

目 次

R.8	ヒトの健康についての用量／濃度 - 反応の特性化	9
R.8.1	序文	9
R.8.1.1	法規上の要件の概要	9
R.8.1.2	DNEL/DMEL の導出において考慮すべき側面の概要	13
R.8.1.2.1	データの要件	13
R.8.1.2.2	不確かさ／変動性	14
R.8.1.2.3	集団	14
R.8.1.2.4	経路	14
R.8.1.2.5	ばく露期間	14
R.8.1.2.6	全身影響と局所影響	16
R.8.1.2.7	単位	16
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	16
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	17
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	18
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	20
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	20
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	22
R.8.4.1	a) 関心対象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	22
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	22
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	26
R.8.4.3.1	外挿手順に関連するアセスメント係数	27
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	34
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	35
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	36
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	36
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	36
R.8.5.2.1	「直線化された」アプローチ	36
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）	43
R.8.5.2.3	従来の外挿手順の代替	46
R.8.5.3	適切ながんデータなしに非閾値発がん性／変異原性についての DMEL を導出する	46
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	48
R.8.7	ステップ 4：健康への主要な影響を選択する	49
R.8.7.1	クリティカルな DN(M)EL の選択	49
R.8.7.2	DNEL/DMEL が導出できないエンドポイント	50
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	51

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.....	17
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	24
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.....	28
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.....	29
表 R.8-5	続時間外挿のためのアセスメント係数.....	32
表 R.8-6	初期設定アセスメント係数	35
表 R.8-7	DMEL を導出するための「線形化された」アプローチにおける係数.....	42
表 R.8-8	「大きいアセスメント係数」アプローチにおける初期設定アセスメント係数.....	45
表 R.8-9	通常導出される必要があり得る DN(M)EL.....	50
表 R.8-10	一般的に必要とされる作業者長期 DN(M)EL.....	51
表 R.8-11	一般集団について必要とされる可能性のある長期 DNEL.....	51
表 R.8-12	必要とされる可能性のある急性 DNEL	52
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長期 DNEL	52
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.....	56
表 R.8-15	補正した用量記述子	57
表 R.8-16	エンドポイントに特定の DNEL/DMEL.....	58
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)	66
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.....	67
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.....	72
表 R.8-20	急性毒性 DNEL の導出.....	109
表 R.8-21	皮膚と眼の刺激性/腐食性: <i>in vivo</i> および <i>in vitro</i> 試験ならびにその他のタイプのデ ータからの影響度カテゴリー.....	116
表 R.8-22	定量的データと定性的データのタイプ	117
表 R.8-23	LLNA に基づく影響度のカテゴリー化.....	121
表 R.8-24	GPMT に基づく影響度のカテゴリー化.....	121
表 R.8-25	Buehler 試験に基づく影響度のカテゴリー化	121
表 R.8-26	EU における工業化学品的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.....	139

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.....	21
図 R.8-2	開始点の修正	25
図 R.8-3	開始点の修正	25
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.....	41
図 R.8-5 急性吸入毒性 DNEL を設定するための決定樹.....	106

例

例 R.8-1 一般公衆.....	60
例 R.8-2 作業者.....	61
例 R.8-3 図解 A.....	90
例 R.8-4 図解 B.....	90
例 R.8-5 図解 C.....	91
例 R.8-6 図解 D.....	91
例 R.8-7 図解 E.....	91

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.....	56
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.....	59
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.....	68
付録 R.8-4 PBPK モデリングと DNEL/DMEL の導出.....	77
付録 R.8-5 生体モニタリングデータを用いた DNEL の導出.....	82
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.....	85
付録 R.8-7 非閾値発がん性物質についての DMEL の導出：「線形化された」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.....	93
付録 R.8-8 急性毒性.....	102
付録 R.8-9 皮膚と眼の刺激性/腐食および気道刺激.....	110
付録 R.8-10 皮膚感作性.....	119
付録 R.8-11 呼吸器感作性.....	129
付録 R.8-12 生殖毒性.....	130
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.....	135
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.....	138
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.....	138
序文.....	138
（Phase 1）利用可能なデータの収集.....	138
（Phase 2）ヒトデータの品質のアセスメント収集.....	138
（Phase 3）適切性の評価.....	138
（Phase 4）ばく露データの調査.....	138
（Phase 5）用量記述子の収集.....	138
A. 閾値影響の DNEL 導出.....	157
（Phase 6-A）適切な用量記述子の選択と修正.....	157
（Phase 7-A）アセスメント係数の選択と正当化.....	158

(Phase 8-A) DNEL の入手.....	164
B- 非閾値発がん性物質の DMEL 導出.....	165
(Phase 6 B) 適切な用量記述子の抽出と修正.....	166
(Phase 7-B)アセスメント係数の選択と正当化.....	167
(Phase 8-B) DMEL の入手.....	169
(Phase 9) ヒトと動物データの統合およびリスク特性化に対して必要とする DNEL/DMEL クライテリ.....	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.....	17