش خاص ماده شیمیایی کاهش یافته است).

در حالت ایده‌آل، استخراج CSAF خود شامل تحلیل عدم قطعیت از مدل یا داده‌هایی است که توزیع عدم قطعیت برای CSAF، براساس آن پایه‌گذاری شده است. به عنوان نمونه، چنانچه یک CSAF بین‌گونه‌ای خوراکی از یک مدل PBTK توسعه یابد، رویکرد قطعی، به سادگی برآورد دوز داخلی حیوانی در PoD و سپس محاسبه دوز خوراکی معادل انسانی (HED)^۱ مربوط به همان دوز داخلی خواهد بود. در نتیجه، CSAF برابر با PoD/HED خواهد شد. با این حال، برای لحاظ کردن عدم قطعیت، لازم است که عدم قطعیت را در برآوردهای دوز داخلی حیوان آزمایشی و انسان اذعان کرد. جدول ۴-۷ مثالی را ارائه می‌دهد که در آن به منظور استخراج برآوردهای دوز داخلی موش و انسان به عنوان تابعی از دوز خوراکی برای تری کلرواستیک اسید (TCA)^۲، از مدل‌های احتمالاتی PBTK همراه با عدم قطعیت‌های آن‌ها استفاده شده است (مدل TCA موش کوچک آزمایشگاهی: (۳۵)؛ مدل TCA انسانی: زیرمدل از مدل تری کلرواتیلن (۳۶)).

^۱ Human equivalent oral dose (HED)

^۲ Trichloroacetic acid (TCA)

جدول ۴-۷: نمونه‌ای از استخراج توزیع عدم قطعیت خاص ماده شیمیایی برای تفاوت‌های بین‌گونه‌ای در تاکسیکوکینتیک‌ها

شماره ردیف	کمیت	واحد	P50	P95/P50
۱	PoD خوراکی موش کوچک آزمایشگاهی (NOAEL)	mg/kg bw در روز (موش کوچک) آزمایشگاهی)	۸	-
۲	AUC دوز داخلی موش کوچک آزمایشگاهی در NOAEL	(mg·h)/(L·d)	۵۶	۲/۵۰
۳	نسبت دوز داخلی به دوز خوراکی انسان الف	بر (mg·h)/(L·d) بر mg/kg bw در روز (انسان)	۸۱	۱/۳۵
۴	دوز خوراکی انسانی در PoD موش = ردیف ۲ / ردیف ۳	mg/kg bw در روز (انسان)	۰/۶۹	۲/۶۲ ^ب
۵	= CSAF _{Inter-TK} ردیف ۱ / ردیف ۴	mg/kg bw در روز (موش کوچک) آزمایشگاهی) بر mg/kg bw در روز (انسان)	۱۲	۲/۶۲

CSAF_{Inter-TK}: عامل تعدیل خاص ماده شیمیایی برای تاکسیکوکینتیک‌های بین‌گونه‌ای؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام؛ PoD: نقطه عزیمت الف با فرض رابطه خطی در دامنه دوز داخلی مورد نظر. برآورد برای (میان) انسان معمولی است. ^ب ترکیب شده با فرض توزیع‌های لگ‌نرمال مستقل. منبع: (۳۵، ۳۶).

توجه داشته باشید که ضرورتی ندارد که برآورد میانه CSAF الزاماً از میانه توزیع کلی کوچک‌تر باشد-درحقیقت، اگر توزیع کلی صحیح باشد، انتظار می‌رود که به‌طور متوسط، نیمی از اوقات میانه CSAF بیشتر از میانگین کلی و نیمی دیگر از اوقات کمتر از آن باشد. در این حالت، توزیع مقیاس بین‌گونه‌ای کلی (با فرض وزن بدن موش کوچک آزمایشگاهی برابر با ۰/۳۵ کیلوگرم و وزن بدن انسان برابر با ۷۰ کیلوگرم) دارای مقدار P50 برابر با ۹/۸ است، بنابراین P50 برای CSAF کمی بزرگ‌تر هست.

علاوه بر این، در اصل، به دلیل محدود بودن داده‌های خاص ماده شیمیایی ممکن است عدم قطعیت در توزیع CSAF از عدم قطعیت در توزیع کلی بیشتر باشد. در آن صورت، احتمالاً توزیع کلی ترجیح داده خواهد شد، زیرا به نظر می‌رسد داده‌های بسیاری از مواد شیمیایی اطلاعات بیشتری نسبت به داده‌های موجود خاص ماده شیمیایی دارند، مگر اینکه هم‌پوشانی کمی بین CSAF و توزیع‌های کلی وجود داشته باشد.

متناوباً، در یک چارچوب کامل بیزی، می‌توان توزیع کلی را به عنوان اطلاعات "پیشین" در نظر گرفت و توزیع CSAF را با استفاده از قضیه بیز^۲ با آن ترکیب نمود. توزیع عدم قطعیت کلی برای مقیاس بندی وزن بدن دارای نسبت P95/P50 برابر با ۱/۴ است، در حالی که توزیع TK/TD بین‌گونه‌ای کلی دارای نسبت P95/P50 برابر با ۳، با نسبت ترکیبی P95/P50 برابر با ۳/۱ است. با این حال، به دلیل این واقعیت که CSAF جنبه‌هایی را در برمی‌گیرد که تنها مربوط به TK هستند و به TD ارتباطی ندارند، مقایسه مستقیم پیچیده است.

این دشواری، مساله دیگری را در استفاده از CSAF ها روشن می‌سازد که آیا و چگونه می‌توان توزیع‌های عدم قطعیت کلی جنبه‌های گوناگون توصیف مخاطره را به منظور محاسبه‌ی داده‌های خاص ماده شیمیایی اصلاح (یا حذف) نمود. برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای، توزیع‌های کلی که قبلاً شرح داده شدند، TK و TD را از قبل از یکدیگر جدا می‌کنند. بنابراین، اگر یک CSAF برای TK درون‌گونه‌ای توسعه یابد، توزیع کلی فقط برای TD در دسترس است (و بالعکس). با این وجود، چنین تقسیم‌بندی برای برون‌یابی بین‌گونه‌ای موجود نیست. برای مثال، اگر CSAF بین‌گونه‌ای تنها به TK بپردازد، آن‌گاه مقیاس بندی اندازه بدن حذف می‌گردد (زیرا مدل PBTK قبلاً تفاوت‌های اندازه بدن را در نظر می‌گیرد)، اما توزیع TK/TD بین‌گونه‌ای کلی نیز دیگر به طور کامل قابل اجرا نیست (زیرا مدل PBTK هم‌زمان TK را نیز محاسبه می‌کند). حذف کامل $AF_{Inter-TK/TD}$ به این معنی خواهد بود که عدم قطعیت باقیمانده‌ای برای TD وجود ندارد، که احتمالاً صحیح نیست؛ با این حال، حفظ توزیع اصلی، TK بین‌گونه‌ای را "دو بار" شمارش خواهد کرد. امکان دارد که یک گزینه عملی، فرض کردن سهم‌های مساوی و مستقل TK و TD بین‌گونه‌ای و استخراج مجدد توزیع کلی بر طبق آن باشد.

¹ A priori information

² Bayes' theorem

۱۰-۴. سنجش عدم قطعیت‌های ثانویه

توزیع‌های به دست آمده در بخش‌های ۴-۱ تا ۴-۹ ممکن است خود به دلیل مثلاً محدودیت‌ها در کمیت، کیفیت یا مرتبط بودن داده‌هایی که براساس آن‌ها بنا شده‌اند، در معرض عدم قطعیت باشند. جدول ۴-۸ خلاصه عناصر بالقوه تاثیرگذار در عدم قطعیت ثانویه را برای جنبه‌های گوناگون موجود در توصیف مخاطره کلی نشان می‌دهد.

همانطور که در بخش ۳-۴-۱ توضیح داده شده است، این عدم قطعیت‌های ثانویه باعث می‌شوند که عدم قطعیت کلی (اولیه) توصیف مخاطره دقیق نباشد و ضروری است که مورد توجه قرار گیرند. در هر مورد انفرادی از چنین ارزیابی، دو جمع‌بندی متفاوت وجود دارد:

۱- برای هیچ‌یک از جنبه‌های انفرادی توصیف مخاطره، احتمالاً عدم قطعیت‌های ثانویه تاثیر قابل توجهی بر نتیجه تحلیل عدم قطعیت ندارند. به بیان دیگر، عدم قطعیت‌های ثانویه فقط "کوچک" هستند و همانطور که در تحلیل احتمالاتی بررسی شد، انتظار نمی‌رود که تاثیر عمده‌ای بر عدم قطعیت اولیه داشته باشند. در عین حال، عدم قطعیت (اولیه) برآورد شده باید به عنوان یک مقدار با درجه‌ای از عدم دقت در نظر گرفته شود؛ یا

۲- برای یک یا چند جنبه از توصیف مخاطره، میزان عدم قطعیت‌های ثانویه موجود کم نیست، و عدم قطعیت کلی منتج از تحلیل احتمالاتی فقط باید به عنوان یک برآورد تقریبی در نظر گرفته شود و همانطور که در ادامه مطرح می‌گردد، ممکن است مستحق ارزیابی بیشتری باشد.

هدف از چپ‌ترین ستون در جدول ۴-۸ ارائه قضاوتی در مورد عدم قطعیت ثانویه به صورت کلی می‌باشد. با این حال، ممکن است برای برخی از جنبه‌ها، ارزیابی خاص مورد نیاز باشد. به عنوان مثال، اگر پی‌آمد مورد سوال در میان آن‌هایی باشد که در مجموعه داده‌هایی که بر آن اساس توزیع عدم قطعیت مربوطه ساخته شده، بسیار خوب نشان داده شود، آن‌گاه ممکن است مقدار عدم قطعیت ثانویه کم در نظر گرفته شود. برعکس، اگر تاثیری در نظر گرفته شود که به هیچ وجه در پایگاه داده‌ها پوشش داده نشده باشد، ممکن است عدم قطعیت ثانویه قابل توجه باشد.

جدول ۴-۸: توصیف عدم قطعیت‌های ثانویه مربوط به تعدادی از جنبه‌های معمول در یک توصیف مخاطره

میزان تاثیر ممکن	عناصر عدم قطعیت ثانویه مفروض در عدم قطعیت اولیه برای جنبه مشخص	جنبه
عدم قطعیت ثانویه بر عدم قطعیت اولیه برای جنبه مشخص		
الف. ارزیابی داده‌های دوز-پاسخ		
ناچیز	با فرض اینکه رویکرد BMD به درستی (با در نظر گرفتن عدم قطعیت مدل) اجرا شده باشد، هنگامیکه داده‌ها فقط شامل خطاهای نمونه‌گیری تصادفی هستند، می‌بایست BMDL و BMDU عدم قطعیت را به طور کافی منعکس کنند.	BMDL موجود است
بسته به مورد	توزیع عدم قطعیت NOAEL به طور منطقی عدم قطعیت را برای وزن‌های کبد، وزن‌های کلیه و تعداد گلبول‌های قرمز خون در مطالعات NTP منعکس می‌سازد. برای انواع دیگر مطالعه (و احتمالاً سایر پی‌آمدها)، اطلاعات اساسی ضعیف‌تر است. برای مجموعه داده‌های بحرانی با کیفیت پایین‌تر یا اندازه‌های کوچک‌تر گروه، توزیع نسبت‌های NOAEL/BMDL به سمت راست منتقل و همچنین وسیع‌تر خواهد شد، اما بیان مقدار آن دشوار است. فرض می‌شود که BMDU با یک عامل ۹، بالاتر از BMDL باشد، اما این عامل ممکن است در برخی از مجموعه داده‌ها کوچک‌تر و در برخی دیگر بزرگ‌تر باشد.	NOAEL برای پی‌آمد پیوسته
بسته به مورد	توزیع عدم قطعیت NOAEL مفروض عمدتاً بر اساس پی‌آمدهای رشد و تکامل است. برای سایر انواع اثرات یا مطالعات، توزیع عدم قطعیت می‌تواند در هر دوی GM و GSD، در هر دو جهت، متفاوت باشد. فرض می‌گردد که BMDU با یک عامل ۹، بالاتر از BMDL است، اما این عامل ممکن است در برخی از مجموعه داده‌ها کوچک‌تر و در برخی دیگر بزرگ‌تر باشد.	NOAEL برای پی‌آمدهای چندایی

میزان تاثیر ممکن عدم قطعیت ثانویه بر عدم قطعیت اولیه برای جنبه مشخص	عناصر عدم قطعیت ثانویه مفروض در عدم قطعیت اولیه برای جنبه مشخص	جنبه
بی‌کران	از آنجایی که اندازه اثر در LOAEL می‌تواند هر مقداری باشد، عدم قطعیت اولیه بی‌کران ^۱ است؛ عدم قطعیت ثانویه بی‌نهایت است.	برون‌یابی از LOAEL، داده‌های دوز-پاسخ ناموجود هستند
بسته به مورد	هنگامی که دوزهای متعددی وجود داشته باشند که یک رابطه دوز-پاسخ شفاف را نشان دهند، ممکن است عدم قطعیت ثانویه محدود باشد. در داده‌های پیوسته، اگر اندازه‌های گروه موجود باشند، استفاده از داده‌های تاریخی برای تغییرات درون‌گروهی ممکن است مفید باشد.	برون‌یابی از LOAEL، داده‌های دوز-پاسخ موجود، اما SDها یا اندازه‌های گروه ناموجود هستند
ناچیز	عدم وجود عدم قطعیت‌های ثانویه (سطر اول را ملاحظه نمایید).	برون‌یابی از LOAEL، داده‌های دوز-پاسخ موجود هستند، رویکرد BMD پس از همه اعمال می‌شود
ب. برون‌یابی بین‌گونه‌ها		
کم	شواهد تجربی برای اینکه توان رشدسنجی بین مقادیر مفروض قرار گیرد، قوی است.	برای دوز خوراکی: عدم قطعیت در توان رشدسنجی، توزیع نرمال با $P05 = 0/6$ و $P95 = 0/8$ است (برای دوز خوراکی)
بسته به مورد، اما احتمالاً در بیشتر موارد کم است	توزیع براساس تعداد محدودی از پی‌آمدهای مطالعات دوز مکرر و احتمالاً نمونه اربیبی از مواد شیمیایی است (۲۶). انتظار نمی‌رود که برای سایر پی‌آمدها، توزیع دارای GM دیگری باشد، اما ممکن است وسیع‌تر باشد. باین‌حال، اگر اختلافات بین‌گونه‌ای عمدتاً توسط تفاوت‌های TK هدایت شود، توزیع برای سایر پی‌آمدها مشابه خواهد بود.	تعدیل برای تفاوت‌های TK/TD (پس از مقیاس‌بندی رشدسنجی): توزیع لگ‌نرمال با $GM = 1$ و $P95/P50 = 3$

¹ Unbounded

میزان تاثیر ممکن	عناصر عدم قطعیت ثانویه مفروض در عدم قطعیت	جنبه
عدم قطعیت ثانویه بر عدم قطعیت اولیه برای جنبه مشخص	اولیه برای جنبه مشخص	
ب. برآورد تغییرپذیری درون‌گونه‌ای		
کم	ممکن است خطاهای برآورد در $\log(\text{GSD}_H)$ منجر به بیش برآورد نسبتاً شدید در هر دو مورد GM_U و GSD_U توزیع عدم قطعیت شوند؛ درمقابل، جوامع محدود مطالعه، کم برآورد در هر دو مورد GM_U و GSD_U را نتیجه می‌دهند. برخی از شبیه‌سازی‌ها تاثیر نسبتاً اندکی بر عدم قطعیت کلی نشان دادند.	تعدیل برای تفاوت‌های بین فردی در حساسیت
ت. برون‌یابی مواجهه تحت‌مزمّن به مزمّن		
کم	داده‌های اساسی نسبتاً خوب هستند؛ انحرافات عمده‌ای انتظار نمی‌رود.	تعدیل برای مدت مواجهه
ث. سایر منابع کلی عدم قطعیت		
کم	توزیع‌های نسبت‌های مشاهده‌شده PoD ها نزدیک به لگ‌نرمال هستند. فقط، همیشه توزیع عدم قطعیت یک BMD خاص لگ‌نرمال نیست. پیشگویی این تاثیر دشوار است، اما احتمالاً چشمگیر نیست.	استفاده از توزیع‌های لگ‌نرمال برای همه عوامل عدم قطعیت
کم	فرض می‌گردد که توزیع‌ها از یکدیگر مستقل هستند، که یک فرض منطقی است.	ترکیب احتمالاتی توزیع‌های عدم قطعیت
کم	از لزوم شبیه‌سازی‌های مونت کارلو اجتناب می‌کند. آزمون نشان می‌دهد که اختلافات کم است (پیوست ۳ را ملاحظه نمایید).	استفاده از تقریب در ابزار APROBA

APROBA: تقریب تحلیل احتمالاتی^۱؛ BMD: دوز محک؛ BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ GSD: انحراف معیار هندسی؛ GM: میانگین هندسی؛ LOAEL: کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ NTP: برنامه ملی سم‌شناسی^۲ (ایالات متحده)؛ P05: صدک ۵؛ P50: صدک ۵۰؛ P95: صدک ۹۵؛ PoD: نقطه عزیمت؛ SD: انحراف معیار؛ TD: تاکسیکودینامیک؛ TK: تاکسیکوکینتیک

¹ Approximating PROBABILISTIC Analysis

² National Toxicology Program (NTP)

برآورد تاثیر عدم قطعیت ثانویه به طور کمی، بدون انجام محاسبات احتمال، ذاتاً دشوار است. بنابراین، یک روش مطمئن تر برای کشف تاثیر عدم قطعیت ثانویه بر نتایج حاصل از یک تحلیل احتمالاتی، تحلیل حساسیت ساده با استفاده از ابزار APROBA می باشد. با این ابزار، حدود اطمینان برای توزیع عدم قطعیت یک جنبه مشخص می تواند در یک لحظه تغییر کند، و می توان تاثیر بر عدم قطعیت کلی HD_M^1 را به راحتی مطالعه نمود. برای مشاهده یک مثال عملی از چنین ارزیابی، خواننده به مطالعه موردی درباره دی اکسی نیوانول که در پیوست ۵ این راهنما آورده شده است، ارجاع داده می شود.

البته نتایج مختلفی را می توان از چنین تحلیل حساسیتی به دست آورد. دیگر نتایج ممکن شامل موارد زیر است:

- تاثیر عدم قطعیت ثانویه بر عدم قطعیت کلی می تواند کم باشد و به نظر نمی رسد که بر نتیجه کلی توصیف مخاطره (یا خطر) تاثیر بگذارد.
- تاثیر عدم قطعیت ثانویه بر عدم قطعیت کلی می تواند قابل ملاحظه باشد، اما با توجه به سطوح مواجهه برآوردشده، این امر را می توان با یک حاشیه کافی بین RfD احتمالاتی و سطح مواجهه انسانی پوشش داد.
- تاثیر عدم قطعیت ثانویه بر عدم قطعیت کلی می تواند قابل ملاحظه و نیز به اندازه کافی بزرگ باشد تا نتیجه کلی از توصیف مخاطره (یا خطر) را تحت تاثیر قرار دهد - یعنی به نظر نمی رسد که حاشیه بین RfD احتمالاتی و سطح مواجهه برآوردشده، تاثیر بالقوه آن را پوشش دهد.

با این حال، همچنین ممکن است سنجش عدم قطعیت های ثانویه با این نتیجه گیری پایان یابد که ارائه برآورد منطقی اثر آن عدم قطعیت غیرممکن بود. اگر در چنین مواقعی نتیجه توصیف مخاطره به مدیران خطر اعلام شود، باید به آن ها هشدار داد که عدم قطعیت های سنجدیده شده خود در معرض درجه نامعلومی از عدم قطعیت هستند. آن گاه، تنها دو گزینه منطقی برای ادامه کار وجود خواهد داشت؛ یک گزینه تولید داده های قابل اطمینان تر است که می تواند عدم قطعیت ثانویه را برای جنبه (های) خاصی کاهش دهد، یا در غیر این صورت، گزینه دیگر اتخاذ یک تصمیم نظارتی مناسب با توجه به عدم قطعیت (و الگوها و اصول برنامه نظارتی مربوطه) می باشد.

در هر حالت، مهم است که مشاهده و استدلالی را که ارزیابی این عدم قطعیت ها بر پایه آن استوار هست، مستند نمایید. ارائه این موارد به صورت یک جدول، همانطور که در مطالعه موردی دی اکسی نیوانول نشان داده شده است، می تواند مفید باشد (پیوست ۵ را ملاحظه نمایید).

بخش پنجم

مصورسازی رویکرد با استفاده از سناریوهای توصیف مخاطره کلی

این بخش به نشان دادن توصیف عدم قطعیت با بکارگیری رویکردی که قبلاً برای تعدادی از سناریوهای توصیف مخاطره کلی شرح داده شده است، می پردازد. نتایج حاصل از تحلیل عدم قطعیت برای یک توصیف مخاطره مشخص، به خود مقدار PoD بستگی ندارند، بلکه به عدم قطعیت در PoD و عدم قطعیت های مفروض مرتبط با مراحل برون یابی بستگی دارند. بنابراین، امکان دارد که نتایج کلی برای توصیف های مخاطره متداول که از عوامل ارزیابی (پیش فرض) خاص استفاده می کنند، به وجود آیند. به عنوان مثال، تعدادی از توصیف های مخاطره معمول به طور احتمالاتی مورد تحلیل قرار گرفتند و نتایج به صورت مصور در پایین ارائه شده است. این یافته ها برای توصیف مخاطرات مشابه - یعنی براساس یک PoD از همان نوع (NOAEL یا BMDL) و استفاده از عوامل ارزیابی یکسان - معتبر هستند، درحالی که عدم قطعیت ها با توزیع های مشابه کمی سازی می شوند. در مثال های زیر از توزیع های عدم قطعیت بحث شده در بخش ۴ استفاده شده است.

هر تحلیلی که براساس داده ها باشد، پی آمدی را در پی خواهد داشت که بسته به کیفیت داده ها، ممکن است دقت آن کم یا زیاد باشد. به همین ترتیب، پی آمد یک تحلیل احتمالاتی منجر به برآوردهای عدم قطعیت می شود که به دلیل این حقیقت که عدم قطعیت های برآورد شده نیز خود دارای عدم قطعیت هستند، در معرض بی دقتی هایی قرار

دارند. این مساله با اصطلاح عدم قطعیت ثانویه نشان داده می‌شود (برای بحث بیشتر بخش قبلی را ملاحظه نمایید). درک این مساله حائز اهمیت است که توزیع‌های عدم قطعیت در تحلیل عدم قطعیت براساس داده‌ها می‌باشند، اما این داده‌ها از کیفیت متفاوتی برخوردار هستند. بنابراین، عدم قطعیت‌های کلی که در جداول ارائه شده‌اند، فقط باید به‌عنوان مقادیر تقریبی تفسیر شوند. علاوه بر این، مجدداً ذکر می‌گردد که اعداد مورد استفاده در این راهنما، از جمله در مثال‌های زیر، فقط با هدف روشن ساختن مطالب توسط مثال و نه به‌عنوان اعداد تجویزی جهت اهداف حفاظتی و مقادیر عدم قطعیت، در نظر گرفته شده‌اند.

۵-۱. توصیف عدم قطعیت احتمالاتی دوز مرجع قطعی و استخراج دوز مرجع احتمالاتی

سناریوهای مختلف زیر برای هر دو پی‌آمد پیوسته و چندایی در نظر گرفته می‌شوند: مطالعه مزمن یا تحت‌مزمن، $BMDL = PoD$ یا $NOAEL$ ، و حیوان آزمایشی موش بزرگ آزمایشگاهی یا موش کوچک آزمایشگاهی است، که در مجموع شامل ۱۶ سناریو است. نتایج با دو رویکرد شامل رویکرد احتمالاتی تقریبی، اجرا شده در ابزار APROBA در صفحه گسترده میکروسافت اکسل، و رویکرد احتمالاتی کامل، با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو، تولید شدند. شکل ۵-۱ تصویری از یکی از این سناریوها را نشان می‌دهد.

جدول ۵-۱ نتایج حاصل از ۱۶ سناریو برای درصد پوشش برآورد شده برای RfD ‌های "سنتی" را نشان می‌دهد که با استفاده از عوامل ارزیابی ۱۰-برابری ثابت، دامنه عدم قطعیت برآورد شده و همچنین RfD ‌های احتمالاتی برای پوشش معین ۹۵٪، با فرض ۱٪ برای بروز جامعه هدف ($I = حساس = 1\%$) محاسبه شده‌اند.

TITLE: Sub-chronic Quantal (deterministic) Rat NOAEL			
INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS			
DESCRIPTION	INPUTS		COMMON VALUE(S)
End-point	Generic end-point		Case-specific
Data type	Quantal-deterministic		Case-specific
Data route	Oral		Case-specific
Study type	Subchronic		Case-specific
Test species	Rat		Case-specific
Body weight test species (kg)	0.400		0.4
Human median body weight (kg)	60.0		60
Target BMR			
(= <i>M</i> , user input for BMDLs only)	50%		50%
Population incidence goal (= <i>I</i>)	1%		5%, 1%, 0.1%, 0.01%
Probabilistic coverage goal	95%		95%
PoD type	NOAEL		Case-specific
PoD value	100		Case-specific
BMDU (User input for BMDL PoDs)			Blank if PoD is NOAEL/LOAEL
PoD units	mg/kg body weight per day		mg/kg body weight per day
Deterministic overall AF	1000		Case-specific
Deterministic RfD	0.10		Calculated
Exposure estimate (optional)	1.0		User supplied
INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY			
HAZARD CHARACTERIZATION	INPUTS		PROVISIONAL VALUE(S)
PoD	LCL	100	Calculated from inputs
(Modelled BMD uncertainty)	UCL	100	Calculated from inputs
NOAEL to BMD	LCL	0.0444	0.04
(NOAEL or LOAEL only)	UCL	1.11	1.11
Interspecies scaling	LCL	3.68	3.68
(Allometric for oral)	UCL	5.49	5.49
Interspecies TK/TD	LCL	0.333	0.33
(Remaining TK & TD)	UCL	3.00	3.00
Duration extrapolation	LCL	0.500	0.50
	UCL	8.00	8.00
Intraspecies	LCL	2.24	2.24
	UCL	41.9	41.88
Other aspect #1	LCL	1.00	1.00
(Description here)	UCL	1.00	1.00
Other aspect #2	LCL	1.00	1.00
(Description here)	UCL	1.00	1.00
Other aspect #3	LCL	1.00	1.00
(Description here)	UCL	1.00	1.00
NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{1,8}			
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL	0.0163	mg/kg body weight per day
	UCL	1638	mg/kg body weight per day
Fold Range of Uncertainty		100504	
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD _M ¹ *			100%
*Based on approximate probabilistic analysis, below.			
APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS			
Standard Confidence Interval			
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL (P05)	0.311	mg/kg body weight per day
	UCL (P95)	85.9	mg/kg body weight per day
Degree of Uncertainty (Fold Range)			277
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			99%
Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD _M ¹ at specified % confidence		
0.31	= Estimate of dose (mg/kg body weight per day) at which, with		
	95%	confidence	
	1%	of the population will have	Generic end-point

شکل ۵-۱: تصویر APROBA برای توصیف عدم قطعیت احتمالاتی تقریبی در یک توصیف مخاطره کلی متداول. سناریوی NOAEL تحت مزمن در موش بزرگ آزمایشگاهی برای یک پی‌آمد چندابایی قطعی در اینجا به تصویر کشیده شده است.

جدول ۵-۱: تحلیل‌های عدم قطعیت احتمالاتی برای توصیف‌های مخاطره کلی متداول الف

RfD احتمالاتی P05) HD_M^{01} ب	درجه عدم قطعیت P95/P05) HD_M^{01} ب	پوشش RfD قطعی ب	RfD قطعی	نوع PoD	گونه‌ها	مدت مطالعه / نوع پی‌آمد
مزمین						
۰/۸۱ [۰/۹۴]	۷۳ [۷۶]	٪۹۳ [٪۹۵]	۱	∩BMDL	موش بزرگ	پیوسته (مانند درصد تغییر در هماتوکریت):
۰/۶۲ [۰/۷۵]	۱۲۳ [۱۲۷]	٪۹۱ [٪۹۳]	۱	NOAEL	آزمایشگاهی	
۰/۳۲ [۰/۳۸]	۷۵ [۷۸]	٪۷۸ [٪۸۶]	۱	∩BMDL	موش کوچک	HD_{05}^{01}
۰/۲۵ [۰/۳۰]	۱۲۶ [۱۳۰]	٪۷۶ [٪۸۳]	۱	NOAEL	آزمایشگاهی	
۰/۸۱ [۰/۹۴]	۷۳ [۷۶]	٪۹۳ [٪۹۵]	۱	∩BMDL	موش بزرگ	چندایی-قطعی (مانند ضایعه
۰/۹۰ [۱/۰۸]	۱۳۳ [۱۳۷]	٪۹۴ [٪۹۶]	۱	NOAEL	آزمایشگاهی	هیستوپاتولوژیکال خفیف):
۰/۳۲ [۰/۳۸]	۷۵ [۷۸]	٪۷۸ [٪۸۶]	۱	∩BMDL	موش کوچک	$HD_{خفیف}^{01}$
۰/۳۶ [۰/۴۴]	۱۳۷ [۱۴۱]	٪۸۳ [٪۸۸]	۱	NOAEL	آزمایشگاهی	
تحت مزمین						
۰/۲۷ [۰/۳۳]	۱۶۵ [۱۷۰]	٪۹۹ [٪۹۹]	۰/۱	∩BMDL	موش بزرگ	پیوسته (مانند درصد تغییر در هماتوکریت):
۰/۲۱ [۰/۲۷]	۲۵۷ [۲۵۹]	٪۹۸ [٪۹۸]	۰/۱	NOAEL	آزمایشگاهی	
۰/۱۱ [۰/۱۳]	۱۶۹ [۱۷۴]	٪۹۵ [٪۹۶]	۰/۱	∩BMDL	موش کوچک	HD_{05}^{01}
۰/۰۸۶ [۰/۱۱]	۲۶۵ [۲۶۶]	٪۹۴ [٪۹۶]	۰/۱	NOAEL	آزمایشگاهی	

RfD احتمالاتی P05) HD_M^{01}	درجه عدم قطعیت P95/P05) HD_M^{01}	پوشش RfD قطعی ^ب	RfD قطعی	نوع PoD	گونه‌ها	مدت مطالعه / نوع پی‌آمد
۰/۲۷ [۰/۳۳]	۱۶۵ [۱۷۰]	٪۹۹ [٪۹۹]	۰/۱	∇ BMDL	موش بزرگ	چندایی-قطعی (مانند ضایعه)
۰/۳۱ [۰/۳۹]	۲۷۷ [۲۷۹]	٪۹۹ [٪۹۹]	۰/۱	NOAEL	آزمایشگاهی	هیستوپاتولوژیکال (خفیف)
۰/۱۱ [۰/۱۳]	۱۶۹ [۱۷۴]	٪۹۵ [٪۹۶]	۰/۱	∇ BMDL	موش	HD^{01} خفیف
۰/۱۳ [۰/۱۶]	۲۸۳ [۲۸۶]	٪۹۶ [٪۹۷]	۰/۱	NOAEL	کوچک آزمایشگاهی	

BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ HD_M^1 : دوز هدف انسانی برای اندازه اثر M و بروز جامعه I: NOAEL: سطح

بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ P05: صدک ۱۵؛ P95: صدک ۹۵؛ PoD: نقطه عزیمت؛ RfD: دوز مرجع

الف براساس PoD (BMDL یا NOAEL) برابر با ۱۰۰، با عوامل ارزیابی بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای قطعی ۱۰. برای مدت زمان تحت مزمن، یک عامل ارزیابی قطعی برابر با ۱۰ اضافه شد.

^ب در تحلیل‌های احتمالاتی از توزیع‌های عدم قطعیت مفروض که در بخش ۴ به آن پرداخته شد و بروز جامعه هدف $I = 1\%$ استفاده شد. مقادیر برجسته‌شده = نتایج حاصل از APROBA؛ [مقادیر داخل براکت‌ها] = نتایج حاصل از شبیه‌سازی مونت کارلو با ۲۰۰۰۰ نمونه.

^ج فرض می‌شود که بازه اطمینان ۹۰٪ برای BMD عبارتست از (۹۰۰، ۱۰۰). در شبیه‌سازی‌های مونت کارلو و APROBA فرض بر این است که BMD به صورت لگ‌نرمال توزیع می‌شود.

نتیجه‌گیری‌های اصلی از نتایج موجود در جدول ۵-۱ به شرح زیر است:

- درصد پوشش در این توصیف‌های مخاطره نسبتاً زیاد است، کمترین آن که توسط APROBA محاسبه شده است برابر با ۷۶٪ است (۸۳٪ توسط مونت کارلو)، و در اغلب موارد بیش از ۹۰٪ است. این امر تایید می‌کند که یک توصیف مخاطره طبقه پایین‌تر به طور منطقی امکان دارد محافظه‌کارانه در نظر گرفته شود.
- درجه عدم قطعیت-که عبارتست از عدم قطعیت کلی در برآورد کردن دوز انسانی هدف- می‌تواند بسیار زیاد باشد، به ویژه زمانی که PoD یک NOAEL است (دامنه عدم قطعیت کلی، یعنی P95/P05، در برخی از این سناریوها تا عاملی تقریباً برابر با ۳۰۰ است).
- توصیف‌های مخاطره تنها با عوامل ارزیابی بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای، نسبت به آن مواردی که دارای عامل ارزیابی اضافی تحت مزمن می‌باشند، کمتر محافظه‌کارانه

- هستند. این امر به دلیل پدیده‌ای کلی است که محافظه‌کاری مربوط به ضرب عوامل با زیاد شدن تعداد عوامل افزایش می‌یابد. لازم به ذکر است که در اینجا از یک عامل ۱۰ جهت عامل ارزیابی اضافی برای برون‌یابی تحت‌مزمین به مزمین استفاده گردید که بالاتر از مقدار پیش‌فرض استفاده شده در برخی موسسات است. بدیهی است که در صورت استفاده از یک عامل ارزیابی تحت‌مزمین کوچک‌تر، این اختلاف کمتر می‌شد.
- توصیف‌های مخاطره مبتنی بر NOAEL (به دلیل عدم قطعیت اضافی در NOAEL)، منجر به درجه عدم قطعیت بیشتری در تمام سناریوهای لحاظ شده می‌شوند.
 - اگرچه RfD سنتی در میان هشت سناریوی مزمین یا هشت سناریوی تحت‌مزمین تفاوتی نخواهد داشت، تفاوت در RfD احتمالاتی وجود دارد، که نشان‌دهنده این حقیقت است که عدم قطعیت‌ها در سناریوهای مختلف یکسان نیستند.
 - در مقایسه محاسبات APROBA و مونت کارلو، APROBA تمایل دارد که اندکی مقدار پوشش را کم برآورد نماید. بر این اساس، RfD احتمالاتی حاصل از APROBA، کمی محافظه‌کارانه است، به میزان کمی (۱/۲ تا ۱/۳-برابر) پایین‌تر (سختگیرانه‌تر) از آنچه که با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو محاسبه شده است.

۵-۲. تحلیل حساسیت: رتبه‌بندی منابع عدم قطعیت

یک تحلیل APROBA، سهم‌ها در عدم قطعیت کلی که می‌تواند به هر یک از جنبه‌های توصیف مخاطره نسبت داده شود را نیز نشان می‌دهد. شکل ۵-۲ تصویری از محاسبات نشان‌دهنده‌ی درصد سهم هر یک از جنبه‌های توصیف مخاطره در عدم قطعیت قابل اجرا در این سناریوی خاص را نشان می‌دهد.

برای این سناریو، رتبه‌بندی منابع عدم قطعیت از بزرگ‌ترین به کوچک‌ترین عبارتند از:

۱- استفاده از یک NOAEL به عنوان یک PoD؛

۲- تغییرپذیری درون‌گونه‌ای (در $I = 1\%$)؛

۳- برون‌یابی مدت؛

۴- تفاوت‌های TK/TD بین‌گونه‌ای؛

۵- مقیاس‌بندی اندازه بدن بین‌گونه‌ای.

این اطلاعات را می‌توان در زمینه سوال کلی "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟"، که در بخش ۲ به آن پرداخته شد، استفاده نمود. به‌ویژه، این اطلاعات نواحی عدم قطعیت را مشخص می‌کنند، که اگر کاهش یابند، بیشترین تاثیر را در عدم قطعیت کلی خواهند داشت، در نتیجه به اولویت‌بندی تحلیل اضافی یا تولید داده‌ها کمک می‌کنند. به عبارت دیگر، "ارزش اطلاعات اضافی" را برای هر یک از جنبه‌های توصیف مخاطره از نظر تاثیر بالقوه آن بر عدم قطعیت کلی فراهم می‌آورند.

INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES			% contribution
ASPECT		$[\log(P95/P50)]^2$	to overall uncertainty
PoD	P50	100	--
	P95/P50	1.00	0
NOAEL to BMD	P50	0.222	33%
	P95/P50	5.00	0.489
Interspecies scaling	P50	4.50	1%
	P95/P50	1.22	0.00758
Interspecies TK/TD	P50	1.00	15%
	P95/P50	3.00	0.228
Duration extrapolation	P50	2.00	24%
	P95/P50	4.00	0.362
Intraspecies	P50	9.69	27%
	P95/P50	4.32	0.404
Other aspect #1 (Description here)	P50	1.00	--
	P95/P50	1.00	0
Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00	--
	P95/P50	1.00	0
Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00	--
	P95/P50	1.00	0
Target Human Dose (HD_M)		Non-Prob.	Approx. Prob.
	P50	5.17	5.17
	UCL/P50	317	16.6
			Greatest contributor to overall uncertainty
			NOAEL to BMD

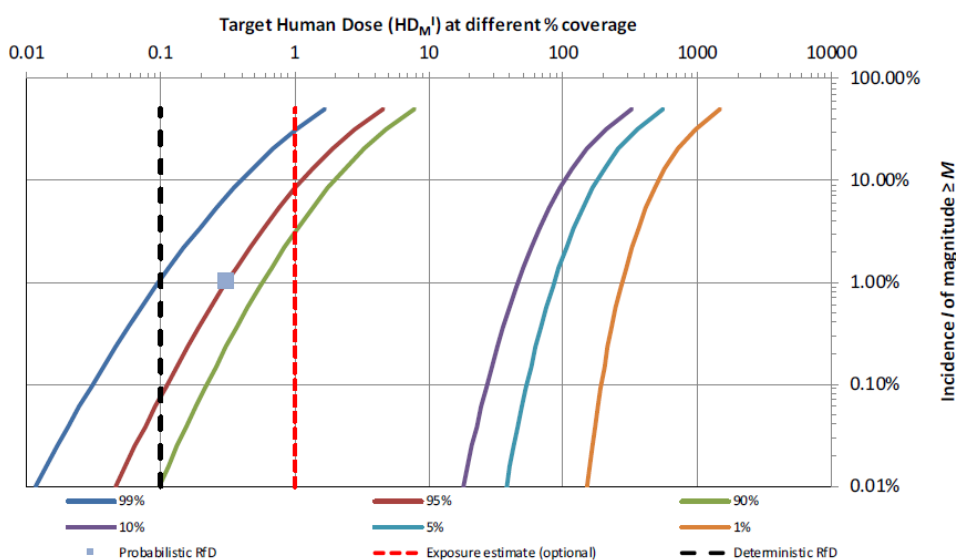
شکل ۵-۲: تصویر APROBA برای توصیف درصد سهم هر یک از جنبه‌های توصیف مخاطره در عدم قطعیت کلی. در اینجا، سناریو برای یک NOAEL تحت‌مزمّن در موش بزرگ آزمایشگاهی و برای یک پی‌آمد چندایی قطعی نشان داده می‌شود. توجه: تحلیل احتمالاتی تقریبی فرض می‌کند که عامل تغییرپذیری درون‌گونه‌ای، با همان P05 و P95 توزیع اصلی به صورت لگ‌نرمال توزیع می‌شود. بنابراین، P50 و P95/P50 از توزیع اصلی نیستند، بلکه از لگ‌نرمال تقریبی محاسبه می‌شوند.

۵-۳. مصورسازی عدم قطعیت در دوز انسانی هدف برای مقادیر مختلف پوشش و بروز جامعه

تحلیل‌هایی که در بالا شرح داده شدند، بر توصیف عدم قطعیت (پوشش) در رویکردهای پیش‌فرض موجود و استخراج RfDهای احتمالاتی برای مقادیر ازپیش

تعیین شده‌ی (۱) اندازه M، (۲) بروز I و (۳) درصد پوشش متمرکز هستند. با این وجود، مفهوم HD_M^I امکان در نظر گرفتن چندین گزینه را با توجه به هر سه مولفه فراهم می‌آورد، که بدین وسیله قادر به توصیف مخاطره غنی‌تری به طور کمی می‌باشد.

ابزار APROBA توانایی نشان دادن گرافیکی تاثیر بروزهای مختلف جامعه منتخب I و درصد پوشش برای یک مقدار ثابت از اثر M را دارد. شکل ۳-۵ تصویری از APROBA است که رابطه بین HD_M^I و بروز جامعه I را در سطوح مختلف پوشش نشان می‌دهد و نمایش بصری از تاثیر گزینه‌های مختلف پوشش و بروز بر دوز انسانی هدف ارائه می‌نماید.



شکل ۳-۵: تصویر APROBA نشان‌دهنده‌ی ارتباط بین HD_M^I و بروز I برای سطوح مختلف

پوشش. سناریوی یک NOAEL تحت مزمن در موش بزرگ آزمایشگاهی، برای یک پی‌آمد چندایی قطعی در اینجا نشان داده می‌شود. منحنی‌ها، منعکس‌کننده‌ی کران‌های اطمینان در سطوح مختلف پوشش هستند؛ برای مثال، سمت چپ‌ترین (پوشش ۹۹٪) و سمت راست‌ترین (پوشش ۱٪) منحنی‌ها یک بازه اطمینان (دو طرفه) با اطمینان ۹۸٪ را نشان می‌دهند.

برخی از ویژگی‌های مشهود این مورد خاص شامل موارد زیر می‌گردد:

- در یک دوز ثابت، بروز به پوشش بستگی دارد - به عنوان مثال، دوز ۱/۰ (خط چین در شکل ۳-۵) مربوط به بروز حدود ۰۲/۰٪ در پوشش ۹۰٪، بروز ۱/۰٪ در پوشش ۹۵٪ و بروز بیش از ۱٪ در پوشش ۹۹٪ است.

- با کاهش I، درجه عدم قطعیت (فاصله بین LCLها و UCLها در شکل) افزایش می‌یابد. این امر به دلیل این واقعیت است که با کاهش I، LCL (کران محافظه‌کار) برای HD_M^I با سرعت بیشتری نسبت به UCL (کران ضد محافظه‌کار) کاهش می‌یابد.
- در یک پوشش ثابت، بروز I به سرعت با دوز تغییر می‌کند. به عنوان نمونه، در پوشش ۰.۹۵٪، یک تغییر در HD_M^I از ۰/۱ به ۱ منجر به تغییری در I از ۰/۱٪ به ۱۰٪ می‌شود. به بیان دیگر، افزایش RfD احتمالاتی (در پوشش ۰.۹۵٪) از ۰/۱ به ۱ واحد دوز با کاهش از ۰.۹۹/۹٪ به ۰.۹۰٪ در یک بروز ثابت، HD_M^I برای پوشش ۰.۹۹٪ از HD_M^I برای پوشش ۰.۹۰٪ کمتر از ۱۰ بار کوچکتر است.

ابزار APROBA به دلیل اینکه PoD را در یک M ثابت به عنوان ورودی در نظر می‌گیرد، نمی‌تواند تاثیر تغییر M را نمایش دهد. این امر مستلزم استخراج چندین PoD مربوط به مقادیر مختلف M است و می‌تواند در یک رویکرد احتمالاتی کامل انجام شود. با این حال، تکنیک‌های تجسم پیشرفته‌تری برای نمایش هم‌زمان تاثیر M همراه با اثرات I و پوشش، مورد نیاز خواهد بود.

بخش هشتم

تفسیر و استفاده از یافته‌ها

از آنجا که نتایج ارزیابی مخاطره مورد نیاز مدیران خطر است، باید این یافته‌ها شامل اطلاعات عدم قطعیت باشند. همانطور که در Codex سال ۲۰۱۳ بیان شده است (۱):
احتیاط، عنصر ذاتی تحلیل خطر است. منابع بسیاری برای عدم قطعیت در فرآیند ارزیابی و مدیریت خطر وجود دارند.... درجه عدم قطعیت و تغییرپذیری در اطلاعات علمی موجود می‌بایست صراحتاً در تحلیل خطر لحاظ گردد.

با این حال، اینها تنها ملاحظات مربوط به تصمیم‌گیری نیستند. Codex سال ۲۰۱۳ مدیریت خطرها به صورت زیر تعریف می‌کند (۱):
فرآیندی که، مجزا از ارزیابی خطر، عبارتست از وزن‌دهی گزینه‌های سیاستی، با مشورت با همه بخش‌های ذینفع، که ارزیابی خطر و سایر عوامل مربوط به حفاظت از سلامت مصرف‌کنندگان و ارتقا فعالیت‌های تجاری عادلانه، و در صورت لزوم، انتخاب گزینه‌های مناسب پیشگیری و کنترل را مدنظر قرار می‌دهد.

مقررات مواد غذایی اتحادیه اروپا (EC)^۱ به شماره ۱۷۸/۲۰۰۲، مدیریت خطرها به طریق مشابهی به صورت "فرآیند... وزن‌دهی گزینه‌های سیاستی... با در نظر گرفتن ارزیابی خطر و سایر عوامل قانونی" تعریف می‌کند و در مقدمه آن بیان می‌کند که عوامل قانونی ممکن است شامل عوامل اجتماعی، اقتصادی، سنتی، اخلاقی و محیطی و امکان نظارت باشند (۳۷). به طور مشابه، EPA سال ۲۰۰۰ بیان می‌کند که بیشتر تصمیمات مدیریت خطر توسط عوامل

¹ European union Food Regulation (EC)

گوناگونی از جمله عوامل علمی (ارزیابی خطر)، عوامل اقتصادی، ارزش‌های عمومی، عوامل سیاسی، عوامل اجتماعی و عوامل فن‌آوری، اطلاع‌رسانی می‌شوند (۳). بدین ترتیب، لازم است نتایج ارزیابی مخاطره در رابطه با طیف گسترده‌ای از سایر عوامل مربوط به تصمیم‌گیری تفسیر شوند، که بسته به قوانین نظارتی متغیر خواهند بود.

در حال حاضر، اهداف حفاظتی تنها در بعضی مواقع تعیین می‌گردند. اغلب بروز (خطر اضافی) برای مواد سرطان‌زای ژنوتوکسیک مشخص می‌شود (به‌عنوان مثال 10^{-5} یا 10^{-6} برای عموم جامعه)، اما برای سایر ترکیبات یا اثرات مشخص نمی‌گردد. هنگامی که از رویکرد BMD استفاده می‌شود، پوشش معمول ۹۵٪ است، اما این پوشش تنها به BMDL مربوط می‌شود، نه به مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت. به علاوه، هنگامی که از رویکرد BMD استفاده می‌گردد، ممکن است کنوانسیون‌ها یا توصیه‌های خاصی وجود داشته باشند که کدام M به‌عنوان پاسخ بحرانی یا محک (BMR) در نظر گرفته شود (منابع (۲۷) و (۳۸) را ملاحظه نمایید). با این حال، به‌ویژه برای پی‌آمدهای غیرسرطان‌زا، اهداف حفاظتی مطلوب برحسب بروز I و اندازه M، هر دو همراه با پوشش مورد نیاز، حتی در برنامه‌های مفصل مدیریت خطر مواد شیمیایی به‌ندرت به‌طور صریح مشخص می‌گردند.

اشاره می‌شود که به منظور شفافیت و همچنین مقایسه‌پذیری ارزیابی‌های خطر، در داخل و میان برنامه‌های نظارتی مختلف، بحث در خصوص این موارد بسیار مطلوب به نظر می‌رسد.

از آنجایی که رویکردهای تشریح شده در این راهنما به منظور تصریح هدف حفاظتی و عدم قطعیت طراحی شده‌اند، مبنای بهتری برای وزن‌دهی به مخاطرات و عدم قطعیت آن‌ها در برابر سایر عوامل مربوط به تصمیم‌گیری برای مدیریت خطر فراهم می‌آورند. پیشرفت‌های اصلی عبارتند از:

- هدف حفاظتی به‌طور صریح در RfD برحسب اندازه (شدت) مخاطره و بروز آن (نسبت جامعه هدف تحت تاثیر قرار گرفته) توصیف می‌شود.
- درجه عدم قطعیت در برآورد RfD (هرچه قدر بالاتر که ممکن است باشد) و پوشش آن (احتمال اینکه سطح حفاظتی در نظر گرفته شده را فراهم آورد) کمی‌سازی می‌شوند.
- در تصمیم‌گیری، به‌راحتی می‌توان نتایج را برای گزینه‌های جایگزین هدف حفاظتی محاسبه نمود. این امر مدیر خطر را قادر می‌سازد تا توازن میان گزینه‌های ویژه هدف

حفاظتی و عدم قطعیت‌های موجود در برابر تمایلات اجتماعی-اقتصادی برقرار نماید. همچنین، باعث شفاف‌تر شدن ارتباط با ذینفعان می‌گردد.

- اطلاعاتی که کمی‌سازی نمی‌شوند یا کمی‌سازی آن‌ها مقدور نیست را می‌توان در عدم قطعیت‌های دیگر گنجانید، به طوری که بتوان هنگام تفسیر نتایج آن‌ها را لحاظ کرد.

این پیشرفت‌ها به روشنی میان برآورد HD_M^1 و عدم قطعیت آن (که ملاحظات علمی هستند)، و تعیین هدف حفاظتی (M و I) و تصمیماتی که طبق آن‌ها پوشش و درجه عدم قطعیت قابل قبول است (که ملاحظات مدیریت خطر هستند، اگرچه ممکن است به کمک سم‌شناسان در تفسیر M نیاز داشته باشند)، تمایز قائل می‌شوند. این مساله در حصول اطمینان از اینکه پایه علمی تحلیل خطر با در نظر گرفتن سایر عوامل مربوط به مدیریت خطر تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد، کمک خواهد کرد و بنابراین، به تفکیک مقتضی بین ارزیابی خطر و مدیریت خطر احترام می‌گذارد (صفحه ۱۰۸ منبع (۱) را ملاحظه نمایید).

بخش‌های زیر نشان می‌دهند که نتایج ارزیابی خطر چگونه می‌توانند تفسیر شوند و وزن‌دهی آن‌ها در برابر سایر عوامل مربوط به تصمیم‌گیری چطور امکان‌پذیر است. این کار در زمینه‌های مختلفی انجام می‌شود: تعیین مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت، ارزیابی خطر برای یک شرایط مشخص و اولویت بندی خطرات شیمیایی.

۶-۱. تعیین یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت

به عنوان مثال اول، توصیف مخاطره‌ای را در نظر بگیرید که هدف آن به دست آوردن مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت، نظیر RfD (شامل مزمن یا حاد)، ADI یا TDI است. در ادامه‌ی این بخش، این نوع توصیف مخاطره برحسب RfD شرح داده می‌شود. رویکرد سنتی برای به دست آوردن چنین مقادیری با تقسیم نقطه عزیمت (مانند $NOAEL$ یا $BMDL$) بر عامل عدم قطعیت ترکیبی جهت تعیین سطحی است که می‌تواند بدون خطر سلامتی محسوس در یک دوره زمانی تعریف شده (مثلاً طول عمر یا ۲۴ ساعت) بلعیده شود (۳۹). این رویکرد قطعی یک تک مقدار برای RfD در پی دارد. برای یک RfD قطعی، میزان پوشش و درجه عدم قطعیت را نمی‌توان کمی‌سازی کرد (بخش‌های ۲ و ۳ را ملاحظه نمایید)، و معمولاً اهداف حفاظتی از نظر اندازه اثر (M) و بروز جامعه (I) تنها به صورت کلی مشخص می‌گردند (به عنوان مثال، دوز

بدون خطر محسوس در طول عمر برای جامعه کلی، شامل زیرمجموعه‌های حساس جامعه)، اما به صراحت کمی‌سازی نمی‌شوند.

درمقابل، توصیف مخاطره احتمالاتی، یک توزیع عدم قطعیت برای HD_M^I فراهم می‌کند- که عبارتست از دوز انسانی مرتبط با کسر I از جامعه که در معرض اندازه یا شدت اثر M قرار دارد. این توزیع می‌تواند برای محاسبه پوشش RfD قطعی و درجه عدم قطعیت مربوط به آن مورد استفاده قرار گیرد. همچنین، امکان دارد برای استخراج یک RfD احتمالاتی استفاده شود که در آن اهداف حفاظتی از نظر پوشش، M و I به‌طور صریح مشخص می‌گردند. برای مثال حاضر، که فرض بر این است که چنین اهداف حفاظتی، ازپیش تعریف شده و به‌طور شفاف مستند شده‌اند، موقعیت‌های زیر ممکن است به وجود آیند:

- چنانچه پوشش RfD قطعی (در صورت لحاظ کردن هرگونه عدم قطعیت کمی نشده) نزدیک به مقدار ازپیش تعریف شده باشد، ممکن است از RfD قطعی برای توصیف خطر استفاده گردد.

- در مواردی که پوشش RfD قطعی کمتر از مقدار ازپیش تعریف شده باشد، RfD احتمالاتی با انتخاب صدک پایینی از توزیع HD_M^I مربوط به پوشش (بالتر) ممکن است قابل قبول تلقی شده و برای توصیف خطر بکار رود.

- چنانچه مشخص گردد که پوشش RfD قطعی بالاتر از مقدار ازپیش تعریف شده است، ممکن است از این مقدار برای توصیف خطر استفاده شود. به‌طور جایگزین، ممکن است در صورتیکه کاربرد داشته باشد، از RfD احتمالاتی (در پوشش ازپیش تعریف شده) درحالی‌که هرگونه عدم قطعیت کمی نشده‌ای لحاظ شده‌است، استفاده گردد.

- چنانچه درجه عدم قطعیت زیاد باشد (به‌عنوان مثال بیش از ۱۰۰ برابر، اما بسته به ملاحظات خاص مورد)، برای اجتناب از مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت که امکان دارد بسیار پایین‌تر از حد مورد نیاز برای دستیابی به اهداف حفاظتی باشد، ممکن است عملکرد طبقه بالاتر توصیف مخاطره در نظر گرفته شود. در این حالت، هرگونه دانش یا انتظار از مواجهه انسانی ممکن است لحاظ گردد. به‌عنوان نمونه، اگر انتظار می‌رود مواجهه انسان، به‌مراتب اندازه‌ای کمتر از مقدار RfD قطعی یا احتمالاتی که تاکنون

استخراج شده داشته باشد، نیازی به استفاده از منابع برای دستیابی به RfD با درجه عدم قطعیت کمتر نیست.

در ادامه، براساس گزیده‌ای از مطالعه موردی، که در پیوست ۵ ارائه شده، به شرح بیشتر این ملاحظات می‌پردازیم.

ابتدا مطابق بخش پ ۵-۲ مطالعه موردی دی‌اکسی‌نیوالنول، ارزیابی طبقه ۱ اثر وزن بدن را در نظر بگیرید. در این مثال، اهداف حفاظتی از پیش تعریف شده به شرح زیر می‌باشند: اندازه اثر بحرانی $M = 0.5\%$ ، بروز بحرانی در جامعه انسانی هدف $I = 0.1\%$ ، سطح پوشش مطلوب $= 95\%$. به عبارت دیگر، HD_M^1 به صورت HD_{05}^{01} ، با پوشش 95% تعریف می‌گردد.

برای اثر بحرانی، از LOAEL برون‌یابی شده به NOAEL (با عامل ارزیابی اضافی ۳) و با استفاده از عوامل ارزیابی پیش فرض ۱۰ برای اختلافات بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای، RfD قطعی معادل $0.4 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ به دست آمد.

در نهایت، تحلیل عدم قطعیت احتمالاتی تقریبی با استفاده از ابزار APROBA انجام شد، که نتایج آن در شکل ۶-۱ نشان داده شده است.

RfD قطعی تنها با پوشش حدود 85% در ارتباط بود که به وضوح پوشش آن کمتر از مقدار مطلوب 95% بود. بنابراین، این مورد مربوط به بولت دوم در بالا است؛ در نتیجه، RfD احتمالاتی در سطح پوشش مطلوب (95%) کمتر از مقدار قطعی آن - یعنی $0.15 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ - حاصل شد.

با این حال، درجه عدم قطعیت حدود ۲۰۰ محاسبه شد؛ به عبارت دیگر، فاصله بین برآورد کران پایین HD_{05}^{01} (RfD احتمالاتی) و برآورد کران بالا حدود ۲۰۰- برابر بود. این عدم قطعیت بزرگ به این اشاره دارد که یک توصیف مخاطره تصحیح شده، به طور بالقوه می‌تواند عدم قطعیت کلی را کاهش دهد که منجر به یک بازه اطمینان باریک‌تر در اطراف HD_{05}^{01} (و همچنین شاید یک RfD احتمالاتی / برآورد کران پایین بالاتر) می‌شود. یافته‌های تحلیل احتمالاتی (تقریبی) به ویژه نشان داد که ارزیابی طبقه ۲ تصحیح شده باید به جای LOAEL/NOAEL براساس BMD باشد، زیرا برآورد گردیده که عدم قطعیت در جنبه‌های توصیف مخاطره مربوطه (با استفاده از NOAEL که خود از LOAEL برون‌یابی شده)، بیشترین

^۱ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز

سهم را در عدم قطعیت کلی داشته است. برای جزئیات بیشتر، متن کامل مطالعه موردی دی اکسی نیوالنول را در پیوست ۵ ملاحظه نمایید.

NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{۱,۲}			
Target Human Dose (HD _M ^۱)	LCL	0.00899	µg/kg bw per day
	UCL	532	µg/kg bw per day
Fold Range of Uncertainty		59187	
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD _M ^{۱*}			100.0%
*Based on approximate probabilistic analysis, below.			
APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS			
Standard Confidence Interval			
Target Human Dose (HD _M ^۱)	LCL (P05)	0.154	µg/kg bw per day
	UCL (P95)	31.0	µg/kg bw per day
Degree of Uncertainty (Fold Range)			201
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			85%
Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD _M ^۱ at specified % confidence		
0.15	= Estimate of dose (µg/kg bw per day) at which, with		
	95%	confidence	
	1%	of the population will have	Example calculation
	of magnitude	≥	5%

شکل ۶-۱: نتایج احتمالاتی APROBA مربوط به ارزیابی قطعی دی اکسی نیوالنول (DON) با استفاده از رویکرد NOAEL. برای کاهش وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل به عنوان پی آمد بحرانی. برای جزئیات، مطالعه موردی DON، ارائه شده در پیوست ۵، را ملاحظه نمایید.

جدول ۶-۱ به ارائه مروری کلی از آنچه که با رفتن از تحلیل طبقه ۱ به طبقه ۲ در این مثال به دست آمده است، می پردازد. همانطور که ستون چهارم نشان می دهد، رفتن به تحلیل طبقه بالاتر در واقع درجه عدم قطعیت مرتبط با HD₀₅⁰¹ (یعنی پهنای بازه اطمینان ۹۰٪ آن) را به میزان زیادی تا حدودی ۵-برابر (از حدود ۲۰۰ به حدود ۴۰) کاهش داد. با استفاده از رویکرد BMD و با در نظر گرفتن تمام اطلاعات دوز-پاسخ موجود برای اثر بحرانی، ارزیابی طبقه بالاتر منجر به RfD احتمالاتی بالاتری در سطح پوشش مطلوب ۹۵٪ شد (µg/kg bw per day) ۰/۴۴ به جای ۰/۱۵ µg/kg bw per day.

جدول ۶-۱: خلاصه ای از سنجش عدم قطعیت ارزیابی های مبتنی بر BMDL

طبقه	RfD قطعی (µg/kg bw per day)	پوشش (%)	درجه عدم قطعیت	RfD احتمالاتی ^{الف} (µg/kg bw per day)
۱	۰/۴	۸۵	۲۰۰	۰/۱۵
۲	۱/۷	۶۸	۴۳	۰/۴۴

^{الف} برای بروز I = ۰.۵، M = ۵٪ کاهش در وزن بدن و پوشش = ۹۵٪.

در نظر گرفتن عدم قطعیت‌هایی که معمولاً (به‌طور واضح) در عامل ارزیابی کلی تحت پوشش قرار نمی‌گیرد (از جمله عدم قطعیت‌های ثانویه‌ای که ممکن است مربوط به مورد خاص باشند)، حائز اهمیت است. این مورد در نسخه کامل مطالعه موردی دی‌اکسی‌نیوالنول، از جمله برای انواع بیشتری آمده‌ها و جنبه‌های توصیف مخاطره نشان داده شده است.

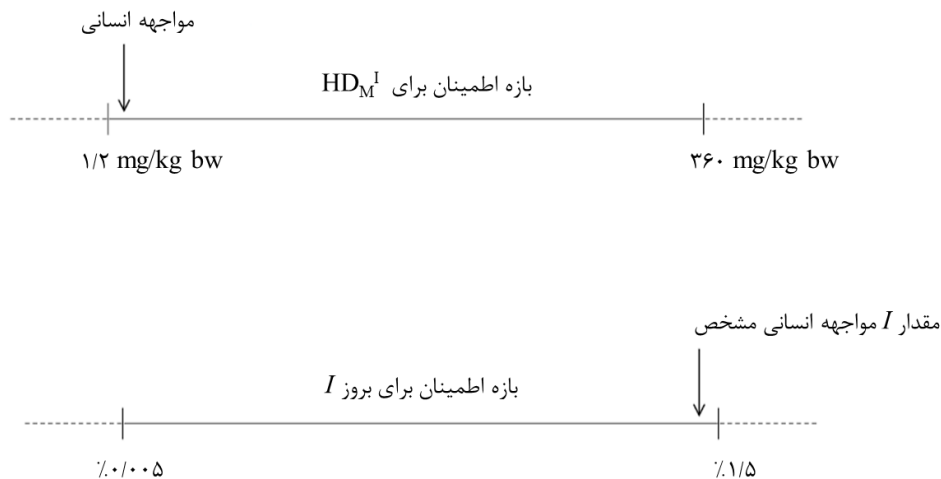
۶-۲. مقبولیت و ارتباط خطرات سلامتی برای یک وضعیت مشخص

ممکن است یک تصمیم‌گیرنده بخواهد بداند که با توجه به شرایط فعلی و با توجه به سطح مواجهه اندازه‌گیری شده، مدل‌سازی شده یا مفروض، به‌طور منطقی امکان چه نوع، اندازه و بروز اثرات سلامتی در جامعه مواجهه یافته مورد انتظار است. به‌علاوه، اگر تصمیم‌گیرندگان ملاحظه کنند که اثرات سلامتی برآورد شده به‌طور غیرقابل‌قبولی زیاد هستند، امکان دارد بخواهند بدانند که پس از یک اقدام خاص، چه اثرات بهداشتی به‌طور منطقی در جامعه مورد انتظار است.

دو هدف از ارزیابی خطر در یک مواجهه مشخص امکان‌پذیر است: (۱) آگاهی بخشی به تصمیمات یک سازمان نظارتی و (۲) ارائه اطلاعات به مقامات نظارتی برای برقراری ارتباط با عموم در خصوص خطرات موجود و خطرات مورد انتظار پس از یک اقدام ویژه.

در چنین مواقعی، ساده‌ترین شکل ارزیابی، مقایسه مواجهه برآورد شده با مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت قطعی یا احتمالاتی است. اگر مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت به سطوح قابل‌قبول M و I اشاره داشته باشد، و اگر حاشیه بین مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت و مواجهه برای پوشش دادن هرگونه عدم قطعیتی که کمی نشده کافی باشد، آن‌گاه، ممکن است هنگامی که پوشش مناسب است، خطر قابل‌قبول در نظر گرفته شود.

اگر این شرایط برآورده نشود، آن‌گاه، امکان دارد که مدیر خطر بخواهد درک بهتری از این داشته باشد که تجاوز از HD_M^I به چه معناست. در اینجا، دو رویکرد ممکن نشان داده می‌شوند. همانطور که در قسمت بالایی شکل ۶-۲ به تصویر کشیده شده است، یک رویکرد مقایسه سطح مواجهه انسانی با کل بازه اطمینان HD_M^I است.



شکل ۶-۲: ارتباط خطر سلامتی بالقوه با توجه به مواجهه فعلی. در قسمت بالایی، مواجهه با بازه اطمینان برای HD_M^I مقایسه می‌گردد که نشان می‌دهد مواجهه می‌تواند بسیار کمتر از HD_M^I باشد، با اینکه ممکن است بیشتر از برآورد کران پایین باشد. در قسمت پایینی، مقدار I مطابق با هدف حفاظتی از پیش تعیین شده (در این مورد، ۱٪) با بازه اطمینان برای I برآورد شده در مواجهه فعلی مقایسه می‌شود که نشان می‌دهد بروز می‌تواند بسیار کمتر از مقدار از پیش تعیین شده ۱٪ باشد، در غیر این صورت، یعنی اگر کم‌تر نباشد، تنها به میزان محدودی از آن تجاوز می‌کند.

در این مثال، ممکن است مدیر خطر استدلال کند که اگرچه مواجهه انسانی از کران پایین بازه اطمینان (و بنابراین مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت، در راستای آنچه قبلاً مقرر شده است) تجاوز می‌کند، اما کاملاً مشهود است که احتمالاً HD_M^I بسیار بالاتر از مواجهه انسانی است. گزینه دیگری که امکان دارد مدیر خطر لحاظ کند، در نظر گرفتن بازه اطمینان برای بروز (در یک M مشخص) مرتبط با سطح مواجهه انسانی است. این مورد در قسمت پایینی شکل ۶-۲ نشان داده شده است که در آن بروز در سطح مواجهه مشخص می‌تواند به خوبی بسیار کمتر از حداکثر بروز قابل قبول (در این مورد، ۱٪ مشخص شده) مشاهده گردد، درحالی‌که مدیر خطر هم‌زمان می‌تواند ملاحظه کند که برآورد در بدترین حالت ۱/۵٪ است - یعنی، تا حدودی بزرگ‌تر از ۱٪ (در سطح اطمینان مورد استفاده) می‌باشد. در مواقعی که منافع دیگری مطرح باشند، امکان دارد مدیر خطر تصمیم بگیرد که اهداف حفاظتی حداقل به نزدیکی تحقق یابند، درحالی‌که فرصت خوبی هست که این اهداف به اندازه کافی و فراوان محقق شوند. این ملاحظه ممکن است با سایر منافع جامعه متعادل گردد.

در مواردی که مواجهه انسان بیشتر در وسط دامنه اطمینان HD_M^I است و درحالی‌که درجه عدم قطعیت زیاد است، ممکن است مدیر خطر تصمیم بگیرد که می‌بایست عدم قطعیت‌ها قبل از اقدام کاهش یابند.

اساساً، در مطالعه موردی دی‌اکسی‌نیوالنول نیز از رویکرد انجام ارزیابی تصحیح‌شده در حالت عدم قطعیت‌های زیاد پیروی شد. همانطور که قبلاً در بالا خلاصه شد، برای پی‌آمد وزن بدن، مواجهه جامعه انسانی هدف $0.44 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ برآورد شد که از RfD احتمالاتی حاصل از ارزیابی طبقه اول بیشتر بود، به این مفهوم که دستیابی به اهداف حفاظتی محقق نشد. ارزیابی طبقه دوم منجر به درجه عدم قطعیت به‌طور قابل‌ملاحظه پایین‌تری در HD_M^I شد، درحالی‌که RfD احتمالاتی برابر با مواجهه انسانی $0.44 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ بود. بدین ترتیب، پس از ارزیابی تصحیح‌شده، مشخص گردید که در واقع (اگرچه بدون هیچ حاشیه امن بیشتری)، هدف حفاظتی محقق شده است. البته لازم است در همه مثال‌های مطرح‌شده، تاثیر عدم قطعیت‌های اضافی به منظور نتیجه‌گیری در مورد قابل قبول بودن خطر برآوردشده، مورد بررسی قرار گیرد.

در مثال‌های به تصویر کشیده‌شده در بحث فوق، مواجهه یک عدد واحد فرض شد، که ممکن است برآوردی از یک UCL مربوط به میانه فرد یا یک صدک جامعه باشد. بدیهی است بهترین رویکرد، در نظر گرفتن عدم قطعیت‌ها و نیز تغییرپذیری در مواجهه است. این رویکرد با انجام یک IPRA کامل که تغییرپذیری و عدم قطعیت در مواجهه و همچنین مخاطره را کمی‌سازی می‌کند، ممکن است صورت پذیرد. نتیجه نهایی آن می‌تواند یک توزیع عدم قطعیت برای بروز (خطر) در جامعه، برای نوع (و اندازه) اثر مشخص باشد. این توزیع عدم قطعیت می‌تواند به یک بازه اطمینان یا دامنه عدم قطعیت از خطرات بالقوه کاهش یابد که منابع عدم قطعیت و تغییرپذیری در جنبه‌های مخاطره و مواجهه را به روشی مشابه و به‌طور هم‌زمان محاسبه می‌نماید. به‌عنوان یک مزیت دیگر، انجام یک IPRA کامل معلوم می‌کند که کدام یک از جنبه‌های ارزیابی خطر بیش از همه عدم قطعیت دارند. امکان دارد که کاهش عدم قطعیت‌ها در مواجهه بسیار موثرتر (و کارآمدتر) از تولید داده‌های سمیت اضافی باشد. با داشتن تصویر کاملی از سهم‌های نسبی تمام منابع عدم قطعیت، می‌توان یک گزینه منطقی در مورد چگونگی استفاده بهینه از منابع موجود انتخاب کرد. برای مثالی از یک IPRA کامل که برای مواد مختلف (از جمله دی‌اکسی‌نیوالنول) به کار برده شده است، منبع (۴۰) را ملاحظه نمایید.

فرآیندهایی که فقط حد اطمینان بالای خطر را به تصمیم‌گیرندگان ارائه می‌کنند، انتخاب دیگری به جز اینکه با برآورد خطر در بدترین حالت با عموم ارتباط برقرار کنند، در اختیار ایشان نخواهند گذاشت، بدون اینکه بتوانند معنای "بدترین حالت" را نشان دهند. بعلاوه، اعداد خطر منفرد، حتی هنگامیکه فقط به عنوان برآورد در بدترین حالت اعلام می‌شوند، ممکن است به راحتی توسط عموم مردم به عنوان نشان‌دهنده‌ی خطر "واقعی" تلقی گردند. در صورت ارائه برآورد بالا و پایین برای خطر، تصمیم‌گیرنده می‌تواند ماهرانه بیان کند که ممکن است با احتمال کم، خطر نسبتاً زیاد باشد، اما احتمال بیشتری دارد که خطر بسیار کمتر باشد و (در صورت کاربرد) احتمال متوسطی وجود دارد که این خطر به شدت کم باشد. هنگامی که تنها کران بالای خطر اعلام شود، مورد آخر قابل مشاهده یا درک نخواهد بود.

۳-۶. اولویت‌بندی مواد شیمیایی براساس خطرات پیشگویی شده

معمولاً، تنها منابع محدودی برای اقدامات با هدف کاهش اثرات سلامتی بالقوه ناشی از مواجهه با مواد شیمیایی وجود دارد. بنابراین، رتبه‌بندی مواد شیمیایی مختلف براساس اطلاعات موجود در مورد خطرات سلامتی بالقوه می‌تواند مفید باشد. این اطلاعات همراه با سایر ملاحظات می‌توانند در اولویت‌بندی مواد شیمیایی مورد استفاده قرار گیرند. به دلیل اینکه عدم قطعیت در برآوردهای خطر وجود دارد، رتبه‌بندی براساس مقادیر (قطعی) تکی می‌تواند به آسانی منجر به رتبه‌بندی نامناسب خطرات واقعی شود.

این مورد در شکل ۳-۶ نشان داده شده که در آن برای سه ماده شیمیایی (الف، ب، پ)، "بهترین" برآورد خطر با دایره همراه با دامنه عدم قطعیت نشان داده شده است.

در سمت راست، رتبه‌بندی به ترتیب براساس بهترین برآورد، کران بالا یا کل دامنه نشان داده شده است. در مقایسه مواد شیمیایی الف و ب، برآورد خطر کران بالا الف را بر ب، اما بهترین برآورد ب را نسبت به الف رتبه‌بندی می‌کند. با این وجود، روش مناسب رتبه‌بندی، در نظر گرفتن هر دو برآوردهای کران پایین و کران بالا برای خطر است که نشان می‌دهند خطر در الف می‌تواند کاملاً کم باشد، درحالی‌که در مورد ب اینطور نیست. بنابراین از دیدگاه سلامت، سرمایه‌گذاری برای اقدامات کاهش‌دهنده، احتمالاً برای ب نسبت به الف مفیدتر است. در مقایسه مواد شیمیایی الف و پ، برآورد خطر کران بالا و بهترین برآورد، الف را بالاتراز پ

رتبه‌بندی می‌کنند. باین حال، براساس همان استدلالی که برای الف و ب به آن پرداخته شد و با توجه به کل دامنه عدم قطعیت، ممکن است پ بالاتراز الف رتبه‌بندی شود.

	بهترین برآورد	کران بالا	دامنه
الف	۲	۱	۳
ب	۱	۲	۱
پ	۳	۳	۲

خطر سلامت پیشگویی شده

شکل ۶-۳: اولویت‌بندی براساس بهترین برآورد، محافظه‌کارانه (کران بالا) یا دامنه کامل عدم قطعیت

۴-۶. تحلیل اجتماعی-اقتصادی

ارزیابی منافع خالص اجتماعی ناشی از اقدام، رویکرد دیگری جهت شناخت منابع محدود دولتی یا اجتماعی به منظور کاهش خطرات مواد شیمیایی (یا حتی برای سایر اهداف عمومی) است. درحقیقت، تحلیل اجتماعی-اقتصادی تحت چارچوب‌هایی نظیر مقررات اتحادیه اروپا در زمینه ثبت، ارزیابی، مجوز و محدودیت مواد شیمیایی (REACH)^۱، بخش کاملاً یکپارچه ارزیابی خطر مواد نگران‌کننده است. به‌طور مشابه، در ایالات متحده آمریکا، برآوردهای منافع خالص اقتصادی اغلب به‌عنوان بخشی از تحلیل‌های تاثیر نظارتی حامی یک قانون کلی، مورد نیاز است.

اگرچه کاوش بیشتر در مفاهیم پشت تحلیل اجتماعی-اقتصادی (که در حال حاضر نیز هنوز در حال پیشرفت هستند) خارج از حیطه این راهنما خواهد بود، اما هدف اصلی آن‌ها وزن‌دهی به هزینه‌ها (برحسب اقدامات ضروری کاهش‌دهنده خطر یا حذف ماده‌ای از بازار که مزایای اجتماعی مانند پویایی یا در دسترس بودن فناوری اطلاعات را ارائه می‌دهند) در برابر مزایای سلامتی ناشی از نظارت بر ماده شیمیایی تحت بررسی است.

¹ Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH)

الگوی اساسی این فرآیند که در آن مزایای سلامتی ناشی از نظارت بر یک ماده شیمیایی با ارزش اقتصادی بیان می‌شوند و با هزینه سرمایه‌گذاری‌های فنی در اقدامات کاهش دهنده خطر مورد مقایسه قرار می‌گیرند نیز خارج از حوزه این راهنما است. با این وجود، در مقایسه با رویکردهای توصیف مخاطره قطعی، رویکرد توصیف عدم قطعیت همانطور که در این راهنما ارائه شده، یک چارچوب بسیار مناسب‌تری را فراهم می‌آورد که می‌توان تحلیل‌های اجتماعی-اقتصادی را براساس آن پایه‌گذاری کرد. به‌طور ویژه، HD_M^I اطلاعاتی در مورد اندازه M و بروز اثر I ارائه می‌دهد که در اصل، بسیار آسان‌تر از یک PoD یا یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت قطعی می‌توان آن را به ارزش اقتصادی تبدیل کرد. افزون بر این موارد، به دلیل صریح بودن M و I ، می‌توان منافع خالص از گزینه‌های مختلف مدیریت خطر، با هزینه‌های متفاوت و منجر به مقادیر مختلف M و I را (به‌عنوان مثال، برای شناسایی گزینه‌ای با بیشترین سود خالص) مقایسه کرد.

بخش هفتم

گام‌های بعدی

این بخش گام‌های بعدی را با توجه به تحقیقات بیشتر در مورد موضوعات روش‌شناسی^۱ و ورودی داده‌ها و با توجه به اجرا و ارتباط با روش توصیف‌شده در این راهنما پیشنهاد می‌نماید.

۷-۱. تحقیقات بیشتر

۷-۱-۱. موضوعات روش‌شناسی

جنبه‌هایی وجود دارند که توزیع عدم قطعیت مربوط به آن‌ها تاکنون بررسی نشده‌اند، مانند مطالعات ناموجود، فرآیند خواندن روابط، جنبه‌های کینتیکی در برون‌یابی راه-به-راه، رویکردهای شبیه‌سازی کامپیوتری^۲، برون‌تنی و اپیدمیولوژیکی، و غیره. احتمالاً لازم است که برای کمی‌سازی عدم قطعیت‌های مربوط به چنین رویکردهایی در توصیف مخاطره، روش خاصی توسعه یابد. همچنین، لازم است سنجش عدم قطعیت در توصیف مخاطره برای مواجهه ترکیبی و تجمعی با چندین عامل استرس‌زا^۳ بیشتر بررسی گردد.

^۱ Methodological issues

^۲ In silico

^۳ Stressors

علاوه بر این، جهت رفع مشکلات روش شناسی که در بیشتر تلاش‌های تحقیقاتی با هدف کمی‌سازی عدم قطعیت‌ها به اشتراک گذاشته می‌شود، به تحقیق نیاز است. یکی از مشکلات رایج این است که واریانس مشاهده‌شده در دوزهای هم‌اثر میان مواد شیمیایی، مجموع واریانس واقعی به علاوه واریانس اندازه‌گیری / برآورد است. ضروریست تلاش‌هایی به منظور توسعه روشی که واریانس مشاهده‌شده در نسبت‌های دوز هم‌اثر (BMD) را برای اندازه واریانس اندازه‌گیری / برآورد در برآوردهای دوزهای هم‌اثر (BMDها) تصحیح کند، صورت پذیرد. اگر چنین روشی موجود بود، می‌توانست برای بررسی عدم قطعیت‌ها در هر یک از جنبه‌ها بکار رود و منجر به برآوردهای صحیح‌تری از تغییرپذیری واقعی ماده شیمیایی به ماده شیمیایی گردد. به‌عنوان نمونه، در مطالعه سال ۲۰۰۷ (۲۶) تغییرات مشاهده‌شده در نسبت‌های BMD با استفاده از میانگین خطاهای استاندارد برآوردشده برای BMDهای فردی تصحیح شد و با این روش GSD پایین‌تری برای تغییرات میان مواد شیمیایی حاصل گردید. این رویکرد فقط یک رویکرد تقریبی است و اعتبار آن باید تایید شود و احتمالاً ارتقا یابد. موضوع کلی‌تر دیگر مربوط به نمایانگر بودن^۱ مواد شیمیایی است که توزیع عدم قطعیت را برای یک جنبه مشخص اطلاع می‌دهند. آیا تعریف طبقات مواد شیمیایی گروه‌بندی شده براساس ویژگی‌های شیمیایی، نحوه عملکرد، مسیر متابولیکی یا پی‌آمدها یا براساس مبنای دیگری که برای آن توسعه عوامل ارزیابی احتمالاتی اختصاصی منطقی و مقدر باشد، امکان‌پذیر است؟ این امر باعث افزایش اطمینان به این موضوع می‌شود که یک ماده شیمیایی خاص موجود (فاقد اطلاعات برای آن جنبه) را می‌توان به‌طور منطقی به‌عنوان یک انتخاب تصادفی از جامعه مواد شیمیایی لحاظ کرد. در آینده این سوال ممکن است با تحلیل پایگاه داده‌های موجود (یا گسترش یافته) از مشاهدات برای هر جنبه و گروه‌های متمایز مواد شیمیایی پاسخ داده شود. چنانچه توزیع‌ها برای ویژگی نظیر ساختار شیمیایی مشترک حاصل شوند، یک مساله روش شناسی این خواهد بود که آیا توزیع به اندازه کافی از یک طبقه‌بندی وسیع‌تر متفاوت هست تا پیشرفتی تلقی گردد. چنانچه توزیع‌ها برای گروه‌هایی از مواد شیمیایی براساس ویژگی، مانند نحوه عملکرد، حاصل شوند که امکان دارد دانشمندان در مورد آن نظرات مختلفی داشته باشند، یک سوال روش شناسی در زمان محدود بودن داده‌ها این خواهد بود که

¹ Representativeness

چگونه می‌توان عدم قطعیت را به این صورت منعکس کرد که آیا این ماده شیمیایی عضوی از آن طبقه است یا آیا باید از توزیعی که کمتر هدفمند باشد استفاده شود.

مساله دیگر، در خصوص نمایانگر بودن افراد مورد مطالعه که به عنوان مبنای برآورد تغییرات درون‌گونه‌ای به کار می‌روند، در مقایسه با جامعه مواجهه یافته است. به طور کلی، داده‌های اساسی جهت برآورد تغییرات درون‌گونه‌ای از داوطلبان سالم، یعنی زیرمجموعه‌ای از جامعه که به احتمال زیاد تغییرات کمتری نسبت به کل جامعه انسانی نشان می‌دهند، حاصل می‌گردد. چه تعدیل‌هایی باید در تغییرپذیری درون‌گونه‌ای مشاهده شده اعمال گردد تا به طور منطقی چندگونگی^۱ کامل جمعیت انسانی را نشان دهند؟

احتمالاً، تحلیل احتمالاتی تقریبی بیشتر از رویکرد احتمالاتی کامل توسط ارزیابی‌کنندگان خطر مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین حتی ممکن است که در برخی مواقع، تحلیل احتمالاتی تقریبی به عنوان همراهی با رویکرد سنتی غیراحتمالاتی انجام شود. تحقیقاتی که به طور نظام‌مند نتایج این رویکردها را برای محدوده‌ای از سناریوها مورد مقایسه قرار می‌دهند، بینشی را در مورد میزان انحرافی که ممکن است تحلیل احتمالاتی تقریبی از رویکرد احتمالاتی کامل داشته باشد و چگونگی مقایسه هر دوی آنها با رویکردهای سنتی (به عنوان مثال، از نظر HD_M^1 حاصل) را فراهم می‌آورند.

در این راهنما، به موضوع عدم قطعیت‌های ثانویه به میزان محدودی پرداخته شد. مطالعات کمی در مورد عدم قطعیت ثانویه ممکن است نشان‌دهنده‌ی درجه حساسیت یافته‌های حاصل از یک توصیف مخاطره احتمالاتی به توزیع‌های عدم قطعیت مفروض مختلف برای هر جنبه واحد باشند. علاوه بر این، چنین تحلیل‌هایی اثر ترکیبی عدم قطعیت‌های ثانویه را ممکن است ارزیابی کنند. بنابراین، دستیابی به بینشی درخصوص عدم قطعیت ثانویه "کلی"، همچنین سهم نسبی هر جنبه در عدم قطعیت ثانویه کلی امکان‌پذیر می‌گردد.

اندازه‌گیری و شناسایی عدم قطعیت‌ها در تحقیقات سم‌شناسی و انتقال چنین اندازه‌گیری‌هایی به ارزیابی خطر باید از طریق شبکه ارزیابی خطر شیمیایی WHO و سایر گروه‌ها مورد تشویق قرار گیرد.

¹ Diversity

توسعه روش‌های بیزی به دلیل توانایی آن‌ها در ترکیب کردن عدم قطعیت در مفروضات پیشین، که شخص را قادر می‌سازد تا عدم قطعیت‌های اولیه و ثانویه را یکی کند یا عدم قطعیت‌های داده‌های خاص ماده شیمیایی را با عدم قطعیت‌های کلی حاصل از داده‌های بسیاری از مواد شیمیایی برای همان جنبه ترکیب کند، ممکن است صورت گیرد.

۲-۱-۷. داده‌های ورودی

رویکرد سنجش عدم قطعیت‌های فردی و ترکیب آن‌ها به عدم قطعیت کلی در نتیجه نهایی یک توصیف مخاطره، به اعتبار عدم قطعیت‌های فردی برای هر جنبه وابسته است. در بخش ۴، عدم قطعیت‌های فردی برای جنبه‌های گوناگون براساس بررسی‌های موجود داده‌های تاریخی مورد ارزیابی قرار گرفتند. هدف از بررسی‌های موجود کنونی همیشه به‌طور مستقیم سنجش عدم قطعیت جنبه مربوطه در زمینه یک توصیف مخاطره احتمالاتی نبوده است، و بنابراین، همواره نتایج کاملاً مناسب برای هدف نبودند. همانطور که در این راهنما مطرح شده است، چنانچه اهمیت رویکرد سنجش عدم قطعیت‌ها تشخیص داده شود، نیاز به بررسی‌های بهتر و بیشتر داده‌های تاریخی آشکار می‌گردد. بنابراین، جمع‌آوری داده‌های تاریخی مربوطه و تحلیل نسبت‌های PoD مرتبط با هر یک از جنبه‌های بالقوه مطرح در توصیف‌های مخاطره تلاشی سودمند خواهد بود.

تعدادی از اولویت‌های تحقیقاتی که به‌عنوان بسیار مرتبط و نسبتاً امکان‌پذیر در نظر گرفته شده، بدون ترتیب خاصی، ممکن است در موضوعات زیرتنظیم و فرمول‌بندی شوند:

- عدم قطعیت *NOAEL* خوراکی به *BMDL*: تغییرات در نسبت‌های *NOAEL* خوراکی به *BMDL* را برای انواع مختلف مطالعه (از جمله، برای پی‌آمدهای چندایی در مطالعات دوز-مکرر و برای پی‌آمدهای پیوسته در مطالعات تحت‌حاد) بررسی کنید؛
- عدم قطعیت کلی *BMD* (گام دوم از عدم قطعیت *NOAEL*، بخش ۴-۲-۲ را ملاحظه نمایید): تغییرات در عدم قطعیت *BMD* (*BMDU/BMDL*) را برای انواع مختلف مطالعه و برای هر دو نوع پاسخ بررسی کنید؛
- عدم قطعیت *NOAEL*/استنشاقی به *BMDL*: نسبت‌های *NOAEL* به *BMDL* را برای انواع مختلف مطالعه و برای هر دو نوع پاسخ بررسی کنید؛

- عدم قطعیت بین‌گونه‌ای برای استنشاق: تغییرات در نسبت‌های BMD استنشاقی را برای هر جفت از گونه‌ها بررسی کنید؛
- عدم قطعیت مطالعه‌ی ناموجود: تغییرات در نسبت‌های BMD بین دو نوع مطالعه (به عنوان مثال، رشد و تکامل در مقابل تحت مزمن) را بررسی کنید؛ و
- عدم قطعیت درون‌گونه‌ای: پایگاه داده‌های مربوط به داده‌های انسانی را گسترش دهید و سپس تغییرات میان مواد شیمیایی را در تغییرپذیری بین فردی بررسی کنید.

توزیع‌های مختلفی برای جنبه مشابه در سراسر جهان توسعه یافته‌اند و احتمالاً این کار ادامه خواهد داشت. مرور نظام‌مند برای گسترش پایگاه داده‌ها و هماهنگی چنین توزیع‌هایی همراه با شناسایی و پرکردن خلاءهای اطلاعاتی باید از طریق نهادهای مرتبط از جمله شبکه ارزیابی خطر شیمیایی WHO مورد تشویق قرار گیرد. یک درگاه^۱ بین‌المللی باید برای جمع‌آوری، به‌روزرسانی و دسترسی به داده‌های مورد استفاده برای بسط توزیع و ارائه‌ی مثال‌های کاربردی توسعه یابد.

هر مطالعه‌ای با هدف بهبود یا ایجاد توزیع‌های کلی باید تا حد امکان سنجش عدم قطعیت ثانویه مربوط به توزیع پیشنهادی را لحاظ کند به طوری که بتوان این مورد را هنگام استفاده در ارزیابی خطر در نظر گرفت.

تا زمان انجام تحقیقات بیشتر در خصوص موارد فوق، ممکن است کشف برخی از این موارد با استفاده از استنباط متخصصین مفید باشد. چنین رویکردی لزوماً نمی‌تواند جایگزین تحقیقات داده محور صریح گردد، اما می‌تواند با ادراک و اطلاعات موجود، ماهیت و دامنه نظر متخصص را در برخی از موضوعات به طور نظام‌مند ثبت کند. این امر امکان دارد زمینه‌هایی را که در حال حاضر در آن‌ها اجماع نسبی در بین متخصصان وجود دارد یا اینکه اصلاً چنین اجماعی موجود نیست را برجسته سازد (در مقابل، خود اجماع را نمی‌توان به عنوان یک معیار در نظر گرفت و باید مراقب بود که علم به روز را در ارزیابی گنجانده و نه روش پذیرفته شده "ثابت" که "همیشه به همین صورت انجام شده است".

¹ Portal

۷-۲. اجرا و انتشار

اجرا و انتشار روش شناسی موجود در این راهنما به دو جنبه بستگی دارد: مسائل تعاملی و مسائل آموزشی.

گروه‌های هدف در سراسر جهان، ارزیابان خطر و مدیران خطر، از جمله مقامات نظارتی، هیات‌های صنعتی یا کارشناسی موسسات بین‌المللی، مانند WHO/IPCS یا سازمان همکاری اقتصادی و توسعه (OECD)^۱ می‌باشند.

این راهنما معیارهایی از عدم قطعیت (پوشش، درجه عدم قطعیت) را همراه با پارامترهای مفید مربوط به مخاطره/خطر نظیر شدت، بروز و کسر حفاظت شده جامعه ارائه می‌دهد، که ممکن است به عنوان ابزارهایی جهت برقراری ارتباط عدم قطعیت با مدیر خطر و نیز عموم مردم استفاده شوند. این روش امکان شناسایی گزینه‌های متنوع مدیریت خطر را فراهم می‌آورد. در مثال‌ها به‌طور مختصر نشان داده شد که این روش چگونه در موارد خاص عمل می‌کند. با این حال، اینها تمرینات نظری هستند و داشتن مطالعات نظام‌مندتر در مورد چگونگی ارتباط خطر عدم قطعیت‌ها، با بکارگیری ابزارهای ارائه شده در این راهنما، و کارکردهای عملی، با لحاظ کردن مدیران خطر و سایر ذینفعان مانند عموم مردم، ارزشمند خواهد بود. توسعه مطالعات موردی برای اثبات بیشتر اینکه این روش ابزاری مفید برای مدیریت خطر شامل تحلیل اجتماعی-اقتصادی است، ضروری می‌باشد. انتشار این رویکرد به طرق گوناگون-به‌عنوان نمونه، از طریق وب‌سایت‌ها، بروشورها، آموزش و مواد آموزشی، کنفرانس‌ها، کارگاه‌ها، شبکه ارزیابی خطر شیمیایی WHO و وبینارهای برنامه‌ریزی شده، می‌تواند بیشتر مورد پسند واقع گردد.

در حالی که این راهنما بر عدم قطعیت در توصیف مخاطره متمرکز است، می‌بایست به وضوح این عدم قطعیت به عدم قطعیت در مواجهه متصل گردد تا بتوان به مقادیر در معرض خطر برحسب تاثیراتی رسید که برای مدیران خطر و سایر ذینفعان و در ارتباط خطر مفهوم هستند. بنابراین، توصیه می‌شود که نتایج این پروژه IPCS با نتایج حاصل از سایر پروژه‌های IPCS، به‌ویژه پروژه مربوط به عدم قطعیت در ارزیابی مواجهه (۱۸)، ادغام شود.

¹ Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)

بخش هشتم

فهرست منابع

- 1- Codex. Working principles for risk analysis for application in the framework of the Codex Alimentarius. In: Procedural manual, 21st edition. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization, Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Alimentarius Commission 2013: 107-13. (<http://www.fao.org/3/i3243e/i3243e.pdf>, accessed 18 November 2017).
- 2- USEPA. Policy for risk characterization. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency (available as Appendix A in USEPA, 2000).1995.
- 3- USEPA. Risk characterization handbook. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Science Policy Council (EPA 100-B-00-002; https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/osp_risk_characterization_handbook_2000.pdf, accessed 18 November 2017).2000.
- 4- Hart A, Gosling J, Boobis A, Coggon D, Craig P, Jones D. Development of a framework for evaluation and expression of uncertainties in hazard and risk assessment.Prepared by the Food and Environment Research Agency for the United Kingdom Food Standards Agency (FSA Project No. T01056; https://www.food.gov.uk/sites/default/files/media/document/676-1-1148_T01056_Final_Report_for_Web.pdf, accessed 18 November 2017). 2010.
- 5- EC. Making risk assessment more relevant for risk management. European Commission, Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks and Scientific Committee on Consumer Safety (https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_130.pdf, accessed 18 November 2017). 2013.

- 6- Edler L, Hart A, Greaves P, Carthew P, Coulet M, Boobis A, et al. Selection of appropriate tumour data sets for Benchmark Dose Modelling (BMD) and derivation of a Margin of Exposure (MoE) for substances that are genotoxic and carcinogenic: considerations of biological relevance of tumour type, data quality and uncertainty assessment. *Food Chem Toxicol.* 2013;70:264-89.
- 7- Lehman A, Fitzhugh OG. 100-fold margin of safety. *Assoc Food Drug Off US Q Bull.* 1954;18(1):33-5.
- 8- Baird SJ, Cohen JT, Graham JD, Shlyakhter AI, Evans JS. Noncancer risk assessment: probabilistic characterization of population threshold doses. *J Hum Ecol Risk Assess.* 1996;2(1):79-102.
- 9- Slob W, Pieters MN. A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human health risks from toxicological studies: general framework. *Risk Anal.* 1998;18:787-98.
- 10- Vermeire T, Stevenson H, Pieters MN, Rennen M, Slob W, Hakkert BC. Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Crit Rev Toxicol.* 1999;29:439-90.
- 11- USEPA. Risk assessment guidance for Superfund: Volume III – Part A, Process for conducting probabilistic risk assessment. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Office of Emergency and Remedial Response (EPA 540-R-02-002; https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-09/documents/rags3adt_complete.pdf, accessed 18 November 2017).2001.
- 12- Schneider K, Schuhmacher-Wolz U, Hassauer M, Darschnik S, Elmshäuser E, Mosbach-Schulz O. A probabilistic effect assessment model for hazardous substances at the workplace. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;44(2):172-81.
- 13- Van Der Voet H, Slob W. Integration of probabilistic exposure assessment and probabilistic hazard characterization. *Risk Anal.* 2007;27:351-71.
- 14- Meek M, Boobis A, Cote I, Dellarco V, Fotakis G, Munn S, et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis. *J Appl Toxicol.* 2013;34(1):1-18.
- 15- IPCS. 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://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43294/1/9241546786_eng.pdf, accessed 18 November 2017).2005.
- 16- IPCS. Principles of Characterizing and Applying Physiologically Based Pharmacokinetic and Toxicokinetic Models In Risk Assessment. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 9; https://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/pbpb_models.pdf, accessed 18 November 2017).2010.

- 17- Meek M, Boobis AR, Crofton KM, Heinemeyer G, Van Raaij M, Vickers C. Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: a WHO/IPCS framework. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011;60(2 suppl 1):S1-S14.
- 18- IPCS. Guidance document on characterizing and communicating uncertainty in exposure assessment. In: *Uncertainty and data quality in exposure assessment*. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 6; https://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/exposure_assessment.pdf, accessed 18 November 2017).2008.
- 19- Chiu WA, Slob W. A unified probabilistic framework for dose–response assessment of human health effects. *Environmental health perspectives*. 2015;123(12):1241-54.
- 20- Slob W, Bakker MI, Biesebeek Jd, Bokkers BG. Exploring the uncertainties in cancer risk assessment using the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach. *Risk Anal*. 2014;34(8):1401-21.
- 21- Moerbeek M, Piersma AH, Slob W. A comparison of three methods for calculating confidence intervals for the benchmark dose. *Risk Anal*. 2004;24(1):31-40.
- 22- Hattis D, Lynch MK. Empirically observed distributions of pharmacokinetic and pharmacodynamic variability in humans—implications for the derivation of single point component uncertainty factors providing equivalent protection as existing RfDs. In: Lipscomb JC, Ohanian EV, editors. *Toxicokinetics in risk assessment* Informa Healthcare USA, Inc. 2007:69-93.
- 23- Vose D. *Risk analysis: a quantitative guide*, 3rd edition.: Chichester: John Wiley & Sons. 2008.
- 24- USEPA. *Guiding principles for Monte Carlo analysis*. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency. Risk Assessment Forum (EPA/630/R-97/001). 1997.
- 25- EFSA. Guidance on expert knowledge elicitation in food and feed safety risk assessment. *EFSA Journal*. 2014;12(6):3734. Parma: European Food Safety Authority (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2014.3734/epdf>, accessed 18 November 2017).
- 26- Bokkers B, Slob W. Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach. *Crit Rev Toxicol*. 2007;37:353-77.
- 27- EFSA. Scientific opinion. Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the scientific committee (Question No EFSA-Q-2005-232). EFSA J. 2009;1150:1-72 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2009.1150/epdf>, accessed 18 November 2017).
- 28- Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM. Dose-response assessment for developmental toxicity: II. Comparison of generic benchmark dose estimates with no observed adverse effect levels. *Fundam Appl Toxicol*. 1994;23:487-95.

- 29- Bokkers B, Slob W. A comparison of ratio distributions based on the NOAEL and the benchmark approach for subchronic-to-chronic extrapolation. *Toxicol Sci.* 2005;85(2):1033-40.
- 30- USEPA. Recommended use of body weight^{3/4} as the default method in derivation of the oral reference dose. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (EPA/100/R11/0001en; <https://www.epa.gov/sites/default/files/2013-09/documents/recommended-use-of-bw34.pdf>, accessed 18 November 2017).2011.
- 31- USEPA. Methods for derivation of inhalation reference concentrations (RfCs) and application of inhalation dosimetry .Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Health and Environmental Assessment (EPA/600/8-90/066F). 1994.
- 32- Chiu WA, White P. Steady-state solutions to PBPK models and their applications to risk assessment I: route-to-route extrapolation of volatile chemicals. *Risk Anal.* 2006;26:769-80.
- 33- Janer G, Hakkert BC, Slob W, Vermeire T, Piersma AH. A retrospective analysis of the two-generation study: what is the added value of the second generation? *Reprod Toxicol.* 2007a;24:97-102.
- 34- Janer G, Hakkert BC, Piersma AH, Vermeire T, Slob W. A retrospective analysis of the added value of the rat two-generation reproductive toxicity study versus the rat subchronic toxicity study. *Reprod Toxicol.* 2007b; 24(1):103–13.
- 35- Chiu WA. Trichloroacetic acid: updated estimates of its bioavailability and its contribution to trichloroethylene-induced mouse hepatomegaly. *Toxicology.* 2011;285(3):114-25.
- 36- Chiu WA, Okino MS, Evans MV. Characterizing uncertainty and population variability in the toxicokinetics of trichloroethylene and metabolites in mice, rats, and humans using an updated database, physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model, and Bayesian approach. *Toxicol appl pharmacol.* 2009;241(1):36-60.
- 37- EC. Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. OJ (Off J Eur Communities). (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32002R0178>, accessed 18 November 2017). 2002;31:1-24.
- 38- USEPA. Benchmark dose technical guidance. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Risk Assessment Forum (EPA/100/R-12/001; https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf, accessed 18 November 2017). 2012.

- 39- FAO/WHO. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food: a joint publication of FAO and WHO. Dietary exposure assessment of chemicals in food. Geneva: World Health Organization; (Environmental Health Criteria 240; https://inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_index.htm, accessed 18 November 2017). 2009.
- 40- Bokkers B, Bakker M, Boon P, Bos P, Bosgra S, Janer G, et al. The practicability of the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach for substances in food. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment(RIVM report 320121001/2009; <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320121001.pdf>, accessed 18 November 2017).2009.

بخش نهم

واژه‌نامه اصطلاحات^۱

مواجهه حاد: تماس بین عامل شیمیایی و هدف که در مدت زمان کوتاهی، عموماً کم‌تر از یک روز رخ می‌دهد.

تعدیل: برون‌یابی یک دوز هم‌اثر از یک وضعیت به وضعیت دیگر برای یک ماده شیمیایی مشخص. هنگامی که هیچ اطلاعاتی خاص ماده شیمیایی وجود نداشته باشد، معمولاً یک عامل ارزیابی پیش‌فرض بکار می‌رود که فرض می‌گردد محافظه‌کارانه است؛ در غیر این صورت، ممکن است از یک عامل تعدیل خاص ماده شیمیایی (CSAF) استفاده شود.

جنبه (از توصیف مخاطره): در این راهنما، به بخش‌های مختلف توصیف مخاطره با عدم قطعیت‌های مربوطه نظیر نقطه عزیمت، تعدیل‌های ایجاد شده به دلیل ویژگی‌های جامعه مورد مطالعه یا طراحی مطالعه اشاره دارد که بسته به جامعه یا شرایط هدف (به‌عنوان مثال، تفاوت‌های بین‌گونه‌ای، مدت مواجهه)، و میزان تغییرپذیری ناشی از ناهمگنی در جامعه انسانی متفاوت است.

عامل ارزیابی: تعدیل عددی مورد استفاده برای برون‌یابی از روابط (دوز-پاسخ) معین تجربی به منظور برآورد مواجهه عامل شیمیایی که پایین‌تر از آن، رخداد اثر نامطلوب

^۱ از منابع زیر اقتباس شده است: این راهنما و (۱-۳).

محتمل نیست. در چارچوب احتمالاتی، عامل ارزیابی دارای عدم قطعیت در نظر گرفته می‌شود و این عدم قطعیت با یک توزیع عدم قطعیت منعکس می‌گردد. اصطلاحات مرتبط: عامل ایمنی^۱، عامل عدم قطعیت. دوز محک (BMD): دوزی از ماده که به یک اثر مشخص (غیر صفر)، یعنی پاسخ محک، مرتبط است.

حد اطمینان پایین دوز محک (BMDL): کران پایین بازه اطمینان برای دوز محک. بازه اطمینان BMD، عدم قطعیت در برآورد دوز-پاسخ ناشی از محدودیت‌های طراحی تجربی، نظیر حجم نمونه محدود و تعداد محدود دوز را در نظر می‌گیرد. BMDL می‌تواند به عنوان نقطه عزیمت برای استخراج مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت یا حاشیه مواجهه^۲ استفاده شود.

حد اطمینان بالای دوز محک (BMDU): کران بالای بازه اطمینان برای دوز محک.

پاسخ محک (BMR): اثر غیر صفر مشخصی که BMD را تعریف می‌کند. مثال‌های آن شامل ۱۰٪ افزایش در بروز، ۵٪ کاهش در تعداد گلبول‌های قرمز خون یا ضایعات خفیف کبدی است.

عامل تعدیل خاص ماده شیمیایی (CSAF): تصحیح پیش فرض ۱۰-برابری عامل عدم قطعیت، که داده‌های مناسب را در مورد تفاوت‌های گونه‌ها یا تغییرپذیری انسانی در تاکسیکوکینتیک‌ها (سرنوشت ماده شیمیایی در بدن) یا تاکسیکودینامیک‌ها (عملکرد ماده شیمیایی بر بدن) ترکیب می‌کند. در یک چارچوب احتمالاتی، CSAF یک عامل عدم قطعیت است که توسط توزیع عدم قطعیتی که عدم قطعیت‌ها را در داده‌های خاص ماده شیمیایی لحاظ می‌کند، منعکس می‌گردد.

مواجهه مزمن: تماس طولانی مدت مداوم یا متناوب بین عامل شیمیایی و هدف.

بازه اطمینان: بازه‌ای که انتظار می‌رود با اطمینان مشخص (به عنوان مثال ۹۰٪) مقدار واقعی پارامتر مورد نظر را دربرگیرد.

¹ Safety factor

² Margin of exposure

پاسخ پیوسته: مقدار یک پی‌آمد بیولوژیکی مشاهده شده (اندازه‌گیری شده) در یک موضوع فردی. از نظر تئوری، یک پاسخ پیوسته می‌تواند -برخلاف پی‌آمدهای چندایی- هر مقدار (مثبت) را در حدود بیولوژیکی پی‌آمد، بر خود بگیرد. در کار علمی، تنها پاسخ‌های شبه-پیوسته می‌توانند ثبت شوند که به دلیل محدودیت‌های طبیعی دقت تجهیزات اندازه‌گیری می‌باشد.

پوشش: درصد اطمینانی که یک برآورد ارائه شده برای دوز انسانی هدف (HD_M^I) کمتر از مقدار "واقعی" آن دوز نیست.

درجه عدم قطعیت: اندازه دامنه عدم قطعیت (بازه اطمینان) حول برآورد دوز انسانی هدف (HD_M^I)، که به صورت نسبت حدود اطمینان بالا و پایین آن برآورد بیان می‌شود. **توصیف مخاطره قطعی:** توصیف مخاطره‌ای که در آن محاسبات براساس مقادیر تکی (اغلب محافظه‌کارانه) هستند.

داده‌های چندایی قطعی: داده‌ها به صورت مشاهدات دوتایی (بله/خیر)، که به عنوان نتیجه حاصل از فرآیندی تصور می‌گردند که در آن پاسخ پیوسته زمینه‌ای دارای نقطه برش است، به طوریکه افرادی که پاسخ پیوسته آن‌ها بالاتر/پایین‌تر از نقطه برش است، به عنوان پاسخ‌دهی/عدم پاسخ‌دهی ثبت می‌گردند.

توزیع: یک توزیع احتمال، توصیف ریاضی تابعی است که برای یک متغیر تصادفی، احتمالات را به بازه‌های مشخص یک کمیت پیوسته یا به مقادیر یک کمیت گسسته مرتبط می‌سازد. مدل‌های توزیع احتمال می‌توانند غیرپارامتری یا پارامتری باشند. توزیع‌هایی مانند نرمال، لگ‌نرمال و غیره نمونه‌هایی از مدل‌های توزیع احتمال پارامتریک هستند که می‌توانند توسط برآورد مقادیر پارامتر آن‌ها براساس داده‌ها، به مجموعه داده‌ها برازش داده شوند.

ارزیابی دوز-پاسخ: تحلیل رابطه بین مقدار کل یک عامل شیمیایی تجویز شده به نمونه‌ای از واحدهای بیولوژیکی (مانند افراد) و تغییرات ایجاد شده در آن نمونه در واکنش به آن عامل شیمیایی.

متریک اثر: متریکی که اندازه تغییر را برای یک پی‌آمد در مقایسه با مقدار زمینه‌ای آن کمی‌سازی می‌کند. برای فراهم نمودن برآورد دوز هم‌اثر بین جوامع یا بین افراد، باید متریک به گونه‌ای باشد که بتوان یک مقدار مشخص را برای بازتاب اندازه اثر مشابه،

حتی هنگامیکه جوامع یا افراد دارای مقادیر زمینه‌ای مختلفی هستند، در نظر گرفت. مثالی از چنین متریک اثری، درصد تغییر در یک پی‌آمد پیوسته است. دوز هم‌اثر: دوزی که اندازه مشابه M از متریک اثر در گونه‌های متفاوت یا افراد مختلف از گونه‌های یکسان ایجاد می‌کند. مدت مواجهه: طول مدت زمانی که طی آن تماس‌های مداوم یا متناوب بین عامل شیمیایی و هدف رخ می‌دهد.

توصیف مخاطره: توصیف کیفی، و در صورت امکان، کمی، ویژگی ذاتی یک عامل شیمیایی یا موقعیت که به‌طور بالقوه می‌تواند اثرات نامطلوبی ایجاد کند. این توصیف، باید تا حد ممکن شامل ارزیابی دوز-پاسخ و عدم قطعیت‌های مربوط به آن باشد. توصیف مخاطره، مرحله دوم در فرآیند ارزیابی مخاطره و مرحله دوم از چهار مرحله‌ی ارزیابی خطر است.

شناسایی مخاطره: شناسایی نوع و ماهیت اثرات نامطلوبی که یک عامل شیمیایی به‌طور ذاتی توانایی ایجاد آن را در یک موجود^۱، سیستم یا (زیرمجموعه) جامعه دارد. شناسایی مخاطره، اولین مرحله در ارزیابی مخاطره و اولین مرحله از چهار مرحله‌ی ارزیابی خطر است. مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت: یک مقدار عددی که حاصل تقسیم یک نقطه عزیمت (سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب، دوز محک یا حد اطمینان پایین دوز محک) بر یک عامل عدم قطعیت ترکیبی است و به منظور تعیین سطحی است که می‌تواند بدون خطر سلامتی قابل ملاحظه در یک دوره زمانی مشخص (به‌عنوان مثال، طول عمر یا ۲۴ ساعت) در نظر گرفته شود.

کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده (LOAEL): کمترین غلظت یا مقدار به‌دست آمده یک ماده از طریق آزمایش یا مشاهده، که باعث تغییر نامطلوب مورفولوژی، ظرفیت عملکردی، رشد، تکامل یا طول عمر موجود هدف می‌شود که از موجودات عادی (کنترل) همان‌گونه‌ها و سویه، تحت همان شرایط تعریف شده مواجهه، قابل تشخیص باشد.^۲

^۱ Organism

^۲ توجه داشته باشید که اگرچه این تعریف رسمی IPCS از LOAEL است (۳). اما باید درک گردد که عبارت "کمترین غلظت یا مقدار" مربوط به تعداد محدود غلظت‌های آزمایش شده موجود در آن آزمایش یا مشاهده خاص است و عبارت "که باعث تغییر نامطلوب می‌شود" به تغییراتی اشاره دارد که با طراحی و حجم نمونه خاص مطالعه، قابل مشاهده هستند.

حاشیه مواجهه: نسبت سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب یا حد اطمینان پایین دوز محک برای اثربحرانی بر دوز یا غلظت مواجهه نظری، پیشگویی یا برآورد شده. حاشیه ایمنی: حاشیه بین مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت و دوز یا غلظت مواجهه واقعی یا برآورد شده.

نحوه عملکرد: توالی قابل قبول بیولوژیکی از وقایع کلیدی منجر به یک اثر مشاهده شده که با مشاهدات تجربی قوی و داده‌های مکانیستیک^۱ پشتیبانی می‌شود. نحوه عملکرد، وقایع کلیدی سیتولوژیکی و بیوشیمیایی-یعنی آن‌هایی که هم قابل اندازه‌گیری هستند و هم برای اثر مشاهده شده ضروری‌اند-را در یک چارچوب منطقی توصیف می‌کند.

سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب (NOAEL): بیشترین غلظت یا مقدار به دست آمده یک ماده از طریق آزمایش یا مشاهده، که باعث تغییر نامطلوب مورفولوژی، ظرفیت عملکردی، رشد، تکامل یا طول عمر موجود هدف نمی‌شود که از موجودات عادی (کنترل) مشاهده شده همان گونه‌ها و سویه، تحت همان شرایط تعریف شده مواجهه، قابل تشخیص باشد.^۲

نقطه عزیمت (PoD): مقدار دوز (به دست آمده از داده‌های دوز-پاسخ مرتبط) که به عنوان نقطه شروع برای برآورد دوز هم‌اثر در جامعه انسانی هدف به کار می‌رود. احتمالاتی: رویکرد مبتنی بر توزیع‌های احتمال برای مقادیر به جای مقادیر نقطه‌ای منفرد. اصطلاح مرتبط: قطعی.^۳

دوز مرجع احتمالاتی: برآورد دوز مواجهه روزانه که در آن دوز، کسر I از جامعه انسانی با یک پوشش مشخص (اطمینان)، در معرض اثر اندازه M یا بیشتر در طول زندگی قرار می‌گیرند.

^۱ Mechanistic data

^۲ توجه داشته باشید که اگرچه این تعریف رسمی IPCS از NOAEL است (۳)، اما باید درک شود که عبارت "بیشترین غلظت یا مقدار" مربوط به تعداد محدود غلظت‌های آزمایش شده موجود در آن آزمایش یا مشاهده خاص است. به علاوه، عبارت "که باعث هیچ تغییر نامطلوبی ... قابل تشخیص از ... نمی‌شود" به معنای عدم وجود اثرات نیست. همانطور که در این راهنما به آن پرداخته شد، NOAEL به اثراتی به‌طور متوسط به اندازه ۵٪ یا ۱۰٪ مرتبط است، درحالی‌که در موارد فردی ممکن است اثرات حتی بیشتر باشند.

^۳ Deterministic

بیان مساله: فرآیندی که موضوع ایمنی و مفاد آن را به منظور شناسایی عناصر مخاطره یا خطر مرتبط با یک ماده شیمیایی، که با تصمیمات بالقوه مدیریت خطر در ارتباط هستند، توصیف می‌کند.

پاسخ چندایی: تغییر در پی‌آمد بیولوژیکی در پاسخ به، برای مثال، مواجهه با یک ماده شیمیایی که -برخلاف پاسخ پیوسته- فقط می‌تواند دو مقدار در فرد (اثر بله / خیر) داشته باشد. پاسخ‌های چندایی اغلب از پاسخ‌های مشاهده‌شده‌ای استنباط می‌گردند که در اصل برحسب طبقات شدت، مانند حداقل، خفیف، متوسط و شدید نمره‌دهی شده‌اند (به‌عنوان مثال، کم‌تر از خفیف در برابر خفیف یا شدیدتر). معمولاً داده‌های چندایی به صورت تعداد افراد دارای اثر از تعداد کل افراد گروه درمانی گزارش می‌شوند.

دوز مرجع (RfD): برآوردی از دوز مواجهه‌ی روزانه که احتمالاً حتی در صورت رخداد مواجهه مداوم در طول زندگی، بدون اثر زیان‌آور است.

ارزیابی خطر: فرآیندی با هدف محاسبه یا برآورد خطر برای یک موجود، سیستم یا (زیرمجموعه) جامعه هدف مشخص، به دنبال مواجهه با یک عامل شیمیایی خاص، با در نظر گرفتن ویژگی‌های ذاتی عامل شیمیایی نگران‌کننده و همچنین ویژگی‌های سیستم هدف خاص، همراه با شناسایی عدم قطعیت‌های وابسته. فرآیند ارزیابی خطر شامل چهار مرحله است: شناسایی مخاطره، توصیف مخاطره، ارزیابی مواجهه و توصیف خطر. ارزیابی خطر، اولین مولفه در فرآیند تحلیل خطر است.

توصیف خطر: تعیین کیفی، و در صورت امکان، کمی احتمال رخداد اثرات نامطلوب شناخته‌شده و بالقوه یک عامل شیمیایی در یک موجود، سیستم یا (زیرمجموعه‌ی) جامعه مشخص، در شرایط مواجهه تعریف‌شده، همراه با عدم قطعیت‌های وابسته. توصیف خطر، چهارمین مرحله در فرآیند ارزیابی خطر است.

مدیریت خطر: فرآیند تصمیم‌گیری شامل ملاحظات سیاسی، اجتماعی، اقتصادی و عوامل فنی همراه با اطلاعات مربوط به ارزیابی خطر یک مخاطره به منظور توسعه، تحلیل و مقایسه گزینه‌های نظارتی و غیرنظارتی، و انتخاب و اجرای پاسخ نظارتی مناسب برای آن مخاطره. مدیریت خطر شامل سه عنصر است: سنجش خطر، کنترل انتشار و مواجهه، و پایش خطر.

عامل ایمنی: عامل (کاهش‌دهنده‌ی) ترکیبی که سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب (NOAEL) مشاهده‌شده یا برآوردشده بر آن تقسیم می‌شود تا به یک معیار یا استاندارد ایمن یا بدون خطر قابل توجه رسید. اصطلاحات مرتبط: عامل ارزیابی، عامل عدم قطعیت.

عدم قطعیت ثانویه: در این راهنما، برای اشاره به عدم قطعیت در مورد توزیع‌های مورد استفاده جهت کمی‌سازی عدم قطعیت بکار می‌رود.

تحلیل حساسیت: مطالعه اینکه چگونه می‌توان تغییرات در خروجی‌های یک محاسبه را، به لحاظ کیفی یا کمی، به منابع مختلف تغییرات در ورودی‌های محاسبه منتسب کرد.

داده‌های چندایی تصادفی: داده‌ها به صورت مشاهدات دوتایی (بله/خیر)، که به عنوان نتیجه‌ی حاصل از فرآیندی تصور می‌گردند که در آن هر فرد با توجه به شرایط ویژه (از جمله دوز ماده شیمیایی مورد مطالعه) دارای احتمال (فردی) مشخصی برای نشان دادن یا نشان ندادن پاسخ است.

مواجهه تحت‌حاد: تماس مکرر با یک عامل شیمیایی برای مدت بین مواجهه حاد و تحت‌مزمّن، معمولاً تا ۴ هفته.

مواجهه تحت‌مزمّن: تماس یک عامل شیمیایی و هدف به مدت واسط بین مواجهه تحت‌حاد و مزمّن، (بسته به گونه‌های آزمایش‌شده) معمولاً بین یک ماه تا یک سال.

دوز هدف انسانی (HD_M^1): دوز انسانی که در آن دوز کسر I از جامعه اثری به اندازه (یا شدت) M یا بیشتر را (برای اثر بحرانی مدنظر) نشان می‌دهد.

تاکسیکودینامیک: فرآیند فعل و انفعال مواد شیمیایی با محل‌های هدف و واکنش‌های متعاقب منجر به اثرات نامطلوب.

تاکسیکوکینتیک: فرآیند جذب مواد سمی بالقوه توسط بدن، تحول و دگرگونی زیستی¹ تحت آن، توزیع مواد و متابولیت‌های آن‌ها در بافت‌ها و دفع مواد و متابولیت‌های آن‌ها از بدن. این اصطلاح اساساً همان معنی فارماکوکینتیک را دارد، اما اصطلاح فارماکوکینتیک باید به مطالعه مواد دارویی محدود شود.

¹ Biotransformation

عدم قطعیت: در مفهوم کلی، عدم قطعیت در ارزیابی خطر به صورت "دانش ناقص در مورد وضعیت فعلی یا آینده موجودات زنده، سیستم یا (زیرمجموعه) جامعه مورد بررسی" تعریف می‌گردد (۱). در رابطه با موضوع خاص این راهنما، عدم قطعیت می‌تواند بیشتر به صورت فقدان دانش در رابطه با مقدار "واقعی" یک کمیت، فقدان دانش در رابطه با اینکه کدام یک از چندین مدل جایگزین نمایش داده شده به بهترین شکل سیستم مدنظر را توصیف می‌کنند، یا فقدان دانش در مورد اینکه کدام تابع توزیع احتمال و مشخصه آن باید نمایانگر کمیت مورد نظر باشد، تعریف شود.

عامل عدم قطعیت: عامل کاهش دهنده‌ای است که سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب (NOAEL) مشاهده شده یا برآورد شده بر آن تقسیم می‌شود تا به یک معیار یا استاندارد ایمن یا بدون خطر قابل توجه در نظر گرفته می‌شود، دست یافت. اصطلاحات مرتبط: عامل ارزیابی، عامل ایمنی.

تغییرپذیری: ناهمگنی مقادیر در طول زمان، مکان یا اعضای مختلف یک جامعه، از جمله تغییرپذیری تصادفی و تغییرپذیری قابل کنترل. تغییرپذیری به معنای تفاوت واقعی بین اعضای آن جامعه است. به عنوان مثال، افراد مختلف، جذب و حساسیت متفاوتی دارند. در رابطه با ارزیابی مواجهه انسان، تفاوت‌ها در طول زمان برای یک فرد مشخص به تغییرپذیری درون فردی اشاره دارند؛ تفاوت‌ها بین افراد یک جامعه در یک زمان مشخص به تغییرپذیری بین فردی اشاره دارند.

منابع:

- 1- IPCS. IPCS risk assessment terminology. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 1). 2004.
- 2- IPCS. Guidance document on characterizing and communicating uncertainty in exposure assessment. In: Uncertainty and data quality in exposure assessment. Geneva: World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Harmonization Project Document No. 6; https://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/exposure_assessment.pdf, accessed 18 November 2017). 2008.
- 3- FAO/WHO. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food: a joint publication of FAO and WHO. Dietary exposure assessment of chemicals in food. Geneva: World Health Organization; (Environmental Health Criteria 240; https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc240_index.htm, accessed 18 November 2017). 2009.

پیوست ۱

ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها برای سه رویکرد

پ-۱. رویکرد کلی برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها

طبق تعریف، HD_M^I مرتبط با یک BMD_M مشخص برابر است با:

$$HD_M^I = \frac{BMD_M}{Aspect_1 \times Aspect_2 \times \dots \times Aspect_n} \quad (\text{پ-۱})$$

در اینجا، BMD_M به "مقدار واقعی" دوز حیوانی منجر به اثر M برای یک پی‌آمد بحرانی مشخص، و نه برآورد این مقدار، از جمله برآورد ماکسیموم درست‌نمایی، اشاره دارد. به طور مشابه، هر جنبه از ۱ تا n ، مقدار واقعی تعدیل را برای برون‌یابی مربوطه (مانند موارد ذکر شده در جدول ۱-۳) نشان می‌دهد که برای تبدیل BMD_M به (مقدار واقعی) دوز انسانی هدف یعنی HD_M^I مورد نیاز خواهد بود. در رویکرد احتمالاتی، هر مولفه در سمت راست معادله پ-۱ توسط یک توزیع عدم قطعیت منعکس می‌گردد که منجر به توزیع عدم قطعیت برای HD_M^I می‌شود. این امر مشابه فرآیندی است که برای استخراج یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت قطعی، مانند RfD، ADI یا TDI بکار می‌رود، به استثنای اینکه:

- پارامترها در معادله پ-۱ به جای مقادیر محافظه‌کارانه با توزیع‌های عدم قطعیت جایگزین می‌شوند؛

- اندازه اثر M به صراحت مشخص می‌گردد؛ و
- تغییرپذیری درون گونه‌ای به وضوح به بروز جامعه هدف I بستگی دارد.

به عنوان مثال، برای یک BMDL مزمن، رویکرد سنتی به صورت زیر خواهد بود:

$$RfD = \frac{BMDL}{AF_{Inter} \times AF_{Intra}} \quad (پ۲-۱)$$

در اینجا، BMDL، AF_{Inter} (عامل ارزیابی برای برون‌یابی بین‌گونه‌ای) و AF_{Intra} (عامل ارزیابی برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای) همگی اعداد (محافظه‌کارانه) منفرد هستند. در رویکرد احتمالاتی، معادله مشابه با معادله پ۲-۱ عبارتست از:

$$HD_M^I = \frac{BMD_M}{AF_{Inter-BS} \times AF_{Inter-TK/TD} \times AF_{Intra-I}} \quad (پ۳-۱)$$

که در آن هر مولفه توسط یک توزیع عدم قطعیت منعکس می‌گردد. توجه داشته باشید که مولفه AF_{Inter} در معادله پ۳-۱ به عامل ناشناخته (با عدم قطعیت)، درحالی‌که در معادله پ۲-۱ این مولفه به صدک محافظه‌کارانه آن توزیع عدم قطعیت مربوط می‌باشد. بعلاوه، عامل AF_{Inter} به دوز زیرعامل $AF_{Inter-BS}$ (اندازه بدن) و $AF_{Inter-TK/TD}$ (تفاوت‌های TK/TD باقیمانده) تقسیم می‌شود، که $AF_{Intra-I}$ نشان می‌دهد که تغییرپذیری درون‌گونه‌ای به بروز جامعه هدف I بستگی دارد.

به‌طور مشابه، رویکرد سنتی برای NOAEL به صورت زیر خواهد بود:

$$RfD = \frac{NOAEL}{AF_{Inter} \times AF_{Intra}} \quad (پ۴-۱)$$

که مجدداً هر سه مورد NOAEL، AF_{Inter} و AF_{Intra} همگی اعداد منفرد هستند. رابطه اساسی هنگام توصیف عدم قطعیت‌ها عبارتست از:

$$HD_M^I = \frac{NOAEL}{AF_{PoD-NOAEL} \times AF_{Inter-BS} \times AF_{Inter-TK/TD} \times AF_{Intra-I}} \quad (پ۵-۱)$$

در این حالت، NOAEL همچنان یک عدد منفرد است، اما لازم است که یک عامل اضافی (با عدم قطعیت) (یعنی $AF_{PoD-NOAEL}$) گنجانده شود تا این واقعیت را لحاظ کند که NOAEL برآوردی با عدم قطعیت از BMDL است (بخش ۲-۲-۴ متن اصلی را ملاحظه نمایید). علاوه بر این، همان‌طور که در بخش ۲-۲-۴ اشاره شد، توزیع عدم قطعیت برای جنبه اضافی $AF_{PoD-NOAEL}$ به اندازه اثر مشخص M وابسته است، که (طبق فرض) تغییرنسبی ۰.۵٪ برای پی‌آمدهای پیوسته و ۱۰٪ خطر اضافی برای پی‌آمدهای چندیابی است.

همانطور که در بخش ۴ ملاحظه شد، تعیین عدم قطعیت در هر جنبه چالش برانگیز است. به هر حال، با یکبار انجام شدن، محاسبات عدم قطعیت نسبتاً آسان می‌گردد. همانطور که در بخش ۳ به آن پرداخته شد، سه گزینه برای توصیف عدم قطعیت وجود دارد: غیراحتمالاتی، احتمالاتی تقریبی و احتمالاتی کامل که در ادامه به هر یک از آن‌ها می‌پردازیم.

پ ۱-۲. رویکرد غیراحتمالاتی برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها

در رویکرد غیراحتمالاتی، فقط از LCL و UCL استفاده می‌شود و عدم قطعیت‌ها با روشی غیراحتمالاتی ترکیب می‌شوند تا دامنه کرانگین نتایج ممکن برآورد گردد. بنابراین، کران‌های پایین و بالای غیراحتمالاتی از معادله پ ۱-۱ عبارتند از:

$$LCL_{non-prob}(HD_M^I) = \frac{LCL(BMD_M)}{UCL(Aspect_1) \times UCL(Aspect_2) \times \dots \times UCL(Aspect_n)} \quad (پ ۱-۶)$$

$$UCL_{non-prob}(HD_M^I) = \frac{UCL(BMD_M)}{LCL(Aspect_1) \times LCL(Aspect_2) \times \dots \times LCL(Aspect_n)} \quad (پ ۱-۷)$$

بر اساس نتایج حاصل از بخش ۴، برای هر کمیت دارای عدم قطعیت می‌توان (UCL، LCL) را به صورت بازه اطمینان ۹۰٪ مربوطه در نظر گرفت. چنانچه BMD از داده‌ها برآورد شده باشد، (UCL، LCL) به سادگی بازه (BMDU، BMDL) خواهد بود. چنانچه فقط NOAEL در دسترس باشد، نمی‌توان هیچ توزیعی خاص-مورد به دست آورد. باین حال، LCL و UCL برای BMD می‌تواند در این حالت بر اساس توزیع کلی برآورد گردد که عدم قطعیت در استفاده از NOAEL را به عنوان یک جانشین برای BMD توصیف می‌کند (بخش ۴-۲-۲ و جدول ۴-۶ را ملاحظه نمایید).

نتیجه این رویکرد، یک بازه (UCL، LCL) با محاسبه‌ی آسان برای دوز انسانی هدف HD_M^I است. بازه (UCL، LCL) را می‌توان از لحاظ دو مولفه عدم قطعیت معرفی شده در بخش ۲-۴، به عنوان برآوردی از "درجه عدم قطعیت" در نظر گرفت. باین حال، این بازه از نقطه نظر پوشش می‌تواند فقط به صورت "بیشتر از ۹۰٪ بازه اطمینان" بودن توصیف شود. پوشش واقعی مورد به مورد متفاوت خواهد بود، که این محدودیتی است که با رویکرد سنتی استفاده از عوامل تک مقدره (و PoDها) وجود دارد. مزیت اصلی رویکرد غیراحتمالاتی در مقایسه با رویکرد قطعی این است که در این روش، هر دو کران اطمینان پایین و بالا در نظر گرفته

می‌شوند. این نتیجه از نظر پوشش یا درجه عدم قطعیت خیلی دقیق نیست، اما ممکن است در بعضی از موارد حتی چنین توصیف غیردقیقی از عدم قطعیت برای استفاده در ارزیابی خطر کافی باشد (به عنوان مثال، چنانچه مواجهه بسیار کمتر از LCL باشد). با این حال، توصیف دقیق تر عدم قطعیت نیازمند محاسبه احتمالاتی است.

پ-۱-۳. رویکرد احتمالاتی تقریبی برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها

در رویکرد احتمالاتی تقریبی، فرض می‌شود که هر متغیر در معادله پ-۱-۱ تقریباً به صورت لگ نرمال توزیع شده است. از آنجا که تمام مولفه‌ها در این معادله در یکدیگر ضرب می‌شوند، استفاده از توزیع‌های لگ نرمال محاسبات را بسیار آسان می‌کند. علاوه بر این، دوز انسانی هدف بدست آمده، یعنی HD_M^I ، نیز دارای توزیع لگ نرمال است. در بخش ۴، هر توزیع توسط میانه آن، مقدار P50 و نسبت P95/P50، یا به طور معادل توسط مقادیر P95 و P05 آن توصیف گردید. چنانچه فرض گردد که هر متغیر در معادله پ-۱-۱ تقریباً به صورت لگ نرمال توزیع شده است، آن‌گاه، مقادیر تقریبی P95/P50 و P50 حاصل برای HD_M^I عبارتند از:

(پ-۱-۸)

$$P50_{approx-prob}(HD_M^I) = \frac{P50_{approx}(BMD_M)}{P50_{approx}(Aspect_1) \times P50_{approx}(Aspect_2) \times \dots \times P50_{approx}(Aspect_n)}$$

(پ-۱-۹)

$$\left[\log \left\{ \frac{P95}{P50} (HD_M^I)_{approx-prob} \right\} \right]^2 = \left[\log \left\{ \frac{P95}{P50} (BMD_M)_{approx} \right\} \right]^2 + \sum_i \left[\log \left\{ \frac{P95}{P50} (Aspect_i)_{approx} \right\} \right]^2$$

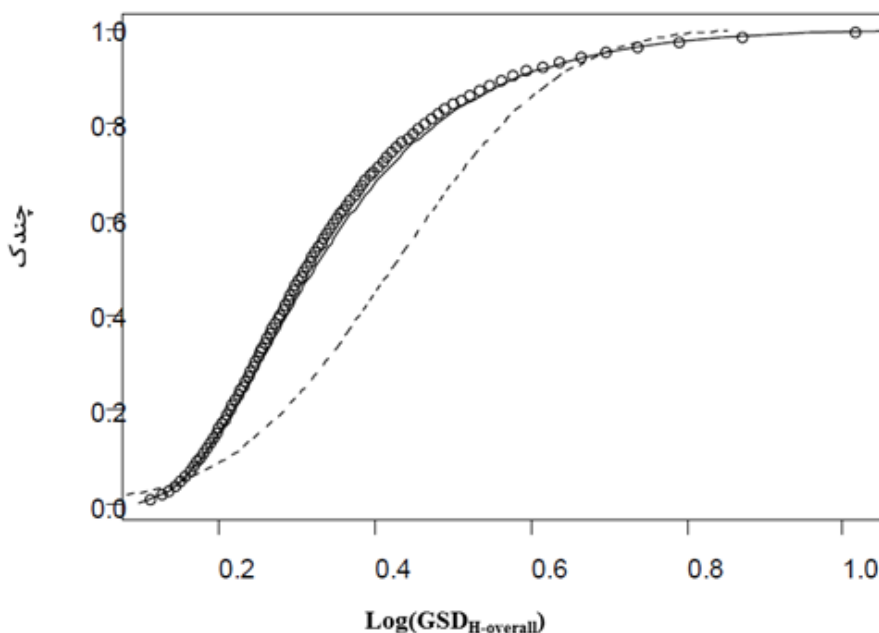
نتایج این رویکرد توصیف دقیق‌تری از هر دو مورد پوشش و درجه عدم قطعیت ترکیبی ارائه می‌دهند. به عنوان مثال، یک شخص ۹۵٪ اطمینان (پوشش) دارد که مقدار واقعی HD_M^I از LCL (بیشتر (کمتر) است. به همین ترتیب، بازه (درجه عدم قطعیت) با اطمینان (پوشش) ۹۰٪ را می‌توان با داشتن $LCL = P50 / (P95/P50)$ و $UCL = P50 \times (P95/P50)$ برآورد نمود.

برای بیشتر جنبه‌های مورد بحث در بخش ۴، توزیع عدم قطعیت از قبل به صورت لگ نرمال فرض می‌گردد. بنابراین، مقادیر P50 و P95/P50 از جدول ۴-۶ را می‌توان برای تعیین توزیع بکاررفته در محاسبات بکاربرد.

با این حال، برای دو جنبه مورد بحث در بخش ۴، یعنی BMD و تغییرپذیری درون‌گونه‌ای، توزیع زمینه‌ای لزوماً (نزدیک به) لگ نرمال نیست. در این حالت، ممکن است روش‌های متعددی برای تعیین توزیع لگ نرمال تقریبی وجود داشته باشد. به‌ویژه، ممکن است توزیع واقعی با یک توزیع لگ نرمال که مقادیر P50 و P95 یا مقادیر P05 و P95 یکسانی دارند، تقریب زده شود. این دو مورد هنگامی که توزیع‌های زمینه‌ای پس از تبدیل لگاریتمی متقارن نباشند، پاسخ‌های متفاوتی خواهند داد (یعنی P95/P50 برابر با P50/P05 نیست). از آنجا که هدف اصلی در رویکرد احتمالاتی تقریبی تعیین بازه اطمینان کلی است، جورسازی^۱ مقادیر P05 و P95 ترجیح داده خواهد شد. بنابراین، BMD با یک توزیع لگ نرمال با $P05=BMDL$ و $P95=BMDU$ تقریب زده می‌شود. به‌طور مشابه، تغییرات درون‌گونه‌ای (در یک بروز مشخص جامعه هدف I)، توسط یک توزیع لگ نرمال، با P05 محاسبه شده با استفاده از P05 در GSD_H و P95 محاسبه شده با استفاده از P95 در GSD_H ، تقریب زده می‌شود.

رویکرد احتمالاتی تقریبی در تضاد با رویکرد احتمالاتی کامل که در زیر مورد بحث قرار می‌گیرد، الزاماً بر این فرض استوار است که $\log(GSD_H)$ به جای لگ نرمال، به‌طور نرمال، توزیع شده است، بنابراین، مقداری خطا در شکل توزیع نشان می‌دهد. شکل پ-۱-۱ توزیع $\log(GSD_H)$ تولیدشده توسط شبیه‌سازی مونت کارلو (پیوست ۴ را ملاحظه نمایید) را در مقایسه با هر دو تقریب لگ نرمال و تقریب نرمال نشان می‌دهد، که APROBA از مورد آخر استفاده می‌کند. تقریب نرمال به‌جز در دم‌های کرانگین، تا حدودی محافظه‌کارانه‌تر از توزیع شبیه‌سازی شده است بطوری که مقادیر اندکی بزرگ‌تر از $\log(GSD_H)$ استفاده خواهد شد.

¹ Matching



شکل پ-۱: مقایسه تقریب‌های مختلف برای توزیع عدم قطعیت $\text{Log}(GSD_H)$. دایره‌ها توسط شبیه‌سازی مونت کارلو ایجاد شده‌اند (پیوست ۴ را ملاحظه نمایید)؛ خط توپر نشانگر توزیع لگ نرمال است و خط چین نشانگر توزیع نرمال است، هر دو با جورسازی مقادیر یکسان P05 و P95 همانند شبیه‌سازی مونت کارلو برازش داده شده‌اند.

اگرچه محاسبات مبتنی بر این رویکرد تقریبی هستند، تفاوت‌ها در مقادیر P05 یا P95 بین رویکرد احتمالاتی تقریبی و شبیه‌سازی مونت کارلو در شبیه‌سازی‌ها برای سناریوهای کلی شرح داده شده در بخش ۵، بیش از ۳۰٪ نبودند (جدول ۵-۱ را ملاحظه نمایید). همانطور که در شکل پ-۱-۲ نشان داده شده است، نتایج مشابهی در طیف وسیعی از مقادیر ممکن برای عدم قطعیت‌های مختلف به دست آمد. به ویژه، نسبت نتایج رویکرد احتمالاتی تقریبی و شبیه‌سازی مونت کارلو در سناریوهای اجرا شده برای P05 و P95 از HD_M^I بین ۰/۶۷ و ۱/۰۱ بودند.

به منظور تسهیل اجرای هماهنگ رویکرد در ارزیابی‌های معمول، می‌توان رویکرد توزیع‌های لگ نرمال برای تمام مولفه‌های موجود در معادله پ-۱-۱ را به آسانی در یک صفحه گسترده انجام داد. بنابراین، یک نمونه اولیه از ابزار نرم‌افزاری در ارتباط با این راهنما، به نام "APROBA"، برای "تحلیل احتمالاتی تقریبی" توسعه یافته است و جهت اطمینان از دسترسی گسترده در اکسل اجرا می‌شود. دستورالعمل استفاده از APROBA در پیوست ۲ آورده شده است.



شکل پ-۱-۲: مقایسه حدود اطمینان برای HD_M^I در رویکرد احتمالاتی تقریبی و شبیه‌سازی

مونت کارلو. به‌طور خاص، محور γ نسبت میان رویکرد احتمالاتی تقریبی و شبیه‌سازی مونت کارلو را برای P05 (لوزی‌ها) و P95 (مربع‌ها) از HD_M^I نشان می‌دهد. شبیه‌سازی‌ها دامنه‌ای از مقادیر برای سهم منابع عدم قطعیت به‌غیر از تغییرپذیری درون‌گونه‌ای (محور x) شامل می‌شوند. پراکندگی در مقادیر در امتداد محور γ به شبیه‌سازی‌ها با استفاده از دامنه‌ای از مقادیر برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای مربوط می‌گردد که از مقادیر بروز I در دامنه ۰/۱ تا ۱۰٪ و با استفاده از توزیع اولیه برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای از بخش ۴ بدست آمده است.

در ابتدا انتظار می‌رود که رویکرد احتمالاتی تقریبی وسیع‌ترین رویکرد احتمالاتی صورت گرفته برای توصیف عدم قطعیت باشد زیرا بدون نیاز به نرم‌افزار تخصصی، برآورد دقیق‌تری از عدم قطعیت ارائه می‌دهد. استفاده از ابزار APROBA به‌طور جامع در مطالعه موردی دی‌اکسی‌نیوالنول در پیوست ۵ نشان داده شده است.

پ-۱-۴. رویکرد احتمالاتی کامل برای ترکیب کردن عدم قطعیت‌ها

براساس اطلاعات موجود در پیوست‌های ۳ و ۴، به‌غیر از عدم قطعیت‌های مرتبط با (۱) BMD و (۲) تغییرپذیری درون‌گونه‌ای انسان‌ها، دلیل کمی برای فرض کردن توزیعی به‌جز توزیع لگ‌نرمال برای عدم قطعیت در هر یک از مولفه‌های معادله پ-۱-۱ وجود دارد.

برحسب BMD، شکل توزیعی دقیق، به مجموعه داده‌های دوز-پاسخ بستگی خواهد داشت، همانطور که به طور کلی برای برآورد BMD مدل‌های دوز-پاسخ غیرخطی بکار می‌روند. فرض بر این است که برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای انسان‌ها، $\log(\text{GSD}_H)$ دارای توزیع عدم قطعیت لگ‌نرمال است (بخش ۴ را ملاحظه نمایید)، درحالی‌که رویکرد تقریبی فرض می‌کند که خود عامل بین‌گونه‌ای، که با $\text{GSD}_H^{Z_{1-1}}$ نشان داده می‌شود، توزیع لگ‌نرمال دارد.

به طور کلی، توزیع‌های متعدد با اشکال مختلف را نمی‌توان در یک فرمول ریاضی ساده که قابل اجرا در یک صفحه گسترده باشد، ترکیب کرد. بنابراین، رویکرد احتمالاتی کامل برای محاسبه عدم قطعیت در دوز انسانی هدف، HD_M^1 ، نیازمند استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو است. به ویژه، نمونه‌های تصادفی برای هر یک از مولفه‌های معادله پ-۱-۱ تولید می‌شوند که جهت تشکیل مجموعه‌ای از نمونه‌های تصادفی برای HD_M^1 با یکدیگر ترکیب می‌شوند. سپس، می‌توان بازه اطمینان مربوط به HD_M^1 را از چندک‌های^۱ نمونه از نمونه‌های تصادفی محاسبه نمود و بنابراین برآوردی از درجه عدم قطعیت برای هر درصد پوشش مطلوب ارائه می‌گردد.

این رویکرد، به خصوص به دلیل نیاز به نرم‌افزارهای تخصصی جهت تولید نمونه‌های تصادفی از توزیع BMD، به زمان بیشتری نیاز دارد. با این حال، همانطور که در بالا ذکر شد، نتایج رویکرد احتمالاتی کامل، کاملاً مشابه با نتایج رویکرد احتمالاتی تقریبی در تعدادی از شبیه‌سازی‌ها هستند.

¹ Quantiles

پیوست ۲

راهنمای کاربری ابزار صفحه

گسترده APROBA

پ ۱-۲. مقدمه

همانطور که در بخش ۳ شرح داده شد، هدف از ابزار APROBA^۱ تسهیل تحلیل عدم قطعیت غیراحتمالاتی و احتمالاتی تقریبی است. رویکردهای محاسباتی در پیوست ۱ (بخش های پ ۱-۲ و پ ۱-۳) توضیح داده شدند و در اینجا تکرار نمی شوند.

ابزار APROBA دارای یک کتاب کار^۲ در مایکروسافت اکسل با سه کاربرگ^۳ زیر است:

۱- کاربرگ "Wksht.LCL,UCL" تحلیل های غیراحتمالاتی و احتمالاتی تقریبی را انجام می دهد. عدم قطعیت در هر جنبه از توصیف مخاطره (PoD، بین گونه ای، و غیره)، برحسب حد اطمینان پایین ۵٪ ($LCL = P05$) و حد اطمینان بالا ۹۵٪ ($UCL = P95$) مشخص می گردد.

^۱ توجه: این توضیح به APROBA نسخه ۱/۰۰ اشاره دارد. امکان توسعه ی بیشتر این ابزار در آینده وجود دارد که ممکن است منجر به اختلافات اندک بین متن و/یا اشکال در این بخش و آخرین نسخه APROBA گردد.

^۲ workbook

^۳ worksheet

- ۲- کاربرد "مقادیر موقتی پارامتر"^۱ شامل مقادیر "استاندارد" برای بسیاری از ورودی‌ها و عدم قطعیت‌ها است. این موارد یا براساس مقادیرپیش فرض اسمی (مانند ۶۰ کیلوگرم برای وزن بدن انسان) یا براساس عدم قطعیت‌های کلی شرح داده و برآورد شده در بخش ۴، همراه با جزئیات در پیوست‌های ۳ و ۴ می‌باشند.
- ۳- کاربرد "فهرست‌های انتخاب"^۲ شامل گزینه‌های مجاز برای برخی از متغیرهای ورودی است.

همه کاربرگ‌ها "قفل شده‌اند"، به طوری که بیشتر سلول‌ها و فرمول‌ها قابل تغییر نیستند. تنها امکان تغییر در سلول‌هایی وجود دارد که ممکن است کاربر ورودی‌هایی را برای آن‌ها وارد کند (که با رنگ زرد کم‌رنگ مشخص شده‌اند).

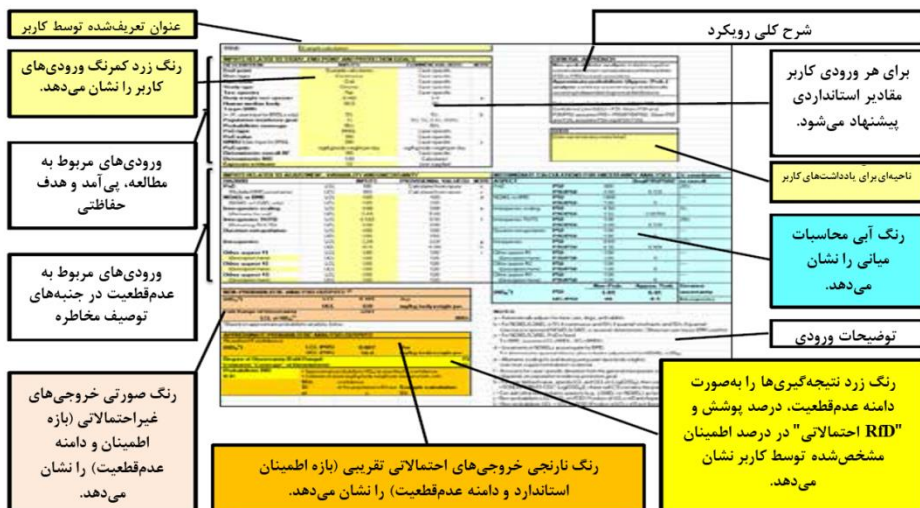
پ ۲-۲. طرح کلی کاربرگ‌ها

شکل پ ۲-۱ طرح کلی کاربرگ "Wksht.LCL,UCL" و بخش‌های مختلف کاربرگ را نشان می‌دهد. همانطور که در این شکل نشان داده شده‌است، اساساً چهار بخش در کاربرگ وجود دارد:

- ۱- ورودی‌های مربوط به مطالعه، پی‌آمد و اهداف حفاظتی؛
- ۲- ورودی‌های مربوط به تعدیل، تغییرپذیری و عدم قطعیت (یعنی جنبه‌های توصیف مخاطره)؛
- ۳- محاسبات میانی برای تحلیل عدم قطعیت؛ و
- ۴- خروجی‌ها.

¹ Provisional parameter values

² Pick lists



شکل پ ۲-۱: طرح کلی بخش محاسبات اصلی کاربرگ "Wksht.LCL,UCL" در APROBA

پ ۲-۳. فرآیند گام به گام استفاده از APROBA

مراحل استفاده از ابزار APROBA به شرح زیر است:

- ۱- ورودی های مربوط به مطالعه، پی آمد و اهداف حفاظتی را وارد نمایید. دستورالعمل های دقیق در جدول پ ۲-۱ آورده شده است. در صورت موجود بودن، مقادیر استاندارد در کنار هر ورودی مربوطه پیشنهاد می گردند. ممکن است از این مقادیر استفاده شود یا کاربر مقادیر خاص موقعیت خود را وارد نماید. به عنوان نمونه، ممکن است کاربر به هدف پوشش احتمالاتی بیش از مقدار استاندارد ۹۵٪ تمایل داشته باشد.
- ۲- ورودی های مربوط به تعدیل، تغییرپذیری و عدم قطعیت (یعنی جنبه های توصیف مخاطره) را وارد نمایید. دستورالعمل های مفصل در جدول پ ۲-۲ آورده شده است. در صورت موجود بودن، مقادیر استاندارد در کنار هر ورودی مربوطه پیشنهاد می گردند. ممکن است از اینها استفاده شود، یا کاربر مقادیر خاص موقعیت خود را وارد نماید. به عنوان نمونه، اگر داده های خاص ماده شیمیایی، نظیر مدل PBTk وجود داشته باشند، امکان دارد مقیاس بندی بین گونه ای استاندارد براساس مقیاس بندی رشدسنجی به مقدار مناسب برای ترکیب خاص و پی آمد مورد توصیف تغییر یابد.

۳- خروجی‌ها و نتیجه‌گیری‌ها را استخراج نمایید. صفحه گسترده به‌طور خودکار خروجی‌ها و نتایج کمی زیر را محاسبه می‌کند:

الف. **LCL** و **UCL** غیراحتمالاتی، و دامنه چندبرابری عدم قطعیت مربوطه. تنها بیانی که می‌توان از آن خروجی‌ها به‌تنهایی ارائه داد این است که بازه (**LCL**، **UCL**) "بیش از ۹۵٪ پوشش" دارد.

ب. "پوشش" **LCL** غیراحتمالاتی. این خروجی، درصد اطمینانی است که براساس تحلیل احتمالاتی تقریبی، دوز انسانی هدف واقعی، HD_M^1 ، بیشتر از **LCL** حاصل از تحلیل غیراحتمالاتی است.

پ. **LCL** و **UCL** احتمالاتی تقریبی، و دامنه چندبرابری عدم قطعیت مربوطه. این خروجی‌ها بازه اطمینان ۹۵٪ تقریبی و درجه عدم قطعیت مربوطه را ارائه می‌دهند.

ت. "پوشش" **RfD** اصلی. این خروجی، درصد اطمینانی است که براساس تحلیل احتمالاتی تقریبی، دوز انسانی هدف واقعی، HD_M^1 ، بیشتر از **RfD** اصلی است.

ث. **RfD** احتمالاتی. این خروجی، **LCL** دوز انسانی هدف، یعنی HD_M^1 ، در درصد اطمینان مشخص شده توسط کاربر، براساس تحلیل احتمالاتی تقریبی است که به این صورت توصیف می‌گردد: "برآورد [واحد‌های] دوزی که در آن دوز با اطمینان [مشخص شده توسط کاربر]، [درصد بروز هدف جامعه مشخص شده توسط کاربر] اندازه [پی‌آمد مشخص شده توسط کاربر] بزرگ‌تر از [BMR هدف مشخص شده توسط کاربر] خواهد داشت".

جدول پ ۱-۲: دستورالعمل‌های مفصل برای ورودی‌های مربوط به مطالعه، پی‌آمد و اهداف حفاظتی

شرح سطر	دستورالعمل‌ها
پی‌آمد	توصیف پی‌آمد را وارد نمایید.
نوع داده‌ها	<p>از فهرستی با گزینه‌های زیرانتخاب نمایید:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ "پیوسته" برای پی‌آمدهای پیوسته. ▪ "چندایی-قطعی" برای پی‌آمدهای چندایی "قطعی"، که در آن رابطه دوز-پاسخ مشاهده‌شده نشان‌دهنده تغییرات تجربی (یعنی پی‌آمدهای بافت شناسی) است. ▪ "چندایی-تصادفی" برای پی‌آمدهای چندایی "تصادفی"، که در آن رابطه دوز-پاسخ مشاهده‌شده نشان‌دهنده احتمال فردی برای ایجاد پی‌آمدی مانند سرطان یا ناهنجاری‌ها است. <p>برای منبع، به بخش ۳ مراجعه نمایید.</p>
راه داده‌ها	از فهرستی شامل "خوراکی"، "استنشاقی" و "پوستی" انتخاب نمایید. ماژول‌ها برای سایر راه‌های مواجهه هنوز توسعه نیافته‌اند.
نوع مطالعه	از فهرستی با گزینه‌های "مزمّن"، "تحت مزمّن"، "تحت حاد" یا "تولید مثل / رشد و تکامل" انتخاب نمایید.
گونه‌های آزمایشی	از فهرستی با گزینه‌های "موش بزرگ آزمایشگاهی" یا "موش کوچک آزمایشگاهی" انتخاب نمایید.
وزن بدن گونه‌های آزمایشی (kg)	براساس آنچه در مطالعه گزارش شده است، به‌طور دستی وارد نمایید. "مقدار استاندارد" به‌عنوان مرجع ارائه می‌شوند.
میانگین وزن بدن انسان (kg)	براساس جامعه انسانی که خطر آن‌ها در حال ارزیابی است، به‌طور دستی وارد نمایید. "مقدار استاندارد" معادل ۶۰ kg به‌عنوان مرجع ارائه می‌گردد.
BMR هدف (M =)	اگر مدل‌سازی BMD انجام می‌شود، آن‌گاه، BMR را در اینجا وارد نمایید. "مقادیر استاندارد" با ۵٪ تغییر نسبی برای پی‌آمدهای پیوسته، ۵۰٪ خطر اضافی برای پی‌آمدهای چندایی قطعی و ۱۰٪ خطر اضافی برای پی‌آمدهای چندایی تصادفی به‌عنوان مرجع ارائه می‌شوند. اگر از NOAEL به‌عنوان PoD استفاده شود، "مقدار استاندارد" مناسب است.

شرح سطر	دستورالعمل ها
بروز هدف جامعه (I=)	بروز هدف جامعه را وارد نمایید- یعنی، کسری از جامعه که برای آن‌ها اثری به اندازه "BMR هدف" قابل قبول خواهد بود. ممکن است "مقادیر استاندارد" برابر با ۰.۵٪، ۱٪، ۱٪ یا ۰.۱٪ باشند.
هدف پوشش احتمالاتی	درصد اطمینان ("پوشش") مورد نظر در نتیجه احتمالاتی نهایی را وارد نمایید. یک "مقدار استاندارد"، ۹۵٪ است.
نوع PoD	از فهرستی با گزینه‌های "NOAEL" یا "BMD" انتخاب نمایید.
مقدار PoD	مقدار عددی PoD مورد استفاده در محاسبه RfD اصلی (یعنی مقدار NOAEL یا مقدار BMDL) را وارد نمایید.
BMDU (ورودی کاربر برای PoD های BMDL)	اگر PoD یک BMDL است، مقدار عددی BMDU حاصل از مدل‌سازی BMD را وارد نمایید. اگر PoD، یک NOAEL است، خالی بگذارید.
واحدهای PoD	واحدهای PoD، مانند "mg/kg bw per day" را وارد نمایید.
AF کلی قطعی	فاکتور ارزیابی (یا "فاکتور عدم قطعیت") کلی (یا "ترکیبی") مورد استفاده در محاسبه RfD قطعی (در سطر بعدی) را وارد نمایید = مقدار PoD تقسیم بر AF قطعی کلی.
RfD قطعی	ورودی کاربر نیست- به صورت "مقدار PoD تقسیم بر AF قطعی کلی" محاسبه می‌گردد.
برآورد مواجهه	یک ورودی اختیاری برای مقایسه مقدار مواجهه با RfD (توصیف "برآورد مواجهه" نیز می‌تواند تغییر کند). همچنین، این مورد می‌تواند به صورت گرافیکی نمایش داده شود (بخش پ ۲-۵ را ملاحظه نمایید).

جدول پ ۲-۲: دستورالعمل‌های مفصل برای ورودی‌های مربوط به تعدیل، تغییرپذیری و عدم قطعیت

شرح سطر	دستورالعمل‌ها
PoD	<p>این جنبه به عدم قطعیت در PoD می‌پردازد. اینها به‌طور خودکار براساس ورودی‌های قبلی کاربر محاسبه می‌شوند.</p> <ul style="list-style-type: none"> برای PoD ای که یک BMDL است، $LCL = BMDL$ و $UCL = BMDU$. برای PoD ای که یک NOAEL است، PoD ثابت است و $LCL = UCL = NOAEL$.
BMD به NOAEL	<p>این جنبه به عدم قطعیت در استفاده از NOAEL به‌عنوان برآوردی از BMD می‌پردازد.</p> <ul style="list-style-type: none"> برای PoD ای که یک BMDL است، این جنبه مطرح نمی‌شود و هر دو مقدار باید برابر قرار داده شوند. برای PoD ای که یک NOAEL است، مقادیر استاندارد براساس داده‌های تاریخی پیشنهاد می‌شوند، همانطور که در بخش ۴ شرح داده شد (در جدول ۴-۶ فهرست شده است)، اما کاربر می‌تواند مقدار دیگری را وارد نماید.
مقیاس بندی بین‌گونه‌ای	<p>این جنبه به تعدیل بین‌گونه‌ای به منظور در نظر گرفتن تفاوت‌ها در اندازه بدن می‌پردازد. همانطور که در بخش ۴ شرح داده شد (در جدول ۴-۶ فهرست شده است)، مقادیر استاندارد برای مقیاس بندی رشدسنجی پیشنهاد می‌شوند، اما کاربر می‌تواند مقدار دیگری را وارد نماید.</p>

دستورالعمل ها	شرح سطر
<p>این جنبه به باقیمانده اختلافات TK و TD بین گونه‌ای پس از لحاظ کردن تفاوت‌های اندازه بدن می‌پردازد. همانطور که در بخش ۴ شرح داده شد (در جدول ۴-۶ فهرست شده است)، مقادیر استاندارد براساس داده‌های تاریخی پیشنهاد می‌شوند، اما کاربر می‌تواند مقدار دیگری را وارد نماید.</p>	<p>TK/TD بین گونه‌ای LCL UCL</p>
<p>این جنبه به عدم قطعیت در استفاده از یک مطالعه کوتاه‌تر از مزمین (همانطور که قبلاً در "نوع مطالعه" مشخص شده است) جهت برآورد یک PoD مزمین می‌پردازد. همانطور که در بخش ۴ شرح داده شد (در جدول ۴-۶ فهرست شده است)، مقادیر استاندارد براساس داده‌های تاریخی پیشنهاد می‌شوند، اما کاربر می‌تواند مقدار دیگری را وارد نماید.</p>	<p>برون یابی مدت زمان LCL UCL</p>
<p>این جنبه به عدم قطعیت در میزان تغییرپذیری انسانی از لحاظ حساسیت می‌پردازد؛ که مستقیماً به "بروز هدف جامعه" که قبلاً وارد شده است، بستگی دارد (در جدول پ ۱-۲ شرح داده شد). همانطور که در بخش ۴ شرح داده شد (در جدول ۴-۶ فهرست شده است)، مقادیر استاندارد براساس داده‌های تاریخی پیشنهاد می‌شوند، اما کاربر می‌تواند مقدار دیگری را وارد نماید. توجه داشته باشید که چنانچه کاربر پیشنهاد متفاوتی برای LCL و UCL از تغییرپذیری درون گونه‌ای $\log(\text{GSD}_H)$ داشته باشد، می‌بایست LCL و UCL برای $\text{AF}_{\text{intra-I}}$ مربوط به بروز مشخص I را با استفاده از فرمول $\text{AF}_{\text{intra-I}} = 10^{[z_{1-I} \log(\text{GSD}_H)]}$ محاسبه کند، که z_{1-I} معادل z-score توزیع نرمال مربوط به صدک $1 - I$ است.</p>	<p>درون گونه‌ای LCL UCL</p>
<p>اگر جنبه‌های دیگری از توصیف مخاطره وجود داشته باشند که لازم باشد ملحق شوند، می‌توانند توسط کاربر در این سطرها اضافه شوند.</p>	<p>سایر جنبه‌ها شماره ۱ / شماره ۲ / شماره ۳</p> <p>LCL UCL</p>

پ ۲-۴. استفاده از محاسبات میانی جهت برآورد سهم هر جنبه در عدم قطعیت

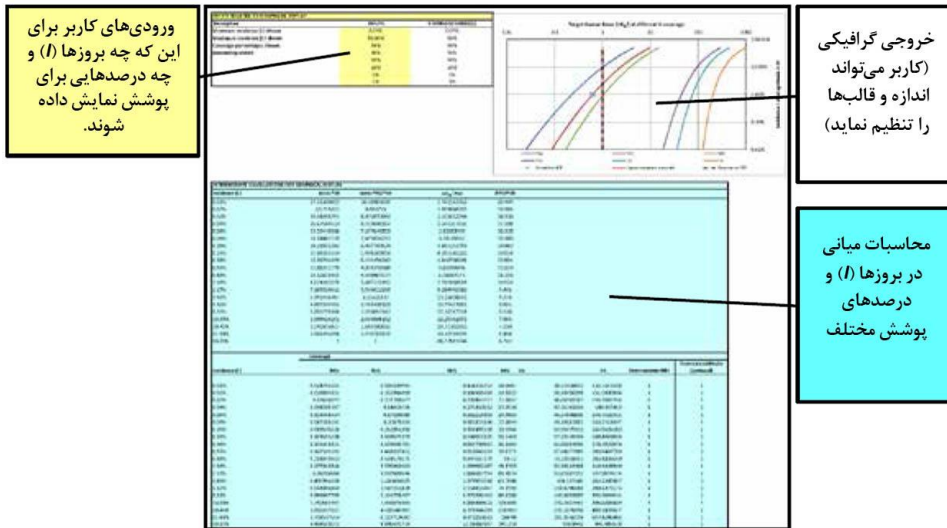
"محاسبات میانی" نشان داده شده در کاربرگ‌های APROBA نتایج مفیدی را از نظر تصمیم‌گیری در مورد انجام تحلیل اضافی، مدل‌سازی یا تولید داده‌ها ممکن است ارائه دهند. به‌ویژه، ستون " $[\log(P95/P50)]^2$ " سهم هر جنبه را در لگاریتم واریانس کلی نشان می‌دهد. بدین ترتیب، بیشترین مقادیر در این ستون مربوط به جنبه‌ای از توصیف مخاطره می‌باشد که بیشترین سهم را در عدم قطعیت دارند. علاوه بر این، ستون "درصد سهم در عدم قطعیت کلی"، سهم هر جنبه از توصیف مخاطره را در درصد کل $[\log(P95/P50)]^2$ در HD_M^1 نشان می‌دهد. این اطلاعات می‌تواند به اولویت‌بندی تلاش‌ها برای کاهش عدم قطعیت کمک کند. به‌عنوان نمونه، اگر عدم قطعیت NOAEL به BMDL از بزرگ‌ترین منابع عدم قطعیت باشد، آن‌گاه انجام مدل‌سازی BMD می‌تواند عدم قطعیت را به‌طور قابل‌توجهی کاهش دهد. چنانچه مجموعه داده‌ها تابع چنین مدل‌سازی نباشند، آن‌گاه طراحی آزمایشات بیشتر به منظور امکان‌پذیر نمودن مدل‌سازی BMD می‌تواند یک اولویت باشد. متناوباً، اگر برون‌یابی مدت زمان از بزرگ‌ترین منابع عدم قطعیت باشد، آن‌گاه مطالعات اضافی با مدت زمان بیشتر می‌تواند عدم قطعیت را به‌طور معنی‌داری کاهش دهند. با این حال، "محاسبات میانی" به‌طور کلی بینش ارزشمندی را از محاسبات احتمالاتی در مورد سهم نسبی منابع مختلف عدم قطعیت فراهم می‌آورند.

پ ۲-۵. بصری‌سازی تاثیر تغییر پوشش و بروز I

ابزار APROBA قابلیت نمایش گرافیکی تاثیر گزینه‌های مختلف را برای پوشش و بروز I در برآورد HD_M^1 ، و نیز مقایسه با RfDهای قطعی و احتمالاتی که قبلاً محاسبه شده، و برآورد مواجهه که قبلاً وارد شده، دارد (جدول پ ۲-۱ را ملاحظه نمایید). ورودی‌های کاربر که امکان نمایش گرافیکی تاثیر تغییر پوشش و بروز I را فراهم می‌آورند، در جدول پ ۲-۳ شرح داده شدند و تصویری از ناحیه‌ای از کتاب کار که این قابلیت در آن کنترل می‌شود، در شکل پ ۲-۲ نشان داده شده است. قالب گرافیکی (محورها، رنگ‌ها، سبک‌های خط و غیره) را می‌توان برحسب ویژگی‌های استاندارد در مایکروسافت اکسل اصلاح کرد.

جدول پ ۲-۳: دستورالعمل‌های مفصل برای ورودی‌های مربوط به نمایش گرافیکی

دستورالعمل‌ها	شرح سطر
کاربر کمترین و بیشترین مقادیر بروز جامعه I را که قرار است در نمودار نمایش داده شوند، وارد می‌نماید. مقادیر استاندارد پیشنهادی ۰/۱٪ و ۵۰٪ هستند.	حداقل بروز (I) نشان داده شده حداکثر بروز (I) نشان داده شده
کاربر سطوح مختلفی از پوشش را که قرار است در نمودار نمایش داده شوند، وارد می‌نماید. مقادیر استاندارد پیشنهادی ۹۹٪، ۹۵٪، ۹۰٪، ۱۰٪، ۵٪ و ۱٪ می‌باشند.	درصدهای پوشش نشان داده شده (به ترتیب نزولی)



شکل پ ۲-۲: طرح کلی بخش نمایش گرافیکی کاربرگ "Wksht.LCL.UCL" در APROBA

پیوست ۳

جزئیات بر آورد توزیع‌های عدم قطعیت برای استفاده از سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب، مدت مواجهه، برون‌یابی بین‌گونه‌ای و برون‌یابی راه-به-راه

پ ۳-۱. نقطه عزیمت: عدم قطعیت در استفاده از NOAEL به عنوان جانشین برای BMD

پ ۳-۱-۱. پی‌آمدهای پیوسته

در سال ۲۰۰۹، EFSA توزیع نسبت NOAEL/BMDL مربوط به ۳۹۵ مجموعه داده‌های دوز-پاسخ از مطالعات (سمیت مزمن و تحت‌مزمن خوراکی) انجام شده توسط برنامه سم‌شناسی ملی ایالات متحده^۱ (NTP) را گزارش داد (۱) که اینها به پی‌آمدهای گوناگون (وزن بدن، وزن کبد، وزن کلیه، تعداد گلبول‌های قرمز خون) مربوط می‌شدند، اما در میان این پی‌آمدها هیچ تفاوتی در توزیع‌های NOAEL/BMDL آشکار نیست. نسبت میانگین (هندسی) برای BMR معادل ۰.۵٪، در حدود ۱ بود. P95 با عاملی حدود ۳ با GM تفاوت داشت.

^۱ National Toxicology Program (NTP)

Allen و همکاران تعداد بسیاری از مطالعات سمیت رشد و تکامل (خوراکی) را مورد بررسی قرار دادند و بر کسری از جنین‌ها یا کاشت‌های مبتلا در هر هم‌قلویی به‌عنوان یک پی‌آمد پیوسته^۱ متمرکز شدند (۲). ایشان گزارش کردند که نسبت میانه NOAEL به BMDL در حدود ۱ بود (توجه داشته باشید که نویسندگان از اصطلاح BMD برای BMDL استفاده کردند)، درحالی‌که ۹۵٪ از NOAELها (در $BMR = ۰.۵\%$) در یک عامل ۵ از BMDL بودند. براساس بحث قبلی، ممکن است بسته به نوع مطالعه، توزیع‌های پیش‌فرض زیر در نظر گرفته شوند که منعکس‌کننده منطقی عدم قطعیت در NOAEL به‌عنوان برآوردی از $BMDL_{05}$ هستند. مطالعات سمیت مزمن / تحت‌مزمن (خوراکی): $GM = ۱$ ، با $P95/P50 = ۳$ مطالعات سمیت رشد و تکامل (خوراکی): $GM = ۱$ ، با $P95/P50 = ۵$ از آنجا که هیچ داده‌ای مرتبط با سایر راه‌های مواجهه یافت نشد، در نظر گرفتن فرض توزیع‌های مشابه برای سایر راه‌ها امکان‌پذیر است.

به دلیل اینکه این توزیع‌ها برای NOAEL به‌عنوان برآوردی از BMDL هستند، لازم است عدم قطعیت اضافی در خود BMD به منظور برآورد عدم قطعیت کلی در BMD واقعی نیز حساب گردد. بدیهی است که این عدم قطعیت (که با نسبت $BMDU/BMDL$ منعکس شده) به داده‌های خاصی بستگی دارد. در اصل، می‌توان با تحلیل مجدد سیستماتیک داده‌های تاریخی، توزیع نسبت‌های $BMDU/BMDL$ را فراهم آورد که سپس می‌تواند به‌عنوان یک توزیع عدم قطعیت مورد استفاده قرار گیرد. این امر احتمالاً نشان می‌دهد که عدم قطعیت در BMD، اغلب برای داده‌های چندایی بیشتر از داده‌های پیوسته است (زیرا داده‌های چندایی نسبت به داده‌های پیوسته اطلاع کمتری دارند). در حال حاضر، براساس تجربه کلی، فرض خواهد شد که نسبت $BMDU/BMDL$ به‌عنوان یک مقدار محافظه‌کارانه ملایم حدود ۹ است. بدین ترتیب، به منظور دستیابی به BMD واقعی، GM برابر با ۱ از توزیع‌های عدم قطعیت مذکور به جای BMDL، تقسیم بر ۳ خواهد شد. علاوه بر این، لازم است عامل $P95/P50$ این توزیع‌ها با $P95/P50 = ۳$ اضافی تورم یابد^۲ تا عدم قطعیت مفروض در BMD را منعکس سازد (برای فرمول ترکیب عدم قطعیت‌ها پیوسته ۱ را ملاحظه نمایید).

^۱ به بیان دقیق، این یک پی‌آمد پیوسته نیست، اما توسط نویسندگان آن مطالعه این جنین در نظر گرفته شد.

^۲ Inflate

توزیع‌های عدم قطعیت کلی حاصل برای NOAEL یک پی‌آمد پیوسته عبارتند از:

مطالعات سمیت مزمن / تحت مزمن (خوراکی):

$$GM = 1 \text{ از } 3, \text{ با } P95/P50 = 4/7 \text{ (} P05, P95 \text{) = (} 0/07, 1/6 \text{),}$$

مطالعات سمیت رشد و تکامل (خوراکی):

$$GM = 1 \text{ از } 3, \text{ با } P95/P50 = 7/0 \text{ (} P05, P95 \text{) = (} 0/05, 2/3 \text{),}$$

پ ۳-۱-۲. پی‌آمدهای چندایی

Allen و همکاران در تحلیل مجدد مطالعات سمیت رشد و تکامل، نسبت‌های NOAEL/BMDL را برای یک پی‌آمد چندایی (فراوانی هم‌قلوبی‌های مبتلا) نیز گزارش دادند (۲). برای $BMR = 10\%$ ، میانه نسبت NOAEL/BMDL حدود ۲ بود، درحالی‌که 88% از نسبت‌ها کمتر از ۵ بودند و P95 تا حدودی بزرگ‌تر، شاید ۶ بوده است.

براساس بحث قبلی، ممکن است توزیع پیش‌فرض زیر در نظر گرفته شود که به‌طور منطقی عدم قطعیت در NOAEL را به‌عنوان برآوردی از $BMDL_{10}$ منعکس می‌نماید:

$$\text{مطالعات سمیت رشد و تکامل (خوراکی): } GM = 2, \text{ با } P95/P50 = 3$$

درست همان‌طور که در مورد پی‌آمدهای پیوسته ذکر شد، یک توزیع عدم قطعیت اضافی جهت برگرداندن عدم قطعیت در $BMDL_{10}$ به عدم قطعیت در BMD مورد نیاز است. ممکن است مجدداً فرض گردد که توزیع عدم قطعیت در BMD دارای GM معادل ۱ از ۳ و $P95/P50 = 3$ است.

پیچیدگی دیگری در حالت پی‌آمدهای چندایی که "قطعی" در نظر گرفته می‌شوند (به‌عنوان مثال، پی‌آمدهای هیستوپاتولوژیک)، وجود دارد. همان‌طور که در بخش ۳-۲ به آن پرداخته شد، در این پی‌آمدها دوز انسانی هدف، HD_M^1 ، با M به صورت طبقه شدت ضایعه، و PoD مناسب که ED_{50} در داده‌های دوز-پاسخ در حیوان آزمایشی است، تعریف خواهد شد. با این حال، NOAEL به‌عنوان برآورد $BMDL_{10}$ لحاظ می‌گردد. بنابراین، می‌بایست یک عامل ارزیابی اضافی اعمال شود که فاصله مفروض بین BMD_{10} و ED_{50} را منعکس سازد. از تحلیل مجدد داده‌های تاریخی مشخص می‌گردد که فاصله بین BMD_{10} و ED_{50} در روابط دوز-پاسخ چندایی، با تغییرات جزئی حول مقدار ۳، تقریباً ثابت است^۱. بنابراین، باید یک توزیع

¹ Slob W, Setzer RW. Shape and steepness of toxicological dose-response relationships of continuous endpoints. Critical reviews in Toxicology. 2014;44(3):270-97.

عدم قطعیت اضافی با GM معادل ۱ از ۳ و $P95/P50 = 1/5$ برای این پی آمدهای چندایی بکار رود.

این امر منجر به توزیع عدم قطعیت کلی زیر برای NOAEL چندایی می‌گردد:

مطالعات سمیت رشد و تکامل، پی آمدهای چندایی قطعی:

$$GM = 2 \text{ از } 9, \text{ با } P95/P50 = 5, (P05, P95) = (0/04, 1/1)$$

مطالعات سمیت رشد و تکامل، پی آمدهای چندایی تصادفی:

$$GM = 2 \text{ از } 3, \text{ با } P95/P50 = 4/7, (P05, P95) = (0/14, 3/2)$$

برای انواع دیگر مطالعه، هیچ داده‌ی مفیدی یافت نشد. با این کمبود اطلاعات، استفاده از توزیعی با همان GM اما $P95/P50$ بزرگ‌تر ممکن است در نظر گرفته شود تا عدم قطعیت اضافی را منعکس سازد.

پ ۲-۳. مدت مواجهه: عدم قطعیت در استفاده از یک مطالعه تحت مزمن یا تحت حاد به عنوان جانشینی برای یک مطالعه مزمن

پ ۱-۲-۳. برون‌یابی تحت مزمن به مزمن

جهت توزیع عدم قطعیت مربوط به برون‌یابی تحت مزمن به مزمن، چندین مطالعه مقایسه‌ای NOAELهای خوراکی از مطالعات سمیت مزمن و تحت مزمن مرتبط به نظر می‌رسند که برای مواجهات خوراکی در جدول پ ۱-۳ و برای مواجهات استنشاقی در جدول پ ۲-۳ خلاصه شده‌اند.

جدول پ ۳-۱: نسبت‌های NO(A)EL خوراکی تحت مزمن به مزمن

منبع	گونه‌ها	دوره مواجهه مزمن	دوره مواجهه تحت مزمن	الف P95/P50	GM	N
(۳)	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۲ سال	۲۱۰-۳۰ روز	۴	۲/۲	۳۳
(۴)	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی، سگ‌ها ^ب	مشخص نشده	مشخص نشده	۲/۵	۱/۰	۴۱
(۵)	متنوع	بیشتر از ۲۰۰ روز	کمتر از ۲۰۰ روز	۶	۱/۹	۲۰
(۶)	جونندگان متنوع ^پ	۱-۲ سال	۱۰-۲۶ هفته	۱۷	۱/۷	۱۴۹
(۷)	جونندگان متنوع ^پ	۲ سال	۹۰ روز	۲/۵	۲/۰	۲۳
(۸) ت	موش‌های کوچک آزمایشگاهی	۱-۲ سال	۹۰ روز	۱/۵	۲/۴	۹
(۸) ت	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۱-۲ سال	۹۰ روز	۲/۵	۱/۷	۱۱
(۸) ت	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۱-۲ سال	۹۰ روز	۴	۲/۰	۲۰
(۸) ت	موش‌های کوچک آزمایشگاهی	۲ سال	۹۰ روز	۲	۱/۷	۲۱
(۸) ت	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۲ سال	۹۰ روز	۳	۲/۵	۲۲
(۹)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۲ سال	۹۰ روز	۱۵	۱/۵	۶۸

منبع	گونه‌ها	دوره مواجهه مزمن	دوره مواجهه تحت مزمن	الف P95/P50	GM	N
(۱۰)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بزرگتریا مساوی ۱ سال	۴۹-۱۸۳ روز	۸	۲/۲۵	۷۰
(۱۰)	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بزرگتریا مساوی ۱ سال	۴۹-۱۸۳ روز	۹	۲/۲۸	۵۶
ع(۱۱)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بیشتر از ۶۹۹ روز	۸۳-۹۹ روز	۹/۸	۱/۵	۲۳۶
ع(۱۱)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بیشتر از ۶۹۹ روز	۸۳-۹۹ روز	۳/۳	۱/۴	۵۸

GM: میانگین هندسی؛ GSD: انحراف معیار هندسی؛ LOAEL: کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده؛ N: تعداد نسبت‌ها؛ NO(A)EL: سطح بدون مشاهده اثر (نامطلوب)؛ NTP: برنامه سم‌شناسی ملی (ایالات متحده)؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام

الف صدک‌های محاسبه شده از GM و GSD.

ب سی و نه جفت موش بزرگ آزمایشگاهی، دو جفت سگ.

پ جفت‌های جور^۱.

ت داده‌های صنعتی از ۱۳ ماده شیمیایی کشاورزی.

ث داده‌ها از NTP.

ج جفت‌ها برای گونه‌ها، LO(A)EL + NO(A)EL، در کل پایگاه داده‌ها جور شدند.

ع مطالعات با طراحی قابل مقایسه، جفت‌ها برای گونه‌ها، فقط NO(A)EL، جور شدند.

^۱ Matched pairs

جدول پ ۳-۲: نسبت‌های NOAEL استنشاقی تحت مزمن به مزمن

منبع	گونه‌ها	P90/P50	GM	N
الف (۱۲)	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۳/۹	۲/۸	۱۲
الف (۱۲)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی	۶/۷	۳/۳	۱۶
الف، ب (۱۲)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۷/۴	۲/۷	۶۸
پ (۱۱)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۵/۶	۱/۶	۱۰۱
پ (۱۱)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۲/۸	۲/۱	۱۹

GM: میانگین هندسی؛ LOAEL: کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده؛ N: تعداد نسبت‌ها؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ NTP: برنامه سم‌شناسی ملی (ایالات متحده)؛ P50: صدک ۵۰؛ P90: صدک ۹۰؛ م (صدک‌های ۹۵ توسط نویسندگان گزارش نشده است).

الف مطالعات NTP، تحت مزمن = ۹۰ روز، مزمن = ۲ سال.

ب شامل هر دو نسبت NOAEL و LOAEL می‌شود.

پ تحت مزمن = ۹۹-۸۳ روز، مزمن ≤ ۶۹۹ روز.

ت جفت‌ها برای گونه‌ها، LOAEL + NOAEL‌ها، در کل پایگاه داده‌ها جور شدند.

ث مطالعات با طراحی قابل مقایسه، جفت‌ها برای گونه‌ها، فقط NOAEL‌ها، جور شدند.

بسیار محتمل است که پایگاه‌های داده‌های مورد استفاده در مطالعات مختلف به طور اساسی با یکدیگر همپوشانی داشته باشند. برخی از آن‌ها از منابع ثانویه استفاده کردند، اما آن‌هایی که از داده‌های اولیه استفاده کردند، ممکن است در تفسیر آزمون‌های موجود تفاوت داشته باشند.

در دو مورد از این مطالعات (۵، ۶)، نسبت‌ها برای گونه‌های مدنظر جور نشده‌اند و امکان دارد در اینجا توزیع‌های گسترده‌تری مورد انتظار باشد زیرا آن‌ها تفاوت‌های بین‌گونه‌ای را تا بخشی شامل می‌شوند.

Slob و Bokkers در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۵ نسبت‌های BMD تحت مزمن به مزمن خوراکی را در کنار نسبت‌های NOAEL (برای همان پایگاه داده‌ها) گزارش کردند و برای نسبت‌های BMD، میانه ۱/۷ با نسبت P95/P50 حدود ۴ یافتند (۹). مجدداً تغییرات در

نسبت‌های NOAEL بزرگ‌تر بود، مقدار P95 حدود ۱۵ برابر بیشتر از میانه (P50) بود. با این حال، مطالعات مختلف خلاصه شده در جدول پ ۳-۱، عوامل کمتر از ۴ را برای عامل یافت شده برای نسبت‌های BMD در مطالعه Slob و Bokkers (۹) گزارش کردند. این نکته قابل توجه است زیرا به دلایل زیر مقادیر بالاتری انتظار می‌رود؛ (۱) آن عوامل به نسبت‌های NOAEL مربوط می‌شوند، (۲) مطالعات اخیر پی آمدها را جور نمی‌کنند، درحالی‌که در مطالعه سال ۲۰۰۵ جورسازی صورت گرفت (۹)، و (۳) برخی از مطالعات حتی جورسازی برای گونه‌ها را انجام نداده‌اند. در مقابل، به عنوان مثال، Batke و همکاران نسبت‌های NOAELها را براساس مقیاس میلی مول بر کیلوگرم وزن بدن در روز (مطالعات خوراکی) محاسبه کردند (۱۱)، که با توجه به اینکه جرم‌های مولکولی متداول مورد استفاده مواد شیمیایی صنعتی در ۱۰ به توان بازه ۳ تا ۴ گسترده می‌شوند، انتظار می‌رود که به توزیع باریک‌تری نسبت به استفاده از میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز منجر شوند^۱.

Baird و همکاران نسبت‌های NOAEL را براساس دو مجموعه داده‌های ادغام شده با مجموع ۵۱ نسبت NOAEL از هر دو مطالعات خوراکی و استنشاقی، با $GM = 2/1$ و $GM = 4/5$ = P95/P50 گزارش کردند (۱۳).

درحالی‌که بیشتر GMهای گزارش شده از نسبت‌های تحت‌مزمین به مزمین خوراکی بین ۱ و ۲/۵ متغیر است، بیشتر آن‌ها نزدیک به ۲ هستند. اگرچه تغییرپذیری در طراحی مطالعه عامل مهمی است، اما پهنای توزیع به طور قابل ملاحظه‌ای در بین مطالعات تغییر می‌کند که این مساله به وضوح قابل درک نیست. هنگام لحاظ کردن نسبت‌های BMD گزارش شده (۹) به عنوان مرتبط‌ترین اطلاعات، نسبت P95/P50 برابر ۴ خواهد بود. هیچ مدرک روشنی مبنی بر متفاوت بودن این توزیع برای استنشاق یافت نشد. بنابراین، ممکن است یک گزینه برای توزیع عدم قطعیت عامل تحت‌مزمین به مزمین برای دوزهای خوراکی یا استنشاقی به صورت زیر باشد:

^۱ برای این گزارش، داده‌های جرم مولکولی از فهرست اروپایی مواد شیمیایی موجود، با استفاده از آمار توصیفی (توسط نرم افزار SigmaPlot 11) تحلیل شدند؛ $N = 72356$ ، دامنه = $1-3500 \text{ g/mol}$ ، میانگین (حسابی) = 315 g/mol ، میانه = 252 g/mol ، $SD = 205 \text{ g/mol}$ ، $P25 = 18$ ، $P75 = 386$ ، همانطور که در لینک زیر منتشر شده است:

برون‌یابی تحت مزمن به مزمن:

$$(P05, P95) = (0.05, 0.8), P95/P50 = 4, GM = 2$$

پ ۳-۲-۲. برون‌یابی تحت حاد به مزمن

خلاصه‌ای از تعدادی از مطالعاتی که نسبت‌های NOAEL تحت حاد به مزمن را گزارش کرده‌اند در جداول پ ۳-۳ و پ ۳-۴ ارائه شده است. هیچ مطالعه‌ای برای نسبت BMD در دسترس نیست. در مطالعه Kramer و همکاران جورسازی گونه‌ها صورت نگرفت (۱۴). GM های نسبت‌های تحت حاد به مزمن خوراکی از نسبت‌های تحت مزمن به مزمن بالاتر و بین ۳ و ۶ متغیر هستند. عامل P95/P50 بین ۳ و ۱۴ متغیر است.

پس از حذف مطالعه Kramer و همکاران به دلیل عدم جورسازی گونه‌ها (۱۴)، همچنان سه مطالعه خوراکی باقیمانده از یکدیگر انحراف دارند. واضح نیست که کدام یک از این مطالعات مرتبط‌ترین خواهد بود.

داده‌ها برای حالت استنشاقی محدودتر هستند. هیچ نشانه روشنی مبنی بر احتمال وجود یا عدم وجود تفاوت در توزیع‌های خوراکی و استنشاقی با یکدیگر وجود ندارد. از این رو، یک انتخاب منطقی برای توزیع تحت حاد به مزمن (خوراکی و استنشاقی) ممکن است به صورت زیر باشد:

برون‌یابی تحت حاد به مزمن:

$$(P05, P95) = (0.05, 0.8), P95/P50 = 8, GM = 5$$

به نظر می‌رسد این انتخاب برای مطالعات با تجویز خوراکی یک مقدار محافظه‌کارانه است، درحالی‌که این امر برای مواجهه استنشاقی مشخص نیست.

جدول پ ۳-۳: نسبت‌های NO(A)EL خوراکی تحت حاد به مزمن

منبع	گونه‌ها	دوره مواجهه مزمن	دوره مواجهه تحت حاد	P95/P50 ^{الف}	GM	N
(۱۴)	متنوع	۱-۲ سال	۳-۶ هفته	۱۱	۴/۱	۷۱
ب(۸)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی	۲ سال	۱۴ روز	۳	۳/۱	۲۰
پ(۸)	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۲ سال	۱۴ روز	۴	۳/۹	۲۶
(۱۰)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بزرگتر یا مساوی ۱ سال	۲۱-۴۲ روز	۸	۴/۸۸	۳۵
(۱۰)	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بزرگتر یا مساوی ۱ سال	۲۱-۴۲ روز	۸	۵/۸۱	۲۵
ت(۱۱)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بیشتر از ۶۹۹ روز	۲۰-۳۳ روز	۱۳/۶	۲/۹	۴۹
ث(۱۱)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بیشتر از ۶۹۹ روز	۲۰-۳۳ روز	۸/۶	۳/۴	۱۴

GM: میانگین هندسی؛ GSD: انحراف معیار هندسی؛ LOEL: کمترین سطح مشاهده شده اثر؛ N: تعداد نسبت‌ها؛ NO(A)EL: سطح بدون مشاهده اثر (نامطلوب)؛ NTP: برنامه سم‌شناسی ملی (ایالات متحده)؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام

^{الف} صدک‌های محاسبه شده از GM و GSD.

^ب داده‌های صنعتی از ۱۳ ماده شیمیایی کشاورزی.

^پ داده‌ها از NTP.

^ت جفت‌ها برای گونه‌ها، LOELها + NOELها، در کل پایگاه داده‌ها جور شدند.

^ث مطالعات با طراحی قابل مقایسه، جفت‌ها برای گونه‌ها، فقط NO(A)ELها، جور شدند.

جدول پ ۳-۴: نسبت‌های NOAEL استنشاقی تحت حاد به مزمن الف، ب

منبع	گونه‌ها	دوره مواجهه مزمن	دوره مواجهه تحت حاد	P95/P50	GM	N
(۱۲)	موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۲ سال	۱۴ روز	۳/۷	۳/۲	۱۳
(۱۲)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی	۲ سال	۱۴ روز	۴/۹	۷/۰	۱۰
(۱۲)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	۲ سال	۱۴ روز	۲/۹	۷/۲	۳۵۹
(۱۱)	موش‌های کوچک آزمایشگاهی + موش‌های بزرگ آزمایشگاهی	بیشتر از ۶۹۹ روز	۲۰-۳۳ روز	۴/۲	۲/۴	۱۸

GM: میانگین هندسی؛ GSD: انحراف معیار هندسی؛ LOAEL: کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده؛
N: تعداد نسبت‌ها؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ NTP: برنامه سم‌شناسی ملی (ایالات متحده)؛ P50:
صدک ۱۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام
الف صدک‌های محاسبه شده از GM و GSD.
ب داده‌ها از NTP.
ج شامل هردو نسبت NOAEL و LOAEL می‌شود.

پ ۳-۳. برون‌یابی بین‌گونه‌ای: عدم قطعیت در استفاده از گونه‌های حیوان آزمایشی به عنوان جانشینی برای انسان‌ها (پس از تعدیل اندازه بدن)

همانطور که در بخش ۴-۴ به آن پرداخته شد، برون‌یابی بین‌گونه‌ای ممکن است به دو بخش زیر تقسیم گردد:

- ۱- تعدیل دوز برای تفاوت‌های (کلی) در اندازه بدن بین حیوان آزمایشی و انسان‌ها؛ و
- ۲- محاسبه‌ی تفاوت‌های بالقوه TK/TD (خاص ماده شیمیایی).

در بخش ۴-۴-۱ متن اصلی به جزئیات مربوط به تعدیل تفاوت‌های کلی در اندازه بدن پرداخته شد. این بخش از پیوست ۳ با مرور مطالعاتی که نسبت‌های PoD را در میان جفت‌گونه‌های حیوانی مختلف مقایسه کرده‌اند، به داده‌های مربوط به تفاوت‌های TK/TD می‌پردازد.

Vermeire و همکاران (۱۵) و Rennen و همکاران (۱۶) نسبت‌های NOAEL را برای جفت‌گونه‌های مختلف گزارش کردند (جدول پ ۳-۵ را ملاحظه نمایید). هنگامی که دوزها براساس رشدسنجی مقیاس بندی می‌شوند، نسبت‌های NOAEL برای جفت‌گونه‌های مدنظر تمایل به نزدیک شدن به مقدار ۱ را دارند. این بدان معنی است که به طور متوسط گونه‌ها پس از مقیاس بندی رشدسنجی، به یک اندازه به مواد شیمیایی حساس هستند. Bokkers و Slob (۱۷) یافته‌های مشابهی را برای نسبت‌های NOAEL و نسبت‌های BMD حاصل از مطالعات انجام شده توسط NTP بر موش‌های بزرگ آزمایشگاهی و موش‌های کوچک آزمایشگاهی گزارش نمودند: پس از مقیاس بندی رشدسنجی، نسبت میانه نزدیک به ۱ بود. این امر سازگار با رویکردی است که در اینجا برای جداسازی تفاوت‌های فیزیولوژیکی کلی مربوط به اندازه بدن از تفاوت‌های TK/TD خاص ماده شیمیایی در نظر گرفته می‌شود.

در جدول پ ۳-۵ نسبت‌های P95/P50 بین دو مطالعه، به ویژه برای NOAEL‌های تنفسی، نسبتاً متفاوت هستند، اما در جفت‌گونه‌ها (در مطالعه یکسان) نسبتاً مشابه می‌باشند. در حقیقت داده‌های جدول پ ۳-۵ براساس NOAEL‌ها هستند و نه BMD‌ها. بنابراین، اینها حاوی عنصر اضافی عدم قطعیت هستند که منجر به برآوردهای نادقیق و بالا ریب^۱ برای P95/P50 می‌گردند. بعلاوه، هیچ تمایزی میان پی‌آمدها، نوع دوزبندی خوراکی و سایر عواملی که ممکن است باعث پراکندگی اضافی در پی‌آمدها شوند، لحاظ نشد.

Bokkers و Slob (۱۷) در مقایسه موش‌های بزرگ آزمایشگاهی و موش‌های کوچک آزمایشگاهی، مقادیر P95/P50 برای نسبت‌های NOAEL در جانوران مونث و مذکر را به ترتیب برابر با ۱۳ و ۱۹ به دست آوردند. در حالیکه آن‌ها در هر مورد پی‌آمد را در هر دو گونه جورسازی کردند، با اینکه از مجموعه داده‌های همگن‌تر استفاده نمودند (فقط مطالعات NTP)، این مقادیر در محدوده مقادیر جدول پ ۳-۵ قرار دارند.

¹ Upward bias

جدول پ ۳-۵: نسبت‌های NOAEL مربوط به جفت‌گونه‌ها

P95/P50	P95	GM	N	جفت‌گونه‌ها در نسبت NOAEL
راه خوراکی				
۱۴	۱۸/۸	۱/۳	۶۳	موش بزرگ آزمایشگاهی / سگ
۱۲	۲۷	۲/۳	۷۱	
۱۳	۶/۶	۰/۵	۶۳	موش بزرگ آزمایشگاهی / سگ
۱۱	۹	۰/۸	۷۱	(مقیاس بندی رشدسنجی)
۱۸	۷۳/۹	۴/۲	۶۷	موش کوچک آزمایشگاهی / موش بزرگ
۱۲	۳۷	۳/۲	۷۸	آزمایشگاهی
۱۸	۴۲/۲	۲/۴	۶۷	موش کوچک آزمایشگاهی / موش بزرگ
۱۱	۲۱	۱/۹	۷۸	آزمایشگاهی (مقیاس بندی رشدسنجی)
۱۹	۱۲۴/۶	۶/۴	۴۰	موش کوچک آزمایشگاهی / سگ
۸	۵۰	۵/۹	۲۰	
۱۹	۲۴/۹	۱/۳	۴۰	موش کوچک آزمایشگاهی / سگ
۸	۱۰	۱/۲	۲۰	(مقیاس بندی رشدسنجی)
راه تنفسی				
۳۰	۹۱/۸	۳/۱	۲۱	موش کوچک آزمایشگاهی / موش بزرگ
۷	۱۱	۱/۵	۱۹	آزمایشگاهی

GM: میانگین هندسی؛ N: تعداد جفت‌ها؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام
منبع: (۱۵) برای عدد بالایی در هر سطر؛ (۱۶) برای عدد پایینی در هر سطر

Slob و Bokkers توزیع‌های نسبت‌های BMD را نیز برای موش‌های بزرگ آزمایشگاهی و موش‌های کوچک آزمایشگاهی برای پی‌آمدهای وزن بدن، وزن مطلق/نسبی کبد، وزن مطلق/نسبی کلیه و تعداد گلبول‌های قرمز خون گزارش کردند. نه تنها مقادیر P95/P50 کمتر از (حدود ۳) مقادیر برای نسبت‌های NOAEL (براساس داده‌های یکسان) بود، بلکه آن‌ها در بین پی‌آمدهای مختلف و همچنین بین گونه‌ها و جنسیت‌ها بسیار مشابه بودند. مورد آخر نشان می‌دهد که همانطور که برای نسبت‌های NOAEL یافت شد، تفاوت‌ها در مقادیر P95/P50 به دلیل اطلاعات نسبتاً ضعیف در NOAEL‌ها است.

ممکن است عامل ۳ که براساس نسبت‌های BMD برای P95/P50 حاصل شد، نسبت به عامل ۱۰ بین‌گونه‌ای پیش‌فرض، کم به نظر برسد، اما باید توجه داشت که این عامل ۳ برای دوز خوراکی مبتنی بر مقیاس رشدسنجی در نظر گرفته می‌شود. هنگامی که، به‌عنوان مثال، گونه آزمایشی موش کوچک آزمایشگاهی باشد، عامل مقیاس رشدسنجی حدود ۱۰ است. پیش از این، میانه توزیع بین‌گونه‌ای نزدیک به ۱۰ بود و عامل بین‌گونه‌ای کلی با پوشش ۹۵٪ برابر با ۳۰ خواهد بود.

مطالعات مورد بحث در بالا، داده‌های انسانی را شامل نمی‌شوند. مطالعه Price و همکاران (۱۸) شامل داده‌های انسانی است، اما به جای نسبت‌های PoD، نسبت‌های حداکثر دوزهای قابل تحمل حاد و تحت حاد عوامل شیمی درمانی سرطان را برای انسان‌ها در قیاس با گونه‌های گوناگون حیوانی بررسی کردند. خلاصه‌ای از یافته‌ها در جدول پ ۳-۶ نشان داده شده است. مجدداً، مقیاس‌بندی رشدسنجی تأثیر برگرداندن نسبت‌های میانه به تقریباً عدد ۱ را نشان داد. P90 با عاملی بین ۳ و ۵ با میانه (P50) تفاوت داشت. این امر، با توجه به محدودیت‌های این مطالعه، مستقیماً اطلاعی از توزیع عدم قطعیت عامل بین‌گونه‌ای در توصیف مخاطره ارائه نمی‌دهد، اما نتایج به‌ویژه در مورد مقیاس‌بندی رشدسنجی، تقریباً در راستای مواردی است که اخیراً مورد بحث قرارگرفت (و داده‌های انسانی را شامل نمی‌شدند).

نسبت‌های NOAEL گزارش شده در مطالعات Vermeire و همکاران (۱۵) و Rennen و همکاران (۱۶) برای PoDهای استنشاقی با یکدیگر سازگار نیستند (جدول پ ۳-۵ را ملاحظه نمایید)؛ به‌ویژه، P95/P50 گزارش شده توسط Vermeire و همکاران (۱۵) نسبتاً زیاد است، درحالی‌که این مورد در گزارش Rennen و همکاران (۱۶) با مقادیر نسبت‌های NOAEL خوراکی بیشتر سازگار است. بررسی منشأ این اختلاف^۱ بزرگ و توسعه تعداد مجموعه داده‌های مورد تحلیل امری ارزشمند خواهد بود.

^۱ هنگامی که P95 به‌سادگی با در نظر گرفتن P95 نمونه برآورد شد، مقدار حاصل نسبت به نقاط دورافتاده بسیار حساس بود (با حجم نمونه برابر با ۲۱). برآورد P95 با برازش یک توزیع لگ‌نرمال حساسیت بسیار کمتری نسبت به نقاط دورافتاده خواهد داشت.

جدول پ ۳-۶: خلاصه آمار برای توزیع‌های خاص گونه‌ها از نسبت‌های حداکثر دوزهای قابل تحمل

MTD/انسان/سگ	MTD/انسان/میمون	MTD/انسان/موش بزرگ آزمایشگاهی	MTD/انسان/موش کوچک آزمایشگاهی	تعداد عوامل شیمیایی
۵۶	۳۴	۱۷	۵۴	میانه (دامنه)
۱/۰ (۰/۷-۱/۵)	۲/۵ (۲/۱-۳/۳)	۳/۰ (۱/۹-۵/۸)	۷/۷ (۶/۸-۹/۳)	مقیاس بندی رشدسنجی الف
۰/۶ (۰/۴۱-۰/۸۹)	۱/۱ (۰/۹۵-۱/۵)	۰/۶۱ (۰/۳۹-۱/۲)	۱/۰ (۱/۱-۱/۲۶)	P95/P50
۴/۴	۲/۷	۵/۳	۳/۲	

MTD: حداکثر دوز قابل تحمل؛ P50: صدک ۵۰؛ P95: صدک ۹۵م

الف نویسنندگان مقادیر را با فرض توان رشدسنجی معادل ۰/۷۵ و مقادیر وزن بدن گونه‌ها از منبع (۱۹)، به صورت رشدسنجی مقیاس بندی نمودند.

منبع: (۱۸)

همچنین، ممکن است تفاوت‌های بین گونه‌ای به ماهیت ماده استنشاق شده-به‌عنوان مثال، اینکه این ماده یک گاز محلول یا یک ذره است-و نوع اثر (سیستمیک یا در محل ورود ماده) بستگی داشته باشد؛ در گذشته، به این ملاحظات پیش از محاسبه نسبت‌های PoD با استفاده از RDDR یا RGDRها پرداخته شده‌است (بخش ۴-۴-۱ را ملاحظه نمایید). براساس پایگاه داده‌های محدود موجود، واضح نیست که آیا اختلاف بین گونه‌ای برای PoDهای استنشاقی با آنچه که با NOAELهای خوراکی در ارتباط است، واقعاً متفاوت است یا خیر. جهت دستیابی به اطلاعات قابل اعتمادتر، نیاز مبرم به تحقیقات بیشتر وجود دارد.

همانطور که در بالا بحث شد، به‌طور معمول نسبت‌های BMD برای اطلاع از توزیع عدم قطعیت بین گونه‌ای بهتر از نسبت‌های NOAEL هستند. بنابراین، ممکن است داده‌های مطالعه Bokkers و Slob (۱۷) بر داده‌های ارائه شده در جدول پ ۳-۵ ارجحیت داشته باشند. یک محدودیت این است که ایشان تعداد محدودی از پی‌آمدهای مطالعات دوز مکرر^۱ را در نظر گرفتند و همه اینها مطالعات NTP بودند. بدین ترتیب، با استفاده از این داده‌ها فرض بر این خواهد بود که تفاوت‌های بین گونه‌ای مشابه برای سایر پی‌آمدها، مانند پی‌آمدهای رشد و تکامل، و برای عالم بسیار گسترده‌تری از مواد شیمیایی نسبت به آنچه که در این مطالعات NTP آزمایش شده، رخ خواهد داد. براساس تحلیل این پژوهشگران (۱۷) یک توزیع برای تفاوت‌های TK/TD ممکن است به شرح زیر باشد:

عدم قطعیت TK/TD پس از محاسبه تفاوت‌های اندازه بدن:

$$(P05, P95) = (GM, 3), P95/P50 = 3, GM = 1$$

پ ۳-۴. برون‌یابی راه-به-راه: عدم قطعیت در استفاده از مطالعه خوراکی به‌عنوان مبنایی برای مخاطره استنشاقی، یا بالعکس

Pepelko و Withey (۲۰) براساس داده‌های کشنده حاد موجود برای ۴۹ ماده شیمیایی، نسبت‌های بین میان دوز کشنده‌ی خوراکی (LD_{50}) و میان غلظت کشنده استنشاقی (LC_{50}) را ۵۵-۱/۱ گزارش کردند (با فرض جذب ۱۰۰٪ از طریق هر دو راه). Rennan و همکاران (۲۱) چندین پایگاه داده از مطالعات با دوزهای چندگانه را تحلیل کردند و جفت‌های مطالعات

¹ Repeated-dose studies

خوراکی و استنشاقی را فقط برای ۲۸ مورد از ۲۱۵ ماده جستجو شده به دست آوردند. آن‌ها نسبت‌های NOAEL‌ها را ۰/۰۳-۳۲۶٪ گزارش کردند (با فرض جذب ۱۰۰٪ از طریق هر دو راه). حتی داده‌های کمتری برای برون‌یابی خوراکی به پوستی در دسترس بودند. به طور کلی، Rennen و همکاران نتیجه گرفتند که اساساً داده‌های تجربی بیشتری برای استخراج یک عامل ارزیابی جهت برون‌یابی راه-به-راه ضروری است (۲۱). به نظر نمی‌رسد که تجزیه و تحلیل‌های صورت گرفته تاکنون داده‌ها را برای پی‌آمدها جورسازی کرده باشند که دلیل این امر احتمالاً کمبود داده‌ها است.

Peipelko و Withey پیشنهاد دادند که داده‌های خاص ماده شیمیایی به منظور برون‌یابی قابل اعتماد راه-به-راه ضروری هستند (۲۰). علاوه بر این، آن‌ها پنج عامل عمده را که ممکن است منجر به تفاوت‌های آشکار در سمیت میان راه‌ها شوند، شناسایی کردند:

(۱) تفاوت‌ها در کارایی جذب؛ (۲) تفاوت‌ها در اثرات سیستمیک؛ (۳) رخداد اثرات سم‌شناسی بحرانی در محل ورود؛ (۴) اثرات عبور اولیه که منجر به فعال یا غیرفعال شدن عامل شیمیایی قبل از رسیدن به اندام هدف می‌گردند؛ و (۵) تغییرات در الگوهای زمانی غلظت‌های اندام هدف.

تحلیل‌های Rennen و همکاران (۲۱) و Peipelko و Withey (۲۰) با عدم قطعیت در چندین عامل TK سازگار هستند که باعث ایجاد دامنه وسیعی از نسبت‌های تجربی PoD خوراکی به استنشاقی می‌شوند. عدم قطعیت به دلیل عدم جورسازی پی‌آمدها بسیار افزایش می‌یابد (عامل ۲ در فهرست بالا از Peipelko و Withey (۲۰)).

در تجربه حاضر، برون‌یابی راه-به-راه برای اثرات سیستمیک عمدتاً بر اساس مقایسه حداکثر مقادیر جذب شده مفروض (برحسب درصد از دوز کل) یا نرخ‌های جذب برای راه‌های مورد سوال است. Rennen و همکاران (۲۱) به ویژه متذکر شدند که تفاوت‌های جذب به تنهایی برای محاسبه دامنه نسبت‌های گزارش شده کفایت نمی‌کنند.

در نتیجه، بیشتر تلاش‌ها به منظور برون‌یابی بین راه‌های مواجهه بر توسعه مدل‌های PBTK متمرکز شده‌اند که می‌توانند عوامل TK را به حساب آورند (۲۶-۲۲). مطالعه Chiu و White (۲۷) پیشنهاد می‌کند که اگر این عوامل به خوبی مشخص شده باشند، آن‌گاه ممکن است عدم قطعیت باقیمانده در برون‌یابی راه-به-راه، حداقل هنگام برون‌یابی بین راه‌های مواجهه خوراکی و استنشاقی، کم باشد. به ویژه، ایشان متذکر شدند که برون‌یابی راه-به-راه

فقط شامل تعداد کمی از پارامترها می‌شود-بسیار کمتر از تعداد پارامترهای مورد نیاز برای یک مدل کامل PBTK- و به متریک دوز داخلی مربوط به اثر سمیت سیستمیک بستگی دارد. نتایج این رویکرد در بخش ۴-۶ شرح داده شدند.

پ ۳-۵. منابع

- 1- EFSA. Scientific opinion. Use of the benchmark dose approach in risk assessment. Guidance of the scientific committee (Question No EFSA-Q-2005-232). EFSA J. 2009;1150:1-72.
- 2- Allen BC, Kavlock RJ, Kimmel CA, Faustman EM. Dose-response assessment for developmental toxicity: II. Comparison of generic benchmark dose estimates with no observed adverse effect levels. Fundam Appl Toxicol. 1994;23:487-95.
- 3- Weil C, McCollister D. Relationship between short-and long-term feeding studies in designing an effective toxicity test. Agric Food Chem. 1963;11:486-91.
- 4- McNamara B. Concepts in health evaluation of commercial and industrial chemicals. In: Mehlman MA, Shapiro RE, Blumenthal H, editors. Advances in modern toxicology. Vol.1. New concepts in safety evaluation. Washington (DC): Hemisphere. 1976.
- 5- Rulis A, Hattan D. FDA's priority-based assessment of food additives: II. General toxicity parameters. Regul Toxicol Pharmacol. 1985;5(2):152-74.
- 6- Pieters M, Kramer H, Slob W. Evaluation of the uncertainty factor for subchronic-to-chronic extrapolation: statistical analysis of toxicity data. Regul Toxicol Pharmacol. 1998;27(2):108-11.
- 7- Nessel CS, Lewis SC, Stauber KL, Adgate JL. Subchronic to chronic exposure extrapolation: Toxicologic evidence for a reduced uncertainty factor. Hum Ecol Risk Assess. 1995;1(5):516-26.
- 8- Kalberlah F, Schneider K. Quantification of extrapolation factors: final report of the research projekt No. 11606113 of the Federal Environmental Agency: Publication Series of the Federal Institute for Occupational Safety and Health, Dortmund. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW (Research Report Fb 797). 1998.
- 9- Bokkers B, Slob W. A comparison of ratio distributions based on the NOAEL and the benchmark approach for subchronic-to-chronic extrapolation. Toxicol Sci. 2005;85(2):1033-40.
- 10- Groeneveld C, Hakkert B, Bos P, Heer Cd. Extrapolation for exposure duration in oral toxicity: a quantitative analysis of historical toxicity data. Hum Ecol Risk Assess. 2004;10:709-16.
- 11- Batke M, Escher S, Hoffmann-Doerr S, Melber C, Messinger H, Mangelsdorf I. Evaluation of time extrapolation factors based on the database RepDose. Toxicol Lett. 2011;205:122-9.

- 12- Kalberlah F, Föst U, Schneider K. Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting substances in case of limited toxicological data. *Ann occup hyg.* 2002;46:175-85.
- 13- Baird SJ, Cohen JT, Graham JD, Shlyakhter AI, Evans JS. Noncancer risk assessment: probabilistic characterization of population threshold doses. *J Hum Ecol Risk Assess.* 1996;2(1):79-102.
- 14- Kramer H, Van den Ham W, Slob W, Pieters M. Conversion factors estimating indicative chronic no-observed-adverse-effect levels from short-term toxicity data. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1996;23(3):249-55.
- 15- Vermeire T, Stevenson H, Pieters MN, Rennen M, Slob W, Hakkert BC. Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper. *Crit Rev Toxicol.* 1999;29:439-90.
- 16- Rennen M, Hakkert B, Stevenson H, Bos P. Data-base derived values for the interspecies extrapolation. *Comments Toxicol.* 2001;7:423-36.
- 17- Bokkers B, Slob W. Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach. *Crit Rev Toxicol.* 2007;37:355-73.
- 18- Price PS, Keenan RE, Swartout JC. Characterizing interspecies uncertainty using data from studies of anti-neoplastic agents in animals and humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;233(1):64-70.
- 19- Freireich EJ, Gehan E, Rall D, Schmidt L, Skipper H. Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(4):219-44.
- 20- Pepelko WE, Withey JR. Methods for route-to-route extrapolation of dose. *Toxicol Ind Health.* 1985;1(4):153-70.
- 21- Rennen MA, Bouwman T, Wilschut A, Bessems JG, Heer C. Oral-to-inhalation route extrapolation in occupational health risk assessment: a critical assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2004;39:5-11.
- 22- Dallas CE, Chen XM, Muralidhara S, Varkonyi P, Tackett RL, Bruckner JV. Physiologically based pharmacokinetic model useful in prediction of the influence of species, dose, and exposure route on perchloroethylene pharmacokinetics. *J Toxicol Environ Health.* 1995;44(3):301-17.
- 23- Clewell HJ, Gentry PR, Gearhart JM, Covington TR, Banton MI, Andersen ME. Development of a physiologically based pharmacokinetic model of isopropanol and its metabolite acetone. *Toxicol Sciences.* 2001;63(2):160-72.

- 24- Sweeney LM, Saghir SA, Gargas ML. Physiologically based pharmacokinetic model development and simulations for ethylene dichloride (1, 2-dichloroethane) in rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;51(3):311-23.
- 25- Borghoff SJ, Parkinson H, Leavens TL. Physiologically based pharmacokinetic rat model for methyl tertiary-butyl ether; comparison of selected dose metrics following various MTBE exposure scenarios used for toxicity and carcinogenicity evaluation. *Toxicology.* 2010;275(1-3):79-91.
- 26- Mielke H, Abraham K, Götz M, Vieth B, Lampen A, Luch A, et al. Physiologically based toxicokinetic modelling as a tool to assess target organ toxicity in route-to-route extrapolation—the case of coumarin. *Toxicol lett.* 2011;202(2):100-10.
- 27- Chiu WA, White P. Steady-state solutions to PBPK models and their applications to risk assessment I: route-to-route extrapolation of volatile chemicals. *Risk Anal.* 2006;26:769-80.

بیوست ۴

نتایج مفصل تحلیل داده‌های تاریخی در مورد تغییرپذیری درون‌گونه‌ای انسان

پ ۴-۱. مقدمه

همانطور که در بخش ۳-۲ ذکر گردید، اگر فردی یک پاسخ بیولوژیکی با اندازه (یا شدت) خاصی را در دوز X برابر کمتر از فرد با همان اندازه (یا شدت) تجربه کند، این فرد X برابر حساس تر در نظر گرفته می‌شود. به بیان دیگر، دوز هم‌اثر X برابر کمتر است. معمولاً تغییرات در حساسیت در یک جامعه به صورت توزیع لگ‌نرمال دوزهای هم‌اثر توصیف می‌شوند. میانه این توزیع برابر با ۱ است، که نمایانگر فرد معمولی است. بنابراین، توزیع به‌طور کامل توسط یک پارامتر منفرد مشخص می‌شود (یعنی پارامتر تغییرپذیری). مقیاسی که در اینجا استفاده خواهد شد، $\log(GSD_H)$ است - لگاریتم بر مبنای ۱۰ انحراف معیار هندسی (GSD) برای تغییرپذیری انسان‌ها (پایین‌نویس H) - یا به‌طور معادل، انحراف معیار تبدیل لگاریتمی دوزهای هم‌اثر فردی^۱. جدول پ ۴-۱ ترجمه آسانی را بین تغییرپذیری لگ‌نرمال بیان شده به صورت

^۱ یک توزیع لگ‌نرمال برای دوزهای هم‌اثر، معادل یک توزیع نرمال برای تبدیل لگاریتمی دوزهای هم‌اثر است. ممکن است تغییرات بر حسب SD توزیع نرمال لگاریتم دوزها یا با برگرداندن تبدیل آن، که $GSD(=10^{SD})$ نامیده می‌شود، ارائه شوند. بنابراین، $\log(GSD)$ برابر است با SD لگاریتم دوزها. جهت اجتناب از سردرگمی با GSD برای توزیع‌های عدم قطعیت، پایین‌نویس "H" به این GSD خاص برای تغییرپذیری انسان اختصاص داده می‌شود.

$\log(\text{GSD}_H)$ ، و سایر مقیاس‌هایی که ممکن است برای برخی از خوانندگان آشنا تر باشد، فراهم می‌آورد.

جدول پ ۴-۱: راهنمای ترجمه برای درک تغییرپذیری لگ نرمال که به صورت $\log(\text{GSD}_H)$

بیان شده

ضریب تغییرات (%)	GSD_H	$\log(\text{GSD}_H)$	P95/P50 برای HDهای هم‌اثر
۱۱/۶	۱/۱۲	۰/۰۵	۱/۲۱-برابر
۲۳/۳	۱/۲۶	۰/۱	۱/۴۶-برابر
۳۵/۶	۱/۴۱	۰/۱۵	۱/۷۶-برابر
۴۸/۶	۱/۵۸	۰/۲	۲/۱۳-برابر
۶۲/۷	۱/۷۸	۰/۲۵	۲/۵۸-برابر
۷۸/۲	۲/۰۰	۰/۳	۳/۱۱-برابر
۱۱۶	۲/۵	۰/۴	۴/۵۵-برابر
۱۶۶	۳/۲	۰/۵	۶/۶۴-برابر
۲۴۰	۴	۰/۶	۹/۷۰-برابر
۳۵۳	۵	۰/۷	۱۴/۲-برابر
۵۳۶	۶/۳	۰/۸	۲۰/۷-برابر

GSD_H : انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوز هم‌اثر انسانی؛ HD: دوز انسانی؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95: صدک ۹۵ام

با جمع‌آوری برآوردهای تغییرات درون‌گونه‌ای برای مواد شیمیایی مختلف ممکن است در خصوص توزیع دوز هم‌اثر انسانی و عدم قطعیت در این توزیع اطلاع داده شود. در ادامه مطالعات مرتبطی بررسی می‌شوند که اینگونه عمل کرده‌اند. نتایج حاصل از این مطالعات نشان دادند که مقادیر $\log(\text{GSD}_H)$ شیمیایی فردی را می‌توان تقریباً با خود توزیع‌های لگ نرمال توصیف کرد (۱). تمایز بین تغییرپذیری توزیع برای دوزهای هم‌اثر و توزیع عدم قطعیت مربوطه برای $\log(\text{GSD}_H)$ درون‌گونه‌ای بیشتر در شکل ۴-۱ متن اصلی نشان داده شده است. باید توجه داشت که هر دو توزیع لگ نرمال فرض می‌شوند و باید مراقب بود که این دو اشتباه گرفته نشوند. همچنین باید توجه داشت که از $\log(\text{GSD}_I)$ برای عدم قطعیت در $\log(\text{GSD}_H)$ ، تغییرات بین فردی در دوزهای هم‌اثر، استفاده می‌گردد.

همانطور که در بخش ۴-۵ به آن پرداخته شد، تغییرات درون گونه‌ای به دو مولفه فرعی زیر تقسیم می‌شوند:

- ۱- تغییرپذیری TK که به صورت تفاوت‌ها در میان افراد در دوز خارجی مورد نیاز برای تولید دوز داخلی سیستمیک مشابه تعریف می‌شود (ترکیب غلظت-زمان برای عوامل شیمیایی با عملکرد سیستمیک)، و معمولاً در خون اندازه‌گیری می‌شود.
- ۲- تغییرپذیری TD که به صورت تفاوت‌ها در میان افراد در دوز داخلی مورد نیاز برای ایجاد اثر در درجه یا شدت معین (M) تعریف می‌شود.

در ادامه، توزیع‌های درون گونه‌ای براساس مرور داده‌های تاریخی مطالعات مربوطه پیشنهاد می‌شوند. این ارائه، دو پیچیدگی اساسی در اطلاعات مربوط به تغییرپذیری انسانی، یکی توسط Hattis و همکاران (۴-۱)، و دیگری توسط Renwick و Dorne و همکاران (۵، ۶) را ترسیم می‌کند. این پیچیدگی‌ها اکثراً از اندازه‌گیری‌های انجام شده دارویی گردآوری شده‌اند اما به آن‌ها محدود نشده‌اند.

پ۴-۲. تغییرات درون گونه‌ای مشاهده شده در تاکسیکوکینتیک براساس داده‌های تاریخی

متداول‌ترین اندازه‌گیری‌های مورد استفاده در دوز داخلی، سطح زیر منحنی (AUC)^۱ برای پلازما یا غلظت خون در برابر زمان در هر واحد دوز خارجی و حداکثر غلظت خون یا پلازما حاصل در طول زمان (C_{max})^۲ هستند. اگرچه غلظت در محل فعال یا بافت هدف نیز می‌تواند مقیاسی از دوز داخلی باشد، اما این مورد معمولاً به دلیل محدودیت داده‌ها کمتر در دسترس است. به همین دلیل، تقسیم TK و TD در غلظت‌های در گردش ترکیب والد یا متابولیت فعال (۷)، با لحاظ کردن دستیابی یا تمرکز در محل فعال به عنوان بخشی از TD، مرسوم است (توضیحات زیر را ملاحظه نمایید).

تحلیل داده‌های تغییرپذیری AUC خوراکی برای ۳۱ ماده شیمیایی توسط Renwick و Lazarus در سال ۱۹۹۸ انجام شد که میانگین هندسی برای $\log(GSD_H)$ برابر با ۰/۱۵ و نسبت P95/P50 برابر با ۲/۱ به دست آمد. تازه‌ترین پیچیدگی در تغییرپذیری مشاهده شده در

^۱ Area under the curve (AUC)

^۲ Maximum concentration

مقادیر AUC خوراکی مربوط به Hattis و Lynch در سال ۲۰۰۷ است (۱)، که در جداول پ ۲-۴ و پ ۳-۴ نشان داده شده است. حاصل ۳۱ مجموعه داده از جوامع بزرگسال، GM برابر با ۰/۱۶ برای $\log(GSD_H)$ و GSD برابر با ۱/۷۱ است که برای این اشاره دارد که نسبت P95/P50 برابر با ۲/۴۲، کمی بیشتر از تحلیل قبلی است. شش مجموعه داده که شامل کودکان زیر ۱۲ سال هستند، در جدول پ ۳-۴ نشان داده شده است که GM برابر با ۰/۲۰ و GSD برابر با ۱/۷۶ به دست آمدند.

نتایج برای مواردی که فقط بزرگسالان را در نظر گرفتند تفاوت آماری معنی داری نسبت به آن‌هایی که کودکان را شامل می‌شدند، ندارد (با استفاده از آزمون F برای واریانس‌ها و آزمون t برای میانگین‌ها که نشان داده نشده‌اند). بنابراین، ادغام این مجموعه داده‌ها غیرمنطقی نیست که نتایج زیر را در پی خواهد داشت:

تغییرپذیری TK (۳۷ تا AUC خوراکی):

GM برای $\log(GSD_H)_{TK} = ۰/۱۶۷$ ، با $P95/P50 = ۲/۴۳$ ، $(P05, P95) = (۰/۰۶۸۷, ۰/۴۰۷)$ ، با توجه به اینکه در رایج‌ترین حالت پی‌آمدهای مزمن به واسطه سیستمیک هستند و AUC‌ها متداول‌ترین مقیاس پذیرفته شده TK هستند، این توزیع را می‌توان به عنوان یک توزیع عدم قطعیت اولیه مورد استفاده قرار داد.

جدول پ ۲-۴: فهرست مشاهدات فردی $\log(GSD_H)$ برای تاکسیکوکیتیک بزرگسالان، همانطور که در تغییرپذیری غلظت‌های سیستمیک (AUC) پس از دوزبندی خوراکی منعکس گردید

N	Log(GSD _H)	عامل شیمیایی
۵	۰/۰۷۰	آمپی سیلین
۱۰	۰/۰۹۷	آسپرین
۱۰	۰/۱۳۴	برومازپام
۸	۰/۱۱۰	بروتیزولام
۲۰	۰/۱۴۷	سایمتیدین
۷	۰/۳۰۷	کلوزاپین
۶	۰/۲۰۶	کلوزاپین-N-اکسید
۲۲	۰/۱۱۷	سیکلوسپورین
۷	۰/۰۹۸	دایسون

N	Log(GSD _H)	عامل شیمیایی
۸	۰/۴۰۳	دگسیرازین
۱۸	۰/۱۳۲	انالاپریل
۱۸	۰/۱۵۱	انالاپریلات (متابولیت فعال انالاپریل)
۱۲	۰/۲۶۹	فلونیزولید
۵	۰/۲۶۹	ایندومتاسین
۱۴	۰/۱۲۷	کتوپروفن-فعال S-انانتیومتر
۶	۰/۱۲۳	لورازپام
۶	۰/۱۹۶	متوکلوپرامید
۵	۰/۰۷۰	مگزیتین
۸	۰/۱۷۰	موکسونیدین
۷	۰/۴۵۱	نورکلوزاپین
۶	۰/۱۴۱	نورتریپتیلین
۷	۰/۱۰۹	فنیل پروپانول آمین
۸	۰/۴۰۶	پرازیکوانتل
۶	۰/۱۰۹	پریفینیم برومید
۵	۰/۲۱۰	سولفامتازین
۵	۰/۲۷۸	تیمولول
۱۰	۰/۱۷۰	تروسولفان
۸	۰/۳۰۶	تری آزولام
۶	۰/۱۰۴	تری متوپریم
۱۰	۰/۰۵۶	والپروئیک اسید
۱۶	۰/۲۱۱	ویلوکسازین
	۰/۱۶۱	log(GSD _H) _{TK} برای GM
	۱/۷۱۱	log(GSD _H) _{TK} برای GSD _U

AUC: سطح زیر منحنی غلظت-زمان؛ GM: میانگین هندسی؛ GSD_H: انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوزهم‌اثر انسانی؛ GSD_U: اندازه عدم قطعیت در GSD_H؛ N: تعداد بزرگسالان؛ TK: تاکسیکوکینتیک؛ U: عدم قطعیت

جدول پ ۳-۴: فهرست مشاهدات فردی اضافی $\log(\text{GSD}_H)$ برای تاکسیکوکینتیک بزرگسالان، همانطور که در تغییرپذیری غلظت‌های سیستمیک (AUC) پس از دوزبندی خوراکی در گروه‌های شامل کودکان زیر ۱۲ سال منعکس گردید

N	Log(GSD _H)	عامل شیمیایی
۸	۰/۳۳۸	کابتوپریل
۳۹	۰/۱۹۸	کاربامازپین
۹	۰/۳۴۸	متوکلوپرامید
۱۳	۰/۱۴۷	مترونیدازول
۹	۰/۲۶۵	نیفدپین
۷	۰/۰۸۰	توبرامایسین
	۰/۲۰۴	GM برای $\log(\text{GSD}_H)_{TK}$
	۱/۷۶۰	GSD _U برای $\log(\text{GSD}_H)_{TK}$

AUC: سطح زیر منحنی غلظت-زمان؛ GM: میانگین هندسی؛ GSD_H : انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوز هم‌اثر انسانی؛ GSD_U : اندازه عدم قطعیت در GSD_H ؛ N: تعداد بزرگسالان؛ TK: تاکسیکوکینتیک

متناباً، تحلیل مشابه تغییرپذیری بین فردی انسان در ۲۹ مقدار C_{max} خوراکی (نشان داده نشده است)، که پنج مورد از آن‌ها شامل داده‌های کودکان زیر ۱۲ سال است، GM برابر با ۰/۱۵۵ و نسبت P95/P50 برابر با ۲/۹۰ را از پایگاه داده‌های یکسان نتیجه داد. با این حال، نتایج برای مقادیر AUC و C_{max} ، تفاوت معنی‌داری از نظر آماری با یکدیگر ندارند (با آزمون t برای میانگین‌ها و آزمون F برای واریانس‌ها، نشان داده نشده است). بنابراین، ترکیب کردن این داده‌ها نیز یک گزینه است که GM برابر با ۰/۱۶۲ و نسبت P95/P50 برابر با ۲/۶۲ حاصل می‌گردد. توجه داشته باشید که این گزینه‌های جایگزین منجر به یافته‌های بسیار مشابه با توزیع اولیه پیشنهادی در بالا می‌شوند.

پ ۴-۳. تغییرات درون گونه‌ای مشاهده شده در تاکسیکودینامیک براساس داده‌های تاریخی

مقیاس‌های تغییرپذیری بین فردی در TD برای سموم سیستمیک گوناگونی بیشتری دارند و به تحلیل دقیق‌تری نسبت به آنچه در بالا در مورد مقیاس‌های تغییرپذیری TK خلاصه شد نیازمندند. Hattis و همکاران پارامترهای اندازه‌گیری شده حاوی اطلاعات مربوط به تغییرپذیری TD را به سه مرحله علیتی زیر تقسیم کردند (۸):

۱- **TD1**: تغییرپذیری در دستیابی موثر ماده شیمیایی که به طور سیستمیک در دسترس است به محل عمل ماده.

۲- **TD2**: تغییرپذیری در غلظت ماده شیمیایی در محل فعال که لازم است تا یک پارامتر فیزیولوژیکی توسط مقدار مشخصی تغییر کند (به عنوان مثال، تغییر خاصی در اندازه تمایل به لخته شدن خون؛ ۵۰٪ از حداکثر تغییر در اندازه فعالیت الکتریکی مغز)؛ و

۳- **TD3**: تغییرپذیری در ظرفیت ذخیره عملکردی-مقدار تغییر در پارامتر فیزیولوژیکی که مورد نیاز است تا یک پاسخ بیولوژیکی چندایی خاص در درجه شدت معینی ایجاد گردد (به عنوان مثال، سردرد، تحریک چشم، حالت تهوع، مسمومیت محدود به دوز آشکار برای عوامل ضدسرطان).

جدول پ ۴-۴ خلاصه مشاهدات از تغییرپذیری در پارامترهای مربوط به مراحل مختلف TD در میان مواد شیمیایی را گزارش می‌دهد. همانطور که در این جدول ملاحظه می‌گردد، مشاهدات پاسخ‌های موضعی (محل ورود) یا تغییرات در پارامترهای مربوطه (سه سطر نخست) موجب ایجاد مقادیر بسیار بزرگ‌تر GM برای تغییرپذیری بین فردی مشاهده شده در مقایسه با مشاهدات اثرات سیستمیک غیرایمنی (سه سطر آخر) می‌شوند. این امر ممکن است تا حدی ناشی از این واقعیت باشد که به طور اساسی تغییرپذیری بیشتری در TD₁ برای اثرات موضعی در محل ورود در مقایسه با اثرات سیستمیک وجود دارد. علاوه بر این، باید توجه داشت که بسیاری از اثرات موضعی به واسطه سیستم ایمنی ایجاد می‌شوند، و چنین پاسخ‌هایی تمایل بیشتری به تغییر نسبت به پاسخ‌های واسطه از فرآیندهای دیگر دارند. این امر سازگار با تغییرپذیری بین فردی در اثرات سیستمیک به واسطه سیستم ایمنی مشابه به این تغییرپذیری برای اثرات موضعی (در محل ورود) می‌باشد.

جدول پ ۴-۴: توزیع های $\log(\text{GSD}_H)$ در میان مواد شیمیایی برای مراحل گوناگون تاکسیکودینامیک

مرحل مطرح TK و TD	نوع پارامتر پاسخ	N	P95/P50	GM
TD ₁ +TD ₂	تغییر پارامتر پیوسته استنشاقی (به عنوان مثال، تغییر FEV ₁ الف)	۹	۲/۲۰	۰/۴۶۹
TD ₁ +TD ₂ + TD ₃	پاسخ های چندایی به استنشاق (به عنوان مثال، خس خس سینه، تحریک گلو) الف	۷	۳/۰۵	۰/۵۵۰
TD ₁ +TD ₂ + TD ₃	حساسیت شدید پوست و پاسخ های تحریکی الف	۵	۲/۳۷	۰/۵۴۴
TD ₁ +TD ₂	غلظت های داخلی تولیدکننده تغییرات پارامتر فیزیولوژیکی خاص مربوط به ایمنی ب، پ	۴	۱/۸۶	۰/۵۳۶
TD ₁ +TD ₂	غلظت های داخلی تولیدکننده تغییرات پارامتر فیزیولوژیکی خاص غیرمرتبط به ایمنی ب، پ	۱۸	۲/۷۶	۰/۱۹۵
TD ₁ +TD ₂ + TD ₃	غلظت های داخلی تولیدکننده پاسخ های چندایی غیرمرتبط به ایمنی ب، ت، ث	۱۶	۲/۸۹	۰/۲۵۶
TK+TD ₁ +TD ₂ + TD ₃	پاسخ چندایی غیرمرتبط به ایمنی مربوط به مواجهات خارجی ب، ت	۱۰	۴/۲۷	۰/۲۴۲

FEV₁: حجم بازدمی پر فشار در ۱ ثانیه؛ GM: میانگین هندسی؛ N: تعداد عوامل مورد مطالعه؛ P50: صدک ۵۰ام؛ P95:

صدک ۹۵ام؛ TD: تاکسیکودینامیک؛ TK: تاکسیکوکینتیک

الف پاسخ در محل ورود ماده

ب اثراتی که با واسطه ی سیستمیک ایجاد می گردند.

پ GM های مربوط به پاسخ های پیوسته مرتبط و غیرمرتبط با ایمنی از نظر آماری تفاوت معنی داری داشتند.

ت اطلاعات ناکافی در مورد اثرات مربوط به سیستم ایمنی جهت تحلیل زیرگروه.

ث شامل اثرات با شدت متغیر می باشد؛ باین حال، تفاوت آماری معنی داری بین اثرات خفیف یا متوسط و اثرات شدیدتر وجود نداشت، بنابراین داده ها ادغام شدند.

منبع: (۱)

گوناگونی پی‌آمدهای TD، انتخاب توزیع عدم قطعیت اولیه برای TD درون‌گونه‌ای را پیچیده می‌سازد. از آنجا که شایع‌ترین موارد مورد مواجهه در توصیف مخاطره شامل اثرات مرتبط به غیرایمنی است که به‌طور سیستمیک ایجاد شده‌اند، سطرهای ۵ و ۶ در جدول پ ۴-۴ به‌عنوان مبنای استخراج یک توزیع اولیه برگزیده شدند. داده‌های زمینه‌ای در جداول پ ۴-۵ و پ ۴-۶ نشان داده شده‌است. افزون بر این مورد، این توزیع‌ها از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری ندارند (تجزیه و تحلیل نشان داده نشده‌است)، بنابراین، برای اهداف دستیابی به یک توزیع اولیه، داده‌ها با یکدیگر ادغام و نتایج زیر حاصل شدند:

تغییرپذیری TD:

$$(P05, P95) = (0.0776, 0.631), P95/P50 = 2/85, 0.221 = \log(GSD_H)_{TD} \text{ برای GM}$$

این توزیع ممکن است درجه تغییرپذیری درون‌گونه‌ای را برای اثرات مربوط به ایمنی و محل ورود ماده کم برآورد کند.

یافته‌های تحلیلی نشان داده شده در انتهای جداول پ ۴-۵ و پ ۴-۶، براساس متوسط‌های ناموزون^۱ ساده از لگاریتم‌های $\log(GSD_H)_{TD}$ مشاهده شده‌است. این امر از این فرض منتج می‌گردد که اختلافات بین مشاهدات احتمالاً به‌طور عمده منعکس‌کننده‌ی تفاوت‌های واقعی بین مواد شیمیایی و انواع پاسخ‌ها هستند و بنابراین، نباید وزن‌دهی افتراقی مشاهدات با اندازه‌ی جامعه‌ی مورد مطالعه یا سایر مقیاس‌ها از قدرت آماری در هر مجموعه از داده‌ها وجود داشته باشد. در این دیدگاه، به نتایج GSD_U به صورت انعکاس عدم قطعیت‌های واقعی نگاه می‌شود که یک تحلیلگر یا مدیر خطر برای عاملی با اثرات سیستمیک به واسطه غیرایمنی رو به رو می‌شود که ضرورتاً یک انتخاب تصادفی از موارد قبلاً مطالعه شده‌است.

¹ Unweighted

جدول پ ۴-۵: فهرست مشاهدات فردی $\log(\text{GSD}_H)$ برای تغییرات پارامتر فیزیولوژیکی پیوسته در ارتباط با اندازه داخلی مواجهه سیستمیک

N	Log(GSD _H)	پارامتر اندازه‌گیری شده	عامل شیمیایی
۵	۰/۲۱۴	EC ₅₀ : غلظت محل اثر تولیدکننده‌ی ۵۰٪ از حداکثر تغییرات EEG ازپیش تعیین‌شده	آلفنتانیل
۱۲	۰/۱۹۴	EC ₅₀ : غلظت محل اثر تولیدکننده‌ی ۵۰٪ از حداکثر میزان مهار مونوآمین اکسیداز-A (همانطور که با کاهش ۳ و ۴-دی هیدروکسی فنیل گلیکول توصیف شد) به طوری که به بفلوکساتون منتسب گردد	بفلوکساتون
۱۶	۰/۱۴۵	IC ₅₀ : غلظت پلاسمایی تولیدکننده‌ی ۵۰٪ مهار آنزیم تبدیل‌کننده‌ی آنژیوتانسین	بنازپریل
۱۰	۰/۲۰۸	کاهش فشار خون دیاستولیک در واحد غلظت دارو در محل اثر	دوکسازوسین
۱۰	۰/۱۲۷	کاهش فشار خون سیستمیک در واحد غلظت دارو در محل اثر	دوکسازوسین
۱۲	۰/۱۷۳	IC ₅₀ : غلظت پلاسمایی تولیدکننده‌ی ۵۰٪ مهار آنزیم تبدیل‌کننده‌ی آنژیوتانسین	انالاپریلات (متابولیت فعال انالاپریل)
۱۵	۰/۱۵۶	IC ₅₀ : غلظت پلاسمایی تولیدکننده‌ی ۵۰٪ مهار آنزیم تبدیل‌کننده‌ی آنژیوتانسین	انالاپریلات (متابولیت فعال انالاپریل)
۱۸	۰/۲۵۱	IC ₅₀ : غلظت پلاسمایی تولیدکننده‌ی ۵۰٪ مهار آنزیم تبدیل‌کننده‌ی آنژیوتانسین	انالاپریلات (متابولیت فعال انالاپریل)
۵	۰/۳۰۲	EC ₅₀ : اندازه‌گیری شده به عنوان غلظت محل اثر تولیدکننده‌ی ۵۰٪ از حداکثر تغییر EEG ازپیش تعیین‌شده در ۳ تا ۱۰ دقیقه	فنتانیل
۸	۰/۰۴۸	کارایی ادرارآور (mL/μg) (جریان ادرار ناشی از القا دارو/ نرخ دفع دارو)	فوروزمید

N	Log(GSD _H)	پارامتر اندازه‌گیری شده	عامل شیمیایی
۸	۰/۰۶۶	کارایی ضد ادرارآور (mL/μg) (پاسخ ناشی از القا دارو/ نرخ دفع دارو)	فوروزمید
۱۵	۰/۲۵۳	نسبت بیمارانی که بیش از ۹۵٪ از پاسخ حداکثری فردی خود را در رابطه با غلظت پلاسما دریافت می‌کنند	ایمی پرامین
۱۴	۰/۲۹۳	EC ₅₀ : غلظت بدون کران S-انتیومر که برای مهار ۵۰٪ تولید پلاکت ترومبوکسان A2 در طول لخته شدن کنترل شده‌ی کل خون لازم است.	کتوپروفن-S-انتیومر فعال
۳۷	۰/۳۰۰	EC ₅₀ : غلظت دارو تولیدکننده‌ی اثر نیمه حداکثری ضد پارکینسونی	لوودوپا
۷	۰/۱۷۱	EC ₅₀ : غلظت برون‌تنی برای دستیابی به ۵۰٪ مهار تجمع پلاکت‌های ADP القایی	MK852
۵	۰/۱۶۰	EC ₅₀ : غلظت اکسی پورینول در پلاسما برای دستیابی به ۵۰٪ مهار نسبت ۱-متیلوریک اسید به ۱-متیل گزانتین در ادرار (اندازه‌ای از مهارگزانتین اکسیداز)	اکسی پورینول (متابولیت فعال آلپورینول)
۲۴	۰/۸۰۲	EC ₅₀ : طولانی شدن بازه Q-Tc قلب (عامل ضدآریتمی)	سوتالول (-d)
۷	۰/۳۱۹	EC ₅₀ : اندازه‌گیری شده به‌عنوان غلظت محل اثر تولیدکننده‌ی ۵۰٪ از حداکثر تغییر EEG از پیش تعیین شده در ۳ تا ۱۰ دقیقه	ترفتانیل
	۰/۱۹۵		GM برای log(GSD _H) _{TD}
	۱/۸۵۶		GSD _U برای log(GSD _H) _{TD}

ADP: آدنوزین دی فسفات؛ EC₅₀: میانه غلظت موثر؛ EEG: الکتروانسفالوگرافی؛ GM: میانگین هندسی؛ GSD_H: انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوز هم‌اثر انسانی؛ GSD_U: اندازه عدم قطعیت در GSD_H؛ IC₅₀: میانه غلظت بازدارنده؛ TD: تاکسیکودینامیک

جدول پ ۴-۶: فهرست مشاهدات فردی $\log(\text{GSD}_H)$ برای پاسخ‌های بیولوژیکی چندایی در رابطه با اندازه داخلی مواجهه سیستمیک

عامل شیمیایی	پارامتر اندازه‌گیری شده	$\text{Log}(\text{GSD}_H)$	جامعه‌ی مورد مطالعه
کادمیم	دفع ادرار با β_2 - میکروگلوبولین بالا (بالای صدک ۱۲/۵م جامعه مواجهه نیافته) با کادمیم ادرار مقایسه شد	۰/۳۶۰	۳۱۱۵ نفر از ساکنان اجتماع آلوده بالای ۵۰ سال
	دفع ادرار با β_2 -میکروگلوبولین بالا (بالای صدک ۱۲/۵م جامعه مواجهه نیافته) با متریک دوز از غلظت تجمعی کادمیم خون \times زمان مقایسه شد	۰/۵۵۶	۴۳۷ نفر از کارکنان با مواجهه استنشاقی
آنتی کولین استرازهای کاربامات و فسفات (مشخص نشده)	مرگ‌ها / مهار کولین استراز گلوبول‌های قرمز خون "بیشترین مشاهده"	۰/۱۴۵	۲۰ مورد اقدام به خودکشی
دیگوکسین	سمیت دیگوکسین در ارتباط با غلظت سرمی دیگوکسین	۰/۱۳۳	۷۱۰ بیمار نیازمند به درمان دیگوکسین برای نارسایی قلبی یا فیبریلاسیون دهلیزی با تاکی کاردی-نیمی از بیماران بستری، نیمی از بیماران سرپایی، سنین ۵۱ تا بالای ۸۱ سال

عامل شیمیایی	پارامتر اندازه‌گیری شده	Log(GSD _H)	جامعه‌ی مورد مطالعه
هالوپریدول (ضد روان پریشی)	مسمومیت با هالوپریدول (حداقل چهار علامت دیگر) بعلاوه، در بعضی موارد، تشنج، کاتاتونیا و سردرگمی روانی) در رابطه با حداکثر سطح خون	۰/۱۱۵	۴۳ بیمار مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن
متیل جیوه	مرگ‌ها / سطح خونی	۰/۱۲۸	۱۲۵ بزرگسال عراقی که غذای آلوده مصرف کردند
متیل جیوه	نقایص شنوایی / سطح خونی	۰/۱۴۳	۱۲۵ بزرگسال عراقی که غذای آلوده مصرف کردند
متیل جیوه	دیس آرتری / سطح خونی	۰/۱۸۶	۱۲۵ بزرگسال عراقی که غذای آلوده مصرف کردند
متیل جیوه	آتاکسی / سطح خونی	۰/۲۳۲	۱۲۵ بزرگسال عراقی که غذای آلوده مصرف کردند
متیل جیوه	گزرگ شدن / سطح خونی	۰/۳۸۲	۱۲۵ بزرگسال عراقی که غذای آلوده مصرف کردند
متیل جیوه	اثرات بصری / سطح خونی	۰/۴۵۸	۱۲۵ بزرگسال عراقی که غذای آلوده مصرف کردند
عوامل آنتی کولین استراز نظامی	افسردگی روان حرکتی / کولین استراز خون	۰/۲۳۲	۹۳ فرد آزمون نظامی
عوامل آنتی کولین استراز نظامی	اضطراب / کولین استراز خون	۰/۴۷۵	۹۳ فرد آزمون نظامی

عامل شیمیایی	پارامتر اندازه گیری شده	Log(GSD _H)	جامعه‌ی مورد مطالعه
عوامل آنتی کولین استراز نظامی	رویه‌های غیرمعمول / کولین استراز خون	۰/۱۱۵	۹۳ فرد آزمون نظامی
تنکتیلازا ^۱	دستیابی به درجه مشخصی از جریان خون قلبی (رفع انسداد لخته) پس از انفارکتوس در ارتباط با AUC معادل ۹۰-۲ دقیقه‌ای یک فعال کننده‌ی پلاسمینوژن بافت	۰/۱۲۳	۸۵ بیمار ۱۸ تا ۸۰ ساله با سکته قلبی حاد در طی ۱۲ ساعت از شروع علائم، نیازمند به درمان ترومبولیتیک
تری نیتروتولون	آب مروارید در رابطه با ترکیبات اضافی تری نیتروتولون-هموگلوبین	۰/۵۰۲	۱۱۷ نفر از کارکنان (چین)
GM برای log(GSD _H) _{TD}	۰/۲۵۶		
GSD _U برای log(GSD _H) _{TD}	۱/۸۹۱		

AUC: سطح زیر منحنی غلظت-زمان؛ GM: میانگین هندسی؛ GSD_H: انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوز هم اثر انسانی؛ GSD_U: اندازه عدم قطعیت در GSD_H؛ TD: تاکسیکودینامیک منبع: (۱)

تحلیل‌های قبلی توسط Hattis و همکاران (۱، ۳) از یک رویکرد پیچیده‌تر "مدل سازی تخصیص واریانس" استفاده کردند که برآوردهای نسبتاً متفاوت و متنوع تری از log(GSD_H)_{TD} را برای انواع مختلف اندازه گیری پی آمدها و برای اثرات با شدت‌های مختلف تولید می کند. ایده اساسی این است که با هر مشاهده به صورت نتیجه‌ای از ترکیب واریانس‌ها از مولفه‌های مشخص زنجیره علیتی منعکس شده در هر اندازه گیری رفتار گردد-یعنی، هریک از مراحل TK و TD که در آغاز بخش پ ۴-۳ در بالا تعریف شدند. بدین ترتیب، هریک از مشاهدات جدول پ ۴-۵ به صورت زیر مدل سازی می شوند:

$$\text{Log(GSD)} = \sqrt{TD_1 GSD^2 + TD_2 GSD^2} \quad (\text{پ ۴-۱})$$

درحالی‌که هریک از مشاهدات در جدول پ ۴-۶ به صورت زیر مدل می شوند:

¹ Tenecteplase

$$\text{Log(GSD)} = \sqrt{TD_1 GSD^2 + TD_2 GSD^2 + TD_3 GSD^2} \quad (\text{پ-۴-۲})$$

که در آن هر یک از مولفه‌های واریانس داخل رادیکال به صورت متغیری در نظر گرفته می‌شود که مقدار آن با به حداقل رساندن مجموع موزون^۱ مربعات مشاهدات در مقابل مشاهدات مورد انتظار $\log(\text{GSD})$ برآورد می‌گردد. مشاهدات اضافی شامل مولفه‌های TK می‌باشند. علاوه بر این، برای پاسخ‌ها و تغییرات پارامترهای ایمنی در برابر غیرایمنی، پارامترهای جداگانه TD_2 و TD_3 در مدل مورد استفاده قرار می‌گیرند؛ برای TD_3 ، پاسخ‌ها از نظر شدت تقریباً به سه رده طبقه‌بندی می‌شوند.^۲ وزن‌های داده‌شده به هر مشاهده، عکس اندازه واریانس در هر نقطه از داده‌ها هستند که به صورت شرح داده شده در منبع (۱) برآورد شدند.

نتایج گزارش شده در جدول پ-۴-۷ با به کارگیری این مدل در مجموعه داده‌های حاضر از مشاهدات $\log(\text{GSD})$ ، اندازه‌گیری‌های TK، تغییرات پارامتر فیزیولوژیکی و اثرات پس از مواجهه سیستمیک، حاصل می‌گردند.

نتیجه‌ی برابر با ۰/۲۳۰ این رویکرد برای $TD_1 + TD_2$ ، کمی بیشتر از محاسبه ناموزون مستقیم برابر با ۰/۱۹۵ در جدول پ-۴-۵ است. به طور مشابه، نتیجه $TD_1 + TD_2 + TD_3$ برای اثرات خفیف (برابر با ۰/۳۲۶) به تغییرپذیری بیشتری نسبت به حاصل سطر آخر (برابر با ۰/۲۵۶) در پایین جدول پ-۴-۶ اشاره دارد. ممکن است برخی از این اختلافات اخیر ناشی از خطاهای اندازه‌گیری در تعداد بسیار محدودی از مشاهدات "اثر خفیف" باشد؛ با این حال، امکان دارد برخی از آن‌ها منتسب به تفاوت‌های واقعی در تغییرپذیری انسان برای اثرات شدیدتر باشد. این امر می‌تواند برای مکانیسم‌های دفاعی هم‌ایستا^۳ در برابر پی‌آمدهای شدید واقعی مفهوم بیولوژیکی داشته باشد که هر دو در میان افراد نسبت به دفاع در برابر پاسخ‌های با شدت کمتر که انتظار نمی‌رود با "تناسب اندام" تکاملی سازش کنند، از قدرت بیشتر و تغییرپذیری کمتری برخوردار هستند. ما این تفاوت‌ها در پی‌آمد رویکردهای گوناگون تحلیل را در معرض نمایش قرار می‌دهیم تا به ارزیابی‌کنندگان و مدیران جهت لحاظ کردن اینکه چه

^۱ Weighted

^۲ خفیف (به عنوان مثال بی‌حسی از درد دندان، گزگز شدن از متیل جیوه، اختلال در عملکرد کبد که با سطح افزایش یافته آمینوترانسفراز سرم نشان داده می‌شود، حالت تهوع در رابطه با بلعیدن مس محلول)، متوسط (دفع ادرار با β_2 -میکروگلوبولین بالا در مقایسه با کادمیوم ادرار؛ استفراغ در رابطه با مس محلول) و شدید (مرگ یا آتاکسی از متیل جیوه)

^۳ Homeostatic

پاسخ‌های مدیریتی و تکنیکی از جنبه این انواع مختلف یافته‌ها مناسب واقع می‌شوند و چه تحقیقات بیشتری به منظور دستیابی به کمی‌سازی بهتر تغییرپذیری در حساسیت برای اثرات با شدت متفاوت برای انواع گوناگون سموم ممکن است مطلوب باشد، یاری رسانیم.

جدول پ ۴-۷: برآوردهای مرکزی GSD_H

برای مولفه‌های مختلف تغییرپذیری TD، به‌تنهایی و به صورت ترکیبی

مولفه تغییرپذیری TD (و ترکیبات)	برآورد مرکزی GSD_H
TD ₁	۰/۱۴۲
TD ₂	۰/۱۸۰
TD ₃ (اثرات خفیف)	۰/۲۳۱
TD ₃ (اثرات متوسط یا شدید)	بسیار نزدیک به صفر
TD ₁ +TD ₂ (تغییرات پارامتر فیزیولوژیکی یا اثرات متوسط یا شدید در ارتباط با مواجهه سیستمیک)	۰/۲۳۰
TD ₁ +TD ₂ +TD ₃ (اثرات خفیف در رابطه با مبنای مواجهه سیستمیک)	۰/۳۲۶
TD ₁ +TD ₂ +TK (تغییرات فیزیولوژیکی یا اثرات متوسط یا شدید در رابطه با دوز خارجی)	۰/۲۸۱
TD ₁ +TD ₂ +TD ₃ +TK (اثرات خفیف در رابطه با دوز خارجی)	۰/۳۶۳

GSD_H : انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین‌فردی در توزیع دوز هم‌اثر انسانی؛ TD: تاکسیکودینامیک؛ TK: تاکسیکوکینتیک

با توجه به یکسان بودن سایر موارد، همانطور که در بخش زیر برای برآوردهای ساده‌تر تغییرپذیری ناموزون بدست می‌آید، به هم پیوستن این برآوردهای مرکزی با برآوردهای مشابه از نسبت‌های عدم قطعیت P95/P05 منطقی خواهد بود.

پ ۴-۴. عدم قطعیت برآورد شده در تغییرپذیری درون‌گونه‌ای کلی

توزیع درون‌گونه‌ای کلی برای دوزهای هم‌اثر (خارجی) را می‌توان به شرح زیر با ترکیب کردن توزیع‌های جداگانه برای TK و TD با فرض استقلال برآورد نمود:

$$[\log(\text{GSD}_{\text{H-overall}})]^2 = [\log(\text{GSD}_{\text{H-TK}})]^2 + [\log(\text{GSD}_{\text{H-TD}})]^2 \quad (\text{پ-۳-۴})$$

از آنجا که فرض می‌گردد $\log(\text{GSD}_{\text{H-TK}})$ و $\log(\text{GSD}_{\text{H-TD}})$ هر یک به صورت لگ نرمال توزیع شده‌اند، شکل دقیقی برای توزیع $\log(\text{GSD}_{\text{H-overall}})$ وجود ندارد. بنابراین، همانطور که با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو سنجیده شد، تقریب زده می‌شود که از یک توزیع لگ نرمال با P05 و P95 یکسان استفاده گردد. به‌ویژه، مقادیر $\log(\text{GSD}_{\text{H-TK}})$ و $\log(\text{GSD}_{\text{H-TD}})$ که به‌طور تصادفی از توزیع‌های لگ نرمال مربوط به آن‌ها انتخاب می‌شوند، منجر به مجموعه‌ای از برآوردهای تصادفی برای $\log(\text{GSD}_{\text{H-overall}})$ می‌گردند. آن‌گاه، یک توزیع لگ نرمال با P05 و P95 یکسان همانند نمونه‌های مونت کارلو برازش داده می‌شود. نتیجه این شبیه‌سازی با استفاده از 10^7 نمونه تصادفی عبارتست از:

تغییرپذیری درون گونه‌ای:

GM برای $\log(\text{GSD}_{\text{H}}) = 0.324$ ، با $P95/P50 = 2.152$ ، $(P05, P95) = (0.151, 0.697)$. مقایسه توزیع ترکیبی تجربی برای 10^7 نمونه‌ی مونت کارلو و تقریب لگ نرمال در شکل پ-۴-۱ نشان داده شده‌است.

همچنین، مقایسه توزیع حاصل با داده‌های موجود درباره تغییرپذیری کلی درون گونه‌ای، که در بخش پ-۳ به آن پرداخته شد، مفید است. به‌طور خاص، آخرین سطر جدول پ-۴-۴ خلاصه‌ای از داده‌های موجود در مورد تغییرپذیری مواجهه‌ی خارجی که باعث اثرات چندایی می‌شود را ارائه می‌کند. ده مجموعه داده‌های موجود به همراه خلاصه آمار در جدول پ-۴-۸ نشان داده شده‌است. اگرچه به نظر می‌رسد GM و P95/P50 تا حدودی با مقادیر حاصل از توزیع فوق متفاوت هستند، اما این دو توزیع از نظر آماری تفاوت معنی‌داری ندارند (با آزمون کولموگوروف-اسمیرنوف که نشان داده نشده‌است).

جدول پ ۴-۸: فهرست مشاهدات فردی $\log(\text{GSD}_H)$ برای پاسخ‌های بیولوژیکی چندایی در رابطه با مواجهه خارجی

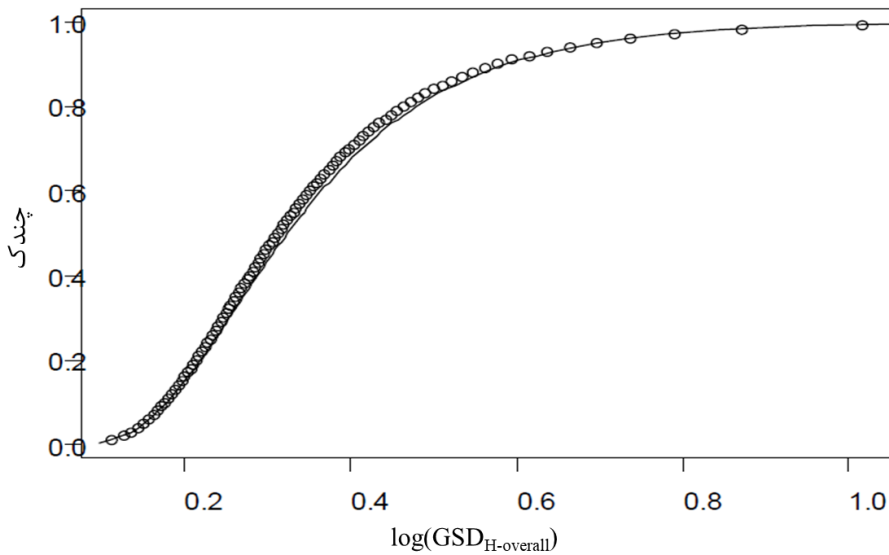
عامل شیمیایی	پارامتر اندازه‌گیری شده	$\text{Log}(\text{GSD}_H)$	جامعه مورد مطالعه
مس	حالت تهوع و استفراغ در ارتباط با غلظت آب آشامیدنی خوراکی	۰/۲۹۳	۶۱ بزرگسال سالم، ۱۸ تا ۵۰ سال، ۳۱ زن و ۳۰ مرد
سیکلو فسفامید	اختلال عملکرد کبد (سطوح افزایش یافته آمینوترانسفراز سرم) در رابطه با دوز داخل وریدی	۰/۲۶۹	بیماران مبتلا به سرطان (سرطان خون و سایر بدخیمی‌های سلول‌های خونی)، ۱۲ تا ۷۲ سال، میانگین سنی ۵۴ سال
ایبوپروفن	عدم حس درد دندان (عدم مصرف دارو در ۳ و ۶ ساعت پس از فرآیند)	۰/۵۴۶	۳۰۴ بیمار تحت عمل جراحی برداشتن دندان‌های آسیا
ایزوفلوران	غلظت نهایی جاری برای بیهوشی (عدم حرکت در پاسخ به محرک)	۰/۰۷۰	۳۶ نوزاد نارس
میدازولام	آرام بخشی / خواب‌آلودگی "کافی"	۰/۵۰۸	۸۵ کودک بیمار (۰/۹ تا ۱۵/۷ سال، میانگین سنی ۶/۶ سال، ۵۱ پسر) نیازمند به یک بار آرام‌بخش قبل از فرآیندهای جراحی یا غیرجراحی
پیرازولواکریدین	نوتروپنی (دو سطح)	۰/۲۶۶	۲۰ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته، تحت شیمی درمانی
روکورو نیوم	ایجاد شرایط برای لوله‌گذاری (دو سطح - "عالی" و "خوب")	۰/۳۲۸	۹۴ بیمار بزرگسال

عامل شیمیایی	پارامتر اندازه‌گیری شده	$\text{Log}(\text{GSD}_H)$	جامعه مورد مطالعه
سوفلوران	غلظت نهایی جاری برای بیهوشی (عدم حرکت در پاسخ به محرک)	۰/۰۳۷	۲۰ کودک ۳ تا ۵ سال
سورامین	سمیت محدود به دوز، از جمله بیمارگونیگی ^۱ ، سمیت عصبی، افیوژن پریکارد و اختلال انعقاد خون	۰/۴۹۷	بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته، تحت شیمی درمانی
سوکسامتونیوم	سرکوب سرفه (دو سطح) در لوله‌گذاری	۰/۲۸۴	۶۰ بیمار بزرگسال ۱۷ تا ۴۹ سال نیازمند به لوله‌گذاری برای جراحی دهانی
GM برای $\text{log}(\text{GSD}_{H\text{-overall}})$		۰/۲۴۲	
GSD _U برای $\text{log}(\text{GSD}_{H\text{-overall}})$		۲/۴۱۸	

GM: میانگین هندسی؛ GSD_H : انحراف معیار هندسی برای تغییرپذیری بین فردی در توزیع دوز هم اثر انسانی.

منبع: (۱)

¹ Malaise



شکل پ ۴-۱: توزیع عدم قطعیت تغییرپذیری درون گونه‌ای با استفاده از داده‌های تاریخی برآورد شده است. دایره‌ها چندک‌های ۱ تا ۹۹٪ براساس 10^7 نمونه‌ی مونت کارلو است، با این فرض که $\log(GSD_{H-TK})$ و $\log(GSD_{H-TD})$ هر یک با GM و P95/P50 مشخص شده در بخش پ ۴-۲ و پ ۴-۳، به صورت لگ‌نرمال توزیع می‌شوند. خط، چندک‌های توزیع لگ‌نرمال با همان P05 و P95 همانند توزیع نمونه‌ی مونت کارلو را نشان می‌دهد.

پ ۴-۵. منابع

- 1- Hattis D, Lynch MK. Empirically observed distributions of pharmacokinetic and pharmacodynamic variability in humans—implications for the derivation of single point component uncertainty factors providing equivalent protection as existing RfDs. In: Lipscomb JC, Ohanian EV, editors. Toxicokinetics in risk assessment Informa Healthcare USA, Inc. 2007:69-93.
- 2- Hattis D, Russ A, Goble R, Banati P, Chu M. Human interindividual variability in susceptibility to airborne particles. Risk Anal. 2001;21:585-99.
- 3- Hattis D, Baird S, Goble R. A straw man proposal for a quantitative definition of the RfD. Drug Chem Toxicol. 2002;25:403-36.
- 4- Hattis D. Human interindividual variability in parameters related to susceptibility for toxic effects [website]. Worcester (MA): Clark University (<http://www2.clarku.edu/faculty/dhattis>, accessed 30 April 2014). 2013.
- 5- Renwick A, Lazarus N. Human variability and noncancer risk assessment—an analysis of the default uncertainty factor. Regul Toxicol Pharmacol. 1998;27:3-20.
- 6- Dorne J, Walton K, Renwick A. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. Food Chem Toxicol. 2005;43:203-16.
- 7- Meek B, Renwick A. Guidance for the Development of Chemical Specific Adjustment Factors: Integration with mode of action frameworks. In: Lipscomb JC, Ohanian EV, editors. Toxicokinetics and risk assessment New York (NY): Informa Healthcare. 2006:27-46.
- 8- Hattis D, Banati P, Goble R, Burmaster DE. Human interindividual variability in parameters related to health risks. Risk Anal. 1999;19:711-26.



مطالعه موردی:

دی اکسی نیوالنول^۱ (DON)

پ ۵-۱. مقدمه

پ ۵-۱-۱. توضیح کلی

مثال زیر از توصیف خطر انجام شده توسط مؤسسه ملی سلامت عمومی و محیط زیست هلند (RIVM^۲)، ارائه می‌گردد (منابع (۱-۳) را ملاحظه نمایید). در اینجا، جهت سادگی، انتخاب مطالعات و همچنین آستانه‌های نامطلوب همانطوری لحاظ شده است که توسط RIVM در آن زمان انجام شده بود. در برخی موارد، ممکن است خواننده‌ای که با پایگاه داده‌های سمیت DON آشنایی دارد، احساس کند که انتخاب متفاوتی امکان پذیر است. این امر در مورد سایر گزینه‌های اتخاذ شده توسط نویسندگان راهنمای حاضر، از جمله صدک‌های جامعه هدف که باید محافظت شوند یا مقادیر برای عوامل ارزیابی پیش فرض معین نیز ممکن است صدق کند.

^۱ DEOXYNIVALENOL

^۲ Rijkinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

تأکید می‌شود که این مثال به هیچ وجه قصد ندارد ارزیابی مخاطره قاطعی برای DON ارائه دهد یا تجویزی از نظر گزینه‌های ذکر شده در بالا باشد، بلکه، تنها هدف آن فراهم آوردن یک تمرین عملی از کاربرد اصول تحلیل عدم قطعیت ارائه شده در این راهنما است. قبل از شروع این مثال، لازم است خواننده با جنبه‌های زیر از چارچوب، که در متن اصلی این راهنما توضیح داده شدند، آشنایی داشته باشد:

- مفهوم دوز انسانی هدف، HD_M^I ، که با اندازه اثر خاص M در بروز مشخص جامعه I در ارتباط است (بخش‌های ۲-۳، ۳-۲، ۲-۴ و ۳-۲)؛
- معنی اصطلاحات "پوشش" و "درجه عدم قطعیت" (بخش ۲-۴-۲)؛
- ابزار APROBA (بخش ۳-۳-۲)؛ و
- مفهوم توزیع‌های عدم قطعیت اولیه کلی (بخش ۴).

پ ۵-۱-۲. بیان مساله

DON میکوتوکسینی است که در غلات آلوده به فوزاریوم^۱ یافت می‌شود. بنابراین، انسان‌ها هنگام مصرف مواد غذایی مبتنی بر غلات ممکن است در معرض مواجهه با DON قرار گیرند. نمی‌توان از حضور DON در غلات جلوگیری کرد، اما چنانچه اقدامات متقابل مناسبی (از جمله ذخیره‌سازی غلات در شرایط غیرمرطوب) صورت پذیرد، می‌توان سطوح آن را کاهش داد. سؤال ارزیابی خطرات این است که آیا ممکن است مواجهه فعلی با DON با توجه به اثرات سلامتی بالقوه در جامعه انسانی قابل قبول تلقی شود یا خیر. در این راستا، هدف از این توصیف مخاطره به دست آوردن یک مقدار رهنمودی مبتنی بر سلامت، در اینجا یک RfD، برای اثرات بحرانی بالقوه است که سپس با برآوردهای مواجهه برای جوامع هدف مقایسه خواهد شد.

پ ۵-۱-۳. رویکرد کلی

همانطور که در متن اصلی ذکر گردید، ممکن است توصیف مخاطره با یک رویکرد طبقه-ای انجام شود که در آن پس از هر طبقه این سؤال مطرح می‌شود: "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم یا ارزیابی طبقه بالاتری مورد نیاز است؟" سؤال "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟" ممکن است با سنجش عدم قطعیت "کلی" در نتیجه ارزیابی مخاطره همراه با اطلاعات در مورد مواجهه انسان

¹ Fusarium

پاسخ داده شود. اطلاعات مربوط به مواجهه مورد انتظار از انتشارات RIVM فوق گرفته شد و در اینجا بیشتر به آن پرداخته نمی‌شود، زیرا این مطالعه موردی تنها اصول سنجش عدم قطعیت‌ها را در توصیف مخاطره به تصویر می‌کشد. عدم قطعیت‌ها در هر طبقه ارزیابی به روشی کلی با استفاده از ابزار APROBA به صورت احتمالاتی سنجیده خواهند شد.

مطالعات متعددی اثرات نامطلوب را پس از تجویز DON به حیوانات آزمایشی - مثلاً بر وزن بدن، رشد و تکامل قبل از تولد نوزادان و باروری - نشان داده‌اند. در چنین شرایطی، اغلب هنگام شروع ارزیابی مخاطره مشخص نیست که در نهایت کدام یک از این اثرات اساس یک RfD خواهند بود. بنابراین، یک فرآیند پیشنهادی، انجام ارزیابی به‌طور موازی برای تمام مطالعات / پی‌آمدهایی است که برای آن‌ها مخاطره شناسایی شده و در نهایت نتیجه‌گیری براساس RfD های گوناگون خواهد بود.

بالین حال، این مطالعه موردی برای درک بهتر ابتدا به ارزیابی مخاطره و عدم قطعیت فقط برای یک پی‌آمد (بخش‌های پ ۲-۵ و پ ۳-۵) می‌پردازد، زیرا تمرکز این پیوست بر نشان دادن رویکرد کلی است. سپس، به دربرگرفتن پی‌آمدهای بیشتر پرداخته می‌شود (بخش پ ۴-۵).

به عنوان طبقه اول، ارزیابی مخاطره "سنتی" با استفاده از رویکرد NOAEL با عوامل ارزیابی پیش فرض جهت استخراج RfD "قطعی" (غیراحتمالاتی) برای جامعه هدف انسانی انجام می‌شود (بخش پ ۱-۲-۵).

سپس (در بخش پ ۲-۲-۵)، عدم قطعیت برای هر جنبه از توصیف مخاطره توسط توزیع عدم قطعیت کلی مربوطه ارائه شده در جدول ۴-۶ متن اصلی این راهنما مشخص می‌گردد. در مواردی که داده‌های خاص ماده یا خاص مطالعه در دسترس باشند، پارامترهای زمینه‌ای توزیع‌های کلی با پارامترها (و بدین ترتیب، توزیع‌هایی) جایگزین می‌شوند که برای شرایط خاص (به عنوان مثال، وزن بدن برای مقیاس بندی رشدسنجی) مناسب تر هستند.

متعاقباً، این توزیع‌ها به روش احتمالاتی با استفاده از ابزار APROBA ترکیب می‌شوند و به عنوان نتیجه این ارزیابی، پوشش و درجه عدم قطعیت برای RfD و همچنین RfD "احتمالاتی" - یعنی HD_M^I مربوط به یک پوشش از پیش تعیین شده (در اینجا: ۹۵٪)، محاسبه می‌شوند.

پس از آن، یافته‌های حاصل از این تحلیل احتمالاتی با مواجهه مورد انتظار جامعه انسانی هدف مورد مقایسه قرار می‌گیرند، که این مقایسه نشان می‌دهد طبقه اول، پاسخ قاطعانه‌ی

کافی برای این سوال که آیا مواجهه فعلی با DON با توجه به اثرات سلامتی بالقوه بر جامعه انسانی قابل قبول است یا خیر، ارائه نمی دهد.

در این مرحله، یک گزینه، تولید داده‌های اضافی با هدف کاهش عدم قطعیت است. گزینه دیگر، که در اینجا نشان داده می شود، استفاده از روش طبقه بالاتر برای تحلیل دوز-پاسخ، یعنی BMD به جای رویکرد NOAEL، است. این ارزیابی طبقه بالاتر می تواند با همان پایگاه داده‌های موجود انجام شود و در بخش پ ۵-۳ مورد بحث قرار می گیرد.

در آخر، ارزیابی مشابهی برای پی آمدهای اضافی در بخش پ ۵-۴ ارائه می گردد.

پ ۵-۲. طبقه ۱: توصیف مخاطره برای سمیت کلی به دنبال دوزهای مکرر با استفاده از NOAEL و عوامل ارزیابی پیش فرض

پ ۵-۲-۱. جنبه‌های توصیف مخاطره

در ابتدا، ارزیابی مخاطره و تحلیل عدم قطعیت مربوطه برای اثرات مرتبط با سمیت کلی انجام می شود. مطالعه منتخب برای چنین اثراتی، یک مطالعه مربوط به رژیم غذایی ۲ ساله بر روی موش کوچک آزمایشگاهی B6C3F1 بود (۴).

میزان دوزهای DON برابر با صفر، ۰/۱۲، ۰/۷ و ۱/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بودند. میانگین وزن بدن گروه که در طول کل مدت مطالعه متوسط گیری شد، کاهش وابسته به دوز واضحی را در گروه‌های تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل، بدون تفاوت در میزان مصرف خوراک، نشان داد. تغییرات در وزن اندام‌ها را می توان با کاهش وزن بدن در گروه‌های تحت درمان توضیح داد. کلیه پی آمدهای در نظر گرفته شده دیگر، تغییر کم یا عدم تغییر را نشان دادند. بنابراین، وزن بدن تنها پی آمد منتخب برای تحلیل بیشتر است. جزئیات رابطه دوز-پاسخ در مورد این اثر در جدول پ ۵-۱۰ (در ضمیمه ۱ این پیوست) آورده شده است.

کاهش وزن بدن را می توان به عنوان یک شاخص کلی برای سمیت در نظر گرفت. نویسندگان اصلی این ارزیابی خطر، با لحاظ کردن اندازه تغییر در وزن بدن به عنوان اثر نامطلوب، ۵٪ تغییر را به عنوان اندازه اثربحرانی یا BMR بکار بردند (۳-۱) و این رویه در مثال حاضر نیز دنبال می گردد.

پ ۵-۲-۱-۱. جنبه ۱: تنظیم کردن PoD

داده‌های کاهش وزن بدن از مطالعه Iverson و همکاران (۴) در جدول پ ۵-۱۰ در ضمیمه ۱ این مطالعه موردی آورده شده است. حیوانات مونث گروه B (گروه دریافت‌کننده کمترین دوز) کاهش آماری معنی داری را در متوسط وزن بدن در طول زندگی نسبت به گروه کنترل نشان دادند ($P < 0.01$). بنابراین، نمی‌توان NOAEL را از این داده‌ها تعیین کرد و کمترین دوز آزمایش شده $0.12 \text{ mg/kg bw per day}$ یا $120 \text{ } \mu\text{g/kg bw per day}$ باید به عنوان LOAEL^۱ در نظر گرفته شود.

توصیه اولیه این راهنما در چنین شرایطی این است که تحلیل BMD بر روی همه موارد انجام شود (بخش ۴-۲-۳ متن اصلی). با این وجود، از آنجا که هنوز هم غالباً NOAELها مورد استفاده قرار می‌گیرند، در این مثال طبقه اول براساس رویکرد NOAEL خواهد بود. این امر دارای مزیت افزوده در نشان دادن کاهش عدم قطعیت حاصل با پیشروی از NOAEL به سمت رویکرد BMD است.

پ ۵-۲-۱-۲. جنبه ۲: تعدیل PoD (NOAEL ← LOAEL)

در حال حاضر، به طور متداول از عامل‌های پیش‌فرض برای برون‌یابی LOAEL به NOAEL استفاده می‌گردد. براساس ECHA^۲ (۵)، پیش‌فرض‌های مورد استفاده توسط مؤسسات بین‌المللی مختلف (مانند WHO/IPCS، USEPA، مرکز اروپایی سم‌شناسی محیط و سم‌شناسی مواد شیمیایی (ECETOC)^۳ یا آژانس مواد شیمیایی اروپا) متغیر هستند، که اعداد ۳ و ۱۰ رایج‌ترین این مقادیر می‌باشند. با این حال، همانطور که در متن اصلی به آن پرداخته شد، دفاع از بکارگیری عوامل پیش‌فرض به منظور برون‌یابی از LOAELها به NOAELها بدون در نظر گرفتن اندازه اثر بالقوه در LOAEL دشوار است. در مورد DON،

^۱ رویکرد NOAEL شامل ابهامی بدین صورت است که برخی از افراد ارزیابی‌کننده خطر، NOAEL را تنها براساس معنی داری آماری تعریف می‌کنند، درحالی‌که برخی دیگر تفاوت مشاهده شده در میانگین پاسخ‌ها را مهم‌تر از معنی داری آماری در نظر می‌گیرند. درحالی‌که در رویکرد اول، لحاظ نکردن اندازه اثر بالقوه یک محدودیت است، رویکرد دوم نیز به دلیل نادیده گرفتن عدم قطعیت آماری در داده‌ها نامناسب است. با وجود اینکه این عملکرد متفاوت به برخی از محدودیت‌های ذاتی رویکرد NOAEL اشاره می‌کند، در راهنمای حاضر به این موضوع بیشتر پرداخته نخواهد شد.

^۲ برای بحث مبسوط‌تر درباره مسائل مرتبط با برون‌یابی LOAEL به NOAEL، بخش‌های R.8.2 و R.8.4.3.1 از ECHA سال ۲۰۱۲ را ملاحظه نمایید. همچنین، بخش ۵-۱-۳ متن اصلی را ببینید.

^۳ European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC)

داده‌های دوز-پاسخ موجود، پایه‌ای برای انتخاب یک عامل منطقی فراهم می‌آورند. در مورد حاضر فقط یک اثر خفیف برون بدن در LOAEL مشاهده می‌گردد، و براساس بازرسی بصری داده‌های دوز-پاسخ کلی، برآورد می‌شود که کاهش ۳ برابری دوز به تفاوت معنی‌دار (از نظر آماری و/یا بیولوژیکی) در وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل مورد آزمایش منجر نمی‌شود. بنابراین، از عامل ارزیابی ۳ برای برون‌یابی از LOAEL به NOAEL استفاده می‌گردد.

پ ۵-۲-۱-۳. جنبه ۳: برون‌یابی بین‌گونه‌ای

به منظور برون‌یابی از موش‌های کوچک آزمایشگاهی به انسان‌ها، عامل پیش‌فرض ۱۰ برای NOAEL برون‌یابی شده به کار می‌رود.

پ ۵-۲-۱-۴. جنبه ۴: برون‌یابی درون‌گونه‌ای

به منظور در نظر گرفتن تغییرپذیری بین افراد، عامل پیش‌فرض ۱۰ برای NOAEL برون‌یابی شده به کار می‌رود.

پ ۵-۲-۱-۵. استخراج دوز مرجع و عامل‌های ارزیابی

خلاصه عوامل ارزیابی منتخب در این مثال برای جنبه‌های مختلف توصیف مخاطره و همچنین RfD حاصل در جدول پ ۵-۱ آورده شده است.

جدول پ ۵-۱: خلاصه رویکردهای انتخاب شده برای هر جنبه از توصیف مخاطره

محاسبه RfD ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$)	AF	جنبه توصیف مخاطره
۱۲۰	-	۱. LOAEL: PoD
۴۰	۳	۲. LOAEL به NOAEL
۴	۱۰	۳. بین‌گونه‌ای
۰/۴ الف	۱۰	۴. درون‌گونه‌ای

AF: عامل ارزیابی؛ LOAEL: کمترین سطحی که در آن اثر نامطلوب مشاهده شده؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ PoD: نقطه عزیمت؛ RfD: دوز مرجع
الف RfD نهایی برای جامعه هدف انسانی به صورت برجسته مشخص می‌شود.

پ ۲-۲-۵. سنجش عدم قطعیت‌ها

سنجش عدم قطعیت‌ها با استفاده از روش احتمالاتی تقریبی (بخش ۳-۳-۱ متن اصلی را ملاحظه نمایید) و با استفاده از ابزار APROBA انجام می‌شود. ابزار APROBA شامل دو بلوک از فیله‌های ورودی به صورت زیر است:

- ۱- ورودی‌های مربوط به مطالعه، پی‌آمد و هدف حفاظتی؛ و
 - ۲- ورودی‌های مربوط به تعدیل، تغییرپذیری و عدم قطعیت.
- این بخش نشان می‌دهد که چه ورودی‌هایی باید در هر دو بلوک وارد شوند.

پ ۲-۲-۵-۱. ورودی‌های مربوط به مطالعه، پی‌آمد و هدف حفاظتی

اولین بلوک در شکل پ ۱-۵ نشان داده شده است. ستون سوم، مقادیر پیش‌فرض مختلف را (در صورت وجود) ارائه می‌دهد، اما کاربر می‌تواند هر یک از آن‌ها را در ستون دوم تغییر دهد (تمام خانه‌های ورودی در APROBA زرد رنگ هستند).

INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS		
DESCRIPTION	INPUTS	COMMON VALUE(S)
End-point	Reduced average lifetime bw	Case-specific
Data type	Continuous	Case-specific
Data route	Oral	Case-specific
Study type	Chronic	Case-specific
Test species	Mouse	Case-specific
Body weight test species (kg)	0.040	0.02
Human median body weight (kg)	50.0	60
Target BMR (= M, user input for BMDLs only)	5%	5%
Population incidence goal (= I)	1%	5%, 1%, 0.1%, 0.01%
Probabilistic coverage goal	95%	95%
PoD type	LOAEL	Case-specific
PoD value	120	Case-specific
BMDU (User input for BMDL PoDs)		Case-specific
PoD units	µg/kg body weight per day	mg/kg body weight per day
Deterministic overall AF	300	Case-specific
Deterministic RfD	0.40	Calculated
Exposure estimate (optional)	0.44	User supplied

شکل پ ۱-۵: بخش ورودی APROBA مربوط به مطالعه، پی‌آمد و اهداف حفاظتی. سلول‌های زرد رنگ ورودی‌های کاربر را نشان می‌دهند.

ورودی‌ها تا سطر "گونه‌های آزمایش"^۱، بدیهی هستند. در دو سطر بعدی، متوسط وزن بدن موش‌های کوچک آزمایشگاهی معادل ۴۰ g (برآورد شده از منحنی‌های وزن بدن در مطالعه

^۱ Test species

Iverson و همکاران (۴) و متوسط وزن بدن در جامعه انسانی هدف (افراد جوان در مرحله رشد، یعنی ۱۹-۰ سال) معادل ۵۰ kg به عنوان ورودی استفاده می‌شوند. در این مثال، دوز انسانی هدف به صورت دوز (واقعی) تعریف می‌گردد که در آن دوز ۱٪ از جامعه هدف مواجهه یافته (سطر "بروز هدف جامعه"^۱)، در معرض ۵٪ کاهش (سطر "BMR هدف"^۲) در میانگین وزن بدن در مقایسه با میانگین وزن بدن جامعه مواجهه نیافته خواهند بود (یعنی در اینجا HD_M^I هدف به صورت HD_{05}^{01} تعریف می‌گردد).

بعلاوه، برای محاسبات بعدی RfD احتمالاتی، مقدار پوشش (سطر "پوشش احتمالاتی هدف"^۳) برابر با ۹۵٪ تعیین می‌گردد (پایین را ببینید).

در دو سطر بعدی، نوع و مقدار PoD وارد می‌شوند. در این مورد، LOAEL معادل $120 \mu\text{g/kg bw per day}$ RfD قطعی در سطر ماقبل آخر در شکل پ ۵-۱ با عامل ارزیابی کلی معادل ۳۰۰ محاسبه می‌شود. در نهایت، آخرین سطر امکان ورود برآورد مواجهه قطعی برای جامعه هدف مربوطه را فراهم می‌آورد (در این مورد: $44 \mu\text{g/kg bw per day}$).

پ ۵-۲-۲. ورودی‌های مربوط به تعدیل، تغییرپذیری و عدم قطعیت

شکل پ ۵-۲ بلوک فیلدهای ورودی ارائه شده در APROBA جهت وارد کردن توزیع‌های عدم قطعیت مفروض را نشان می‌دهد. همانطور که در جدول ۴-۶ متن اصلی پیشنهاد گردید، توزیع‌های عدم قطعیت پیش فرض کلی برای جنبه‌های مطرح مورد استفاده قرار می‌گیرند، مگر اینکه به طور دیگری مشخص شوند. توجه داشته باشید که تعداد زیاد اعشار در برخی از خانه‌های جدول از محاسبات زمینه‌ای بدست می‌آید و قابل چشم‌پوشی است.

(الف) نقطه عزیمت (PoD)

در شکل پ ۵-۲، دو سطر اول (پس از سرتیترها) برای عدم قطعیت BMD استفاده می‌شوند، که در این مورد اعمال نمی‌گردند. بنابراین، به هر دو خانه مقدار $120 \mu\text{g/kg bw per day}$ اختصاص داده می‌شود (در این مورد: مقدار LOAEL). در زیر به طور جداگانه به برون‌یابی LOAEL به NOAEL می‌پردازیم. در دو سطر بعدی، عدم قطعیت در NOAEL فرضی (پس از برون‌یابی LOAEL به NOAEL) بیان می‌شود. یعنی همانگونه که در جدول ۴-۶ متن اصلی پیشنهاد شد، عدم قطعیت به

¹ Population incidence goal

² Target BMR

³ Probabilistic coverage goal

عنوان برآوردی از BMDL همراه با عدم قطعیت مفروض در BMD فرضی که توسط توزیع لگ‌نرمال برای داده‌های پیوسته (با LCL معادل ۰/۰۷۰۹ و UCL معادل ۱/۰۵۷) بیان می‌شود، نشان داده شده است.

INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY			
HAZARD CHARACTERIZATION		INPUTS	PROVISIONAL VALUE(S)
PoD	LCL	120	Calculated from inputs
(Modelled BMD uncertainty)	UCL	120	Calculated from inputs
NOAEL to BMD	LCL	0.0709	0.0709
(NOAEL or LOAEL only)	UCL	1.57	1.57
Interspecies scaling	LCL	6.39	6.39
(Allometric for oral)	UCL	11.3	11.3
Interspecies TK/TD	LCL	0.333	0.33
(Remaining TK & TD)	UCL	3.00	3.00
Duration extrapolation	LCL	1.00	1.00
	UCL	1.00	1.00
Intraspecies	LCL	2.24	2.24
	UCL	41.9	41.9
Other aspect #1	LCL	0.67	1.00
LOAEL to NOAEL	UCL	6.00	1.00
Other aspect #2	LCL	1.00	1.00
(Description here)	UCL	1.00	1.00
Other aspect #3	LCL	1.00	1.00
(Description here)	UCL	1.00	1.00

شکل پ ۵-۲: بخش ورودی APROBA مربوط به تعدیل، تغییرپذیری و عدم قطعیت. خانه‌های زرد رنگ ورودی‌های کاربر را نشان می‌دهند. ستون آخر پیشنهادهایی را برای این ورودی‌ها براساس توزیع‌ها در متن اصلی (بخش ۴) ارائه می‌دهد. UCL و LCL حدود بازه اطمینان پایین (۵٪) و بالا (۹۵٪) هستند.

(ب) برون‌یابی بین‌گونه‌ای

در محاسبه قطعی در جدول پ ۵-۱، عامل پیش‌فرض ۱۰ بدون مقیاس‌بندی رشدسنجی بکار برده شد^۱. در اینجا، عدم قطعیت در برون‌یابی بین‌گونه‌ای مبتنی بر توزیع عدم قطعیت کلی برای مقیاس‌بندی رشدسنجی (با توجه به وزن بدن حیوان خاص) و توزیع عدم قطعیت کلی برای تفاوت‌های TK/TD باقیمانده می‌باشد (جدول ۴-۶ متن اصلی را ملاحظه نمایید).

عدم قطعیت در مقیاس‌بندی رشدسنجی توسط توزیع نرمال پیش‌فرض برای توان، با میانگین = ۰/۷ و انحراف معیار = ۰/۰۲۴، نشان داده می‌شود. همانطور که در بالا ذکر شد، وزن بدن برای حیوانات آزمایشی معادل ۴۰ g و برای جامعه انسانی هدف (جوانان) معادل ۵۰ kg

^۱ البته، مقیاس‌بندی رشدسنجی نیز می‌تواند در رویکرد قطعی بکار برده شود. در این حالت، در مواردی که حیوان آزمایشی موش‌های کوچک آزمایشگاهی بودند، این امر-همراه با اختلاف‌های TK/TD باقیمانده- منجر به یک عامل تعدیل بالاتر از ۱۰ شد (توجه داشته باشید که عامل مقیاس‌بندی رشدسنجی با بزرگ‌تر شدن اختلاف بین‌گونه‌ای در وزن بدن، افزایش می‌یابد).

فرض می‌شود. این مفروضات منجر به یک عامل مقیاس‌بندی شده با توزیع لگ‌نرمال و با LCL تقریباً معادل ۶/۴ و UCL معادل ۱۱/۳ می‌گردند (سطرهای "مقیاس‌بندی بین‌گونه‌ها/ (رشدسنجی برای خوراکی)"^۱؛ هنگامیکه کاربروزن‌های بدن را در بخش ورودی تعیین می‌کند، این مقادیر به‌طور خودکار توسط ابزار APROBA محاسبه می‌شوند).

تفاوت‌های TK/TD توسط توزیع لگ‌نرمال با $GM = 1$ و $P95/P50 = 3$ نشان داده می‌شوند - یعنی، با LCL معادل ۱/۳ و UCL معادل ۳ (سطرهای "مقیاس‌بندی درون‌گونه‌ها/ (TK و TD باقیمانده)"^۲؛ بخش ۴-۴-۲ متن اصلی را ملاحظه نمایید).

(پ) برون‌یابی درون‌گونه‌ای

عدم قطعیت درون‌گونه‌ای به عاملی بین $P01$ (صدک اول) جامعه و $P50$ (میانه یا فرد معمولی) مربوط می‌شود - یعنی، همانطور که در شکل پ ۵-۱ آورده شده، به $I = 1\%$ مربوط می‌شود. این عدم قطعیت، با استفاده از نتایج در بخش ۴-۵-۲ متن اصلی (سطر "درون‌گونه‌ای"^۳ و سطر بعدی)، توسط یک توزیع عدم قطعیت لگ‌نرمال برای بروز با $LCL = 2/2$ و $UCL = 42$ نشان داده می‌شود.

(ت) LOAEL به NOAEL

با توجه به اینکه در برون‌یابی LOAEL به NOAEL هیچ مقدار پیش‌فرضی نمی‌تواند برای عدم قطعیت وجود داشته باشد، ابزار APROBA توزیع پیش‌فرض کلی برای این جنبه ارائه نمی‌دهد و لازم است که ارزیابی به صورت مورد-به-مورد انجام شود. در این حالت، بنابر دلایل ارائه شده در بالا در بخش پ ۵-۲-۱-۲، LOAEL برابر با $120 \mu\text{g/kg bw per day}$ با عامل ۳ برای کاهش وزن بدن تعدیل شد. با این حال، این عامل به عنوان یک برآورد محافظه‌کارانه از عامل عدم قطعیت در نظر گرفته شد. عدم قطعیت اخیر ممکن است توسط یک توزیع لگ‌نرمال با $GM = 2$ و $P95/P50 = 3$ نشان داده شود و فاصله اطمینان حاصل برابر با (۶/۵، ۵/۶۷) است. بدین ترتیب، فرض گردید که NOAEL بیش از ۶ برابر کمتر از این LOAEL بعید است (سطر "جنبه دیگر شماره ۱"^۴ و "LOAEL به NOAEL"^۵)؛ توجه داشته باشید که طبق بازه

¹ Interspecies scaling/(Allometric for oral)

² Intraspecies scaling/(Remaining TK & TD)

³ Intraspecies

⁴ Other aspect #1

⁵ LOAEL to NOAEL

اطمینان مفروض، NOAEL از لحاظ نظری می‌تواند با احتمال کم، اندکی بیشتر از این LOAEL نیز باشد؛ این امر، امکان داده دورافتاده^۱ گروه دوز LOAEL در حیوانات مونث را منعکس می‌سازد که به دلیل برخی از دیگر عوامل آزمایشی به غیر از دوز است.

پ-۵-۲-۲-۳. یافته‌ها

نتایج تحلیل احتمالاتی با ارائه جدول خروجی مربوط به ابزار APROBA، در شکل پ-۵-۳ خلاصه شده است.

براساس این تحلیل، RfD قطعی معادل $0.4 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ فقط حدود ۸۵٪ پوشش دارد. به بیان دیگر، ۱۵٪ احتمال دارد که HD_{05}^{01} "واقعی" کمتر از RfD قطعی باشد. RfD احتمالاتی تقریباً معادل $0.15 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ محاسبه می‌شود. به عبارت دیگر، $0.15 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ دوز انسانی است که در آن دوز ۱٪ از جامعه (افراد در حال رشد) در معرض ۵٪ کاهش وزن بدن یا بیشتر با پوشش ۹۵٪ خواهند بود (یا به طور معادل، با پوشش ۹۵٪، دوز انسانی که در آن دوز ۹۹٪ از جامعه در معرض کمتر از ۵٪ کاهش وزن بدن قرار دارند برابر با $0.15 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ برآورد می‌گردد).

درجه عدم قطعیت-یعنی، نسبت بین حدود اطمینان بالا و پایین مربوط به این HD_{05}^{01} - در حدود عاملی برابر با ۲۰۰ است. به بیان دیگر، (برای سطح اطمینان مورد استفاده) HD_{05}^{01} واقعی می‌تواند به طور قابل توجهی، تا حدود ۲۰۰ برابر بالاتر از RfD احتمالاتی باشد.

پ-۵-۲-۲-۴. آیا ارزیابی طبقه بالاتر لازم است؟

(الف) ملاحظات عمومی

تصمیم در مورد اینکه آیا نتایج حاصل از ارزیابی طبقه اول کافی است یا اینکه طبقه بالاتری مورد نیاز است، از ملاحظات جدایی‌ناپذیر مدیریت خطر است. اینکه چه میزان پوشش یا درجه عدم قطعیت در زمینه توصیف مخاطره خاص کافی است، اینکه چه حاشیه‌ای از مواجهه ممکن است کافی باشد یا اینکه کدام صدک از جامعه باید از چه درجه‌ای از اثر محافظت شوند، همگی تصمیماتی هستند که باید با همکاری میان ارزیابی‌کنندگان و

¹ Outlier

قانون گذاران اتخاذ کردند. بحث زیر، تنها به عنوان مثال از استدلالی درخصوص پاسخ به این سوال است که "آیا ما به اندازه کافی می دانیم، یا ارزیابی طبقه بالاتری مورد نیاز است؟" همانطور که در بخش قبلی ذکر شد، پوشش RfD برای اثرات وزن بدن محاسبه شده در طبقه ۱ کم است که این امر نشان دهنده ی خطر نسبتاً بالایی برای اینکه RfD اهداف حفاظتی را برآورده نکند، می باشد. علاوه براین، سطح مواجهه برآورده شده برای جامعه انسانی هدف در این مورد $0.44 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ (نشریه RIVM ارائه شده در بخش پ ۵-۱-۱ را ملاحظه نمایید) و RfD غیراحتمالاتی بسیار نزدیک به این سطح است.

NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{1,k}			
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL	0.00899	$\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$
	UCL	532	$\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$
Fold Range of Uncertainty		59187	
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD _M ^{1*}			100.0%
*Based on approximate probabilistic analysis, below.			
APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS			
Standard Confidence Interval			
Target Human Dose (HD _M ¹)	LCL (P05)	0.154	$\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$
	UCL (P95)	31.0	$\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$
Degree of Uncertainty (Fold Range)			201
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			85%
Probabilistic RfD	= Approximate probabilistic HD _M ¹ at specified % confidence		
0.15	= Estimate of dose ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$) at which, with		
	95%	confidence	
	1%	of the population will have	Example calculation
	of magnitude	\geq	5%

شکل پ ۵-۳: نتایج احتمالاتی تقریبی ارائه شده توسط APROBA مرتبط با یک توصیف مخاطره قطعی با استفاده از رویکرد NOAEL، با در نظر گرفتن وزن بدن به عنوان پی آمد بحرانی

افزون بر این، RfD احتمالاتی با ۰.۹۵٪ پوشش ($0.15 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$) تقریباً ۳ برابر کمتر از مواجهه انسان ($0.44 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$) است، که این امر اشاره بر این دارد که این مواجهه ممکن است با اهداف حفاظتی تعریف شده توسط M و I مطابقت نداشته باشد. با این حال، درجه بالای عدم قطعیت نشان دهنده ی این است که دوز انسانی هدف می تواند بسیار بالاتر از RfD احتمالاتی (تا حدود ۲۰۰ برابر) باشد.

با در نظر گرفتن تمام این ملاحظات، از آنجائیکه عدم قطعیت در HD_M¹ بسیار بالا بود، ممکن است نتیجه گرفته شود که این ارزیابی طبقه اول قادر به برقراری اینکه اهداف حفاظتی

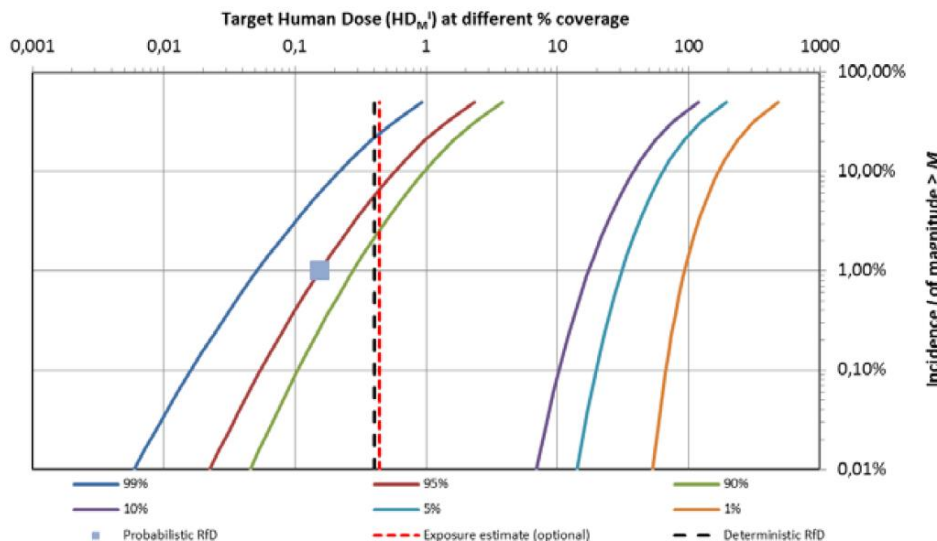
با اطمینان کافی برآورده شدند، نیست. بنابراین، تصمیم مبنی بر انجام ارزیابی طبقه بالاتر اتخاذ می‌گردد.

(ب) عدم قطعیت‌های اضافی

در سنجش عدم قطعیت‌های فوق، فقط آن جنبه‌هایی که در ارزیابی قطعی در نظر گرفته شده بودند، مورد توجه قرار گرفتند. در اصل، عدم قطعیت‌های اضافی نیز باید سنجیده شوند. با این حال، در این مورد خاص، تصمیم به انجام ارزیابی طبقه بالاتر گرفته شد و سنجش بیشتر عدم قطعیت‌های اضافی، تغییری در آن ایجاد نخواهد کرد و در اینجا حذف خواهد شد. سنجش عدم قطعیت‌های اضافی در زیر نشان داده خواهد شد (بخش‌های پ ۵-۳-۴ و پ ۵-۴-۲-۶ را ملاحظه نمایید).

(پ) خروجی اضافی APROBA

پیش از پرداختن به این سوال که چه نوع ارزیابی طبقه بالاتری مطلوب خواهد بود، ابتدا به برخی از خروجی‌های اضافی APROBA می‌پردازیم، زیرا بخشی از این خروجی در تصمیم‌گیری در مورد چگونگی بهبود ارزیابی در یک طبقه بالاتر مفید می‌باشد. ابزار APROBA ابزاری بصری برای ارزیابی نتیجه تحلیل احتمالاتی تقریبی ارائه می‌دهد. شکل پ ۵-۴، این خروجی گرافیکی را نشان می‌دهد که بازه اطمینان HD_M^I برآورده شده را به عنوان تابعی از بروز I مربوط به HD_M^I به تصویر می‌کشد.



شکل پ ۴-۵: خروجی گرافیکی APROBA برای اثرات وزن بدن با استفاده از رویکرد NOAEL.

محور x نشان دهنده دوز انسانی در مقیاس لگاریتمی است (اعداد را در بالا ملاحظه نمایید)، محور y، بروز برای اثر M را نشان می دهد. سه منحنی سمت چپ برآوردهای کران پایین و سه منحنی سمت راست برآوردهای کران بالا HD_M^I را نشان می دهند. پوشش های مربوطه در پایین نشان داده شده اند. خط چین عمودی نشان دهنده ی RfD قطعی است و خط چین مواججه انسانی برآوردشده را نشان می دهد.

نقطه ی نشان داده شده به صورت مربع در شکل پ ۴-۵ نشان دهنده ی برآورد کران پایین HD_{05}^{01} است-یعنی، $0/15 \mu\text{g/kg bw per day}$ (پوشش = ۹۵٪). حرکت در امتداد منحنی (بردن نقطه مربع شکل) به سمت راست، برآورد کران پایین HD_M^I را به بهای افزایش در بروز (هنوز با پوشش ۹۵٪) افزایش می دهد (به عنوان مثال، افزایش تا HD_M^I معادل $0/6 \mu\text{g/kg bw per day}$ به افزایش برآوردشده در بروز از ۱٪ به ۱۰٪ مربوط می شود). ثابت نگهداشتن برآورد کران پایین HD_M^I (یعنی حرکت عمودی در شکل پ ۴-۵)، پوشش و بروز را هم زمان تغییر می دهد. به عنوان مثال، دوز انسانی معادل $0/15 \mu\text{g/kg bw per day}$ (نقطه مربع شکل) می تواند برآورد کران پایین از دوز انسانی با بروز حدود ۰/۶٪ و با پوشش ۹۹٪ را نیز نشان دهد. سرانجام، حرکت افقی در شکل پ ۴-۵ بروز را ثابت نگه می دارد و تأثیر تغییر برآورد کران پایین HD_M^I را بر پوشش مربوطه نشان می دهد.

از نمایش فوق مشهود است که برای بروز هدف ۱٪، پوشش RfD قطعی نسبتاً کم است (از قبل از شکل پ ۳-۵ می دانیم که پوشش حدود ۸۵٪ است). هنگامی که پوشش برابر با ۹۰٪ تنظیم شود، همان دوز با بروز محاسبه شده حدود ۰/۲٪ در ارتباط خواهد بود (تقاطع فرضی

خط چین و نمودار برای پوشش ۹۰٪ در شکل پ ۴-۵). برای پوشش ۹۹٪، بروز مربوطه بیش از ۲۰٪ است (تقاطع خط چین و نمودار برای پوشش ۹۹٪ در شکل پ ۴-۵).

خط چین عمودی در شکل پ ۴-۵، سطح مواجهه برآورده شده جامعه هدف ($\mu\text{g}/\text{kg bw}$) $0/44$ per day را نشان می‌دهد. همانطور که قبلاً بیان شد خط چین واقع در کنار آن، RfD قطعی معادل $0/4 \mu\text{g}/\text{kg bw per day}$ را نشان می‌دهد. بدین ترتیب، فوراً مشهود است که مواجهه برآورده شده از هر دو RfD محاسبه شده (قطعی و احتمالاتی) بیشتر است. با این حال، توجه داشته باشید که با توجه به عدم قطعیت‌های منعکس شده توسط منحنی‌های بازه اطمینان، میزان تجاوز مواجهه از RfD قطعی قابل چشم‌پوشی است.

در نهایت، هنگام تفسیر شکل پ ۴-۵ باید به خاطر داشت که بازه‌های اطمینان در نمودار شامل عدم قطعیت‌های بالقوه‌ای که سنجیده نشده‌اند، نمی‌گردند.

از دیگر ویژگی‌های نرم‌افزار APROBA، جدول خروجی است که نشان‌دهنده‌ی سهم عدم قطعیت‌ها در هر جنبه از توصیف مخاطره به عدم قطعیت کلی است. این نتایج به وضوح تقریبی هستند، زیرا براساس ارزیابی احتمالاتی تقریبی می‌باشند. خروجی ارائه شده توسط APROBA در شکل پ ۵-۵ نشان داده شده است.

جدول نشان داده شده در شکل پ ۵-۵ به منظور شناسایی آن جنبه‌هایی از توصیف مخاطره خاص که لازم است بر آن‌ها متمرکز شویم تا عدم قطعیت کلی را با توجه به ارزیابی طبقه بالاتر کاهش دهیم، بسیار مفید است. البته که به طور معمول انتخاب مناسب‌ترین جنبه برای اصلاح، به سایر ملاحظات (به عنوان مثال امکان‌پذیری، هزینه‌ها) نیز وابسته خواهد بود.

در این مثال، بدیهی است که دوجنبه مرتبط با PoD- یعنی برون‌یابی NOAEL به BMD (۳۴٪) و برون‌یابی LOAEL به NOAEL ("جنبه دیگر شماره ۱"، ۱۷٪) - در کنار هم مسئول بزرگ‌ترین بخش عدم قطعیت در HD_M^1 محاسبه شده، می‌باشند.

پ ۵-۲-۲-۵. چگونه می‌توان پیش رفت؟

ممکن است براساس آنچه در بالا شرح داده شد (بخش پ ۴-۲-۲-۵)، اینگونه نتیجه‌گیری شود که ارزیابی طبقه اول منجر به پاسخ مثبت به سوال "آیا ما به اندازه کافی می‌دانیم؟" نشد و ارزیابی طبقه بالاتر مطلوب خواهد بود. از آنجا که ارزیابی حاضر مبتنی بر رویکرد NOAEL بود، ارزیابی طبقه بالاتری که به عنوان اولین گزینه در نظر گرفته شود،

ارزیابی‌ای است که داده‌ها را با روش آماری بهتری دوباره تحلیل کند تا به یک PoD با عدم قطعیت کمتر دست یابد: رویکرد BMD. می‌توان انتظار داشت که این امر منجر به درجه عدم قطعیت کمتری در ارتباط با RfD حاصل گردد. واضح است که این رویکرد بسیار ارزان‌تر و سریع‌تر از سایر گزینه‌ها مانند تولید داده‌های اضافی، به عنوان مثال، در ارتباط با برون‌یابی TK/TD بین‌گونه‌ای خاص ماده شیمیایی یا تغییرپذیری درون‌گونه‌ای، می‌باشد.

INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES				% contribution
ASPECT			$[\log(P95/P50)]^2$	to overall uncertainty
PoD	P50	120		--
	P95/P50	1.00	0	
NOAEL to BMD	P50	0.333		34%
	P95/P50	4.70	0.452	
Interspecies scaling	P50	8.49		1%
	P95/P50	1.33	0.0153	
Interspecies TK/TD	P50	1.00		17%
	P95/P50	3.00	0.228	
Duration extrapolation	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0	
Intraspecies	P50	9.69		30%
	P95/P50	4.32	0.404	
Other aspect #1 LOAEL to NOAEL	P50	2.00		17%
	P95/P50	3.00	0.228	
Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0	
Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0	
Target Human Dose (HD _M) ¹		Non-Prob.	Approx. Prob.	Greatest contributor
	P50	2.19	2.19	to overall uncertainty
	UCL/P50	243	14.2	NOAEL to BMD

شکل پ-۵: خروجی APROBA نشان‌دهنده‌ی سهم به کل عدم قطعیت جنبه‌های فردی توصیف مخاطره برای وزن بدن با استفاده از رویکرد NOAEL و عامل ارزیابی پیش‌فرض

پ-۵-۳. طبقه ۲: توصیف مخاطره برای سمیت کلی پس از دوزهای مکرر براساس BMDL

در این بخش، همان داده‌ها به عنوان مبنایی برای توصیف مخاطره در نظر گرفته می‌شوند، با این تفاوت که به جای رویکرد NOAEL، با استفاده از رویکرد BMD تحلیل می‌شوند. سایر جنبه‌ها به همان روش ارائه شده در بخش قبل ارزیابی می‌گردند.

پ-۵-۳-۱. تحلیل دوز-پاسخ برای سمیت کلی (رویکرد BMD)

تحلیل‌های BMD با استفاده از نرم‌افزار PROAST (<http://www.proast.nl>) انجام شد. در اینجا فقط نتایج اصلی گزارش می‌شوند. برای جزئیات بیشتر، ضمیمه ۲ این مطالعه موردی را ملاحظه نمایید.

پ-۵-۳-۲. BMDL برای سمیت کلی

در طبقه ۱ این ارزیابی، کلیه گروه‌های درمان در برابر گروه‌های کنترل آزمایش شدند (بخش‌های پ-۵-۲-۱ و پ-۵-۲-۲ را ملاحظه نمایید). مشخص گردید که اثرات مشاهده شده در کمترین دوز در موش‌های کوچک آزمایشگاهی مونث به‌طور معنی‌داری با این اثرات در گروه کنترل متفاوت بودند. این نتیجه در موش‌های کوچک آزمایشگاهی مذکر دیده نشد. با این حال، گروه‌های دوز منفرد در مطالعات سمیت می‌توانند به دلیل عوامل تجربی به غیر از دوز، یا به سادگی خطای نمونه‌گیری تصادفی، در معرض اختلالاتی قرار گیرند.

در رویکرد BMD، می‌توان با در نظر گرفتن مجموعه داده‌های دوز-پاسخ کامل، فرض یکسان بودن رابطه دوز-پاسخ را بین جنسیت مذکر و مونث آزمون کرد (جدول پ-۵-۱۰ در ضمیمه ۱ را ملاحظه نمایید). تحلیل BMD، تفاوت‌های معنی‌داری را میان دو جنسیت در وزن‌های بدن زمینه‌ای و همچنین واریانس‌های درون‌گروهی نتیجه داد. با این حال، تفاوت معنی‌داری در حساسیت به DON برای این پی‌آمد بین جنسیت مذکر و مونث یافت نشد (ضمیمه ۲ را برای خلاصه‌ای از نتایج ملاحظه نمایید). هر دو مدل نمایی و هیل^۱ منجر به برازش‌های مشابه و بازه‌های اطمینان مشابه برای BMD₀₅ شدند.

برای BMD در $BMR=0/05$ ، دامنه از کمترین BMDL تا بالاترین BMDU از $0/17 \text{ mg/kg bw per day}$ تا $0/34 \text{ mg/kg bw per day}$ بود. بنابراین، BMDL برای وزن بدن، معادل با $0/17 \text{ mg/kg bw per day}$ تعیین گردید. پهنای بازه اطمینان برابر با عامل ۲ بود.

با استفاده از همان عامل‌های ارزیابی پیش‌فرض برای برون‌یابی بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای همانند بخش پ-۵-۲-۱ (برای هر کدام ۱۰، در مجموع ۱۰۰)، یک RfD قطعی معادل $1/7 \mu\text{g/kg bw per day}$ بدست می‌آید.

¹ Hill

پ ۵-۳-۳. سنجش عدم قطعیت‌ها

عدم قطعیت‌های جنبه‌های مطرح با استفاده از صفحه گسترده مایکروسافت اکسل APROBA سنجیده می‌شوند. توزیع‌های عدم قطعیت مورد استفاده برای این جنبه‌ها، همانند ارزیابی براساس NOAEL در بخش پ ۵-۲ است، با این تفاوت که عدم قطعیت‌های مرتبط با NOAEL یا LOAEL از بین می‌روند و عدم قطعیت‌ها در BMD به جای یک فرض کلی، از مجموعه داده‌های خاص مورد نظر بدست می‌آیند.

جدول ورودی APROBA حاصل در شکل پ ۵-۶ آورده شده است. خروجی عددی در شکل پ ۵-۷ نشان داده شده است.

همانطور که از نتایج در شکل پ ۵-۷ انتظار می‌رفت، کاهش عدم قطعیت در PoD به طور قابل توجهی عدم قطعیت کلی در RfD را کاهش داد. جدول پ ۵-۲ خلاصه‌ای از آنچه که با انتقال از طبقه ۱ به طبقه ۲ بدست آمده است را ارائه می‌نماید.

جایگزینی LOAEL/NOAEL با BMDL امکان افزایش بیش از ۴ برابری را در RfD قطعی می‌دهد. هم‌زمان، درجه عدم قطعیت در RfD تقریباً ۵ برابر کاهش یافت. احتمالاتی (با پوشش ۹۵٪) تقریباً ۳ برابر افزایش یافت و اکنون در همان محدوده مواجهه مورد انتظار جامعه هدف قرار دارد. این یافته‌ها در خروجی گرافیکی APROBA، در شکل پ ۵-۸ نشان داده شده‌اند.

جدول پ ۵-۲: خلاصه سنجش عدم قطعیت ارزیابی‌های مبتنی بر BMDL

مواجهه جامعه هدف (P95) (µg/kg bw per day)	RfD احتمالاتی الف (µg/kg bw per day)	درجه عدم قطعیت	پوشش (%)	RfD قطعی (µg/kg bw per day)	طبقه
۰/۴۴	۰/۱۵	۲۰۱	۸۵	۰/۴	طبقه ۱
	۰/۴۴	۴۳	۶۸	۱/۷	طبقه ۲

P95: صدک ۹۵ام؛ RfD: دوز مرجع

الف برای بروز I = پوشش = ۹۵٪

پ ۵-۳-۴. آیا ارزیابی طبقه بالاتر لازم است؟

حاشیه قابل ملاحظه‌ای بین RfD قطعی و مواجهه انسان برای کاهش وزن بدن وجود دارد، اما پوشش RfD قطعی نسبتاً کم است (حدود ۶۸٪). برای یک پوشش ۹۵٪، RfD احتمالاتی برابر با سطح

مواجهه انسانی است. بنابراین، اگر هدف حفاظتی مربوطه ($M = 5\%$ کاهش در وزن بدن، $I = 1\%$) قابل قبول در نظر گرفته شود، ممکن است این پی آمد کافی تلقی گردد تا بتوان نتیجه گیری کرد که اثر سلامتی غیر قابل قبولی بر وزن بدن با توجه به مواجهه برآورد شده انتظار نمی رود.

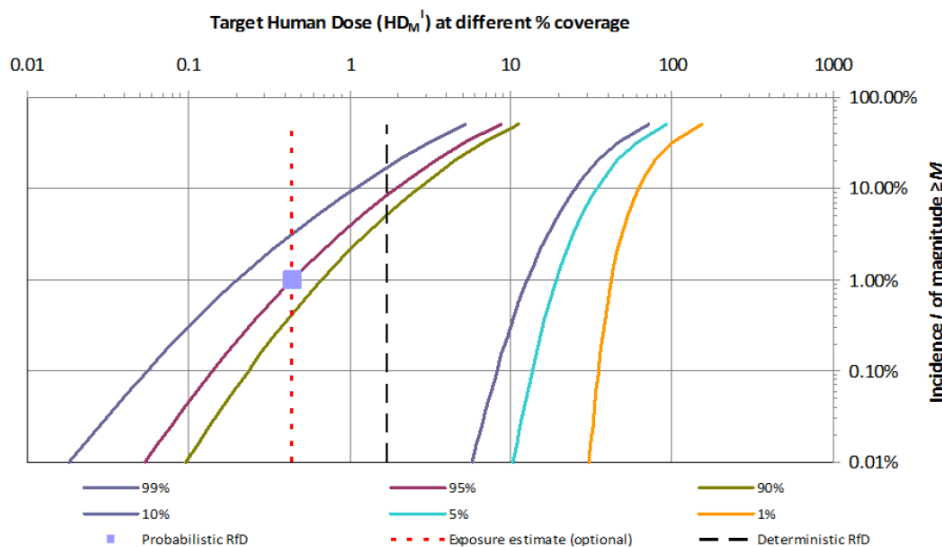
با این حال، به ویژه با توجه به عدم وجود هیچ حاشیه ای بین مواجهه و RfD احتمالاتی، می بایست هر یک از عدم قطعیت های اضافی که در APROBA به صورت کمی سنجیده نشده اند، مورد توجه قرار گیرند. به عنوان نمونه، PoD از مطالعه مزمن منفردی حاصل گردید و اینکه ممکن است تغییرات بالقوه بین مطالعات چقدر بزرگ باشند، ناشناخته باقی مانده است (بخش ۳-۴-۴ متن اصلی را ملاحظه نمایید).

INPUTS RELATED TO STUDY, END-POINT AND PROTECTION GOALS			
DESCRIPTION	INPUTS		COMMON VALUE(S)
End-point	Reduced average lifetime bw		Case-specific
Data type	Continuous		Case-specific
Data route	Oral		Case-specific
Study type	Chronic		Case-specific
Test species	Mouse		Case-specific
Body weight test species (kg)	0.040		0.020
Human median body weight (kg)	50.0		60.0
Target BMR			
(= <i>M</i> , user input for BMDLs only)	5%		5%
Population incidence goal (= <i>I</i>)	1%		5%, 1%, 0.1%, 0.01%
Probabilistic coverage goal	95%		95%
PoD type	BMDL		Case-specific
PoD value	170		Case-specific
BMDU (User input for BMDL PoDs)	340		Case-specific
PoD units	µg/kg bw per day		mg/kg body weight per day
Deterministic overall AF	100		Case-specific
Deterministic RfD	1.70		Calculated
Exposure estimate (optional)	0.44		User supplied
INPUTS RELATED TO ADJUSTMENT, VARIABILITY AND UNCERTAINTY			
HAZARD CHARACTERIZATION	INPUTS		PROVISIONAL VALUE(S)
PoD	LCL	170	Calculated from inputs
(Modelled BMD uncertainty)	UCL	340	Calculated from inputs
NOAEL to BMD	LCL	1.00	1.00
(NOAEL or LOAEL only)	UCL	1.00	1.00
Interspecies scaling	LCL	6.39	6.39
(Allometric for oral)	UCL	11.3	11.3
Interspecies TK/TD	LCL	0.333	0.33
(Remaining TK & TD)	UCL	3.00	3.00
Duration extrapolation	LCL	1.00	1.00
	UCL	1.00	1.00
Intraspecies	LCL	2.24	2.24
	UCL	41.9	41.9
Other aspect #1	LCL	1.00	1.00
(Description here)	UCL	1.00	1.00
Other aspect #2	LCL	1.00	1.00
(Description here)	UCL	1.00	1.00
Other aspect #3	LCL	1.00	1.00
(Description here)	UCL	1.00	1.00

شکل پ ۵-۶: جدول خروجی APROBA برای توصیف عدم قطعیت با در نظر گرفتن اثرات وزن بدن و استفاده از رویکرد BMD

NON-PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS ^{i,k}			
Target Human Dose (HD_M^1)	LCL	0.120	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
	UCL	71.3	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
Fold Range of Uncertainty		595	
Estimated "Coverage" of Non-Prob. LCL of HD_M^1 *			100%
*Based on approximate probabilistic analysis, below.			
APPROXIMATE PROBABILISTIC ANALYSIS OUTPUTS			
Standard Confidence Interval			
Target Human Dose (HD_M^1)	LCL (P05)	0.444	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
	UCL (P95)	19.2	$\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day
Degree of Uncertainty (Fold Range)			43
Estimated "Coverage" of Deterministic RfD			68%
Probabilistic RfD			
0.44	= Approximate probabilistic HD_M^1 at specified % confidence		
	= Estimate of dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per day) at which, with		
	95%	confidence	
	1%	of the population will have	Reduced average lifetime bw
	of magnitude	\geq	5%

شکل پ ۵-۷: خروجی عددی APROBA برای توصیف عدم قطعیت با در نظر گرفتن اثرات وزن بدن و استفاده از رویکرد BMD



شکل پ ۵-۸: خروجی گرافیکی APROBA برای اثرات وزن بدن با استفاده از رویکرد BMD. محور x نشان‌دهنده دوز انسانی در مقیاس لگاریتمی است (اعداد را در بالا ملاحظه نمایید)، محور y، بروز برای اثر M را نشان می‌دهد. سه منحنی سمت چپ برآوردهای کران پایین و سه منحنی سمت راست برآوردهای کران بالا HD_M^1 را نشان می‌دهند. پوشش‌های مربوطه در پایین نشان داده شده‌اند. خط چین عمودی نشان‌دهنده RfD قطعی است و خط چین مواجهه انسانی برآورده شده را نشان می‌دهد.

علاوه بر این، ممکن است برخی از عدم قطعیت‌هایی که به صورت کمی سنجیده شدند، از توزیع‌های عدم قطعیت کلی استفاده کرده باشند که این توزیع‌ها مبتنی بر داده‌هایی بودند که یا به طور کامل نمایانگر نبودند یا اینکه داده‌های محدودی بودند. اینگونه عدم قطعیت‌ها به طور کلی در جدول ۴-۸ متن اصلی سنجیده شدند (عدم قطعیت‌های "ثانویه"؛ بخش ۳-۴-۱ متن اصلی را ملاحظه نمایید). در اینجا نشان داده شد که ممکن است برای برخی جنبه‌ها دلیلی برای ارزیابی بیشتر خاص مورد وجود داشته باشد. به نظر نمی‌رسد که این امر در مورد فعلی بکار رود، زیرا، به عنوان مثال، اثرات بروزن بدن به خوبی توسط مجموعه داده‌های مورد استفاده برای اطلاع از توزیع‌های کلی برای عدم قطعیت بین‌گونه‌ای، پوشش داده شده‌اند. بنابراین، امکان دارد اینگونه تصمیم گرفته شود که عدم قطعیت‌های ثانویه در مورد حاضر به توجه بیشتری نیاز ندارند. در چنین حالتی ممکن است مدیر خطر نتیجه بگیرد که براساس این توصیف مخاطره خاص (اثرات وزن بدن به عنوان پی‌آمد بحرانی)، ارزیابی طبقه بالاتری مورد نیاز نخواهد بود.

با این حال، چنانچه مدیر خطر این تصمیم را اتخاذ کرد که به ارزیابی تصحیح شده نیاز است، بدیهی است که براساس شکل پ ۵-۹، تولید داده‌ها برای توسعه عوامل تعدیل خاص ماده شیمیایی برای تغییرپذیری درون‌گونه‌ای و/یا بین‌گونه‌ای امیدوارکننده‌ترین گام رو به جلو در این مورد به نظر خواهد رسید، چراکه آن‌ها مسئول بیش از ۹۰٪ از عدم قطعیت کلی هستند.

INTERMEDIATE CALCULATIONS FOR UNCERTAINTY ANALYSES				% contribution
ASPECT			$[\log(P95/P50)]^2$	to overall uncertainty
PoD	P50	240		3%
	P95/P50	1.41	0.0227	
NOAEL to BMD	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0	
Interspecies scaling	P50	8.49		2%
	P95/P50	1.33	0.0153	
Interspecies TK/TD	P50	1.00		34%
	P95/P50	3.00	0.228	
Duration extrapolation	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0	
Intraspecies	P50	9.69		60%
	P95/P50	4.32	0.404	
Other aspect #1 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0	
Other aspect #2 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0	
Other aspect #3 (Description here)	P50	1.00		--
	P95/P50	1.00	0	
(HD _M) ¹			Non-Prob.	Approx. Prob.
	P50		2.92	2.92
	UCL/P50		24.4	6.58
				Greatest contributor to overall uncertainty
				Intraspecies

شکل پ ۵-۹: خروجی جدولی APROBA نشان‌دهنده سهم جنبه‌های فردی توصیف مخاطره از عدم قطعیت کلی با استفاده از رویکرد BMD

پ ۵-۴. در نظر گرفتن پی‌آمدهای بیشتر

علاوه بر تأثیر بر وزن بدن که در بخش‌های قبلی به آن پرداخته شد، اثرات مهم دیگری از DON وجود دارد که در مطالعات حیوانی، به ویژه در موارد مربوط به سمیت تولید مثل، یافت شده‌اند. مروری بر مطالعات نقادانه و پی‌آمدهای کاندید احتمالی برای استخراج یک RfD در جدول پ ۵-۳ آورده شده است. در این بخش به این پی‌آمدها می‌پردازیم.

جدول پ ۵-۳: خلاصه ای از مطالعات و پی‌آمدهای بالقوه مورد استفاده جهت استخراج RfD برای DON

مطالعه	پی‌آمدهای کاندید	اثر
رژیم غذایی، ۲ سال در موش‌های کوچک آزمایشگاهی؛ (۴)	میانگین وزن بدن در طول عمر	سمیت کلی
گاواژ، روزهای حاملگی ۶-۱۹ در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی؛ (۶)	وزن جنین	رشد و تکامل
گاواژ، روزهای حاملگی ۸-۱۱ در موش‌های کوچک آزمایشگاهی؛ (۷)	باز جذب، ناهنجاری‌های جنینی	باروری جنسیت مذکر
گاواژ، ۲۸ روز در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی؛ (۸)	وزن اپیدیدیم ^۱ ، وزن وزیکول منی، تعداد اسپرم بیضه، تخریب سلول‌های زایا، عدم ترشح اسپرم	باروری جنسیت مذکر

پ ۵-۴-۱. ارزیابی طبقه ۱ پی‌آمدهای سمیت تولید مثل با استفاده از رویکرد NOAEL و عوامل ارزیابی پیش فرض

پ ۵-۴-۱-۱. مطالعات کاندید

(الف) رشد و تکامل پیش از تولد

دو مطالعه سمیت رشد و تکامل پیش از تولد برگزیده شده در اینجا عبارتند از: مطالعه Khera و همکاران (۷) و مطالعه Collins و همکاران (۶).

¹ Epididymal weight

در مطالعه سمیت رشد و تکامل پیش از تولد Khera و همکاران (۷)، دوزهای صفر، ۰/۵، ۱، ۲/۵، ۵، ۱۰، و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز از طریق گاوآژ به موش‌های کوچک آزمایشگاهی مونث تجویز شدند (درواقع، این مطالعه دارای دو قسمت بود که به صورت پی در پی انجام شدند؛ بخش اول شامل میزان دوزهای ۵ mg/kg bw per day و بالاتر بود، و بخش دوم حاوی دوزهای پایین‌تر بود). علاوه بر عدم اجرای استانداردهای عملیات آزمایشگاهی مناسب (GLP)^۱، انحرافات شدیدی از رهنمود ۴۱۴ آزمون OECD (همانطور که در سال ۱۹۸۱ صادر گردید) وجود دارد. تعداد موش‌های تحت درمان در هر گروه (متغیر از ۱۵ تا ۱۹) کمتر از حد مورد نیاز رهنمود بود، و طبق توصیه‌ها، این حیوانات فقط در روزهای حاملگی ۸ تا ۱۱ به جای روزهای ۶ تا ۱۵ تحت درمان قرار گرفتند. بدین ترتیب، کل دوره اندام‌زایی در این مطالعه پوشش داده نشده است. علاوه بر این، داده‌ها در مورد ناهنجاری‌ها و بازجذب به‌طور کافی طبق استانداردهای امروزی گزارش نشده‌اند (به عنوان مثال، تعداد هم‌قلویی‌های تحت تأثیر حداقل یک ناهنجاری، یا درصد بازجذب‌ها در مقایسه با کل کاشت‌ها برای هر گروه دوز ارائه شده، اما چگونگی توزیع این پارامترها بر هم‌قلویی‌های فردی واضح نیست). همچنین، هیچ اطلاعاتی در مورد تندرستی مادر (به غیر از رشد وزن بدن) فراهم نشده است.

اثرات مدنظر برای این ارزیابی به صورت افزایش‌های وابسته به دوز در هر دو مورد فراوانی بازجذب‌ها و تعداد جنین‌های ناهنجار بیان شده‌اند. جزئیات مربوط به روابط دوز-پاسخ در جداول پ ۵-۱۱ و پ ۵-۱۲ در ضمیمه ۱ آورده شده است. هر دو اثر برای انسان نیز متناسب تلقی شده‌اند؛ برای تعیین NOAEL/LOAEL‌ها، هر گونه افزایش معنی‌دار آماری بروز در مقایسه با گروه کنترل نامطلوب لحاظ گردید.

PoD های زیر شناسایی شدند:

- برای بروز بازجذب‌ها، میزان دوز ۲/۵ mg/kg bw per day تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت و NOAEL معادل ۱ mg/kg bw per day بود.
- برای بروز جنین‌های ناهنجار، میزان دوز ۱ mg/kg bw per day تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت و NOAEL معادل ۰/۵ mg/kg bw per day بود.

¹ Good laboratory practice (GLP)

بنابراین، کمترین NOAEL برای اثرات رشد و تکامل (یعنی $0.5 \text{ mg/kg bw per day}$) با ناهنجاری‌های جنینی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی در ارتباط است. در مطالعه سمیت رشد و تکامل پیش از تولد (۶)، موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مونث دوز صفر، 0.5 ، 1 ، 2.5 یا 5 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز را از طریق گاوژ دریافت نمودند. به‌طور کلی کیفیت این مطالعه بالا به نظر می‌رسد، طراحی آن در راستای الزامات رهنمود آزمون OECD بود و به احتمال زیاد با استانداردهای GLP انجام شده است. به نظر می‌رسد وزن جنین حساس‌ترین پی‌آمد باشد.

برای این ارزیابی، 5% کاهش در وزن جنین، نامطلوب در نظر گرفته شد. با توجه به اینکه در بالاترین دوزها تغییرات قابل توجه مشاهده گردید (جدول پ ۵-۱۳ در ضمیمه ۱ را ملاحظه نمایید)، NOAEL برای این اثر در هر دو جنسیت مذکور مونث معادل $1 \text{ mg/kg bw per day}$ بود.

(ب) باروری جنسیت مذکر

تنها مطالعه موجود برای باروری جنسیت مذکر، مطالعه Sprando و همکاران (۸)، مطالعه ای ۲۸ روزه است که در آن دوزهای صفر، 0.5 ، 1 ، 2.5 و 5 میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز برای موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مذکر تجویز شد (برای جزئیات، جدول پ ۵-۱۴ در ضمیمه ۱ را ملاحظه نمایید).

مطالعه Sprando و همکاران (۸) از یک پروتکل آزمون فردی پیروی می‌کند و این مطالعه به رهنمود آزمون OECD موجود مرتبط نیست (اما به شرح مفصلی از فرآیند ارزیابی داده‌ها استناد گردیده است). جدا از اندازه‌گیری‌های وزن بدن و اندام‌ها، طیف پارامترهای اثرات مشاهده شده به پی‌آمدهای رشد و تکامل، مورفولوژی و عملکردی سیستم تولید مثل جنسیت مذکر محدود شده است. از آنجا که نویسندگان وابستگی سازمانی به اداره غذا و داروی ایالت متحده^۱ داشتند، این مطالعه به احتمال زیاد مطابق با استانداردهای GLP انجام شده است.

پی‌آمدهای زیر که همگی مربوط به باروری جنسیت مذکر هستند، تغییرات وابسته به دوز را نشان دادند: وزن اپیدیدیم، وزن وزیکول منی، تعداد اسپرم بیضه، تخریب خفیف سلول زایا و عدم ترشح اسپرم.

سه مورد اول از این پی‌آمدها مربوط به داده‌های پیوسته است و در این ارزیابی، تغییرات بیشتر از 10% نامطلوب در نظر گرفته می‌شوند. پی‌آمدهای تخریب سلول زایا و عدم ترشح اسپرم

¹ United States Food and Drug Administration

به عنوان داده‌های چندایی مشاهده شدند و هرگونه افزایش (از نظر آماری) معنی‌دار در این یافته‌ها در مقایسه با گروه کنترل، نامطلوب در نظر گرفته شد.

پ ۵-۴-۲. عوامل ارزیابی

(الف) جنبه ۱: PoD

از آنجا که در اینجا برای کلیه پی‌آمدهای در نظر گرفته شده، NOAELها موجود هستند، نیاز به تعدیل بیشتری برای این جنبه نیست.

(ب) جنبه ۲: برون‌یابی بین‌گونه‌ای

از عامل پیش فرض ۱۰ برای برون‌یابی بین‌گونه‌ای استفاده می‌شود و مستقیماً در PoDها بکار می‌رود.

(پ) جنبه ۳: برون‌یابی درون‌گونه‌ای

از عامل پیش فرض ۱۰ برای برون‌یابی درون‌گونه‌ای استفاده می‌شود و مستقیماً در PoDها بکار می‌رود.

(ت) جنبه ۴: کیفیت پایین مطالعه

همانطور که در بالا ذکر شد، مطالعه انجام شده توسط Khera و همکاران بر موش‌های کوچک آزمایشگاهی دارای نقص‌های جدی بود (۷). به ویژه، DON در طول کل دوره اندام‌زایی تجویز نشده است، و گزارش فاقد جزئیات کافی برای ارزیابی کامل نتایج است (به عنوان مثال، یافته‌ها بر اساس هر هم‌قلویی ارائه نمی‌شوند). چنانچه کل دوره اندام‌زایی پوشش داده شده بود یا نتایج در هر هم‌قلویی ارزیابی شده بودند، NOAEL برای ناهنجاری‌ها یا بازجذب‌ها می‌توانست کمتر باشد. در این مثال، یک عامل ارزیابی اضافی معادل ۵ با توجه به جدی بودن اثرات مربوطه به منظور جبران کمبود کیفیت مطالعه اختصاص داده می‌شود.

(ث) جنبه ۵: برون‌یابی مواجهه کوتاه مدت برای جنسیت مذکر جوان

یک عامل ارزیابی اضافی معادل ۱۰ به منظور برون‌یابی از مطالعه تحت حاد (۲۸ روزه) (۸) به مواجهه مزمن (طول عمر) بکار برده خواهد شد.

پ ۵-۴-۱-۳. استخراج دوزهای مرجع طبقه ۱

جدول پ ۵-۴ استخراج RfD ها برای سمیت تولید مثل، حاصل از بکارگیری عوامل ارزیابی به NOAEL ها برای دو اثر را نشان می‌دهد. اگرچه این RfD ها از مقادیر مختلف PoD بدست می‌آیند، اما اثرات رشد و تکامل و باروری منجر به همان RfD های طبقه ۱ برابر با $1 \mu\text{g/kg bw per day}$ می‌شوند (توجه داشته باشید که حساس‌ترین اثر لزوماً منجر به کمترین RfD نمی‌گردد).

جدول پ ۵-۴: استخراج RfD ها براساس رویکرد NOAEL

استخراج RfD های انسانی (تمام مقادیر برحسب $\mu\text{g/kg bw per day}$)		
باروری	رشد و تکامل	
(موش های بزرگ آزمایشگاهی مذکر)	(ناهنجاری در موش های کوچک آزمایشگاهی)	
۱۰۰۰	۵۰۰	NO(A)EL
۱۰۰	۵۰	بین‌گونه‌ای
۱۰	۵	درون‌گونه‌ای
-	الف	کیفیت داده‌ها
الف	-	طول مدت مواجهه

NO(A)EL: سطح بدون مشاهده اثر (نامطلوب)؛ RfD: دوز مرجع
الف RfD نهایی برای جامعه هدف انسانی به صورت برجسته نشان داده می‌شود.

پ ۵-۴-۱-۴. سنجش عدم قطعیت‌ها

عدم قطعیت‌ها برای دو پی‌آمد تولید مثل مجدداً با استفاده از ابزار APROBA سنجیده می‌شوند. در تمام موارد، دوز انسانی هدف به عنوان دوز (واقعی) تعریف می‌گردد که در آن دوز ۱٪ از جامعه در معرض اثری به اندازه M مدنظر خواهند بود. بنابراین، HD_M^I هدف در همه موارد دارای $I = 1\%$ است، درحالی‌که M (همانطور که در بالا تعریف شد) به پی‌آمد بستگی دارد.

توزیع‌های عدم قطعیت مورد استفاده برای جنبه‌های مطرح به همان صورتی هستند که در بخش ۴ در متن اصلی ارائه گردید، مگر اینکه به طور دیگری مشخص شوند.

(الف) ناهنجاری‌های جنین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی**PoD**

ناهنجاری‌های جنین، داده‌های چندایی هستند که برای آن‌ها از تفسیر تصادفی استفاده خواهد شد (بخش ۳-۲-۲ متن اصلی را ملاحظه نمایید)- به این معنی که پروژها در مطالعه حیوانی به صورتی لحاظ می‌گردند که منعکس‌کننده‌ی احتمال ناهنجاری‌ها در یک مادر به تنهایی باشند^۱. NOAEL برآوردی از $BMDL_{10}$ در نظر گرفته می‌شود (یعنی، در BMR برابر با ۱۰٪ خطر اضافی)؛ بدین ترتیب، دوز انسانی هدف به صورت دوزی تعریف می‌شود که در آن دوز، ۱٪ مادران باردارانسان، خطر اضافی ۱۰٪ یا بیشتر برای داشتن جنینی با ناهنجاری رشد و تکاملی خواهند داشت (یعنی، اندازه شدت M معادل ۱۰٪ خطر اضافی است).

NOAEL معادل $0.5 \text{ mg/kg bw per day}$ بود. توزیع عدم قطعیت NOAEL (برای داده‌های چندایی تصادفی) دارای LCL (P05) معادل 0.14 و UCL (P95) معادل $3/2$ است (جدول ۴-۶ متن اصلی را ملاحظه نمایید).

برون‌یابی بین‌گونه‌ای

عدم قطعیت در مقیاس بندی رشد سنجی توسط توزیع پیش فرض برای توان رشد سنجی نشان داده می‌شود: نرمال با میانگین 0.7 و انحراف معیار 0.24 . عامل رشد سنجی، وزن بدن حیوان آزمایشی را 30 گرم (ارائه شده در گزارش مطالعه) و وزن بدن انسان هدف را 60 کیلوگرم فرض می‌کند (وزن بدن انسان هدف، میانه وزن بدن جنسیت مونث انسان فرض می‌گردد). این امر منجر به یک توزیع لگ نرمال با LCL معادل $7/2$ و UCL معادل 13 می‌شود (مورد آخر توسط APROBA محاسبه می‌گردد).

برای تفاوت‌های TK/TD، توزیع پیش فرض دارای LCL معادل $1/3$ و UCL معادل 3 می‌باشد.

برون‌یابی درون‌گونه‌ای

توزیع پیش فرض دارای LCL معادل $2/2$ و UCL معادل 42 است.

^۱ در این مطالعه، هیچ اطلاعاتی خاص مادر گزارش نشده است، اما ممکن است فرض شود که میانگین فراوانی ناهنجاری‌ها در دوز مشخص، احتمال ناهنجاری‌ها در متوسط مادر را نشان می‌دهد.

کیفیت داده‌ها

عامل ارزیابی ۵ جهت تصحیح کیفیت پایین داده‌ها بکار برده شد. این مقدار محافظه‌کارانه فرض شد. با فرض اینکه ممکن بود این عامل به ۱ نیز نزدیک باشد (یعنی همان رابطه دوز-پاسخ چنانچه مطالعه دارای کیفیت خوبی بود)، امکان دارد دامنه عدم قطعیت توسط LCL معادل ۱ و توسط UCL معادل ۵ توصیف گردد.

(ب) باروری

مطالعه Sprando و همکاران (۸) به NOAEL معادل $1 \text{ mg/kg bw per day}$ برای دوی پی‌آمد پیوسته، همچنان دوی پی‌آمد چندایی منجر شد. بنابراین، سنجش عدم قطعیت برای وزن اپیدیدیم و عدم ترشح اسپرم، که به ترتیب نشان‌دهنده‌ی یک پی‌آمد پیوسته و یک پی‌آمد چندایی هستند، انجام خواهد شد. توجه داشته باشید که نتایج تحلیل احتمالاتی برای سایر پی‌آمدهای بحرانی یکسان خواهد بود.

PoD (وزن اپیدیدیم)

عدم قطعیت در NOAEL (به عنوان برآوردی از BMDL_{05}) با استفاده از توزیع عدم قطعیت ارائه شده در متن اصلی (جدول ۴-۶)، برای داده‌های پیوسته مزمن/تحت‌مزمن ($\text{UCL} = 1/6$ ، $\text{LCL} = 0/07$) پوشش داده می‌شود.

PoD (عدم ترشح اسپرم)

در اینجا، عدم ترشح اسپرم یک پی‌آمد چندایی تصادفی در نظر گرفته می‌شود و دوز انسانی هدف به صورت دوزی تعریف می‌گردد که در آن دوز ۱٪ از زیرمجموعه جامعه جنسیت مذکر دارای ۱۰٪ احتمال عدم ترشح اسپرم، به عنوان اندازه شدت M، خواهد بود. NOAEL (به عنوان برآوردی از BMDL_{10}) شامل عدم قطعیت معمولی در مورد داده‌های چندایی است که با توزیع لگ‌نرمال برای داده‌های چندایی تصادفی نشان داده می‌شود ($\text{UCL} = 3/1$ ، $\text{LCL} = 0/14$).

برون‌یابی بین‌گونه‌ای

عدم قطعیت در مقیاس بندی رشدسنجی توسط توزیع پیش فرض برای توان رشدسنجی نشان داده می‌شود: نرمال با میانگین $0/7$ و انحراف معیار $0/02$. عامل رشدسنجی، وزن بدن حیوان آزمایشی را معادل ۳۰۰ گرم و وزن بدن انسان هدف را معادل ۷۰ کیلوگرم، میانه وزن انسان مذکر، در نظر می‌گیرد. این امر منجر به عامل مقیاس بندی لگ‌نرمال با LCL معادل $4/1$ و UCL معادل $6/4$ می‌شود (محاسبه شده در APROBA).

برای تفاوت‌های TK/TD، توزیع پیش فرض دارای LCL معادل ۱/۳ و UCL معادل ۳ است.

برون‌یابی درون‌گونه‌ای

توزیع پیش فرض دارای LCL معادل ۲/۲ و UCL معادل ۴۲ می‌باشد.

مواجهه کوتاه مدت

مطالعه بحرانی، یک مطالعه تحت‌حادث است، درحالی‌که اثرات ممکن است پس از مواجهه مزمن رخ دهند. این عدم قطعیت با توزیع عدم قطعیت تحت‌حادث به مزمن، با LCL معادل ۵/۸ و UCL معادل ۴۰ نشان داده می‌شود (جدول ۴-۶ متن اصلی را ملاحظه نمایید).

(پ) نتایج

یافته‌های محاسبات APROBA در جدول پ-۵-۵ ارائه شده است. تفاوت‌ها در سطوح مواجهه برآوردشده توسط جوامع هدف متفاوت توضیح داده می‌شوند.

جدول پ-۵-۵: خلاصه سنجش عدم قطعیت

ارزیابی‌های مبتنی بر NOAEL برای پی‌آمدهای بیشتر

مواجهه در جامعه هدف (P95)	RfD احتمالاتی (µg/kg bw per day) (پوشش ۹۵٪)	درجه عدم قطعیت	پوشش (%)	RfD فطری (µg/kg bw per day)	
الف ۰/۳۹	۰/۲۸	۱۶۳	۷۹	۱	رشد و تکامل (ناهنجاری‌های جنین)
ب ۰/۸۴	۰/۵۰	۵۷۹	۹۰	۱	باروری (وزن اپیدیدیم)
ب ۰/۸۴	۰/۲۵	۵۷۹	۸۲	۱	باروری (عدم ترشح اسپرم)

P95: صدک ۱۹۵؛ RfD: دوز مرجع

الف جنسیت مونث، ۴۵-۱۵ سال

ب جنسیت مذکر، ۴۵-۱۵ سال

پ ۵-۴-۵. آیا ارزیابی طبقه بالاتر لازم است؟

(الف) ناهنجاری های جنین

RfD قطعی مرتبط با ناهنجاری های جنین از مواجهه انسانی بیشتر است، اما پوشش مربوطه فقط حدود ۷۹٪ است. برآورد RfD احتمالاتی (با ۹۵٪ پوشش) کمتر از برآورد مواجهه انسانی قطعی است (با عاملی معادل ۱/۴). بعلاوه، دوز انسانی هدف مربوطه با ۱۰٪ احتمال بیشتر در ناهنجاری ها (در ۱٪ از مادران) در ارتباط است. برای چنین اثری، حاشیه بزرگ بین مواجهه و RfD مناسب به نظر می رسد. با این حال، ممکن است ارزیابی تصحیح شده با درجه عدم قطعیت زیاد (عاملی حدود ۱۶۰) به RfD بیشتری منجر شود و این گزینه ای است که باید لحاظ گردد.

(ب) وزن اپیدیم

بسته به زمینه ارزیابی، ممکن است پوشش RfD قطعی برای وزن اپیدیم (حدود ۹۰٪)، کافی در نظر گرفته شود و این بزرگ تر اما کاملاً نزدیک به برآورد قطعی مواجهه انسانی است. RfD احتمالاتی (در پوشش ۹۵٪) با عاملی حدود ۱/۷ کمتر از مواجهه برآورد شده است. در این حالت، درجه عدم قطعیت بسیار زیاد (تقریباً ۵۸۰) است، و ارزیابی تصحیح شده ای که عدم قطعیت را کاهش دهد، ممکن است منجر به RfD بسیار بالاتری شود.

(پ) عدم ترشح اسپرم

پوشش RfD برای عدم ترشح اسپرم حدود ۸۰٪ است و RfD قطعی باز هم کاملاً به برآورد قطعی مواجهه جامعه هدف انسانی نزدیک است. در این حالت، RfD احتمالاتی (با پوشش ۹۵٪) حتی بسیار کمتر از مواجهه انسانی مورد انتظار نسبت به دومی آمد دیگر مدنظر است که نشان می دهد ممکن است هدف حفاظتی محقق نگردد. مجدداً، درجه عدم قطعیت در این حالت بسیار زیاد است. بنابراین، عامل بالقوه بالایی وجود دارد که ارزیابی طبقه بالاتر، RfD بالاتری را نتیجه خواهد داد.

(ت) تحلیل حساسیت

جدول پ ۵-۶ خروجی APROBA را با توجه به سهم نسبی جنبه های فردی در عدم قطعیت کلی نشان می دهد.

برون یابی طول مدت یک بخش غالب برای دومی آمد باروری (وزن اپیدیدیم، عدم ترشح اسپرم) است. با این حال، عدم قطعیت در این جنبه را می توان تنها با تولید داده های اضافی کاهش داد.

جدول پ ۵-۶: سهم نسبی جنبه های فردی در عدم قطعیت کلی
برای ارزیابی های مبتنی بر NOAEL پی آمدهای بیشتر

جنبه	سهم نسبی (%) به عدم قطعیت کلی	ناهنجاری ها	وزن اپیدیدیم، ترشح اسپرم
NOAEL به BMD	۳۶/۹		۲۳/۷
مقیاس بندی بین گونه ای	۱/۴		۰/۵
TK/TD بین گونه ای	۱۸/۶		۱۱/۹
طول مدت برون یابی	-		۴۲/۷
برون یابی درون گونه ای	۳۳/۱		۲۱/۲
کیفیت داده ها	۱۰/۰		-

BMD: دوز محک؛ NOAEL: سطح بدون مشاهده اثر نامطلوب؛ TK/TD: تاکسیکودینامیک / تاکسیکوکینتیک

منبع اصلی عدم قطعیت در هر سه پی آمد، برون یابی NOAEL به BMD است. بنابراین، ارزیابی طبقه بالاتر در نظر گرفته شده به عنوان اولین گزینه شامل ارزیابی ای است که داده های دوز-پاسخ را با یک روش آماری بهتر مورد تحلیل مجدد قرار می دهد: رویکرد BMD. به وضوح، این گزینه بسیار ارزان تر و سریع تر از سایر گزینه ها (به عنوان مثال، تولید داده های تجربی اضافی) می باشد.

(ث) عدم قطعیت های اضافی

نتیجه گیری ارزیابی طبقه اول این بود که یک طبقه بالاتر مورد نیاز خواهد بود. به وضوح، سنجش عدم قطعیت های اضافی (از جمله عدم قطعیت های ثانویه) فقط می تواند این نتیجه گیری را تقویت کند. بنابراین، در این مرحله اینگونه سنجش نتیجه گیری را تغییر نخواهد داد و از اینجا حذف می گردد.

پ-۵-۴-۲. سنجش طبقه ۲ عدم قطعیت‌ها (مبتنی بر BMD)

پ-۵-۴-۲-۱. رشد و تکامل قبل از تولد

مرور کلی نتایج حاصل از تحلیل‌های BMD برای سه پی‌آمد انتخاب شده از مطالعه Khera و همکاران (۷) با جزئیات بیشتری در ضمیمه ۲ ارائه می‌گردد، که در ادامه فقط به طور خلاصه آورده می‌شوند.

(الف) BMDL برای بازجذب‌ها

تحلیل BMD از نتایج ترکیبی برای بازجذب‌ها در دو آزمایش گزارش شده توسط Khera و همکاران (۷)، تفاوت‌های معنی‌داری در روابط دوز-پاسخ در هر دو آزمایش (یعنی اولین آزمایش با استفاده از دوزهای صفر، ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز دومین آزمایش با استفاده از دوزهای صفر، ۵، ۱۰ و ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز) نشان ندادند. از میان مجموعه مدل‌های دوز-پاسخ چندایی توصیه شده، شش مدل توسط آزمون نیکویی برازش پذیرفته شدند و بازه‌های اطمینان برای BMD در بین این مدل‌ها بسیار مشابه بود.

دامنه برای BMD، از کمترین BMDL تا بیشترین BMDU در خطر اضافی ۱۰٪ ($BMR = 0/10$)، از ۲/۶ تا ۳/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. BMDL برای بازجذب‌ها معادل ۲/۶ mg/kg bw per day (در موش‌های کوچک آزمایشگاهی) بود.

(ب) BMDL برای جنین‌های ناهنجار

اکثر مدل‌ها در مورد ناهنجاری‌های جنین، تفاوت معنی‌داری را بین دو آزمایش در مطالعه Khera و همکاران (۷) با در نظر گرفتن پارامتر توان (b) در مدل‌ها نشان دادند. اولین مطالعه به BMDهای پایین‌تر نسبت به مطالعه دوم منجر شد. هفت مدل از مجموعه مدل‌های توصیه شده (با مطالعه به عنوان متغیر کمکی^۱) به برازش‌های قابل قبولی منجر شدند.

برای BMD، دامنه از کمترین BMDL تا بیشترین BMDU در خطر اضافی ۱۰٪، از ۱/۰ تا ۱/۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. BMDL برای جنین‌های ناهنجار معادل ۱/۰ mg/kg bw per day (در موش‌های کوچک آزمایشگاهی) بود.

^۱ Covariate

(پ) BMDL برای وزن بدن جنین

هر دو مدل‌های نمایی و هیل به تفاوت معنی‌داری در پارامتر a (منعکس‌کننده وزن زمینه‌ای جنین) منجر شدند. در مطالعه Collins و همکاران (۶)، مدل نمایی نشان داد که موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مذکر و مونث از نظر حساسیت به DON (پارامتر b) متفاوت بودند، اما مدل هیل این تفاوت را نشان نداد. با این وجود، بازه‌های اطمینان برای BMDL بین دو مدل مشابه بودند.

برای BMDL، دامنه از کمترین BMDL تا بیشترین BMDU در $BMR = 0.05$ ، از $1/4$ تا $2/5$ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. BMDL برای وزن جنین معادل $1/4 \text{ mg/kg bw per day}$ (در موش‌های کوچک آزمایشگاهی) بود.

(ت) BMDL کلی

کمترین BMDL برای جنین‌های ناهنجار در موش‌های کوچک آزمایشگاهی یافت شد: $1/0 \text{ mg/kg bw per day}$. پهنای بازه اطمینان عاملی معادل $1/7$ بود.

پ-۵-۴-۲. باروری

نتایج حاصل از تحلیل‌های BMD برای پنج پی‌آمد تولیدمثلی منتخب از مطالعه Sprando و همکاران (۸) در ضمیمه ۲ خلاصه شده‌است. در اینجا، فقط دامنه‌های عدم قطعیت کلی و BMDLها ارائه می‌شوند.

(الف) BMDL برای وزن اپیدیدیم

دامنه عدم قطعیت کلی (براساس تحلیل ترکیبی اپیدیدیم‌های چپ و راست) از $1/6$ تا $5/0$ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. BMDL معادل $1/6 \text{ mg/kg bw per day}$ بود.

(ب) BMDL برای وزن کیسه منی

دامنه عدم قطعیت کلی $1/1-3/2$ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. BMDL معادل با $1/1 \text{ mg/kg bw per day}$ بود.

(پ) BMDL برای تعداد بیضه

دامنه عدم قطعیت کلی ۶/۷-۱/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. BMDL معادل با ۱/۸ mg/kg bw per day بود.

(ت) BMDL برای تخریب سلول زایا

دامنه عدم قطعیت کلی ۲/۲-۰/۲۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. BMDL معادل با ۰/۲۸ mg/kg bw per day بود.

(ث) BMDL برای عدم ترشح اسپرم

دامنه عدم قطعیت کلی ۱/۸-۰/۶۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. BMDL معادل با ۰/۶۴ mg/kg bw per day بود.

(ج) BMDL کلی

کمترین BMDL برای تخریب سلول زایا یافت شد: ۰/۲۸ mg/kg bw per day. پهنای بازه اطمینان حدود عاملی معادل ۸ بود.

پ۵-۴-۲-۳. عوامل ارزیابی و استخراج دوز مرجع

عوامل ارزیابی بکار گرفته شده برای جنبه‌های مختلف مطرح در توصیف مخاطره، همان عوامل مورد استفاده در ارزیابی طبقه ۱ براساس NOAEL است (جدول پ۵-۳ را ملاحظه نمایید).

جدول پ۵-۷ استخراج Rfdها را با استفاده از عوامل ارزیابی به BMDLهای کلی برای اثرات شناسایی شده، نشان می‌دهد. Rfdهای استخراج شده از این طریق، تا حدی بالاتر از آن‌هایی هستند که براساس رویکرد NOAEL برای سمیت کلی و اثرات رشد و تکاملی بدست آمدند، اما برای باروری جنسیت مذکر چنین نیست. پهنای بازه اطمینان برای BMD برای اثر آخر نسبتاً زیاد بود (عامل ۸).

جدول پ ۵-۷: استخراج RfD های قطعی مبتنی بر رویکرد BMDL

استخراج RfD های انسانی (تمام مقادیر برحسب $\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$)		
تولید مثل (باروری در موش های بزرگ آزمایشگاهی مذکر)	رشد و تکامل (ناهنجاری در موش های کوچک آزمایشگاهی)	
BMDL = ۲۸۰	BMDL = ۱۰۰۰	دوز-پاسخ
پهنای CI معادل ۸	پهنای CI معادل ۱/۷	تحلیل
۲۸	۱۰۰	بین گونه ای
۲/۸	۱۰	درون گونه ای
-	۲ الف	کیفیت داده ها
الف ۵/۲۸	-	مدت مواجهه

BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ CI: بازه اطمینان؛ RfD: دوز مرجع
الف RfD های نهایی به صورت برجسته مشخص می شوند.

پ ۵-۴-۲-۴. سنجش عدم قطعیت ها

عدم قطعیت ها برای پی آمدهای سمیت تولید مثلی فوق، مجدداً با استفاده از صفحه گسترده میکروسافت اکسل APROBA سنجیده می شوند. توزیع های عدم قطعیت مورد استفاده برای جنبه های مطرح، مشابه ارزیابی مبتنی بر NOAEL در بخش پ ۵-۴-۱ است، با این تفاوت که عدم قطعیت های مرتبط با NOAEL ناپدید می شوند و عدم قطعیت ها در BMD از مجموعه داده های مشخص مورد نظریه جای یک فرض کلی به دست می آیند.

رویکرد BMD، هم راستا با رویکرد NOAEL، ناهنجاری های جنین را به عنوان پی آمد بحرانی رشد و تکامل انتخاب کرد. با این حال، درحالی که رویکرد NOAEL برای باروری، NOAEL یکسان برای پنج پی آمد نتیجه داد، رویکرد BMD نشان داد که تخریب سلول زایا پی آمد بحرانی در مطالعه باروری بود. در ارزیابی مبتنی بر BMD، تخریب سلول زایا به عنوان یک اثر چندایی قطعی در نظر گرفته خواهد شد-یعنی، دوز انسانی هدف به عنوان دوزی تعریف می گردد که در آن دوز ۱٪ از زیرجامعه جنسیت مذکر، اثر خفیف تخریب سلول زایا را تجربه خواهند کرد.

نتایج سنجش عدم قطعیت در جدول پ ۵-۸ خلاصه و با نتایج حاصل از وزن بدن در بخش پ ۵-۳ مقایسه می‌شوند.

جدول پ ۵-۸: خلاصه سنجش عدم قطعیت ارزیابی‌های مبتنی بر BMDL

برآورد مواجهه	RfD احتمالاتی ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$)	درجه عدم قطعیت	پوشش (%)	RfD قطعی ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$)	
در جامعه هدف ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$) (P95)	۰/۴۴	۴۳	۶۸	۱/۷	کاهش وزن بدن الف
					رشد و تکامل
	۰/۳۹	۵۹	۸۲	۲	(ناهنجاری‌های جنین)
					باروری
	۰/۸۴	۳۷۵	۹۱	۰/۲۸	(تخریب خفیف سلول زایا)

P95: صدک ۹۵ام؛ RfD: دوز مرجع

الف جدول پ ۵-۲ را ملاحظه نمایید.

به وضوح، درجه عدم قطعیت در دوز انسانی هدف به طور قابل توجهی (به ویژه برای ناهنجاری‌ها) کاهش یافته است، که این امر هدف اصلی این ارزیابی طبقه بالاتر براساس BMD بود. RfD احتمالاتی برای ناهنجاری‌های جنین در مقایسه با ارزیابی طبقه ۱ افزایش یافت که این افزایش فقط به میزان متوسطی بود. برای پی‌آمد باروری، RfD احتمالاتی اندکی کاهش یافت و بنابراین هنوز کمتر از مواجهه انسانی است، اما همچنان درجه عدم قطعیت مربوطه زیاد است.

پ ۵-۴-۲-۵. آیا ارزیابی طبقه بالاتر لازم است؟

نتایج توصیف مخاطره DON با سه پی‌آمدی که بحرانی‌ترین بودند در جدول پ ۵-۸ در بخش قبلی خلاصه شد. RfD احتمالاتی با مواجهه انسان برای سمیت کلی برابر است، که این مورد تا حدی بالاتر از مواجهه انسانی برای اثرات رشد و تکامل می‌باشد و حدوداً با عاملی معادل ۴ کمتر از مواجهه انسانی برای اثرات باروری است.

باین حال، مورد آخر با درجه بالایی از عدم قطعیت (عامل ۳۷۵) ترکیب شده است-یعنی، دوز انسانی هدف می‌توانست بسیار بالاتر از RfD احتمالاتی باشد. بنابراین، ممکن است مدیر خطر تصمیم بگیرد که ارزیابی طبقه بالاتری برای اثرات باروری مطالبه کند. با نگاهی بر سهم‌های نسبی عدم قطعیت‌های فردی به عدم قطعیت کلی (نتایج نشان داده نشده است)، برون‌یابی طول مدت به عنوان عامل اصلی عدم قطعیت در HD_M^1 باروری شناسایی می‌شود (سهم نسبی: ۴۹٪). بدین ترتیب، ارتقا پایگاه داده‌ها در این زمینه روشی بدیهی برای کاهش عدم قطعیت در RfD برای تخریب سلول زایا خواهد بود. ممکن است مطالعه‌ای جدید به طور هم‌زمان عدم قطعیت PoD را کاهش دهد (به بازه اطمینان نسبتاً بزرگ BMD در این مورد توجه داشته باشید).

سوال دیگر این خواهد بود که آیا می‌توان حاشیه ۲ برابری بین RfD احتمالاتی و مواجهه انسانی برای اثر رشد و تکامل (ناهنجاری‌ها) را کافی دانست یا خیر؟ بنابراین، لازم است هرگونه عدم قطعیت‌های اضافی که تاکنون به حساب آورده نشده‌اند، مورد سنجش قرار گیرند. بعلاوه، لازم است به عدم قطعیت‌های ثانویه که به عنوان "خاص مورد" در جدول ۴-۸ متن اصلی نشان داده شده‌اند، پرداخته شود.

این مورد در جدول پ ۵-۹، که در آن عدم قطعیت‌های اضافی بالقوه خلاصه می‌شوند، همراه با سنجش کمی برای هر جنبه نشان داده شده است.

ارزیابی کمی نشان داده شده در جدول پ ۵-۹، یک تحلیل حساسیت براساس تعدادی از محاسبات مجدد با APROBA با هدف پاسخ به این سوال است: "چنانچه مقادیر یا توزیع‌های جایگزین به عنوان ورودی در ابزار APROBA استفاده شده بود، RfD احتمالاتی و درجه عدم قطعیت چگونه بود؟" اکنون برای هر یک از جنبه‌های این جدول با جزئیات بیشتر به این مورد پرداخته خواهد شد.

(الف) عدم قطعیت‌های اولیه اضافی

اولین جنبه در جدول پ ۵-۹ به کاستی آماری در استخراج بازه اطمینان BMD می‌پردازد که به علت در نظر نگرفتن خوشه‌بندی ناهنجاری‌های مشاهده شده در هم‌قلوبی‌ها است (این اطلاعات در مطالعه Khera و همکاران (۷) نبود). براساس تجربه قبلی با چنین مجموعه داده‌هایی، چشم‌پوشی از اثرات هم‌قلوبی منجر به بازه‌های اطمینان کوچک‌تر، به عنوان مثال ۱/۵ یا ۲ برابر باریک‌تر می‌شود. یک "تحلیل حساسیت" ساده با استفاده از ابزار

APROBA (به سادگی با جایگزینی بازه اطمینان BMD با یک بازه وسیع‌تر) منجر به کاهش اندکی در RfD احتمالاتی (حدود ۲۰-۱۰٪) شد.

دومین جنبه مربوط به وزن بدن حیوانات آزمایشی مورد استفاده در مقیاس‌بندی رشدسنجی است. میانگین وزن بدن ارائه شده در مطالعه Khera و همکاران (۷) مربوط به وزن موش‌های مادر هنگام جفت‌گیری است. ممکن است استدلال گردد که باید از وزن بدن بیشتری استفاده می‌شد تا رشد در دوره باقیمانده مطالعه و افزایش وزن بدن در دوران بارداری را به حساب آورد. محاسبه APROBA نشان می‌دهد که دو برابر کردن وزن بدن منجر به افزایش حدود ۲۵٪ در RfD احتمالاتی می‌گردد.

جدول پ ۵-۹: سنجش عدم قطعیت‌های اضافی برای اثر رشد و تکامل (ناهنجاری‌ها)، براساس تحلیل حساسیت با استفاده از APROBA^{الف}

تأثیر بر RfD احتمالاتی			جنبه
			عدم قطعیت‌های (اولیه) اضافی
درجه عدم قطعیت	RfD احتمالاتی در پوشش ۹۵٪ ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$)	بازه اطمینان BMD	
۵۹	۰/۸۰	(۱۰۰۰، ۱۷۰۰)	اثرات هم‌قلوبی بر بازه اطمینان BMD به حساب آورده نشده است؛ بازه اطمینان BMD در نظر گرفته نشده است.
۸۸	۰/۶۶	(۵۰۰، ۳۴۰۰)	براساس تجربه اتفاقی با سایر مجموعه داده‌ها می‌تواند بازه اطمینان BMD را با عاملی معادل ۱/۵ یا ۲ برابر افزایش دهد.

تأثیر بر RfD احتمالاتی			جنبه
عدم قطعیت های (اولیه) اضافی			
درجه عدم قطعیت	RfD احتمالاتی در پوشش ۹۵٪ ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$)	وزن بدن مفروض حیوان آزمایشی (g)	
۵۹	۰/۹۹	۶۰	وزن بدن پیش فرض حیوان
۵۹	۰/۸۰	۳۰	آزمایشی مورد استفاده برای مقیاس بندی رشد سنجی
عدم قطعیت ثانویه (خاص مورد)			
درجه عدم قطعیت	RfD احتمالاتی در پوشش ۹۵٪ ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$)	عدم اطمینان اولیه (LCL, UCL) ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$)	
۴۱	۰/۹۷	(۲، ۱ از ۲)	توزیع عدم قطعیت TK/TD
۵۹	۰/۸۰	(۳، ۱ از ۳)	براساس سمیت کلی بود
۱۱۱	۰/۵۸	(۵، ۱ از ۵)	پایگاه داده ها برای توزیع
۲۶	۱/۲۳	(۴، ۴، ۲۱)	درون گونه ای، اثرات رشد و
۵۹	۰/۸۰	(۲، ۲، ۴۲)	تکامل را شامل نمی شد
۱۷۸	۰/۴۷	(۱/۱، ۸۴)	توزیع مفروض برای کیفیت
۵۰	۰/۱۳	(۱، ۳)	داده ها براساس نظر
۵۹	۰/۸۰	(۱، ۵)	متخصص بود ^ب
۸۱	۰/۴۱	(۱، ۱۰)	

BMD: دوز محک؛ LCL: حد اطمینان پایین؛ PoD: نقطه عزیمت؛ RfD: دوز مرجع؛ UCL: حد اطمینان بالا؛ TK/TD:

تاکسیکودینامیک / تاکسیکوکینتیک

^{الف} مقادیر مورد استفاده در تحلیل احتمالاتی به طور برجسته مشخص می شوند.

^ب برای جنبه کیفیت داده ها، فقط UCL تغییر کرده است. همیشه LCL باید بر روی ۱ تنظیم شود، زیرا مطالعه یکسان بدون کاستی ها می تواند به PoD پایین تر، نه بالاتر، منجر گردد.

(ب) عدم قطعیت‌های ثانویه

مقادیر LCL و UCL برای جنبه‌های بررسی شده در قسمت دوم جدول پ ۵-۹ (ستون ۲) برای عدم قطعیت اولیه مربوطه با درجه متوسطی (یعنی با عامل ۲ در بالا و پایین) تغییر کرده است. درست همانند عدم قطعیت‌های اولیه اضافی، تأثیر بر RfD احتمالاتی و درجه عدم قطعیت مجدداً با APROBA سنجیده شدند.

این وظیفه ارزیابی‌کننده مخاطره است که در یک توصیف مخاطره فردی تصمیم بگیرد که آیا واقعاً عدم قطعیت ثانویه می‌تواند آنقدر زیاد باشد که نصف یا دو برابر بازه اطمینان برای عدم قطعیت اولیه از یک جنبه مشخص فرض شود؟ در مورد DON، نتایج ارائه شده در جدول پ ۵-۹ نشان می‌دهند که چنین تغییراتی در عدم قطعیت‌های اولیه می‌تواند با کاهش تا ۵۰٪، یا تا حدی کمتر، در RfD احتمالاتی مربوط باشد.

اگرچه کاربرد هم‌زمان همه این عدم قطعیت‌های اضافی (تا حد سنجیده شده) نامحتمل خواهد بود، به نظر می‌رسد یک حاشیه ۲ برابری بین RfD و مواجهه به ندرت کفایت می‌کند. بعلاوه، باید یادآوری گردد که در این حالت دوز انسانی هدف به ۱۰٪ خطر اضافی ناهنجاری‌ها در ۱٪ از مادران مرتبط می‌شود که ممکن است یک هدف حفاظتی ناکافی در نظر گرفته شود. بنابراین، امکان دارد مدیر خطر ارزیابی طبقه بالاتری را برای اثرات رشد و تکامل نیز مطالبه کند. اگرچه سهم نسبی عدم قطعیت‌های درون‌گونه‌ای در این مورد بیشترین است (۴۴٪)، اما کاهش عدم قطعیت مرتبط با کیفیت پایین داده‌ها (سهم ۲۵٪ در عدم قطعیت) با مطالبه یک مطالعه رشد و تکامل جدید (با کیفیت خوب) برای DON بسیار آسان‌تر است.

پ ۵-۵. نتیجه‌گیری و گزینه‌های بیشتر

نتایج توصیف‌های مخاطره طبقه ۲ با در نظر گرفتن تمام پی‌آمدهای بحرانی با یکدیگر به شرح زیر است:

- برای کاهش وزن بدن، هیچ حاشیه‌ای بین مواجهه و RfD احتمالاتی وجود ندارد.
- برای ناهنجاری‌های جنین، حاشیه بین مواجهه و RfD احتمالاتی حدود ۲ برابر بود که با در نظر گرفتن عدم قطعیت‌های اضافی، ناکافی به نظر می‌رسد.
- برای پی‌آمدهای باروری، حاشیه بین مواجهه و RfD احتمالاتی کمتر از ۱ بود.

بنابراین، نتیجه‌گیری شد که داده‌های اضافی برای اصلاح بیشتر توصیف مخاطره با هدف دامنه عدم قطعیت کوچک‌تر HD_M^1 مورد نیاز خواهد بود. با توجه به هزینه‌های نسبتاً زیاد چنین داده‌هایی، در ابتدا کاوش برای سایر گزینه‌ها ممکن است ارزشمند باشد. یک گزینه می‌تواند انجام یک توصیف مخاطره احتمالاتی کامل به جای تحلیل احتمالاتی تقریبی توسط APROBA باشد. گزینه دیگر می‌تواند سنجش عدم قطعیت‌های زمینه‌ای ارزیابی مواجهه باشد. گزینه بهتر انجام IPRA خواهد بود که در آن عدم قطعیت‌ها در ارزیابی مواجهه و در توصیف مخاطره هم‌زمان به حساب آورده می‌شوند. چنین رویکردی، نتیجه کلی را در مقایسه با نتایج احتمالاتی حاصل از هر دو مورد ارزیابی مخاطره و ارزیابی مواجهه که جداگانه انجام شوند، کمتر محافظه‌کارانه می‌کند. به عنوان یک مزیت دیگر، انجام یک IPRA کامل، نمایان می‌سازد که به طور کلی چه جنبه‌هایی از ارزیابی خطر بیشترین عدم قطعیت را دارند. ممکن است کاهش عدم قطعیت‌ها در مواجهه بسیار موثرتر از تولید داده‌های سمیت اضافی باشد. با داشتن تصویر کاملی از سهم نسبی از همه منابع عدم قطعیت، می‌توان انتخاب منطقی را از نحوه بهترین استفاده از منابع موجود داشت. برای نمونه‌ای از یک IPRA کامل که بر مواد مختلف (از جمله DON) بکار برده شد، مطالعه Bokkers و همکاران (۳) یا Slob و همکاران (۹) را ملاحظه نمایید.

پ ۵-۶. منابع

- 1- Pieters M, Freijer J, Baars A, Slob W. Risk assessment of Deoxynivalenol in food. An assessment of exposure and effects in the Netherlands. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM Report 388802 022; <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/388802022.pdf>, accessed 18 November 2017). 2001.
- 2- Pieters MN, Bakker M, Slob W. Reduced intake of deoxynivalenol in The Netherlands: a risk assessment update. *Toxicol Lett.* 2004;153:145-53.
- 3- Bokkers B, Bakker M, Boon P, Bos P, Bosgra S, Janer G, et al. The practicability of the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach for substances in food. Bilthoven: National Institute for Public Health and the Environment (RIVM report 320121001/2009; <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/320121001.pdf>, accessed 18 November 2017). 2009.
- 4- Iverson F, Armstrong C, Nera E, Truelove J, Fernie S, Scott P, et al. Chronic feeding study of deoxynivalenol in B6C3F1 male and female mice. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1995;15(6):283-306.
- 5- ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version: 2.1. November 2012. Helsinki: European Chemicals Agency (https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258, accessed 18 November 2017). 2012.
- 6- Collins TF, Sprando RL, Black TN, Olejnik N, Eppley RM, Hines FA, et al. Effects of deoxynivalenol (DON, vomitoxin) on in utero development in rats. *Food Chem Toxicol.* 2006;44(6):747-57.
- 7- Khera K, Whalen C, Angers G, Vesonder R, Kuiper-Goodman T. Embryotoxicity of 4-deoxynivalenol (vomitoxin) in mice. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1982;29(4):487-91.
- 8- Sprando RL, Collins TF, Black TN, Olejnik N, Rorie JI, Eppley RM, et al. Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints. *Food Chem Toxicol.* 2005;43(4):623-35.
- 9- Slob W, Bakker MI, Biesebeek JDt, Bokkers BG. Exploring the uncertainties in cancer risk assessment using the integrated probabilistic risk assessment (IPRA) approach. *Risk Anal.* 2014;34(8):1401-21.

ضمیمه ۱: اطلاعات دوز-پاسخ لحاظ شده در مطالعه موردی

جدول پ ۵-۱۰: اثرات DON بر وزن بدن موش های کوچک آزمایشگاهی B6C3F1 به دنبال تجویز در رژیم غذایی به مدت ۲ سال

نسبت به گروه کنترل (%)	وزن بدن الف (g ± SD)	تعداد	دوز (mg/kg bw per day)	گروه
جنسیت مونث				
۰	۴۱/۵۴ ± ۶/۲۶	۳۶	صفر	A
-۶/۸	** ۳۸/۷۱ ± ۴/۷۳	۴۲	۰/۱۲	B
-۸/۷	** ۳۳/۷۶ ± ۳/۹۲	۳۷	۰/۷	C
-۳۱/۳	** ۲۸/۵۵ ± ۲/۰۸	۳۸	۱/۵	D
جنسیت مذکر				
۰	۴۳/۸۵ ± ۲/۶۹	۳۷	صفر	A
-۰/۸	۴۳/۵۱ ± ۲/۸۶	۳۵	۰/۱	B
-۸/۷	** ۴۰/۰۴ ± ۳/۰۰	۴۳	۰/۵	C
-۲۰/۰	** ۳۵/۰۹ ± ۲/۵۶	۴۲	۱/۱	D

SD: انحراف معیار؛ * P < ۰/۰۱

الف میانگین های گروهی متوسط وزن بدن در طول عمر.

منبع: (۴)

جدول پ ۵-۱۱: فراوانی بازجذب ها در موش های کوچک آزمایشگاهی

تعداد کل بازجذب ها ^ب	بازجذب ها / مجموع کاشت ها (%)	تعداد کل کاشت ها الف	کاشت ها در هر بارداری (SE ± میانگین)	تعداد جنسیت مونث باردار	دوز (mg/kg bw per day)
مطالعه ۱					
۱۰	۴	۲۵۴	۱۶/۹ ± ۰/۴	۱۵	صفر
* ۱۷۴	* ۸۰	* ۲۱۸	۱۵/۶ ± ۰/۵	۱۴	۵
* ۱۷۴	* ۱۰۰	* ۱۷۴	۱۴/۵ ± ۱/۰	۱۲	۱۰
* ۱۶۲	* ۱۰۰	* ۱۶۲	۱۲/۵ ± ۱/۳	۱۳	۱۵
مطالعه ۲					
۱۱	۵	۲۱۹	۱۴/۶ ± ۰/۶	۱۵	صفر
۱۰	۴	۲۵۱	۱۵/۷ ± ۰/۶	۱۶	۰/۵
۸	۳	۲۶۲	۱۳/۸ ± ۰/۸	۱۹	۱
* ۲۳	* ۹	* ۲۵۵	۱۵/۰ ± ۰/۶	۱۷	۲/۵

SE: خطای استاندارد؛ * P < ۰/۰۵

الف در گزارش مطالعه اصلی ارائه نشده، از ستون های ۲ و ۳ محاسبه شد.

ب در گزارش مطالعه اصلی ارائه نشده، از ستون های ۴ و ۵ محاسبه شد.

منبع: (۷)

جدول پ ۵-۱۲: جنین‌های ناهنجار در موش‌های کوچک آزمایشگاهی

تعداد جنین‌های ناهنجار (% بررسی شده)	تعداد جنین‌های بررسی شده	دوز (mg/kg bw per day)
مطالعه ۱		
۱۱(۴/۶)	۲۳۹	صفر
* ۳۴(۸۲/۹)	۴۱	۵
مطالعه ۲		
۸(۳/۹)	۲۰۷	صفر
۹(۳/۸)	۲۳۶	۰/۵
* ۲۲(۸/۷)	۲۵۴	۱
* ۱۴۸(۶۴/۶)	۲۲۹	۲/۵

*: $P < 0.05$ (آزمون دقیق فیشر، یک طرفه)

منبع: (۷)

جدول پ ۵-۱۳: وزن بدن جنین در موش های بزرگ آزمایشگاهی

میانگین وزن بدن جنین (g) (\pm SEM میانگین)	تعداد جنین های زنده (\pm SEM میانگین)	دوز (mg/kg bw per day)
جنسیت مذکر		
۳/۸ \pm ۰/۰۳	۷/۴ \pm ۰/۳	صفر
۳/۸ \pm ۰/۰۳	۶/۶ \pm ۰/۶	۰/۵
۳/۸ \pm ۰/۰۳	۶/۳ \pm ۰/۸	۱
* ۳/۳ \pm ۰/۰۳	۷/۵ \pm ۰/۶	۲/۵
* ۲/۸ \pm ۰/۰۵	* ۲/۸ \pm ۰/۷	۵
جنسیت مونث		
۳/۶ \pm ۰/۰۲	۷/۰ \pm ۰/۴	صفر
۳/۶ \pm ۰/۰۳	۷/۱ \pm ۰/۶	۰/۵
۳/۵ \pm ۰/۰۳	۵/۵ \pm ۰/۶	۱
* ۳/۲ \pm ۰/۰۳	۷/۵ \pm ۰/۴	۲/۵
* ۲/۶ \pm ۰/۰۵	* ۲/۹ \pm ۰/۸	۵

SEM: خطای استاندارد میانگین؛ * $P < 0.05$

منبع: (۶)

جدول پ ۵-۱۴: پی آمدهای باروری در جنسیت مذکر در موش های بزرگ آزمایشگاهی الف

دوز (mg/kg bw) (per day)	تعداد حيوانات	وزن ايجادییم چپ	وزن ايجادییم راست	وزن وزیکول منی	تعداد بیضه / گرم بیضه	تخریب سلول زایا	عدم ترشح اسپرم
صفر	۱۵	۱۴۲/۳ ± ۳/۸	۱۵۰/۵ ± ۴/۱	۳۷۴/۰ ± ۸/۸	۱۴۱	۱	۰
۰/۵	۱۵	۱۴۶/۷ ± ۴/۳	۱۵۲/۴ ± ۵/۰	۳۷۸/۹ ± ۱۷/۲	۱۴۰	۱	۱
۱	۱۵	۱۴۱/۹ ± ۴/۰	۱۵۴/۲ ± ۵/۰	۳۸۱/۲ ± ۱۴/۶	۱۳۷	۳	۰
۲/۵	۱۵	* ۱۳۶/۸ ± ۴/۳	* ۱۳۹/۹ ± ۵/۰	* ۳۳۱/۴ ± ۹/۴	* ۱۳۷	* ۶	* ۱۱
۵	۱۲	* ۱۲۲/۱ ± ۵/۷	* ۱۲۲/۶ ± ۵/۷	* ۲۵۹/۰ ± ۱۵/۲	* ۱۲۳	* ۸	* ۱۱

SEM: خطای استاندارد میانگین؛ * P ≤ ۰/۰۵

الف وزن اندام ها به صورت mg/kg ± SEM وزن بدن ارائه می شود.

منبع: (۸)

ضمیمه ۲: نتایج تحلیل های BMD

وزن های بدن (۴)

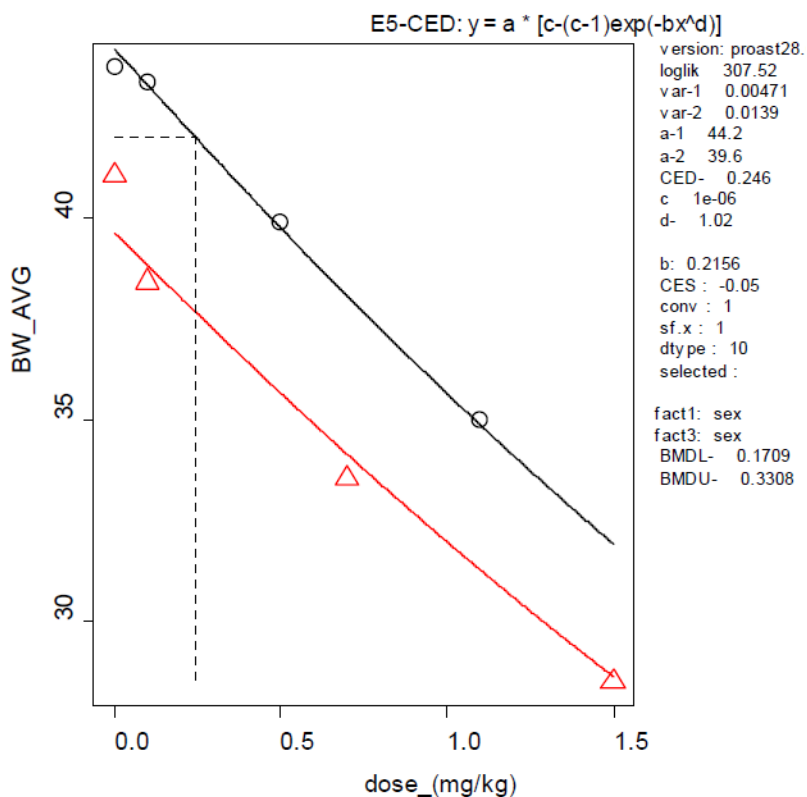
جدول پ ۵-۱۵: خلاصه نتایج حاصل از برازش مدل نمایی

یا هیل به وزن های بدن به عنوان تابعی از دوز الف، ب

BMDU mg/kg bw) per day	BMDL mg/kg bw) per day	لگاریتم درست نمایی	تعداد پارامترهای مدل	مدل
۰/۳۳	۰/۱۷	۳۰۷/۵۲	۷	نمایی
۰/۳۴	۰/۱۸	۳۰۷/۴۳	۷	هیل
۰/۱۷ - ۰/۳۴				دامنه عدم قطعیت کلی

BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک

الف داده ها برای هر دو جنسیت ترکیب شدند.

BMR = ۰/۰۵^۲

شکل پ ۵-۱۰: مدل نمایی برازش داده شده بر وزن های بدن به عنوان تابعی از دوز. دایره ها و مثلث ها

نشان دهنده میانی های (هندسی) به ترتیب برای جنسیت های مذکر و مونث هستند. خط چین، BMD₀₅ را نشان می دهد

(تقریباً ۲۴۰ μg/kg bw per day). در این برازش مدل، پارامتر b (نشان دهنده ی توان) برای هر دو جنسیت برابر فرض شد.

بازجذب‌ها (۷)

جدول پ ۵-۱۶: مجموع بازجذب‌ها - خلاصه‌ای از تحلیل دوز-پاسخ^{الف}

BMDU	BMDL	BMD	پذیرش	لگاریتم درست‌نمایی	تعداد پارامترهای مدل	مدل
-	-	-	-	-۱۱۲۳/۴۱	۱	تهی ^۱
-	-	-	-	-۳۵۰/۴۹	۸	کامل
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۰/۵۶۵	خیر	-۵۰۶/۸۸	۲	یک مرحله‌ای
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۱/۵۵	خیر	-۳۹۰/۶۲	۳	دو مرحله‌ای
۳/۱۵	۲/۶۱	۲/۸۴	بله	-۳۵۱/۷۵	۳	لگ-لوجستیک
۳/۲۲	۲/۵۹	۲/۸۷	بله	-۳۵۱/۱۳	۳	وایبول
۲/۹۹	۲/۵۷	۲/۷۶	بله	-۳۵۱/۱۹	۳	لگ-پروبییت
۳/۰۳	۲/۵۷	۲/۷۸	بله	-۳۵۱/۱	۳	گاما
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۱/۹۷	خیر	-۳۷۰/۲۴	۲	لوجستیک
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۱/۷۳	خیر	-۳۷۹/۲۷	۲	پروبییت
۳/۴۵	۲/۶۴	۳	بله	-۳۵۱/۳۱	۳	LVM: E3-
۳/۱۸	۲/۵۹	۲/۸۵	بله	-۳۵۱/۱۴	۳	LVM: H3-

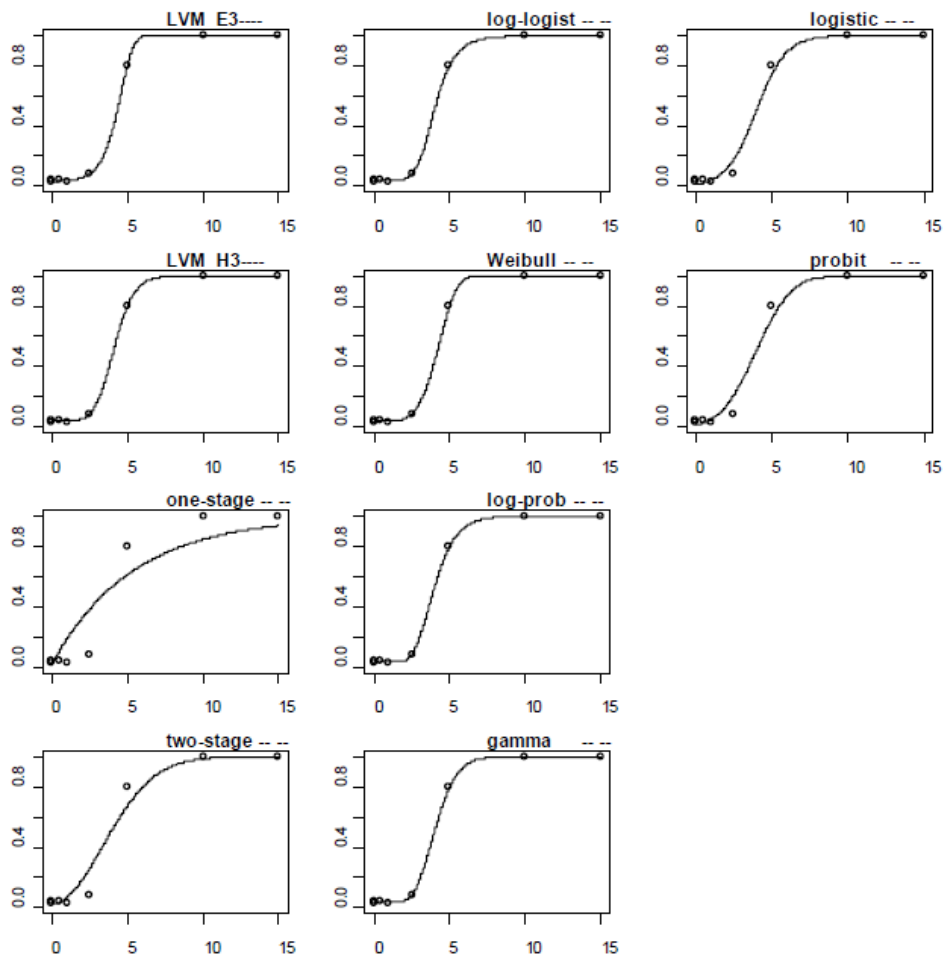
BMD: دوز محک؛ BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک؛ LVM:

مدل‌های متغیر پنهان، که علاوه بر این در نرم‌افزار PROAST (<http://www.proast.nl>) نیز موجود است.

^{الف} BMR = ۰/۱: قید^۲؛ خیر؛ P-value نیکویی برآزش: ۰/۰۵.

^۱ Null

^۲ Constraint



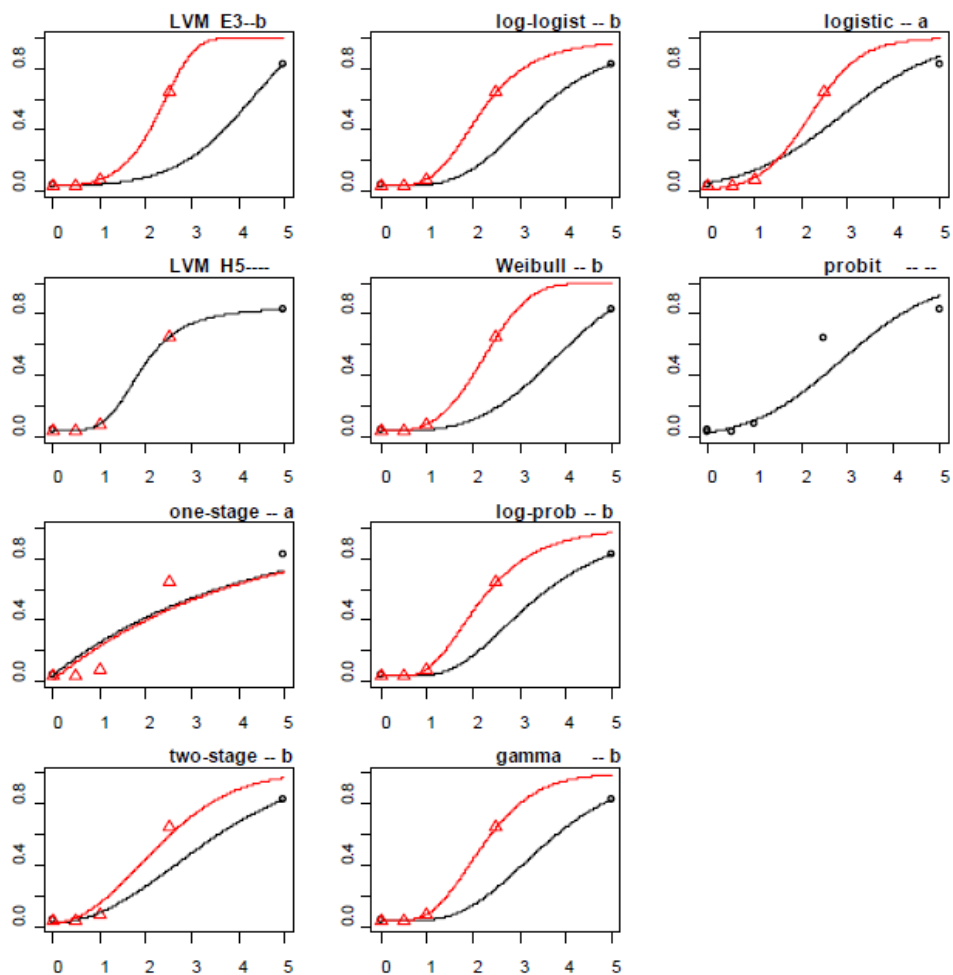
شکل پ ۵-۱۱: مدل‌های مختلف برازش داده شده بر بازجذب‌ها به عنوان تابعی از دوز (۷). مدل‌های یک مرحله‌ای و دو مرحله‌ای پذیرفته نشدند.

جنین‌های ناهنجار (۷)

جدول پ ۵-۱۷: جنین‌های ناهنجار - خلاصه‌ای از تحلیل دوز-پاسخ

سطح	BMDU	BMDL	BMD	پذیرش	لگاریتم درست‌نمایی	تعداد پارامترهای مدل	متغیر کمکی	مدل
-	-	-	-	-	-۵۹۰/۵۱	۱	-	تهی
-	-	-	-	-	-۳۵۹/۰۶	۶	-	کامل
۱	ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۰/۴۲۶	خیر	-۴۰۷/۴۳	۳	A	یک مرحله‌ای
۲	ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۰/۸۷۴	خیر	-۳۶۸/۳۸	۴	B	دو مرحله‌ای
۲	۱/۴۶	۱/۰۷	۱/۲۳	بله	-۳۵۹/۲۶	۴	B	لگ-لوجستیک
۲	۱/۵۲	۱/۰۹	۱/۲۷	بله	-۳۵۹/۳۰	۴	B	وایبول
۲	۱/۳۷	۱/۰۶	۱/۱۹	بله	-۳۵۹/۱۹	۴	B	لگ-پروبیوت
۲	۱/۴۲	۱/۰۷	۱/۲۲	بله	-۳۵۹/۲۲	۴	B	گاما
۱	۱/۱۹	۱/۰۱	۱/۱۰	بله	-۳۶۲/۴۹	۳	A	لوجستیک
۱	ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۱/۱۳	خیر	-۳۹۱/۴۵	۲	-	پروبیوت
۲	۱/۶۸	۱/۱۳	۱/۳۶	بله	-۳۵۹/۵۲	۴	B	LVM: E3-
۱	۱/۴۳	۱/۰۶	۱/۲۱	بله	-۳۵۹/۲۵	۴	-	LVM: H3-

BMD: دوز محک؛ BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک؛ متغیر کمکی: پارامتری که در میان مطالعات به طور معنی‌داری متفاوت یافت می‌شود؛ LVM: مدل‌های متغیر پنهان، که علاوه بر این در نرم‌افزار PROAST (<http://www.proast.nl>) نیز موجود است. الف) $BMR = 0/1$ ؛ قید: خیر؛ P-value نیکویی برازش: $0/05$.



شکل پ ۵-۱۲: مدل‌های مختلف برازش داده‌شده برای جنین‌های ناهنجار (۷). اکثر مدل‌ها به تفاوت

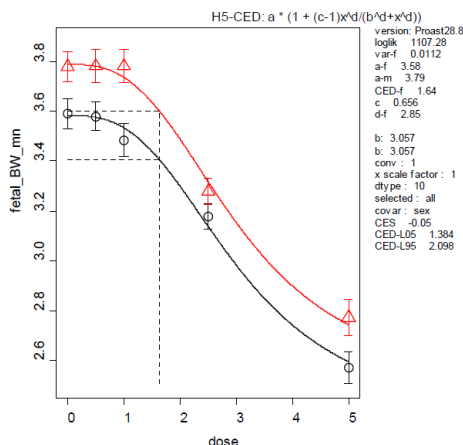
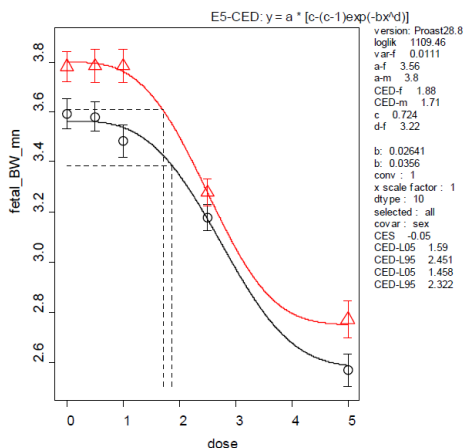
معنی‌داری بین هر دو مطالعه (نشان داده‌شده با مثلث یا دایره) منجر شدند (۷).

وزن‌های بدن جنین (۶)

جدول پ ۵-۱۸: خلاصه‌ای از نتایج حاصل از برازش مدل نمایی یا هیل به وزن‌های بدن جنین به عنوان تابعی از دوز^{الف، ب}

BMDU	BMDL	لگاریتم درست‌نمایی	تعداد پارامترهای مدل	مدل
۲/۴۵	۱/۵۹	۱۱۰۹/۴۶	۷	نمایی
۲/۱۰	۱/۳۸	۱۱۰۷/۲۸	۶	هیل
۱/۳۸ – ۲/۴۵				دامنه عدم قطعیت کلی

BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک
الف داده‌ها برای هر دو جنسیت ترکیب شدند.
ب $BMR = 0.05$



شکل پ ۵-۱۳ مدل نمایی (سمت چپ) و هیل (سمت راست) برازش داده‌شده بر وزن‌های

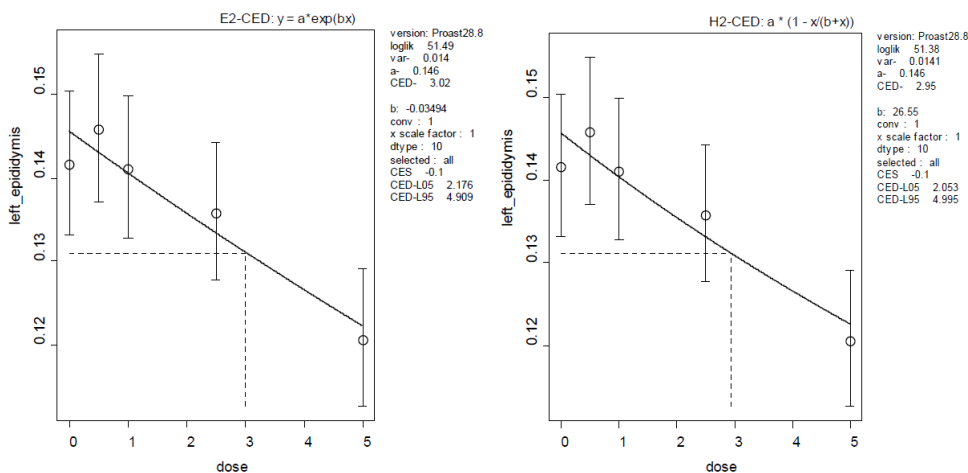
جنین. دایره‌ها و مثلث‌ها نشان‌دهنده‌ی میانگین‌های (هندسی) به ترتیب برای جنسیت‌های مذکر و مونث هستند. خط چین، BMD_{05} را نشان می‌دهند. براساس هر دو مدل، پارامتر a (وزن زمینه‌ای جنین) تفاوت معنی‌داری را نشان داد. پارامتر b (نشان‌دهنده‌ی توان) تفاوت معنی‌داری را میان دو جنسیت در مدل نمایی نشان داد، اما در مدل هیل این تفاوت مشاهده نشد.

وزن اپیدیدیم (۸)

جدول پ ۵-۱۹: خلاصه‌ای از نتایج حاصل از برازش مدل نمایی
یا هیل بر وزن اپیدیدیم به عنوان تابعی از دوز^{الف}

مدل	تعداد پارامترهای مدل	لگاریتم درست‌نمایی	BMDL	BMDU
اپیدیدیم چپ				
نمایی	۳	۵۱/۴۹	۲/۱۸	۴/۹۹
هیل	۳	۵۱/۳۸	۲/۰۵	۵/۰۰
اپیدیدیم راست				
نمایی	۳	۴۵/۷۳	۱/۷۳	۳/۳۲
هیل	۳	۴۵/۵۳	۱/۵۸	۳/۳۰
دامنه عدم قطعیت کلی				
۱/۵۸ - ۵/۰۰				

BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک
الف BMR = ۰/۱



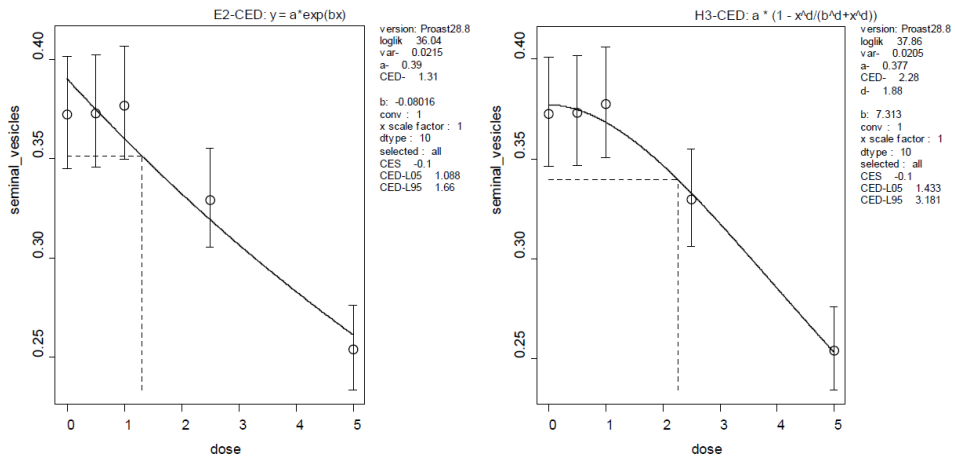
شکل پ ۵-۱۴: مدل نمایی (سمت چپ) و مدل هیل (سمت راست) برازش داده‌شده بر وزن
اپیدیدیم چپ. دایره‌ها میانگین‌های (هندسی) را نشان می‌دهند. خط چین‌ها، نشان دهنده‌ی BMD_{10} هستند.

وزن وزیکول منی (۸)

جدول پ ۵-۲۰: خلاصه‌ای از نتایج حاصل از برازش مدل نمایی یا هیل بر وزن‌های وزیکول منی الف

BMDU	BMDL	لگاریتم درست‌نمایی	تعداد پارامترهای مدل	مدل
۱/۶۶	۱/۰۹	۳۶/۰۴	۳	نمایی
۳/۱۸	۱/۴۳	۳۷/۸۶	۴	هیل
۱/۰۹ – ۳/۱۸				دامنه عدم قطعیت کلی

BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک
الف BMR = ۰/۱



شکل پ ۵-۱۵: مدل نمایی (سمت چپ) و مدل هیل (سمت راست) برازش داده شده بر وزن وزیکول منی. دایره‌ها میانگین‌های (هندسی) را نشان می‌دهند. خط چین‌ها نشان‌دهنده BMD_{10} هستند.

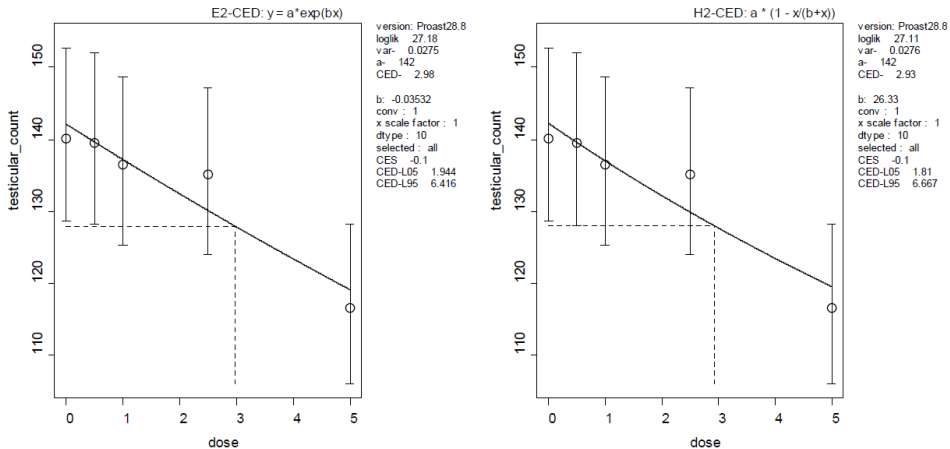
تعداد بیضه (۸)

جدول پ-۵-۲۱: خلاصه‌ای از نتایج حاصل از برازش مدل نمایی یا هیل بر تعداد بیضه الف

BMDU	BMDL	لگاریتم درست نمایی	تعداد پارامترهای مدل	مدل
۶/۴۲	۱/۹۴	۲۷/۱۸	۳	نمایی
۶/۶۷	۱/۸۱	۲۷/۱۱	۳	هیل
۱/۸۱-۶/۶۷				دامنه عدم قطعیت کلی

BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک

الف BMR = ۰/۱



شکل پ-۵-۱۶: مدل نمایی (سمت چپ) و مدل هیل (سمت راست) برازش داده شده بر تعداد

بیضه. دایره‌ها میانگین‌های (هندسی) را نشان می‌دهند. خط چین‌ها نشان‌دهنده BMD_{10} هستند.

تخریب سلول زایا (۸)

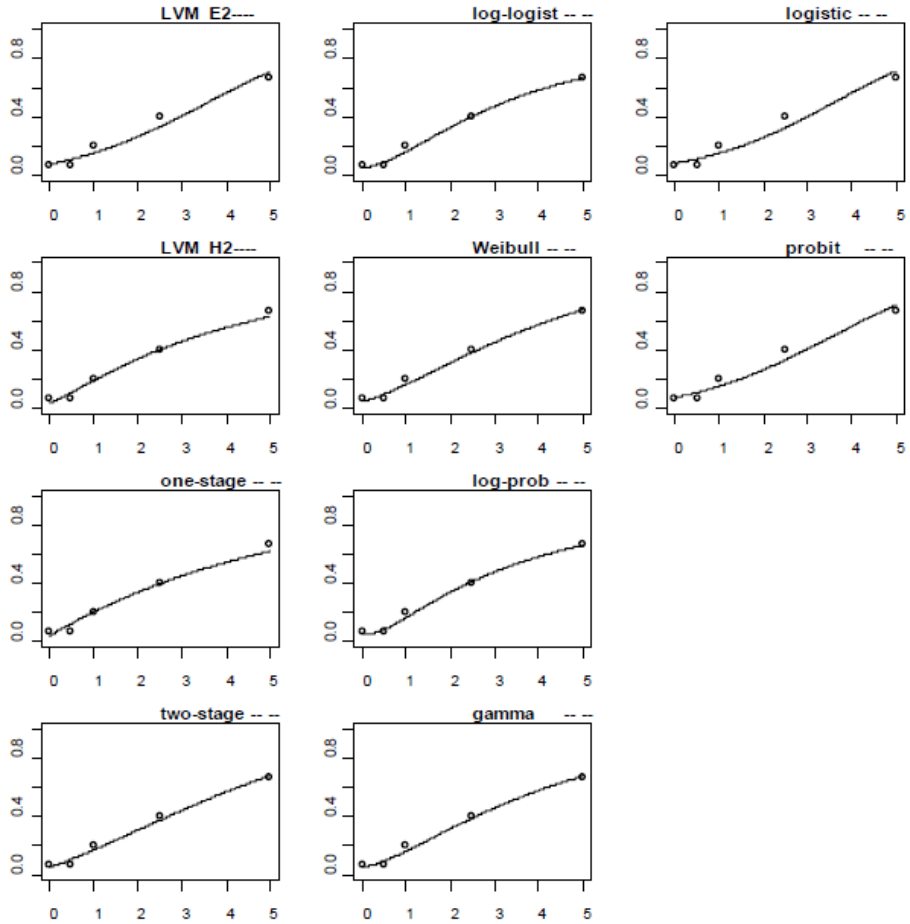
جدول پ ۵-۲۲: خلاصه‌ای از نتایج دوز-پاسخ برای تخریب سلول زایا^{الف}

BMDU	BMDL	BMD	پذیرش	لگاریتم درست‌نمایی	تعداد پارامترهای مدل	مدل
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	-	-۴۱/۵۵	۱	تهی
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	-	-۳۲/۵۹	۵	کامل
۰/۹۹۹	۰/۳۷۱	۰/۵۶۷	بله	-۳۳/۰۲	۲	یک مرحله‌ای
۱/۹۳	۰/۳۸۲	۰/۷۹۰	بله	-۳۲/۸۴	۳	دو مرحله‌ای
۲/۱۴	۰/۲۷۸	۰/۸۹۵	بله	-۳۲/۷۴	۳	لگ-لوجستیک
۲/۱۳	۰/۲۹۷	۰/۸۵۲	بله	-۳۲/۷۸	۳	وایبول
۲/۱۳	۰/۳۱۲	۰/۹۰۲	بله	-۳۲/۷۰	۳	لگ-پروبییت
۲/۱۵	۰/۳۰۵	۰/۸۷۸	بله	-۳۲/۷۶	۳	گاما
۱/۷۲	۰/۹۰۸	۱/۲۵	بله	-۳۳/۱۸	۲	لوجستیک
۱/۴۳	۱/۰۱	۱/۱۶	بله	-۳۳/۰۹	۲	پروبییت
۱/۶۰	۰/۸۶۱	۱/۱۶	بله	-۳۳/۰۹	۲	LVM: E2-
۱/۰۶	۰/۴۲۹	۰/۶۴۸	بله	-۳۲/۹۱	۲	LVM: H2-

BMD: دوز محک؛ BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک؛ LVM:

مدل‌های متغیر پنهان، که علاوه بر این در نرم‌افزار PROAST (<http://www.proast.nl>) نیز موجود است.

^{الف} ۰/۱ = BMR؛ قید: خیر؛ P-value نیکویی برازش: ۰/۰۵.



شکل پ ۵-۱۷: دنباله‌ای از مدل‌های برازش داده شده بر تخریب سلول زایا

عدم ترشح اسپرم (۸)

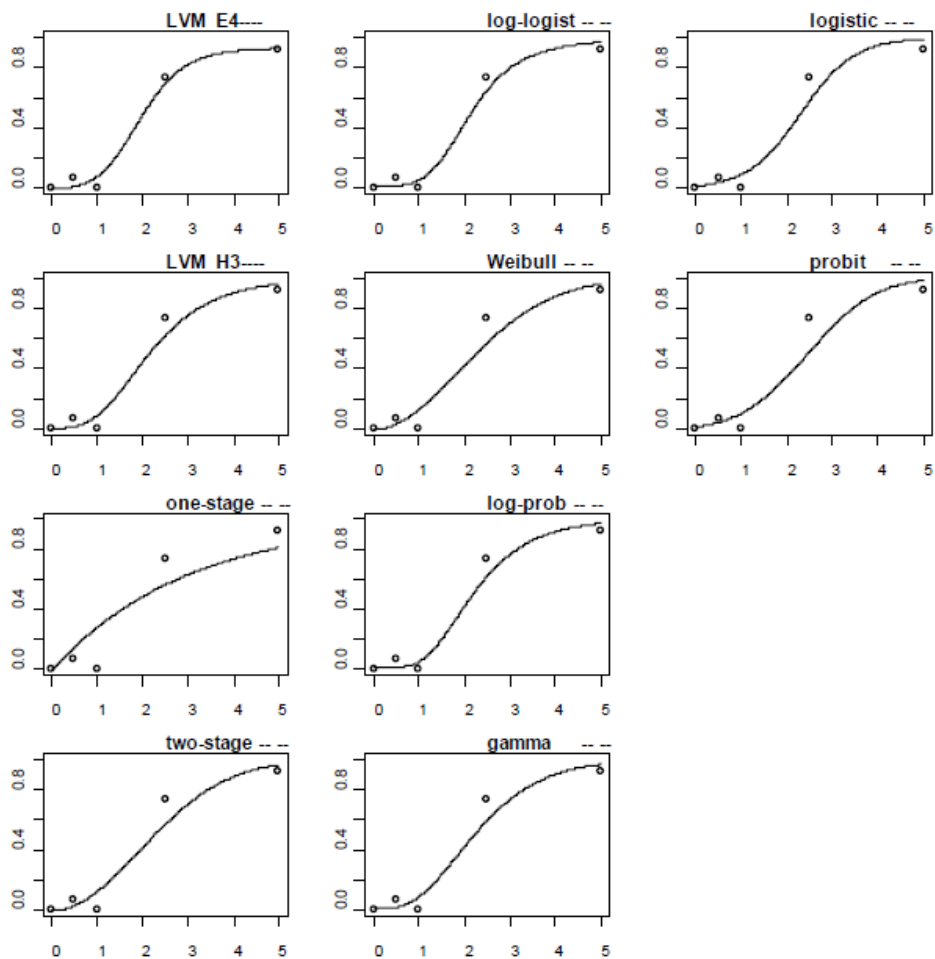
جدول پ ۵-۲۳: خلاصه‌ای از نتایج دوز-پاسخ برای عدم ترشح اسپرم^{الف}

BMDU	BMDL	BMD	پذیرش	لگاریتم درست‌نمایی	تعداد پارامترهای مدل	مدل
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	-	-۴۵/۱۰	۱	تهی
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	-	-۱۵/۸۱	۵	کامل
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۰/۳۱۸	خیر	-۲۲/۷۸	۲	یک مرحله‌ای
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۰/۸۷۹	خیر	-۱۹/۲۲	۳	دو مرحله‌ای
۱/۷۵	۰/۶۸۵	۱/۲۷	بله	-۱۸/۱۰	۳	لگ-لوجستیک
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۰/۸۴۸	خیر	-۱۹/۲۱	۳	وایبول
۱/۶۹	۰/۶۹۹	۱/۲۶	بله	-۱۸/۲۸	۳	لگ-پروبیوت
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۱/۰۸	خیر	-۱۸/۸۹	۳	گاما
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۱/۱۲	خیر	-۱۹/۷۴	۲	لوجستیک
ارزیابی نشده	ارزیابی نشده	۱/۰۶	خیر	-۲۰/۲۶	۲	پروبیوت
۱/۴۴	۰/۷۳۶	۱/۰۸	بله	-۱۷/۸۵	۳	LVM: E4-
۱/۵۷	۰/۶۳۵	۱/۰۷	بله	-۱۸/۵۵	۳	LVM: H3-

BMD: دوز محک؛ BMDL: حد اطمینان پایین دوز محک؛ BMDU: حد اطمینان بالای دوز محک؛ BMR: پاسخ محک؛ LVM:

مدل‌های متغیر پنهان، که علاوه بر این در نرم‌افزار PROAST (<http://www.proast.nl>) نیز موجود است.

^{الف} BMR = ۰/۱؛ قید: خیر؛ P-value نیکویی برازش: ۰/۰۵.



شکل پ ۵-۱۸: دنباله‌ای از مدل‌های برازش داده‌شده بر عدم ترشح اسپرم

فهرست مجموعه متون

پروژه هماهنگ سازی

- IPCS risk assessment terminology (No. 1, 2004)
- Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability: Guidance document for use of data in dose/concentration–response assessment (No. 2, 2005)
- Principles of characterizing and applying human exposure models (No. 3, 2005)
- Part 1: IPCS framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans and case-studies; Part 2: IPCS framework for analysing the relevance of a non-cancer mode of action for humans (No. 4, 2007)
- Skin sensitization in chemical risk assessment (No. 5, 2008)
- Uncertainty and data quality in exposure assessment. Part 1: Guidance document on characterizing and communicating uncertainty in exposure assessment; Part 2: Hallmarks of data quality in chemical exposure assessment (No. 6, 2008)
- Assessment of combined exposures to multiple chemicals: report of a WHO/IPCS international workshop on aggregate/cumulative risk assessment (No. 7, 2009)
- WHO human health risk assessment toolkit: chemical hazards (No. 8, 2010)
- Characterization and application of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment (No. 9, 2010)
- Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals (No. 10, 2012)
- Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization (No.11, 2014)

Harmonization Project Document 11
International Program on Chemical Safety
World Health Organization

Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterization

Second Edition (2017)

Translators:

Dr. Homa Kashani

(Assistant professor, Department of Research Methodology & Data Analysis, Institute for Environmental Research,
Tehran University of Medical Sciences)

Farzaneh Gharibzadeh

(PhD student, Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health,
Tehran University of Medical Sciences)

Pegah Nakhjirgan

(PhD student, Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health,
Iran University of Medical Sciences)

Dr. Fatemeh Yousefian

(Assistant professor, Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health,
Kashan University of Medical Sciences)

Hosna Janjani

(PhD student, Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health,
Tehran University of Medical Sciences)

Dr. Mina Aghaei

(PhD, Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health,
Tehran University of Medical Sciences)

Dr. Masud Yunesian

(Professor, Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health,
Tehran University of Medical Sciences)

Institute for Environmental Research
Tehran University of Medical Sciences
Member of the World Health Organization
Chemical Risk Assessment Network

راهنمای سنجش و بیان عدم قطعیت در توصیف مخاطره

Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterization

اثرات سلامتی بالقوه مرتبط با مواجهه انسان‌ها با مواد سمی را معمولاً نمی‌توان به دلیل مسائل افلاقی به‌طور مستقیم در یک ممیبا آزمایشی از قبل برنامه‌ریزی‌شده ارزیابی کرد. بنابراین، توصیف مخاطره، که بخشی از ارزیابی خطر است و هدف آن پشتیبانی از فرآیند تصمیم‌گیری است، لزوماً شامل عدم قطعیت‌های مربوط به برون‌یابی غیرمستقیم نتایج مربوطه به انسان‌ها می‌گردد. عدم قطعیت علمی یک واقعیت میانی در فرآیند ارزیابی خطر است و نادیده گرفتن آن عواقب مستقیمی بر مدیریت خطر دارد. با اینکه در روش "قطعی"، رویکرد عامل ۱۰۰- برابر به زیرعامل‌های تکی که جنبه‌های مشخص توصیف مخاطره (مانند تاکسیکوکینتیک و تاکسیکودینامیک بین‌گونه‌ای و درون‌گونه‌ای) را نشان می‌دهند به کار می‌رود، شرح عدم قطعیت‌ها در هر جنبه از توصیف مخاطره به‌طور کمی و با استفاده از توزیع‌های آماری و از طریق بکارگیری روش‌های "امتمالاتی" این فرصت را فراهم می‌آورد تا ارزیابی‌هایی توسعه یابند که هنگام مقایسه با اهداف مدیریت خطر تعریف شده، نه "بیش‌ازمد محافظه‌کارانه" و نه "بقدر ناکافی محافظه‌کارانه" باشند. در راهنمای حاضر که بخشی از پروژه هماهنگ‌سازی رویکردهای ارزیابی خطر ناشی از مواجهه با مواد شیمیایی سازمان جهانی بهداشت است، با در نظر گرفتن تمایز کلیدی بین روابط دوز-پاسخ فردی، که در آن اندازه اثر (M) با دوز تغییر می‌کند، و روابط دوز-پاسخ جامعه، که در آن بروز جامعه (I) با دوز تغییر می‌کند، بر برآورد عدم قطعیت در "دوز انسانی هدف" که به صورت دوز انسانی‌ای تعریف می‌گردد در آن دوز، کسر I از جامعه، اثری به اندازه (یا شدت) M یا بیشتر را (برای اثر بمرانی مدنظر) تجربه می‌کند، تمرکز می‌گردد. اگرچه نمونه‌گیری مونت کارلو به‌طور معمول کاربردی‌ترین رویکرد برای اجرای روش‌های امتمالاتی است، اما یک نرم‌افزار صفحه‌گسترده ساده با نام "APROBA"، به همراه این راهنما در دسترس است که می‌تواند مناسبه تقریبی امتمالاتی را انجام داده و امکان بکارگیری سریع رویکردهای امتمالاتی را فراهم آورد.



قیمت : رایگان