

リファレンスガイダンス

第 R.8 章: ヒトの健康についての用量[濃度]-反応の特性化

改訂履歴

版	備考	原文の更新日	JETOC 資料*
第 1 版	初版	2008 年 5 月	特集号 No. 102
第 2 版	本版は下記の新規セクションを含む： - R.8.1.2.8 - 付録 R.8-15 - 付録 R.8-16 これらの新規セクションは、ヒトデータが用いられる場合の、データの評価、用量記述子の抽出および DNEL/DMEL の導出の方法を詳細に説明することを目的にする。	2010 年 12 月	特別資料 No.338
第 2.1 版	訂正： (i) DSD/DPD の参照を CLP 参照と置き換える (ii)追加のマイナーな編集上の変更/訂正	2012 年 11 月	発行予定無し。
	第 R.8 章の付録: ナノ材料の勧告が別冊として公表されています。	2012 年 5 月	特別資料 No. 355

*JETOC 発行資料の番号をクリックすると資料購入ページにリンクします。

更新を実行するための手引

本手引の更新は、ヒトデータが開始点として用いられる場合の DNEL/DMEL を導出する方法に関する追加情報を提供する。また、ヒトおよび動物データが、同様なエンドポイント/ばく露パターンについて利用可能である場合において適用されるクライテリアを示す。

したがって、2008年5月に発行された第R.8章に基づいたDNEL/DMELの導出を既に終了した登録者は、以下の勧告に配慮されたい：

- ・ 何が更新されているかを知らせる文書履歴を注意深く読むこと
- ・ 手引における変更が所定の物質のDNEL/DMELの導出のために用いたクライテリアに問題になるかどうかを確認する。

当該変更が既に規定した DNEL/DMEL 値に影響する場合は、当該登録者は、既存の化学品安全性報告書の更新が何処まで要求されているかを評価することが勧められる。

第2版の構成内容（特別資料 No.338）

目次

R.8	ヒトの健康についての用量／濃度 - 反応の特性化.....	11
R.8.1	序文.....	11
R.8.1.1	法規上の要件の概要.....	11
R.8.1.2	DNEL/DMEL の導出において考慮すべき側面の概要.....	16
R.8.1.2.1	データの要件.....	16
R.8.1.2.2	不確かさ／変動性.....	17
R.8.1.2.3	集団.....	17
R.8.1.2.4	経路.....	18
R.8.1.2.5	ばく露期間.....	18
R.8.1.2.6	全身影響と局所影響.....	19
R.8.1.2.7	単位.....	20
R.8.1.2.8	DNEL および／または DMEL の導出のための情報源としてのヒトデータ.....	21
R.8.1.3	DNEL/DMEL - 導出、クリティカルな DNEL/DMEL、影響度のその他の指標に関する概要.....	23
R.8.2	ステップ1：典型的な用量記述子および／または影響度に関するその他の情報を収集する.....	24
R.8.2.1	急性毒性、刺激性／腐食性、皮膚感作性、生殖毒性の用量記述子.....	26
R.8.3	ステップ2：作用機序（閾値または非閾値）および選択すべき次のステップはどれかを決定する.....	27
R.8.4	ステップ3-1：閾値エンドポイントについて DNEL を導出する.....	28
R.8.4.1	a) 懸念のエンドポイントについて関連する用量記述子を選択する.....	29
R.8.4.2	b) 必要な場合は、エンドポイントごとに関連する用量記述子を正しい開始点に修正する.....	29
R.8.4.3	c) 必要な場合は、アセスメント係数を正しい開始点に適用する.....	33
R.8.4.3.1	外挿手順に関連するアセスメント係数.....	35
R.8.4.3.2	アセスメント係数を導出するための PBPK モデリングの使用.....	44
R.8.4.3.3	総合アセスメント係数および正しい開始点への適用.....	44
R.8.5	ステップ3-2：可能であれば、非閾値エンドポイントについて DMEL を導出する.....	46
R.8.5.1	適切なヒトがんデータを用いて非閾値発がん性の DMEL を導出する.....	46
R.8.5.2	適切な動物がんデータを用いて非閾値発がん性の DMEL を導出する.....	46
R.8.5.2.1	‘線形化’アプローチ.....	47
R.8.5.2.2	‘大きいアセスメント係数’アプローチ（「EFSA」アプローチ）.....	54
R.8.5.2.3	従来の外挿手順の代替.....	58
R.8.5.3	適切ながんデータなしに非閾値発がん性物質／変異原性物質についての DMEL を導出する.....	58
R.8.6	ステップ3-3：あるエンドポイントについて用量記述子が利用可能でない場合はより定性的なアプローチに従う.....	60

R.8.7	ステップ4：健康への主要な影響を選択する	61
R.8.7.1	クリティカルな DN(M)EL の選択	61
R.8.7.2	DNEL/DMEL が導出できないエンドポイント	63
R.8.7.3	ヒトばく露パターンに対して DN(M)EL を使用する	64

表

表 R.8-1	導出される必要があり得る DN(M)EL および命名法の例	21
表 R.8-2	異種間相対成長スケール法の原則下での初期設定生理学的パラメータ	31
表 R.8-3	ヒト a と比較した際の異なる種についての異種間相対成長スケール係数	36
表 R.8-4	ステップ c において異種間相対成長スケール法 (AS) の係数を適用する場合	38
表 R.8-5	続時間外挿のためのアセスメント係数	41
表 R.8-6	初期設定アセスメント係数	45
表 R.8-7	DMEL を導出するための '線形化' アプローチにおける係数	52
表 R.8-8	'キーアセスメント係数' アプローチにおける初期設定アセスメント係数	57
表 R.8-9	通常導出される必要があり得る DN(M)EL	63
表 R.8-10	一般的に必要とされる作業員長期 DN(M)EL	64
表 R.8-11	一般集団について必要とされる必要になることがある長期 DNEL	64
表 R.8-13	局所影響、例えば、刺激性、腐食性、感作性について設定され得る急性および DNEL	65
表 R.8-14	ハザードアセスメントの結果として利用可能な、エンドポイントごとの用量記述子、または用量記述子が特定できない場合は、影響度に関するその他の情報	70
表 R.8-15	補正した用量記述子	71
表 R.8-16	エンドポイントに特定の DNEL/DMEL	72
表 R.8-17	用量計算のための初期設定値、すなわち標準寿命、体重、食物と水の摂取量、および吸入量 (Gold ら 1984 および Paulussen ら 1998 に基づく)	80
表 R.8-18	職場でばく露したヒトの用量計算のための標準値	80
表 R.8-19	ヒトの健康リスクアセスメントで使用される初期設定アセスメント係数の要約	86
表 R.8-20	急性毒性 DNEL の導出	128
表 R.8-21	皮膚と眼の刺激性/腐食性：in vivo および in vitro 試験ならびに一部のその他タイプのデータからの影響度カテゴリー	136
表 R.8-22	定量的データと定性的データのタイプ	137
表 R.8-23	LLNA に基づく影響度のカテゴリー化	141
表 R.8-24	GPMT に基づく影響度のカテゴリー化	142
表 R.8-25	Buehler 試験に基づく影響度のカテゴリー化	142
表 R.8-26	EU における工業化学品のがんリスクアセスメントで使用される決定ポイントに関する経験	162

図

図 R.8-1 作用メカニズム（閾値および／または非閾値）の種類に基づいてアセスメントを実施する方法に関する図.....	28
図 R.8-2 開始点の修正.....	32
図 R.8-3 開始点の修正.....	33
図 R.8-4 本文にて言及された超線形およびほぼ線形な用量 - 反応の形、ならびに閾値の用量 - 反応曲線との対比の例証.....	52
図 R.8-5 急性吸入毒性 DNEL を設定するための決定樹.....	125
図 R.8-6 ヒトデータからの DNEL/DMEL の導出のためのプロセスの例.....	166

例

例 R.8-1 一般公衆（市民）.....	74
例 R.8-2 作業員.....	75
例 R.8-3 図解 A.....	106
例 R.8-4 図解 B.....	106
例 R.8-5 図解 C.....	107
例 R.8-6 図解 D.....	107
例 R.8-7 図解 E.....	107

付録

付録 R.8-1 用量 - 反応情報および DNEL/DMEL についての要約表.....	70
付録 R.8-2 生物学的利用能、経路から経路への外挿および異種間相対成長スケール法.....	73
付録 R.8-3 異なる研究グループおよび規制機関から示唆されたアセスメント係数.....	82
付録 R.8-4 PBPK モデリングと DNEL/DMEL の導出.....	90
付録 R.8-5 生体モニタリングデータを用いる DNEL の導出.....	96
付録 R.8-6 非閾値発がん性反応についての動物用量記述子.....	100
付録 R.8-7 非閾値発がん性物質についての DMEL の導出：‘線形化’アプローチと‘大きいアセスメント係数’アプローチの比較.....	109
付録 R.8-8 急性毒性.....	120
付録 R.8-9 皮膚と眼の刺激性/腐食および気道刺激.....	129
付録 R.8-10 膚感作性.....	139
付録 R.8-11 呼吸器感作性.....	151
付録 R.8-12 生殖毒性.....	152
付録 R.8-13 共同体/国の職業ばく露限度（OEL）が利用可能なときの DNEL の導出.....	158
付録 R.8-14 発がん性リスクレベルを評価する；決定ポイントのレビュー.....	161
付録 R.8-15 DNEL および DMEL の導出におけるヒトデータの使用.....	164
序文.....	164

(段階 1) 利用可能なデータの収集.....	167
(段階 2) ヒトデータの品質のアセスメント収集.....	168
(段階 3) 適切性の評価.....	173
(段階 4) ばく露データの調査.....	174
(段階 5) 用量記述子の収集.....	176
A・ 閾値影響の DNEL 導出.....	178
(段階 6-A) 適切な用量記述子の選択と修正.....	178
(段階 7-A) アセスメント係数の選択と正当化.....	179
(段階 8-A) DNEL の取得.....	187
(段階 6 B) 適切な用量記述子の抽出と修正.....	188
(段階 7-B) アセスメント係数の選択と正当化.....	189
(段階 8-B) DMEL の取得.....	191
(段階 9) ヒトと動物データの統合およびリスク特性化に取り入れられるための決定的な DNEL/DMEL の選択.....	171
付録 R.8-16 初期設定種内アセスメント係数からの修正または導出の例.....	200

付録: ナノ材料に関する勧告（特別資料 No. 355）の第 R.8 章の構成内容

1. 序文
2. ナノ材料に関する RIP-oN3 に起因するヒト健康の用量／濃度反応の特性化についての勧告
 - 2.1 概論
 - 2.1.1 測定基準
 - 2.1.2 ステップ 1：影響強度に関する典型的な用量記述子および／または他の情報を寄せ集めること
 - 2.1.3 ステップ 2：作用機序（閾値または非閾値）および次のどのステップを選ぶかを決定すること
 - 2.1.3.1 作用機序（閾値／非閾値）
 - 2.1.4 ステップ 3：影響量（DNEL（ステップ 3-1）または DMEL（ステップ 3-2））の導出
または定量的アプローチ（ステップ 3-3）の使用
 - 2.1.4.1 経路から経路への外挿
 - 2.1.4.2 アセスメント係数
 - 2.1.4.2.1 種間差
 - 2.1.4.2.2 種内差
 - 2.1.4.2.3 ばく露期間の相違
 - 2.1.4.2.4 データベース全体の品質
 - 2.1.4.3 適切ながんデータなしでの、非閾値発がん性物質／変異原性物質の DMEL の導出

2.1.5 ステップ4：主な健康影響の選択

2.1.6 他の課題

2.1.6.1 急性毒性

2.1.6.2 共同体／国の職業ばく露限度（OEL）が利用可能な場合の DNEL の導出