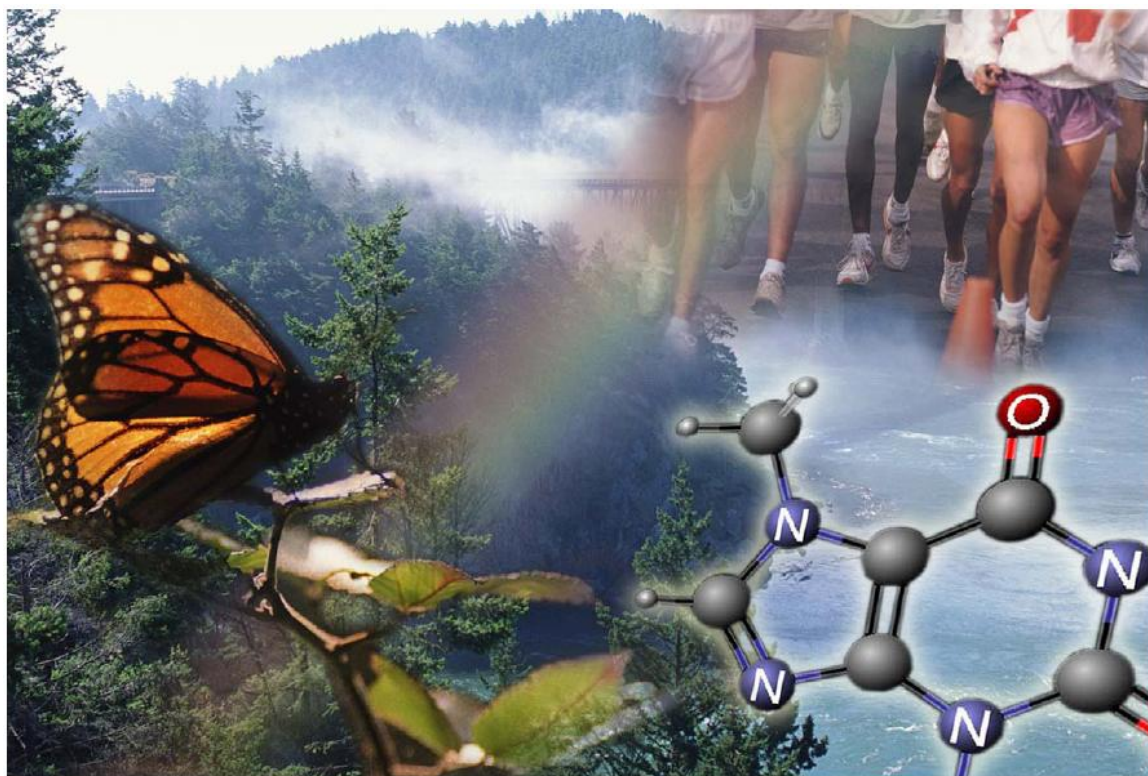


情報要件及び 化学物質安全性評価に関する ガイダンス パート B:ハザード評価



2008年5月

環境省仮訳(Ver.1.0)¹²³

REACH 実施のためのガイダンス

¹原文(英語)は、以下の欧州委員会のウェブサイトからダウンロードできます(08/11/28 現在)。

http://reach.jrc.it/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm?time=1227063100

²誤訳等にお気づきの場合には、電子メールにて環境省環境保健部化学物質審査室へ御連絡いただくと幸いです。
(電子メールアドレス:chem@env.go.jp)

³本資料は REACH に関する情報提供を目的に作成されたものです。疑問点や詳細な点については、必ず原典
(REACH 規則の本文等)をご確認ください。

法律的な注意事項

本文書の内容は、REACH の義務と遂行の仕方を説明している REACH に関するガイダンスである。しかし、使用者は、REACH 規制の条文が唯一の正真正銘の法的参照資料であること、並びに本文書中の情報は法的助言の構成要素とならないことを想起するものとする。欧州化学物質庁は本文書の内容に関するいかなる責めをも負わない。

はじめに

本文書は、物質性状、ばく露、使用、及びリスク管理の方法に関する REACH の下での情報要件、並びに化学物質安全性評価について示すものである。本文書は、一連のガイダンスの一部であり、すべての利害関係者が REACH 規制の下における義務を遂行するための準備作業を支援することを目的としている。これらの文書では、必要不可欠な REACH の一連プロセスのガイダンスと、産業界・当局が REACH の下で活用しなければならない特定の科学的・技術的な手法のガイダンスが詳述されている。

当該ガイダンス文書は、加盟国・産業界・NGO からの利害関係者を構成員に含む欧州委員会の部局によって立ち上げられた REACH 実施プロジェクト(RIPs)の内部で作成・協議された。これらのガイダンス文書は欧州化学物質庁のウェブサイト(http://echa.europa.eu/reach_en.asp)から入手可能である。さらなるガイダンス文書は完成あるいは更新され次第、同ウェブサイトにおいて公開される。

本文書は、2006 年 12 月 18 日施行の欧州議会および評議会における REACH 規制(EC)No 1907/2006 に関連するものである。⁴

⁴ 2006 年 12 月 18 日付欧州議会および評議会における規制(EC)No 1907/2006 による修正は、化学物質の登録・評価・認可及び制限(REACH)に関するものであり、欧州化学物質庁の設立、指令 1999/45/EC の改正、評議会規制(EEC)No 793/93、委員会規制(EC)No 1488/94、評議会指令 76/769/EEC、委員会指令 91/155/EEC、93/67/EEC、93/105/EC および 2000/21/EC(OJ L 396, 30.12.2006)の廃止を行うものである。当該修正は、ブルガリアとルーマニアの加盟に基づく欧州議会及び欧州評議会の REACH に関する規制(EC)No 1907/2006 を採択することで、2007 年 11 月 15 日付で評議会規制(EC)No 1354/2007 によって改正された(OJ L 304, 22.11.2007, p. 1)。

REACH 規制の引用にかかる表記方法

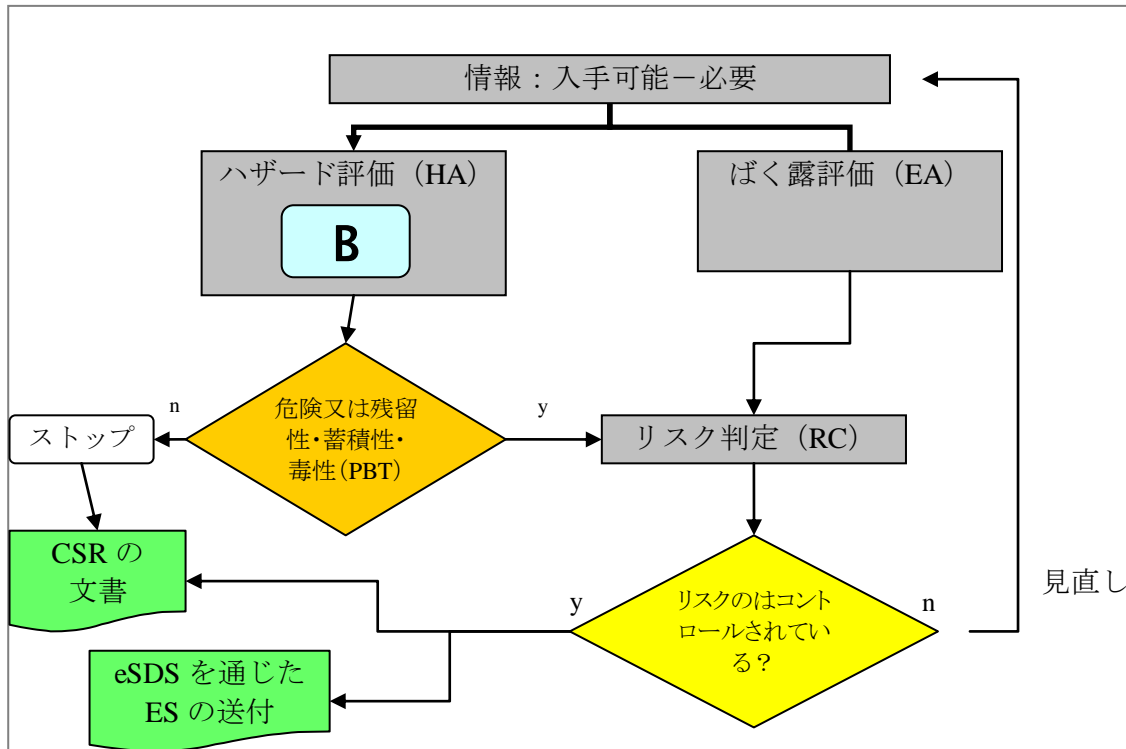
REACH 規制をそのまま引用する箇所は、引用符の間にイタリック文字で表記する。

条件と略語の表

R.20 章を参照。

フロー図

下図は、本ガイダンス文書内の R.4 章の位置を示すものである。



目 次

B.1	はじめに.....	7
B.1.1	本章の目的.....	7
B.1.2	ハザード評価の段階.....	7
B.2	情報収集・評価プロセス.....	8
B.2.1	REACH の下での情報要件.....	8
B.2.2	情報収集・評価.....	8
B.3	情報収集－実践的側面.....	10
B.3.1	情報源.....	10
B.3.2	探索戦略の記録(R.3.2 章).....	11
B.3.3	データ共有.....	11
B.4	入手可能な情報の評価.....	12
B.4.1	適切性.....	12
B.4.2	信頼性.....	12
B.4.3	妥当性.....	12
B.4.3.1	試験データ.....	12
B.4.3.2	非実験データ.....	13
B.4.3.3	ヒトデータ.....	14
B.4.4	入手可能な全情報(証拠の重さを含む)の評価及び統合.....	14
B.5	情報要件及び実験戦略に影響を及ぼす特別な要因.....	15
B.5.1	附属書 XI の下での適合.....	15
B.5.2	更なる情報ニーズに影響を与えるその他の要因.....	15
B.6	エンドポイントの特別ガイダンス.....	15
B.6.1	物理化学的性状.....	16
B.6.1.1	可燃性.....	17
B.6.1.2	爆発性.....	17
B.6.1.3	酸化性質.....	18
B.6.1.4	その他の物理化学的性状.....	18
B.6.2	ヒトの健康への影響に関するエンドポイント.....	19
B.6.2.1	トキシコキネティクスに関するガイダンス.....	20
B.6.2.2	炎症及び腐食.....	20
B.6.2.3	皮膚感作及び呼吸器感作.....	21
B.6.2.4	急性毒性.....	21
B.6.2.5	反復投与毒性.....	22
B.6.2.6	生殖毒性及び発達毒性.....	23
B.6.2.7	変異原性.....	24
B.6.2.8	発癌性.....	24
B.6.3	環境への影響に関するエンドポイント.....	25
B.6.3.1	水生毒性.....	25
B.6.3.2	底質毒性.....	26
B.6.3.3	下水処理設備の微生物への毒性.....	27
B.6.3.4	分解/生分解.....	27
B.6.3.5	水中の生物濃度及び生物蓄積.....	28
B.6.3.6	陸域の生物蓄積.....	28
B.6.3.7	鳥類への長期的毒性.....	29
B.6.3.8	陸域毒性.....	29
B.7	閾値のある及びない影響レベルの導出.....	29
B.7.1	ヒトの健康に対する用量/濃度反応の特性化.....	29
B.7.1.1	目的及び重要問題.....	29

B.7.1.2	DNELs 設定のための法的要件.....	31
B.7.1.2.1	DNEL の導出.....	31
B.7.1.2.2	DNEL が導出できなかった場合.....	31
B.7.1.3	DNEL(s)/DMEL(s)の導出において考慮すべき側面の概要.....	32
B.7.1.4	DNEL(s)導出の方法.....	33
B.7.1.4.1	用量指標の特定及び作用機作の決定.....	33
B.7.1.4.2	エンドポイント毎の関連用量指標の修正したものへの変更.....	33
B.7.1.4.3	適切なばく露パターンに対するエンドポイント固有の DNEL(s)の取得のための正しい開始時点への評価係数の適用.....	33
B7.1.5	閾値のないエンドポイントにおける DNEL(s)導出.....	34
B7.1.5.1	「線形化」アプローチ.....	34
B7.1.5.2	「大規模評価計数」アプローチ(「EFSA」アプローチ).....	35
B.7.1.6	エンドポイントに対する用量指標を示すことができない場合の、定性的アプローチ.....	35
B.7.1.7	関連ばく露パターンにおける主要健康影響の選定.....	36
B.7.2	環境への予測無影響濃度(PNEC).....	37
B.7.2.1	PNEC 値の導出の一般的原則.....	37
B.7.2.2	淡水についての PNEC の導出.....	38
B.7.2.3	海水についての PNEC の導出.....	39
B.7.2.4	沈殿物及び土壌についての PNEC の導出.....	39
B.7.2.5	下水処理設備(STP)についての PNEC の導出.....	40
B.7.2.6	大気コンパートメントについての PNEC の導出.....	40
B.7.2.7	捕食者及び最上位捕食者についての PNEC の導出.....	40

表

表 B.7-1:DMEL 導出に用いられる高頻度～低頻度の投与のリスク外挿係数.....	35
表 B.7-2:エンドポイント毎の DNEL・DMEL の導出のまとめ.....	36

図

図 B.7-1:限界エンドポイントについて、定量的にヒトの健康へのリスク評価の段階別表示.....	30
---	----

B.1 はじめに

B.1.1 本項目の目的

経験を有する毒性学者・生態毒性学者・リスク評価者を主対象とするパートRは、REACHの下で登録されるべき物質の固有性状、REACH規制で特定される情報要件、データギャップの確認、及びREACH規制の必要条件を満たすのに必要となる追加的情報の創出に関する適切且つ入手可能な情報の収集及び評価にかかる詳細な情報及び集中的なガイダンスを提供するものである。パートRには、REACHの下でのより複雑な問題(附属書 VII-X に記載の実験要件、各エンドポイントでの統合的実験戦略(ITSs)、及び附属書 VII～X のコラム2と附属書 XI に則った標準実験体制の適合を含む)の多くに関するガイダンスが含まれる。

本項目は、REACH の下での情報要件、各エンドポイントでの統合的実験戦略、及びこれらに適合させる可能性について、より簡潔な概要を提示する。本項目は、登録一式文書の編集に専門家とともに従事するために、実験アプローチを理解する必要があると思われる非専門家を対象とし、以下の点についてははじめに手引きを提示して、より詳細なパートRの関連項目を使用者に示すものである。

1. REACH で特定される情報要件
2. 全ての入手可能なデータの収集及びその妥当性・信頼性・完全性に関する評価のプロセス
3. 代替的実験アプローチ・手法から得られるものも含めた全データの利用
4. ハザード評価に必要な追加的データの創出・分類・表示にかかる戦略に関するガイダンス

B.1.2 ハザード評価の段階

本項目では、パートRの対応箇所に合わせて、REACHにおける標準的情報要件が、物質の重量(トン数)によってどう変わるかに関する記述と、規制の必要条件を満たすのに従うべき全体プロセス(B.2章)から、ガイダンスを始める。そのプロセスの段階はさらに明確化されており、適切且つ入手可能な全情報の収集(B.3章)から始まり、続いてその入手可能な情報のハザード評価となる。プロセスは3要素から構成されており、それぞれが化学物質安全性報告書の項目に該当する:

第1段階:入手可能な情報の評価及び統合(B.4～B.6章)

第2段階:分類及び表示

第3段階:ヒトの健康及び環境へのハザード限界レベルの導出

分類及び表示(第2段階)は、パートBには含めず、R.7章で物質の分類・表示にかかる適切な情報の導出方法に関するガイダンスとして含める。分類・表示の基準は、指令67/548/EECの附属書VIで提示されている。

B.2 情報収集・評価プロセス

B.2.1 REACH の下での情報要件

REACH第 12 条は、登録の一部として提出しなければならない最低限の情報の概要を規定している。一般的に、製造・輸入の重量(トン数)が増えれば、情報要件も多くなる。当該規制の附属書 VI～XI は、各重量(トン数)帯における詳細な情報要件の概要を規定している(R.2.1 項目も参照すること)。

第 12 条(1)及び附属書 VI は、適切且つ登録者が入手可能な物理化学的・毒性学的・生態毒性学的情報すべてを登録一式文書に含めなければならないと明示的に要求している。附属書 XI で定義されている標準実験体制の適合に関する一般的規則を考慮し、附属書 VII～X で特定される情報は最低限含めなければならない。

物質の登録・評価にかかる標準的な情報要件は、年間 1t 以上の量を登録する物質の場合は、附属書 VII のコラム 1 に、年間 10t 以上の場合は附属書 VIII に、年間 100t 以上の場合は附属書 IX に、年間 1000t 以上の場合は附属書 X に掲載されている。重量(トン数)帯が上方に到達する度に、対応する附属書の要件を満たさなければならない。例えば、年間 100t の重量帯で登録される物質に関する情報は、附属書 VII 及び VIII に加え、附属書 IX の要件を満たす必要がある。したがって、附属書は全体として、且つ登録・評価・注意義務の包括的要件との関係で、検討される必要がある。

標準的な情報要件の適合

附属書 VII～X のコラム 2 は、標準的な情報要件が除外され、その他の情報で代替され、異なる時間・重量レベルで提供され、あるいは別の方法で適合されうる特別ルールを掲載している。これらの特別ルールに加えて、必要となる情報の標準セットは、附属書 XI の規定に従って適合されうる。標準的な情報要件の適合はすべて、登録及び化学物質安全性報告書(CSR)(必要であれば)の段階で合理的に説明されなければならない。各適合の理由を明確に述べなければならない。

情報要件及び適切な適合に関する詳細なガイダンスは、パート R の R.1～R.6 章で一般的側面について解説し、R.7 章で個別の物理化学的パラメーター及びヒトの健康と環境への影響に関するエンドポイントに特化したガイダンスを提供している。

B.2.2 情報収集・評価

附属書 VI は、物質の情報要件を満たすために登録者が従わなければならない 4 段階について記述している(R.2.2 項目も参照すること)。

- 第 1 段階: 既存の情報の収集及び共有
- 第 2 段階: 情報ニーズの検討
- 第 3 段階: 情報ギャップの確認
- 第 4 段階: 新規情報の創出、又は実験戦略の提案

第1段階

第1段階では、登録者は、ある一定の採集時点に関する情報が特定の重量レベルに必要なか否かに関わらず、適切で且つ登録者が入手可能な物理化学的・毒性学的・生態毒性学的情報全てを収集しなければならない。これには、附属書 VII～X にしたがって必要とされる入手可能な既存の試験データ、他の *in vivo*・*in vitro* 実験からのデータ、実験手法以外の方法で収集されたデータ(例えば、(定量的)構造活性相関((Q)SARs)、グループ化、読み取り法、証拠の重さから)、疫学的データ、及び当該物質のハザード状の存在・不存在を確認することを補助しうるその他いかなるデータも含まれる。

このような情報は、企業の社内データ、SIEF の協力による当該物質の他の製造業者・輸入業者から(REACH 第 29 条)、要求に応じて化学物質庁から(REACH 第 26 条)、又は公開文献中・インターネット上でアクセス可能なデータベースやその他の源から、といった様々なデータ源から取得することができる。この情報収集段階には、適切な化学物質の区分(附属書 XI の 1.5 と比較)中の当該物質のメンバーシップの構築、これが提供する情報(他の物質からの読み取り法を含む)、コンピューターツール(すなわち(Q)SAR モデル)から回復できる情報を含めることもできる。(R.4.3.2 項目及び R.6 章)

この段階では、登録者は、当該物質の物理化学的性状・環境運命性状・毒性・生態毒性に関する適切且つ入手可能な情報すべてを、その信頼性・適切性・妥当性・完全性について、調査しなければならない。信頼性基準は一般的に当然とされるものであるが、情報の一片が信頼できるかどうか、すなわち、信頼性にかかる特定レベル(例えば Klimisch スコアを利用する)に合致するかどうかに関するかどうかの決定は、個別のエンドポイントで判断する。(R.4.2 項目)

さらに、登録者は、ばく露・使用・リスク管理の措置に関する情報も収集しなければならない。これには、例えば、当該物質又は当該物質を含む成形品の製造者(EU 域内である場合)・用途・取扱・廃棄や、ばく露の性質(経路・頻度・期間)に関する詳細が必要となりうる。これらの情報すべてを合わせて考慮した上で、登録者は更なる情報を創出する必要があるかどうかを決定することができることとなる。

登録一式文書の完全性を適切に検査することを可能とし、各製造者・輸入者(及び川下使用者と流通業者)が当該物質の最後の製造又は輸入から10年間に亘り REACH の下での義務を遂行するのに必要なすべての情報を一括して入手可能な状態にしておく必要があるため、以降の段階での見直しをさけるために、すべてのデータ収集活動は、きちんと文書記録されなければならない。

第2段階

第2段階では、登録者はその製造又は輸入する重量(トン数)に応じた標準的な情報要件を附属書 VII～X から確認しなければならない。この標準要件は、附属書のコラム2に規定されるような問題となるエンドポイントにかかる特定の基準に従い、あるいは附属書 XI に示される情報要件の適合にかかる一般的基準に従い、適合させなければならない場合もある(R.2.1 項目及び R.5.1 項目)。

特定のエンドポイントに関しては、コラム2の標準情報が除外されるか、または必要か添ったルールを特定する。多くの場合、これらのルールは、問題となっている物質の他の性状またはエンドポイントに関する情報を参照し、その情報はまた信頼できるもの(すなわち、第1段階の下での検査が行われているもの)でなければならない(R.7 章)。

登録者が標準的な情報要件を適合させるために附属書 XI の基準(すなわち、科学的に必要な情報、実験のための技術的可能性、及びばく露に基づく免除に関するもの)を利用する場合、附属書 XI で特定されているように、信頼できる適切な情報をこれに基づかせ、提示されるガイダンスに基づいてこれを文書記録しなければならない(R.5.1 項目)。

年間 1t 以上 10t 未満のトン数で段階的に製造又は輸入される物質が附属書 III の基準を満たしていない場

合には、特定ルールをその物質に適用する。その場合は、標準的な情報要件は、適切で且つ登録者及び最低限附属書 VII の物理化学的エンドポイントにおいて入手可能なすべての物理化学的・毒性学的・生態毒性学的情報に制約される。登録者は、附属書 III の基準を満たさないことを徹底的に分類基準に該当する性状や使用者(必要であれば)に関する入手可能な信頼できる情報を提出し、文書化する必要がある。附属書 VII 物質に関する情報要件の適合に関するガイダンスの詳細は、パート R に示されている。(R.2.1 項目及び R.2.3 項目)

第 3 段階

第 3 段階では、登録者は、第 1 段階で既に確認されている入手可能な信頼でき、適切な情報と、第 2 段階で確認された物質の情報を比較する。エンドポイントに関しては、適切な入手可能な情報のみで REACH 規制要件を満たさない場合、第 4 段階の手続に基づいてデータを取得しなければならない。

第 4 段階

附属書 VII 又は VIII に含まれる情報要件に関して、第 3 段階でデータギャップが確認された場合には、登録者は第 13 条に基づいてテストを行わなければならない。

附属書 IX 又は X に含まれる情報要件に関して、第 3 段階でデータギャップが確認された場合には、登録者は実験提案を作成し、第 10 条 (a) (ix) に則ってその実験提案を登録一式文書に含めなければならない。この実験結果を待っている間に、登録者は暫定的なリスク管理措置を実施又は提言し、リスク管理の文書記録として、その措置を自らのばく露シナリオ及び化学物質安全性報告書に含めなければならない (REACH 附属書 I, 0.5 と比較)。

附属書 VII～X のコラム 1 に列挙されている各エンドポイントについて、入手可能な情報を収集・評価する方法に関するエンドポイント特有のガイダンスを提示し、新たなデータニーズ・実験戦略を検討するために、統合的実験戦略 (ITS) が作成された。この実験戦略の概要は、B.6 章に記しており、詳細については R.7.1～R.7.11 項目で確認できる。

B.3 情報収集－実践的側面

R.3 章では、物質に関する入手可能な全情報を収集し、ステップ段階で参考となるであろう情報探索戦略及び情報源、あるいはその物質の性状を通知するのに有用となりうる情報についてはガイダンスに詳細に記されている。本文書の以下の章では、パート R の各章で示される指示及び助言の簡潔な要約を提示するのみである。

B.3.1 情報源

REACH の下では、登録者は、物質の製造量又は輸入量にかかわらず、物質の固有性状に関する入手可能な情報すべてを収集し、提出することが義務付けられている。その情報には、以下のものが含まれる (R.3.1 項目も参照すること)。

- 物質の固有性
- 物理化学的性状
- ばく露／使用／発生及び適用
- 哺乳動物毒性
- トキシコキネティクス (R.7.12 項目)
- 化学物質の区分 (R.6.2 項目)
- 生態毒性
- 環境運命 (化学分解及び生分解を含む)

重要な第一のステップは、物質に関する入手可能な情報及び当該物質の性状を分類できる適切な情報をすべて寄せ集めることである。この必要な情報は、以下のものを含む(それに限定されるわけではない)数多の情報源から取得できる。

- 企業内・事業者団体のファイル(試験データを含む)
- 蓄積データのデータバンク及びデータベース
- OECD HPV 化学物質計画のような、合意されたデータセット
- 公表文献
- インターネット上のサーチエンジン及び関連ウェブサイト
- (定量的)構造活性相関((Q)SAR)モデル(R.6.1項目)
- 物質情報交換フォーラム(SIEF)内で共有されるデータ

健康・ハザードに関する情報を探索する際に活用できる記事の一覧及び利用可能な主要データベース・データバンクの標示一覧に付随して、有用となりうるデータのタイプに関する更なる情報及びガイダンスは、R.3.1～R.3.4項目で確認できる。さらに、(Q)SARモデルの一覧も、欧州化学物質局(ECB)のウェブサイト(<http://ecb.jrc.it/QSAR>)で入手できる。

B.3.2 探索戦略の記録(R.3.2項目)

特定の物質にかかる精密な探索戦略は、その物質に大きく依拠する。どのような戦略を取ろうとも、どのような仮定を立て、何をいつ行い、その結果がどうであるかについて記録しておくことが重要である。

B.3.3 データ共有

REACH第29条の下で、複数の潜在的登録者がいる場合、段階的はじめにされる物質すべてについて、物質情報交換フォーラム(SIEF)が設置されることとなっている。SIEFの目的は、登録を目的とした情報共有の促進であり、調査の重複を回避することである。この目的を達成するために、SIEFのデータ共有にかかる義務的条件に沿った動物実験研究へのアクセス権に関する協定が必要となる。一般的に、SIEFは附属書VII～XIの実験、物質の分類・表示、及び更なる実験に関する提案の適用から派生する情報に合意し、共同で提出しなければならない。この点についての詳細なガイダンスは、『データ共有に関するガイダンス』に記載している。

B.4 入手可能な情報の評価

収集された物質に関する入手可能な全情報は、分類・表示、残留性・蓄積性・毒性を有する物質 (PBT) 又は残留性及び蓄積性が極めて高い物質 (vPvB) の状態の決定、及び化学物質安全性評価 (CSA) で利用される用量指標の導出について、その妥当性を検査される必要がある。当該情報はまた、その完全性 (入手可能な情報が REACH の下で要求される情報に合致しているか) 及び質 (適切性、信用性、及び妥当性) について、評価されなければならない。

B.4.1 適切性

適切性とは、特定のハザードの確認又はリスク判定についてデータ及び試験が適切となる範囲のことである。

B.4.2 信頼性

信頼性とは、可能な限り標準化された、方法論に関する私権報告書又は出版物の固有品質であり、実験手続と実験結果がその発見成果の明確さともっともらしさを証明するに足る記述がなされるような方法のことである。信頼できる手法と情報を区別することは重要である。

Klimisch コード (R.4.2 項目) は、データの信頼性を点数化するシステムである。このシステムは、信頼性について 4 分野から構成されている。

1. 無条件に信頼できる
2. 条件付きで信頼できる
3. 信頼できない
4. 判断不能

このシステム、及びその他類似の点数化システムにより、当該情報についてさらなるレビューの必要性について、当該情報のランキング及び編成が可能となる。

新たな毒性・生態毒性試験は、GLP 原則に従い、また規制受諾可能プロトコル (例えば、EU や OECD のプロトコル) をできれば利用して、実施されなければならない。既存のデータは、GLP 要件及び手法の標準化の前にすでに作成されており、したがって既存研究の信頼性は注意深く評価されなければならない。

B.4.3 妥当性

妥当性とは、ハザード・リスクの評価を目的とした、データの有用性のことである。

B.4.3.1 試験データ

EU 又は国際的な標準化手法から出された試験データの利用

REACH 第 13 条 (3) によると、物質の固有性状に関する情報を算出するのに必要となる試験は、欧州委員会規則に含まれる試験手法に則り、若しくは欧州委員会又は欧州化学物質庁が適切であると認める他の国際的な試験手法に則り、実施されなければならない。毒性学的試験・分析及び生態毒性学的試験・分析は、優良試験所基準 (GLP: Good Laboratory Practice) の原則に従って実施されなければならない。新たな試験手法規則は、現在 (2008 年 2 月) 採択に付されているが、指令 67/548/EEC の附属書 V に含まれていた以前の試験手法全てを含めている。これらの手法のいずれから生み出されたデータであっても、規制利用については、それ自体適切であると見なされる。その他の国際的な標準化された試験手法は、規制利用するデータの創出として適切であると欧州委員会又は欧州化学物質庁が、将来認めることになるであろう。

欧州委員会の意図は、新たな試験手法が開発され、科学的に有効性が認められ、加盟国の国内調整者によって規制利用として受け入れられるときにはいつでも、商標規制が技術の進展に適合されるべきとすることである。

その他の手法から生じる試験データの利用

その他の種類の実験から生じる試験データや、GLP 原則に基づかない試験データもまた、REACH 附属書 XI(1.1)に記載されている条件を満たしていれば、REACH の下で利用するのに適切であると見なされる。

REACH 内での in vitro データの利用

In vitro データの妥当性を評価する際には、特別な考察を考慮に入れなければならない。ある手法により生成された方法論の適正性とデータの妥当性は区別しなければならない。In vitro 手法の以下の 2 分類が、符合するものとして、現在 REACH 内で参照されている。

- 有効な手法。例えば、皮膚腐食のための in vitro 試験や、エームス・ネズミチフス菌変異原性試験などの in vitro 遺伝毒性試験が含まれる。
- 国際的に合意されている仮有効性基準(例えば欧州代替法バリデーションセンター (ECVAM)からのもの)に合致する in vitro 試験。

試験手法の完全な有効性及び受諾に関する基準は、OECD GD 34 で示される(R.4.3.1 項目、表 R.4.-1)。

In vitro 手法から導出される適切な情報の利用

In vitro 研究からの適切な情報は、以下の方法で利用することができる。

- 規制目的のために受諾された科学的に有効性が認められた in vitro 試験からの情報は、その試験手法が有効であるとされる目的にしたがい、動物実験を全部あるいは一部代替することができる。規制利用のための受諾にかかる主要基準は、分類・表示やリスク評価を目的とする in vitro 分析で生み出される情報の妥当性である。
- 適正な in vitro 手法から導出される情報は、附属書 XI で設定されるような標準的な実験体制を適合させることに利用することができる。詳細については、R.4.3.1 項目を参照すること。

B.4.3.2 非実験データ

非実験データは、(Q)SAR モデル及び専門家システムによって生み出されたデータ及びグループ化アプローチ(類似物質・化学物質区分アプローチ)によって取得されたデータで構成される。

(Q)SAR データ

(Q)SAR データは、実験免除を補助し、あるいは更なる実験の契機として働きうる。REACH 附属書 XI によると、(Q)SAR の結果は、下記条件のすべてが満たされる場合に実験の代わりに利用されることが可能となる。

- その結果が、科学的有効性が確立した(Q)SAR モデルから導出されたものである。
- 当該物質が、(Q)SAR モデルの適用可能性の範囲内にある。
- その結果が、分類・表示やリスク評価の目的にとって妥当である。
- 適用される手法の妥当且つ信頼できる文書記録が提供される。

これらの条件のいずれかが満たされない場合は、当該(Q)SAR 結果は実験の代わりに利用することができないが、証拠の重み付けに基づくアプローチの一部として利用することはできる。

(Q)SAR モデル及びその有効性に対する手引きは、欧州化学物質局 (ECB) ウェブサイト (<http://www.oecd.org/dataoecd/33/41/37850114.pdf>) に掲載されている。(Q)SAR モデルは、(Q)SAR モデル報告様式 (QMRF) を用いて文書化しなければならない。それぞれのモデル予測は、(Q)SAR 予測報告様式 (QPRF) を用いて文書化しなければならない。(Q)SAR の有効性と(Q)SAR 見込み信頼性の評価は、規制目的のための予測の適切性評価 (完全性評価を含む) で補完される必要がある。(Q)SAR モデル及び専門家システムに関する包括的ガイダンスは、特に以下の項目を中心に、R.6.1 項目に記載されている。

- (Q)SAR モデルの有効性の構築方法
- 規制目的のための(Q)SAR モデル結果の妥当性の構築方法
- (Q)SAR モードの規制利用の文書化及び正当化の方法
- (Q)SAR モデルに関する情報の在り処

読み取り法(Read-across)及びカテゴリーアプローチによって得られるデータ

読み取り法(Read-across)及びカテゴリーアプローチは、REACHの下での情報要件を満たすために用いることができる。これらの手法を利用する登録者は、科学的根拠を示し、用いるアプローチが規制目的(分類・表示やリスク評価)にとって妥当であることを実証する必要がある。当該アプローチの妥当性は、対象物質個別に調査される必要がある。グループ化アプローチに関する包括的ガイダンスは、特に以下の項目を中心に、R.6.2 項目に記載されている。

- 区分の概念とその基本的機構、及び区分と QSARs との関係
- 読み取り法や傾向分析、QSARs といった、データギャップを解消するための主要なアプローチ
- 類似物質読み取り法及び化学物質区分のための段階的手続
- 区分の特定タイプについて検討されるべき特殊事項
- 区分アプローチの形成・文書化における実践的側面

B.4.3.3 ヒトデータ

ヒトデータの主要 4 種は、それぞれ別の目的のために提供・利用することができる。

1. ばく露母集団に関する分析疫学研究 (症例対照研究、コホート研究、及び横断的研究) は、ヒトに対するばく露と影響の関係を特定するのに有意義であり、リスク評価のための最高のデータを提供することができる。
2. 記述的疫学研究又は相関的疫学研究は、更なる調査が必要な分野を特定するのに有意義であるが、パターンや傾向を特定することができるだけでヒトに対するばく露の原因物質やその度合いを解明することができないため、リスク評価にはそれほど有意義ではない。
3. 症例報告は、実験動物では観察できない影響を実証することができる。症例報告は、しばしば重要な情報(例えば、物質の純度やヒトに対するばく露及びその影響に関する情報)が欠落するため、症例報告の信頼性及び適切性の徹底的な調査が必要である。
4. 人体ボランティアにおける比較研究は、非常に稀な症例において容認可能である。人体ボランティアを利用した実験は、推奨できないが、良質なデータが既に入手可能である際に、必要な場合に限り厳正に正当化される症例において利用されなければならない。

B.4.4 入手可能な全情報(証拠の重さを含む)の評価及び統合

重要な証拠の(WoE)アプローチは、科学的に定義付けされた用語でも、合意の上で造成された概念はない。これは、入手可能な情報の各断片の適切性・信頼性・妥当性の評価、また互いに抵触する様々な情報の保持、やハザードに関する結論などが含まれる。このプロセスは常に専門家の判断を仰ぐことになる。証拠に基づくアプローチが、信頼可能で堅固且つ透明性を持った方法と、利用方法について、文書化し、意思疎通をすることが重要である。

B.5 情報要件及び実験戦略に影響を及ぼす特別な要因

B.5.1 附属書 XI の下での適合

B.2.2 項目で記したように、REACH の下での標準的な情報要件への適合は、ある条件の下で可能となる。附属書 VII～X のコラム 2 に列挙されているエンドポイント固有の検討に加え、附属書 XI は適合についての 3 分野を定義している。

1. 実験は化学的に必要であることを示さなくともよい。
既存のデータ、証拠の重み付けに基づくアプローチ、非実験手法及び in vitro 手法は、意図する目的(分類・表示、PBT 評価、リスク評価)にとって有効・適切・妥当であると判断されうる情報を提供することができる。詳細はガイダンスに、R.5.2.1 で示されている。
2. 技術的実験の可能性について
REACH 附属書 XI の第 2 項目は、対象物質の性状の結果として、当該調査を実施することが技術的に可能でない場合には、特定のエンドポイントのための実験は除外することができる」と述べている。
 - 物質の物理化学的性状(低水溶性、蒸気圧、反応性など、ある試験手法の適用を除外するもの)に基づいて、実験が免除されることがある。
 - 物質の適格且つ着実な投与の管理は、物質の物理化学的性状(例えば、魚類の毒性に関する非水溶性化合物の実験や水中細胞培養実験)の理由から、不可能となりうる。
3. 免除又は実験によって引き起こされる物質に合わせたばく露
ある状況において、登録される物質のばく露パターンによっては、REACH 遵守に必要とされる調査の除外・誘発・代替・修正につながる実験戦略の適合が正当化されうる。情報ニーズの免除及び誘発を引き起こすばく露に関する更なる情報及びガイダンスは、REACH の附属書 VIII(8.6 項目及び 8.7 項目)、附属書 IX、附属書 X、及び附属書 XI、並びに当ガイダンスの R.5.1 項目及び R.7 章に記載している。

定量的又は準定量的な証拠の重み付けに基づくアプローチに基づくか、若しくはばく露シナリオの開発を含む附属書 I に則った定量的ばく露評価(附属書 XI のオプションによる)に基づいた適合性は適切に正当化された上で、文書化されなければならない。

B.5.2 更なる情報ニーズに影響を与えるその他の要因

トキシコキネティクス

物質のトキシコキネティクスに関する情報は、最適な調査のタイプ及び設計(投与の設定を含む)を特定すること、あるいは更なる実験を必要なくさせることが可能となる。トキシコキネティクスに関する更なる情報は、R.7.12 項目に記載されている。

実験中に特別な検討が必要となる物質

非標準物質、複合物質、あるいは不明物質又は組成変動物質、複合反応製品、もしくは生物材料(UVCB 物質)として指定されている物質にかかる十分な情報及び用いられる手法は、ケースバイケースで評価される必要がある。これらに対する特別な検討に関する更なるガイダンスは、R.7.13 項目に記載されている。

B.6 エンドポイントの特別ガイダンス

R.7 章には、REACH の下での登録に関する妥当且つ適切な情報を登録者が提供するのを補助するために、物理化学的性状及び様々なヒトの健康及び環境に関するエンドポイントについての情報の収集・評価・創出(必要であれば)に関する詳細な特定のガイダンスが含まれている。

これらのエンドポイント固有の章の重要な要素は、REACH の要件を満たすために、物質に関する適切な情報を定義・創出する方法に関するガイダンスを与える統合的実験戦略 (ITS) である。

本文書は、より詳細な助言・情報を提供する R 章の中で、各エンドポイントに関して与えられるガイダンスの基本的原則を提供するものである。各エンドポイントに固有のガイダンスに関して、下記の一般的な検討を念頭に置いておくべきである。

- ハザード評価のエンドポイントは相互に関連している。
一エンドポイント内で収集された情報は、別のエンドポイントのハザード・リスク評価に影響を及ぼし、複数のエンドポイントにおいて利用できる。
- 追加的情報の創出の手法は、信頼できるものでなければならない。
新規試験は、委員会規制で特定される試験手法に従い、あるいは委員会又は化学物質庁が適切であると認めた手法によって、実施されなければならない。新規の(生態)毒性学試験は、GLP 又は他の比較可能な基準に準拠したものでなければならない。
- 分解産物及び代謝産物を考慮しなければならない。
化学物質安全性評価や PBT 評価、分類・表示に適切であると判断される場合には、分解産物及び代謝産物に対して、更なる検査が必要となる可能性がある。
- 毒性実験のための適正なばく露経路は、選定されなければならない。
ばく露経路の選択は、物質の物理化学的性状やヒトばく露の適切経路などの入手可能な全情報を考慮に入れなければならない。経路対経路外挿は、ケースバイケースで可能となる可能性がある。

情報が入手可能であるか、又は要求される各エンドポイントにおいて、しっかりとした研究総括を IUCLID 5 において開発しなければならない。同一のエンドポイントに関して複数の研究が入手可能である場合(例えば、複数の試験や、実験データと非実験データが存在する場合)、主要研究を特定しなければならない。一般的に、主要研究は、この研究が有効でない又は適切でないことが合理的に説明されなければ、もっとも関心度が高くなる研究である。その場合、たとえハザード評価に用いられなくとも、しっかりとした研究総括は、主要研究よりも関心度が高いことを実証する研究に対しても開発されなければならない。

B.6.1 物理化学的性状

物質の登録一式文書には、一般的な物理化学的性状の大半に関するデータが、低重量レベルにおいて既に含まれている(R.7 章の関連部分へのリンクが以下のリストで提供されている)。

年間 1t 以上の製造・輸入

- 摂氏 20 度及び 101.3kPa の状態での物質の状態
- 融点／凝固点 (R.7.1.2 項目)
- 沸点 (R.7.1.3 項目)
- 相対密度 (R.7.1.4 項目)
- 蒸気圧 (R.7.1.5 項目)
- 表面張力 (R.7.1.6 項目)
- 水溶性 (R.7.1.7 項目)
- オクタノール・水分配係数 (R.7.1.8 項目)
- 引火点 (R.7.1.9 項目)
- 可燃性 (R.7.1.10 項目)
- 爆発性 (R.7.1.11 項目)
- 自己発火温度 (R.7.1.12 項目)
- 酸化性質 (R.7.1.13 項目)
- 粒度分布 (R.7.1.14 項目)

年間 100t 以上の製造・輸入

- 有機溶剤中の安定性、及び関連分解産物の同一性(物質の安定性が重要であると判断される場合のみ求められる)(R.7.1.16 項目)解離定数(R.7.1.17 項目)
- 粘性(R.7.1.18 項目)

化学物質安全性報告書においては、人の健康に及ぼす潜在的影響は、少なくとも 3 種の物理化学的性状(爆発性、可燃性、酸化可能性)について調査しなければならない。有害化学物質が事故(特に、火災、爆発、その他有害な化学物質反応)を引き起こす可能性から生じる潜在的影響についての調査は、以下のものについて行われる。

- 化学剤の物理化学的性質の結果としての危険
- 化学剤の貯蔵・輸送・使用に際して確認されるリスク要因
- 事故発生の際の想定される深刻度

物理化学的性状についてのハザード評価の目的は、指令 67/548/EEC に則った物質の分類・表示を決定することである。そのデータが、物質を特定のエンドポイントに分類すべきかどうかを決定するのに不適切であるならば、登録者はその結果として取った行動・決定を示し、合理的説明を行わなければならない。

特定の部中理化学的ハザード評価に関する更なる情報は、R.9 章に述べてある。

B.6.1.1 可燃性

物質の可燃性は、重要な安全性の検討事項である。火災・爆発を回避するために、可燃性物質の取扱・使用・貯蔵の際には、特に予防措置を講じる必要がある。可燃性は、通常、燃焼・発火する物質であると簡単に考えられている。物質が水と接触した際に自然に燃焼・発火することは滅多にない。

収集された情報に基づき、可燃性物質とその潜在的発火源(例えば、水との接触、静電気スパーク、溶接・はんだ付け)に関する分類・表示は区別されうるが、両者が複合すると、ヒトの健康に重大な影響となりうる。

各ハザード分類は、(1)爆発限界、(2)引火点(液体のみ)、(3)自己発火温度など他のエンドポイントと複合した場合に、使用条件に明確な制限を必要とするような危険な事象を回避するために取られる技術的手段を決定する。

気体:可燃性気体とは、摂氏 20 度で標準気圧(101.3kPa)の空気とともに燃焼の可能性を有する気体のことである。低爆発限界(LEL)と高爆発限界(UEL)を CSR 中で決定・明記するか、又は当該気体が不燃性であるとの叙述を提示しなければならない。LEL と UEL は、通常、大気中の当該気体の割合(%) (体積比率)で表記される。

液体:引火点は、液体の可燃性の重要ポイントである。発火しうる液体上の蒸気・空気の混合率における最低温度を計測する。これは、当該物質がいかに容易く燃焼し始めるかを示す指標となる。

固体:可燃性固体は、燃焼に供される準備が整っているものである。金属粉の燃焼を消火することは特に難しい。実験が行われる前に、爆発性について知っておくことは有意義である。最速燃焼率は、試験物質の純度・物理的状態・含有水分とともに、記録すべきである。

B.6.1.2 爆発性

爆発性とは、適当な条件下において、熱・ガスを発生しながら、暴力的且つ急激に分解する物質の傾向と定義される。爆発性を有する物質が爆発事故を起こすかどうかは、多くの要因に依拠する。これらの変数を克服するために、固定パラメーターを用いた標準試験が考案された。

大多数の物質において、爆発性は対象とならず、その組成の検討に基づいて、実験は免除される。ガスは試験の必要は無く、液体は摩擦に対する感度に対する試験の必要は無い。

R.7.1.11 項目に述べるスクリーニング手続は、爆発性に対する実験戦略を示している。

EU は、作業現場における爆発性大気の生成、爆発性大気の発火回避、及び爆発効果の抑制の評価と予防についてのガイダンスを発行した⁵。爆発性物質の評価及び安全利用についての他の義務は、危険物質を含む主要な有害事故の抑制に関する指令 96/82/EC の下で定められている (R.9.1 参照)。

B.6.1.3 酸化性質

酸化性質を有する物質は、他の物質、特に可燃性物質 (上記及び R.7.1.10 参照) と接触した際に高熱発生反応を引き起こす可能性がある。また、高温生成下でヒト組織と反応するため、皮膚・目・呼吸管に刺激的影響をもたらす、生体組織を破壊する。

大多数の物質において、酸化性質は対象とならず、その組成の検討に基づいて、実験は免除される。固体の場合、爆発性物質又は高可燃性物質に関しては、実験は行う必要が無い。有機過酸化物は、常に酸化する物質として、別分類される。

入手可能な情報の収集及び評価に関するガイダンスは、R.7.1.13 項目で取得できる。そこで述べられているスクリーニング手続は、酸化性質にかかる統合的実験戦略となる。適正に適用されれば、酸化性質試験の一つに対してポジティブとの結果と疑われる物質についてのみ、試験に必要があるとされる。

酸化性質を有する物質すべてが実際に有害である訳ではない。穏やかに酸化するものは、ほとんどハザードはない。有害な物質であるかどうかを区別するために、物質の酸化性質は、標準参照物質の酸化性質と比較される。

B.6.1.4 その他の物理化学的性状

その他の多くの物理化学的性状も、化学物質安全性評価を行う際には重要である。

沸点は、有機化合物の特質化にもっとも有用な性状の一つである。室温における物質の物理的状態 (液体か気体か) を示す以外にも、沸点は素人向けの揮発性に関する指標となる。沸点が高ければ、低揮発性であることを示す。沸点は、温度にかかる機能として、化学物質の蒸気圧の推計値を提示する等式における重要な入力値である。

沸点値は、純物質の確定にも有用で、融点及び屈折率と同様に、純度基準として利用できる。混合物又は不純物のサンプルに対して得られる結果は、注意して読み取るべきである。沸点は、物質を適当な可燃性分類 (上記参照) に振り分けるのに利用される基準のひとつである。

蒸気圧は、物質の運命・作用及びその結果としての作業者・消費者・環境へのばく露を決定する重要パラメーターである。化学物質の蒸気圧は、化学物質の環境中・商業条件中への移動・領域確保に対する重要な見識を提供するものである。純化学物質の揮発性は、蒸気圧によって決定されるし、水からの揮発は、蒸気圧と水溶性によって決まる。化学物質が大気中で存在する様態は、蒸気圧によって決まる。水面条件及び風速は、化学物質の蒸発に重要な影響を及ぼす。

蒸気圧データは、動物・環境研究の前提条件として必要となる。物質が上記として吸入されるものかどうか、及び皮膚研究に閉塞的条件が必要であるかどうか (皮膚からの蒸散を制限するかどうか) を示す。

⁵ 更なる情報は、以下を参照のこと。

http://ec.europa.eu/employment_social/emplweb/publications/publication_en.cfm?id=56

水溶性は、試験物質の流動性が水中の溶解率で大方決定されるため、特に環境調査にとって重要なパラメーターである。水溶性は、土壌の吸着・脱着及び水系システムからの揮発性にも影響を及ぼしうる。水溶性に関する理解は、例えば水生毒性や生物濃縮に対する試験条件を設定する前提条件である。

当該物質が 12 時間以下の寿命半分において pH 4、7 又は 9 での加水分解に対して不安定である場合、水中において容易に酸化できる場合、若しくは水との接触で燃焼しうる場合には、水溶性を決定する必要が無い。水溶性、加水分解に対する安定性、及び酸の解離定数は相互関連しており、他二者に関する知見がなければ、これらのいずれをも計測することはできない。

n-オクタノール・水分配係数 (K_{ow}) は、主要な物理化学的パラメーターの一つで、環境分配や吸着、バイオアベイラビリティ、生物濃縮、生物蓄積、人体毒性及び生態毒性のための推計モデル・アルゴリズムの多くで利用される。 K_{ow} は化学物質安全性評価 (CSA)、分類・表示 (C&L) 及び PBT 評価の重要なパラメーターであり、もっとも可能性の高い正確性で決定される必要がある。物質が純粋は無機物である場合には、 K_{ow} を決定する必要はない。

n-オクタノール・水分配係数 (K_{ow}) は、大部分が非混和性溶剤である n-オクタノールと自らなる 2 段階システムでの溶解物質の均衡濃度率として定義される (R.7.1.8 項目)。 K_{ow} は中程度に温度依存的であり、典型的には摂氏 25 度で計測される。分子構造に基づく適切な推計手法、又は実験室試験のいずれかによって、決定することができる。文献中又はオンライン化学物質データベース中では、 K_{ow} 値の予測値・計測値は様々な有機物質に対するものが見受けられる。質の高い実験から得られた K_{ow} 値又は専門家レビュー済み K_{ow} 値は、「推薦値」とされるが、他の K_{ow} 決定よりも望ましい。

B.6.2 ヒトの健康への影響に関するエンドポイント

情報要件及びハザード評価に適切な、つまり大半の影響に関するエンドポイントにとも見なされるべき、ある一般原則が存在する。

- エンドポイント固有の情報戦略に従う場合、その情報は危険度に関する分類を決定するのに十分でなければならず、ハザード評価及び DNEL 導出に必要なデータを提供するのに十分でなければならない。
- REACH 附属書 VI により、登録者は、エンドポイントについて特定の重量帯として実験が要求されているか否かに関わらず、登録物質に関する入手可能な全試験データ、及び物質に関する他の入手可能で適切な全情報を収集しなければならない。
- 埋めるべき情報ギャップが存在する場合は、重量レベルに従い、新データを創出する (REACH 附属書 VII 及び VIII) か、実験戦略を提案しなければならない (REACH 附属書 IX 及び X)。脊椎動物に関する新規試験は、他の全データ源が使い尽くした後の最終手段として実施又は提案されるものとする。
- 毒性学的情報は、データベースや出版物 (書籍・科学学術雑誌、基準文書、モノグラフ、その他出版物) から取得してもよい。構造的類似及び物理化学的性状に関する公表データも適切でありうる。
- 原則として、実験からの 3 種類の適合は、ばく露検討 (ばく露に基づく研究免除、ばく露に基づく更なる研究の契機付け、又は適切なばく露経路の選定) により、可能である。これらの適合は、すべてのエンドポイントに対して適切である訳ではない (R.5 章参照)。
- 区分アプローチにおいては、全物質がすべてのエンドポイントに対して実験される必要がある訳ではない。しかし、当該区分に最終的に蓄積される情報は、ハザード評価、リスク評価、及び区分・区分内要素の分類に適切であることを、証明しなければならない。最終データセットは、理想としては、区分内要素間の内挿法によって、実験しないエンドポイントを調査するためのものとして許されなければならない。
- 適切な試験ガイドラインと GLP に従うことは、データの信用性を確保する (R.4 章中のデータ評価を参照)。
- 投与に関連した影響の増大は、ポジティブな試験結果を調査する基準のひとつである。ある場合に

においては、生物活性化の飽和のような影響が、高ばく露レベルに一定の反応を示しうる。

- DNELs の導出は年間 10t 以上の量を製造・輸入・使用する物質の化学物質安全性評価(CSA)に必要となるが、年間 1~10t の物質については必要ではない。
- 数種の種に対するデータが入手可能である場合、人類にもっとも適切であるならば、もっとも敏感な種を化学物質安全性評価の目的のために選定すべきである。

以下の章は、ハザード評価に対するエンドポイント固有の情報要件及びガイダンスをまとめたものである。

B.6.2.1 トキシコキネティクスに関するガイダンス

REACH はトキシコキネティクス情報の創出を特に求めている訳ではないが、適切な入手可能情報すべてを物質のトキシコキネティクス作用の調査に利用することを要求している。また、ヒトの健康に対するハザード評価は、物質のトキシコキネティクスプロファイルを検討対象としている。物質のトキシコキネティクスプロファイルは、物質の吸収・分布・代謝作用・排出を示す。

入手可能なデータから得られる物質のトキシコキネティクス作用に対する知見は、他の性状の予測可能性に関しては不必要なさらなる実験を行うこととなりうる。トキシコキネティクス研究は、例えば、物質のバイオアベイラビリティや、吸収の(非)線形性・飽和率、代謝・排出経路、細胞組織の親化合物・代謝作用、物質の潜在的生物活性化及びその毒性学的行動様式に関する有用且つ重要な情報を提供する。データ解釈中や種間・経路間外挿のための区分設計時、実験設計の最適化段階(例えば、in vivo 調査のための適切な投与の選択時)において、これら及び他の類似要因を念頭に置いておくことは重要である。トキシコキネティクスモデリング(経験主義的又は生理学ベース)は、物質のトキシコキネティクスを従来の in vitro・in vivo 調査よりも迅速且つ安価に推計することが可能であり、加えて、実験動物の利用数を減少させることができる。トキシコキネティクスデータ及びその適用に関するより広範なガイダンスは、R.7.12 項目に記されている。

R.6.3 項目の附属書は、トキシコキネティクスに適切な例示及び情報(共通の試験所用種及びヒトにかかる多数の有用な生理学的パラメーター(R.6.3.3 項目)、in silico(計算)手法・in vitro 手法の将来的活用(R.6.3.4 項目)、in vitro データと組み合わせた in vivo ラット研究に基づく皮膚吸収パーセンテージの計算及びリスク評価にかかる段階的アプローチ提案(R.7.12 項目)を含む)を一覧掲載している。

B.6.2.2 炎症及び腐食

炎症及び腐食とは、皮膚や目、呼吸器系に対する局所的影響のことを指す。腐食は細胞組織に不可逆的なダメージを与えるが、皮膚・目・呼吸器の炎症は回復可能で通常はそれほど深刻なものとは見なされない。

炎症・腐食に関する情報要件は、最少重量帯(年間 1~10t)ですでに設定されている。まず、ヒト及び動物に関する入手可能な全データ、現時点での分類、当該物質の pH、及び皮膚経路による既存の急性毒性研究を、調査する必要がある。強酸・強アルカリ物質物質及び強酸化剤は、濃度によっては、刺激剤又は腐食物として知られている。炎症・腐食に関する結論が、年間 1~10t の重量帯の物質に対する入手可能なデータから導き出される場合は、in vitro 試験を行う必要がある。次上位(年間 10~100t)の重量帯では、in vivo 皮膚・目炎症研究が標準の情報要件である。しかし、in vivo 実験の提案の前に、関連附属書(附属書 VIII)のコラム 2 における適合にかかる特別ルール、及び適合にかかる一般的ルール(附属書 XI)を考慮する必要がある。現在、呼吸器炎症についての有効性が認められた試験は存在しない。生体皮膚腐食物質は、目に付いて試験を行う必要はない。詳細な情報戦略・情報要件については、R.7.2.6 項目を参照すること。

適切なデータが職業事例研究・報告から出される場合もある。ヒトデータを調査する場合は、そのデータ質の評価にかかる一般的ガイダンスが適用されなければならない(R.4 章参照)。皮膚及び目に関しては、これらの局所的影響のメカニズムが動物でもヒトでも同じであると見なされるため、in vivo 試験結果の結果は適切である。呼吸器炎症のメカニズムに浮いては、異種間格差が見られることがある。皮膚腐食作用が認められる又は予想される化学物質は、自動的に目に対しても深刻な炎症作用があると見なされる。QSAR 又は

読み取り法/区分データは、附属書 XI に設定されている原則に従い、利用することができる。

皮膚・呼吸器炎症に関するヒトデータは入手可能で、多くの事例における職業的ばく露限界 (OELs) 設定の基礎となっている。ある物質が適切な分類基準に合致する場合、通常更なる実験が必要となることはない。その評価及び ITS に関する詳細なガイダンスは、R.7.2 項目に記載されている。

炎症・腐食を引き起こす正確な濃度に関する情報は、常に入手可能という訳ではない。その情報が入手できないときには、定量的アプローチが採られ、試験による yes/no 回答を得、影響の深刻度により RMMs が発動される (パート E 参照)。腐食性物質については、接触を防止するために厳格な手法が採られる。時折、皮膚・吸入反復投与研究によって、炎症・腐食の臨床的兆候が記録される場合、DNEL がリスク特性化のために取得・利用できる (R.8 章の添付文書 9 参照)。

B.6.2.3 皮膚感作及び呼吸器感作

皮膚感作は、免疫システムを活性化できる物質によって引き起こされ、アレルギー反応を誘発する。その後皮膚に対するばく露を受ければ、アレルギー性接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎を引き起こす可能性もある。吸入ばく露後は、喘息や外因性アレルギー性肺炎といった健康悪影響が起こる。呼吸器感作は、免疫メカニズムや非免疫メカニズムが原因となりうる。

皮膚感作に関する情報要件 (通常や LLNA 試験) は年間 1~10t の重量帯で設定される。腐食性を調べる、濃度・投与による腐食性物質に対する in vivo 実験は回避しなければならない。入手可能なデータは、当該物質の分類及び pH に十分である場合は、in vivo 実験以前に検討されなければならない。呼吸器感作については、標準的な情報要件はない。入手可能なヒトデータが、ハザード評価に十分であるとされた場合もある。

局部毒性の証拠、皮膚炎症、及び皮膚炎症の入手可能な情報は、LLNA 結果が調査される際に考慮しなければならない。LLNA は皮膚感作にかかるヒトデータとの相関性を比較的よく証明していて、したがってハザード評価に利用することができる。

ヒトデータ (例えば、診断臨床研究、作業員医療調査、事例報告 (医学文献内)) は、物質の感作ポテンシャルを調査する際に利用することができる。信頼でき且つ適切であれば、ヒトデータは動物データよりも通常は好まれる。しかし、ヒトへの投与におけるポジティブ結果が無ければ、ポジティブで良質の動物データを必ずしも却下するものとなる訳ではない。

化学物質の皮膚感作ポテンシャルが皮膚プロテインと反応して共有結合複合体と免疫システムによるその認識を形成するという化学物質の能力に関係しているという事実に基づくため、(Q)SAR モデルを用いた分析は有用でありうる。大半の場合、これは求電子反応性が原因である。呼吸器感作に対する QSAR モデルはまだ利用可能となっていない。

公式に採択された皮膚感作・呼吸器感作に対する in vitro 試験はない。評価及び統合的実験戦略 (ITS) に関する詳細なガイダンスは R.7.3 項目に記載されている。

皮膚感作剤について、第一アプローチは、効能分類 (強度感作、中度感作) に基づき、パート E で述べるリスク管理措置 (RMMs) の定義付けにより、定量的リスク特性化となるべきである。DNEL は、(可能であれば) RMMs 実施後のリスク残存可能性を判断するために設定されるべきである。DNEL の構築は、LLNA 調査からのデータに基づき、LLNA データと過去のヒトデータを利用した証拠の重さによることができる。

B.6.2.4 急性毒性

急性毒性とは、一回の又は短期間のばく露により発生する悪影響のことである。関連メカニズム及び症状は

様々である。死に至らしめる場合もある、器官及び細胞組織の病理学的変化がしばしば観測されている。複数の全身的影響が、その元となるメカニズムの例として、急性毒性、根本的細胞毒性、及び選択的細胞毒性を引き起こしうる。炎症・腐食の項で触れているが、局部的腐食性により、腐食物質は急性毒性の原因となる。

経口による急性毒性の情報要件は、年間 1~10t の重量帯で設定されている。腐食性物質及び吸入による試験が行われている物質は、試験の必要がない。次上位の重量帯(年間 10~100t)では、標準的な情報要件として、皮膚試験・吸入試験が含まれている。当該物質の物理的性状及びヒトばく露の可能性のある経路により、要件は修正される。

急性毒性に関するヒトデータは、例えば、毒物情報センターや臨床事例報告から入手可能である。ヒトの事例は、例外的ばく露の反映であり、RMMs が選定される場合には慎重に検討すべきである。他のエンドポイントと比較して、これらは急性毒性を予測することが(Q)SAR モデルで比較的難しいものである。動物の急性毒性に関する適切な既存データは、化学学術文献及びデータベースから入手可能である。

現在、公式に採用されている in vitro 試験はないが、有効性認証中の細胞毒性に関する試験はある。それは、急性経口全身毒性試験を代替する可能性がある。

急性毒性評価の終了までに、毒性影響の性質及び可逆性を考察すべきである。限界試験(典型的には、2000mg/kg)において急性毒性の兆候が見られない場合は、急性毒性に関する物質の分類は、通常必要とされない。詳細なガイダンスは、R.7.4 項目を参照すること。

LD50 データ及び LC50 データは、DNEL 取得の十分な根拠となりうる。しかし、試験がヒトに対する急性毒性の全側面に関する情報を提供する訳ではないため、定性的アプローチがより適切であるとなる場合もある。年間 10t 以上であれば、反復投与毒性に基づく DNEL は通常悪影響が起こらないことを確認するのに十分であるため、急性毒性 DNEL の構築は大半の場合は不要である。

限界試験が行われ、健康に対する悪影響が観察されない場合は、限界投与は DNEL 設置における用量指標と見なすことができる。

急性毒性についての定性的リスク特性化は、試験プロトコルの限界によって正確な急性毒性投与が確定できないときに、急性毒性が非常に高い値(現行の C&L システムにおいて T+表示)を示す物質について行わなければならない。コントロール確保のために、非常に厳格な RMM がこれらの物質に適用される(例えば、閉鎖型システム等)(パート E 参照)。基本的に、RMM は長期的 DNEL を超過する極限密度が起こることを確保すべきである。

高極限ばく露の可能性がある場合(例えば、血管をサンプリング又は連結/非連結する場合)で、急性毒性危険(C&Lを引き起こす)が認められる場合、極限ばく露(15分未満)に関する DNEL が設定されるべきである(R.8 章添付文書 8 参照)。

B.6.2.5 反復投与毒性

反復投与毒性とは、28 日間、90 日間、又は慢性的ばく露の場合には生涯の大部分の期間、物質を連日投与した後に起こる一般的な毒性影響のことである。これらの調査で調べられる影響には、形態変化、生理機能変化、成長・生涯の変化、臨床化学・臨床的挙動の変化が含まれうる。

年間 10~100t の重量帯においては、標準的な情報要件が 28 日間の調査と設定され、次上位重量帯では 90 日間の調査が必要とされている。実験におけるばく露の最適経路は、ヒトばく露の可能性の高い経路である。

In vivo 実験の前に、例えば、物質の物理化学的性状、既存の動物試験データ、トキシコキネティクスデータ、特定の毒性(例:免疫毒性、神経毒性)、腐食性、ヒトばく露、及び SAR を検討する必要がある。詳細な ITS については、R.7.5.6 項目及び附属書 VIII を参照すること。

試験ガイドラインに従い、3 つの投与レベルの内最も高いものは、死には至らしめず毒性を誘発させる目的で、選ばれなければならない。投与レベルの降順は、投与量に関する反応の実証の観点、及び最低投与レベルにおける悪影響が観測されないレベル(NOEL)で、選定されるべきである。

繁殖毒性及び発達毒性の研究が反復ばく露による一般的な毒性学的影響に関する情報を提供できることは、注目に値する。

反復投与に関するデータは、投与-反応の関係及び影響限界を設定することを可能にし、さらに物質の CSA 及び分類の基礎として供せられるものであるべきである。信頼できる適切なものであれば、利用可能なポジティブの疫学的データは、動物データよりも望ましい。現在、動物実験に代わって、反復投与後の毒性検知のための in vitro オプションは何も承認されていない。QSAR アプローチは、現在反復投与毒性については有効性が認められていないが、この分野における実験戦略の中でそれらを利用することについても包括的な勧告も行われていない。詳細については、R.7.5 項目を参照すること。

典型的に、NOEL 又は LOEL は、反復投与毒性研究から得られる。少なくとも、種内間及び種間の評価係数が通常適用される(B.7.1 項目参照)。限界試験(本体重量が 1000mg/kg まで)において悪影響が観測されない場合、当該物質については、反復投与毒性について通常調査する必要がない。

B.6.2.6 生殖毒性及び発達毒性

生殖毒性とは、受胎能力の減少といった影響のことで、生殖腺及び精子形成かく乱に影響を及ぼし、発達毒性までも含むものである。発達影響とは、例えば、子孫における、成長・発達の遅滞や先天性異常、機能障害のことである。

情報要件は、年間 10~100t 重量帯から設定され、生殖・発達毒性に関するスクリーニング試験が必要となる。年間 100~1000t の重量帯では、出生前発達毒性研究を実施しなければならない。28 日間又は 90 日間の研究により、生殖器官・生殖細胞に悪影響があるとされる場合には、2 世代生殖毒性研究が必要である。

2 世代生殖毒性研究は、年間 1000t 超においては、標準の情報要件である。いずれの重量帯でも、発癌性物質及び胚細胞突然変異原については、そのリスクがコントロールされていれば、実験は必要ではない。実験要件に影響を及ぼしうる要因は、QSARs、突然変異・発癌性状、物質のヒトばく露から入手可能なデータ、及び内分泌かく乱に対する関心である。

一般人又は職業コホートにおいて実施される疫学研究は、生殖毒性に関する情報を提供できる。生殖毒性の調査を直接的な目的とはしていないが、反復投与毒性研究は、実験動物の生殖器官に対する影響を明らかにすることができる。その調査目的は、生殖に対する特定影響と一般毒性に対する非特定結果としての生殖悪影響とを区別することであるが、多くの場合そのデータは明確な区別をできない。

SAR は、例えば、毒性ポテンシャルは、同属悦又は区分を超えて、外挿又は内挿することができる場合には、生殖毒性の調査に対するアプローチを提示する。現在正式に採択された生殖毒性用の in vitro 試験のガイドラインは存在しない。最近、3 つの試験が、欧州代替法バリデーションセンターが科学的に有効であると宣言され、これらの試験のポジティブな結果は有用となりうる。更なるガイダンスは、R.7.6 項目参照すること。

入手可能なデータが許す場合、受胎能力に関する影響についての DNEL 値(DNEL_{fertility})及び発達毒性についての DNEL 値(DNEL_{development})が導出される。通常、生殖毒性は、基礎となる投与限界メカニズムを有すると見なされ、NOEL 又は LOEL の値は、試験データから通常提供される。

B.6.2.7 変異原性

変異原性物質によるリスクは、遺伝子損失・遺伝子変化を防止するために、コントロールされなければならない。これらの変化は、肉体細胞中で起こる場合、又は胚細胞内で起こり、遺伝性遺伝子損失を引き起こす場合、癌を発症しうる。

変異原性における標準的情報要件は、最低重量帯から既に始まる(バクテリア中の *in vitro* 遺伝子変異研究)。次上位重量帯(年間 10~100t)では、遺伝子変異及び染色体異常の *in vitro* の両方の誘発に関する情報が必要となる。変異原影響が *in vitro* 研究のなかで見られる場合は、適切な *in vivo* 体内細胞遺伝毒性研究からの情報が必要となる。

(Q)SARに基づくデータ又はグループ化データは入手可能である。REACH 附属書の情報要件は、取得されるべきこの種のデータを必要としていないが、証拠の重さ分析では有用となりうる。多くの場合、QSAR データの精確性は、実験又は特定の規制決定の実施を補助又は許可するに十分となるが、起こりえるエラーの深刻な結果のために、不確実性が認められえない場合もありえる。ヒトデータは、たまたま入手可能となりえる。

試験データを調査する際に、代謝活性化及び試験物質の物理化学的性状を検討する必要がある。試験化合物が実際に目標器官に到達するかどうかを分析する際に、トキシコキネティクスデータは重要である。通常、*in vivo* 実験及び哺乳類細胞系を利用して取得されるデータは、重要性が高いものと見なされる。DNA 結合や SCE 分析のような試験の指標タイプの適切性は、低いものと見なされる。体内細胞中の変異原性 *in vivo* で、胚細胞に到達する物質は、遺伝性遺伝子損失を引き起こし、結果として第 2 区分変異原に分類されるかどうかについて、調査される。詳細なガイダンスは、R.7.7.1 項目を参照すること。

DNEL は、通常入手可能なデータから取得することができない。したがって、変異原物質のヒトばく露を防止するために厳格な手段が講じられなければならない場合に、定性的アプローチが採られなければならない。定性的評価及びそれぞれのリスク管理分類は、パート E で説明される。

B.6.2.8 発癌性

発癌性物質は、ばく露母集団の腫瘍発症を増加させうる。発癌現象には、突然変異及び非遺伝事象の両方が含まれる。多くの場合基礎となるメカニズムは遺伝子損失を発生するが、他にも持続的細胞増殖や細胞間通信の変化といった非遺伝毒性メカニズムも存在する。遺伝毒性的発がん性は、他の多くのタイプの毒性与ことなり、影響が遅れて出る。遺伝毒性メカニズムを含む場合、その影響は影響限界を持たないものと見なされる。

発癌性に関する標準的な情報要件は、最高重量帯(年間 1000t 以上)についてのみ設定されている。しかし、そのレベルであっても、発癌性実験の必要性は、例えば、広範囲に分散的に使用されているかばく露が頻繁に又は長期間にわたってあるかどうか、及び当該物質が突然変異原の第 3 区分に分類され、あるいは反復投与研究において過形成・事前腫瘍性病変を誘発することができるかどうかによる。

第 1 区分及び第 2 区分の突然変異原は発癌性物質の可能性があり、そのリスクが定性に管理されていると仮定されるため、通常は、それらの試験は必要ない。

変異原性にかかる統合的実験戦略 (ITS) は、発癌性リスクに対する「早期警告」を提供することを目的とする。物質の変異原性 *in vivo* と動物を利用した長期的研究での物質の発癌性の間の正相関に関する相当な証拠はある。さらに、反復投与毒性研究で見られる過形成及び事前腫瘍性病変は、発癌性ポテンシャルについての証拠の重さに寄与可能である。

QSAR 又は読み取り・区分データは、入手可能である。これらのタイプのデータは、発癌性の構造的警告が

しっかりと特性化され、公開情報源(例えば、既成 QSAR、R.7.7.8 項目参照)が物質のあるグループに関して入手可能であるため、有用となりうる。

証拠の重み付けに基づくアプローチは、発癌性ポテンシャルが調査される際に、重要である。

発がん性の生物学的検定法または信頼できるヒト疫学データが入手可能である場合、当該調査におけるもっとも適切な情報となる。しかし、大半の場合、その情報は入手不可能である。基礎となる行動様式(限界か否か)が DMEL 及び RMMs の設定に影響を及ぼすため、その行動様式が当該調査で対象となっていることは重要である。

規制目的のために、通常は、発癌性に関する十分な証拠がある物質は、発癌物質として取り扱うべきことが合意されている。発癌性に関する証拠が不十分ではあるがある物質については、ケースバイケースで調査されなければならない。遺伝子組換えマウスによる短期・中期の生物学的検定法及び研究は、入手可能で従来のマウスの生物学的検定法に代わって提案されている場合、検討されるべきである。年間 1000t 未満の低重量帯における発癌性調査は、例えば、疫学データ、反復投与毒性研究、及び QSAR・区分に基づく(R.7.7.8 項目参照)。

適切な動物癌データを持つ閾値のない発がん物質について、導出最低影響レベル(DMEL)アプローチが採られる。これは、エンドポイント特定の大規模調査係数(すなわち、ばく露が最低リスクを引き起こしたことを確保する 10,000)の利用を意味する。(特定用量指標 BMDL10 はその AF で除算されたものである。これ及び他の「線形化」アプローチは、R.8.5.2 項目で述べられている。DMEL の設定が不可能である場合、当該調査の定性的アプローチを採らなければならない。RMM の最厳格レベルは、発癌物質が引き起こすリスクに対処する必要がある(パート E 参照)。

B.6.3 環境への影響に関するエンドポイント

B.6.3.1 水生毒性

水生毒性とは、当該物質に短期的・長期的にばく露した際に、水生生物に有害となる物質固有の性状のことである。

物質への水媒介性ばく露は、一般的に、腫瘍経路と見なされているが、水生生物は食糧を通じてもばく露しうる(例えば、脂肪親和性物質に対して)。短期的影響(急性影響)と長期的影響(慢性影響)で、区別される。

急性毒性:数時間から数日間の範囲(生物の生涯期間と比べると比較的短期的)で物質にばく露した水生生物に対する毒性のこと。影響は、特定のエンドポイント(例えば、藻類に対する成長率影響)において生物の 50%が影響を受ける試験濃度又は 50%有効性が計測される試験濃度である、通常半数致死濃度又は 50%有効濃度(L/EC₅₀)で表される。

慢性毒性:長期的期間にわたって物質にばく露した水生生物に対する毒性のこと。ばく露(試験)期間は、対象生物によりまちまちとなりうるが、生物のライフサイクルの長さとの関係で一般的には比較的長期となる。このような慢性影響には、生存・成長・繁殖といった様々なエンドポイントが含まれる。影響が観測されない場合の最高試験濃度(非観測影響濃度(NOEC))はもっとも頻繁に利用されるパラメーターで、濃度-影響の関係に基づいて推計されうる EC₁₀ でよく置換されうる。

この値の詳細及び導出に関する追加的情報は、R.7.8.4.1 項目に記載している。

入手可能となるべき最低限の情報には、最低重量帯(年間 1~10t)においては、無脊椎動物に関する短期的毒性データ及び水生植物に関する成長阻害毒性が含まれ、次上位重量帯(年間 10~100t)においては、

魚類に関する短期的毒性データが含まれる。最高重量帯においては、CSA の結果によっては、無脊椎動物及び魚類に関する長期的影響に関するデータを考慮しなければならない。

分類は入手可能な情報に基づくが、基準との完全な比較は、魚類・ミジンコ類・藻類に対する急性水生毒性に関する情報が必要となりうる。1mg/Lでの長期的影響の欠如は、物質の未分類として利用されうる。更なる情報は、分類・表示に関するガイダンスにて入手可能である。

PBT 評価の方法に関する更なるガイダンスは、パート C に記載されている。

入手可能な水生毒性全データは、ハザード評価の中で検討される必要があり、適切である場合は、水生部分についての包括的な予測無影響濃度 (PNEC) を導出するのに用いられなければならない。必要な最低限のデータセットは、全 3 栄養レベルについての短期的・長期的データである。結果として生じるリスク特性化の結果によっては、更なる情報が有用となりうる。

R.7.8.4.1 項目は、既存データの解釈 (非実験データ及び実験データの利用、勧告される種、適切なエンドポイント、及びデータの信頼性に関するガイダンスを含む) に関する詳細な情報を提供する。困難な物質の取扱に関する情報は、R.7.8.4 項目にも記載されている。R.7.8 項目附属書 1 は、物質の性状、試験システム、及び水性試験の評価に影響を及ぼす他の要因に関する追加的情報を提供する。

R.7.8.5 項目は、入手可能な情報の総量が規制に適切な場合、及びデータギャップが存在する場合、物質の毒性調査に関するガイダンスを提供する。

R.7.8.5.4 項目では、水生毒性に関する様々な規制のエンドポイント (分類・表示、PBT 評価、及び CSA) に対する全体的な結論を引き出す方法に関して、特別な検討がなされている。R.7.8.5.3 項目には、水生毒性についての統合的実験戦略 (ITS) が含まれる。

B.6.3.2 底質毒性

沈殿は、汚染物質の粒子状物質への吸着 (結合) を通じた化学物質の集まり、及び再懸濁又は脱着による水層への回帰を通じた粒子支線への化学物質の供給源の両方として、活動しうる。この過程により、沈殿は、表水汚染の影響を緩和するが、ばく露を時間的に引き伸ばし、したがって水柱の濃度から直接予測できない水生界 (漂泳性及び底生性の両方) に対する有害現象をもたらす。ゆえに、沈殿の堆積又は沈殿への吸着を相当程度まで潜在的に可能とする物質は、沈殿物内棲息 (底生性) 生物に対する毒性について調査しなければならない。

沈殿物となる物質に対する底生性生物へのばく露は一般的に長期間にわたるため、準致命的エンドポイント (生殖、成長、又は出現) の長期的試験がもっとも適切である。

沈殿物内生物に対する毒性のエンドポイントについては、年間 1000t までの生産・輸入のレベルには、標準的なデータ要件はない (附属書 VII、VIII、及び IX)。しかし、対数 K_{ow} が 3 以上又は沈殿への吸着を促すその他の性状がある可能性のある物質については、年間 1000t 以下の重量数について、(試験) データが必要とされる。

年間 1000t 以上の重量数では、CSA の結果が物質や適切な分解産物の沈殿物内生物に及ぼす影響をさらに調査する必要がある場合、登録者は長期的毒性実験を提案しなければならない。適切な試験の選択は、CSA 結果による。

R.7.8.10.1 項目は、既存データの解釈に関する詳細な情報 (非実験データ及び実験データの利用に関するガイダンスを含む) を提供する。推奨生物、適切なエンドポイント、ばく露経路、堆積組成、スパイクング手法、供給、ばく露期間、水質、試験システム・設計に関する情報も、入手可能である。

B.6.3.3 下水処理設備の微生物への毒性

下水処理設備 (STP) の微生物への毒性は、都市型 STP 及び産業型 STP の生分解・栄養塩除去機能及びプロセス性能全般を保護する目的で、調査されなければならない。

活性汚泥による呼吸阻害に関する情報は、年間 10t 以上の量で必要となる。呼吸阻害は、微生物に関する可能性のある多くの影響の一つであるが、汚泥微生物の複合活動の指標としてもっとも広く受け入れられている。硝化抑制に関する情報は、当該物質が硝化バクテリアに対して有毒でありうるとする兆候がある場合には、取得しなければならない。

下水処理設備微生物への毒性は、環境ハザード分類及び PBT/vPvB 評価に利用されない。PNEC_{micro-organisms} (ここでは PNEC_{stp} と呼ぶ) が STP のリスク計算に関する毒性手法として導出・使用されるべき場合に、当該データは CSA への適用を見出すのみである。

主に実験から導出される微生物阻害データは、STP 毒性についての適正に構築された QSAR が無い場合に、PNEC_{stp} を導出するのに利用される。入手可能な微生物毒性データは評価する必要があり、適切であれば、予測無影響濃度 (PNEC_{stp}) を導出するのに用いなければならない。

STP 毒性についての ITS の主目的は、新たな実験を始める前に、入手可能な適切なばく露・影響の全情報を統合的な方法で用いることができるように、確保することである。ITS は、高段階の実験の手段によって、望ましくないスクリーニングレベルデータの改良を可能とする。提案スキームは、化学物質の放出パターンから適用可能であるため、産業型・家庭型 (すなわち都市型) 下水処理設備の両方について、フォローできる。

B.6.3.4 分解／生分解

分解とは、非生命プロセス又は生命プロセスによって、環境中の化学物質の消失又は変質のことである。非生命分解又は非生分解は、加水分解・酸化・光分解といった物理化学的プロセスによって発生する。生分解は、酸素が存在する (好氣的生分解) 又は酸素が存在しない (嫌氣的生分解) 状況で進む。調査される物質が安定生成物・有害分解生成物となるように分解されるかどうかについて、検討を行うべきである。そのような分解が起こる場合は、評価は生み出される生成物の性状 (毒性影響及び生物蓄積ポテンシャルを含む) について適正な検討を行うべきである。

年間 1~10t の重量帯において既に入手可能であるべき最低限の情報は、(有機物質の) 易生分解性に関する情報である。次上位重量帯 (年間 10~100t) でも、加水分解に関する情報が入手可能であるべきである。さらに上位の重量帯では、CSA の結果によって、様々な環境の部分における分解に関する更なる情報が検討されるべきである。

化学物質の分解性に関する情報は、ハザード評価 (例えば、分類・表示)、リスク評価 (化学物質安全性評価用)、及び継続性評価 (BPT/vPvB 評価用) に利用することができる。

分解及び継続性の評価は、通常易生分解性及び加水分解の標準化試験で取得されるデータに基づく。生分解 QSAR モデルからの予測も考慮されうる。水中・水系沈殿・土壌中の生分解をシミュレーションする試験の結果は、これらの目的にも利用することができる高段階データを考慮される。潜在的な環境ハザード・リスクの評価で検討されうる他のタイプの試験データには、下水処理設備 (STP) シミュレーションデータ、固有の生分解性、嫌氣的生分解性、海水中の生分解性、及び非生命変質が含まれる。高段階分解データ又はシミュレーション分解データのどちらが必要とされるかを決定する際に、化学物質の分割行動及びその放出・排出パターンに注意が払われるべきである (R.7.9 項目参照)。

B.6.3.5 水中の生物濃度及び生物蓄積

生物濃度とは、水棲生物によって水中に溶解された物質の蓄積のことである。生物濃度係数(BCF [L/kg])は、一旦安定状態が達成されれば、水中濃度に対する生物内の物質濃度である。これは、2つの方法(静的な方法と動的な方法)で導出することができる(R.7.10.1.1 項目)。有効性が等しい静的・動的(キネティック)BCFは、規制目的のために相互変更可能である。

蓄積とは、生物内の物質の吸収(体内摂取)・分配・代謝・排出(ADME)の結果純量に関する一般的な用語である。これらの過程は、哺乳類動物のトキシコキネティクスガイダンス文書(R.7.12 項目)の中で詳細に議論されている。生物蓄積とは、水・食料・沈殿を含むすべての環境源からの体内摂取のことである。生物蓄積係数(BAF)は、水中・沈殿物中濃度に対する生物内の物質濃度の安定的割合として表される。これらの係数は、汚染水・汚染沈殿物中に棲息している生物の化学物質濃度を推計するのに利用される。

生物濃縮とは、食物連鎖を通じた蓄積のことである。食物連鎖において続いて起こる栄養レベルでの生物内の物質の(脂肪正規化された)内部濃度の増加として、定義される。生物濃縮ポテンシャルは、生物濃縮係数(BMF)か栄養濃縮係数(TMf)のいずれかで表される。

年間 100t 以上の重量帯においては、水生生物の生物蓄積研究の実施が検討されなければならない。

生物蓄積ポテンシャルは、長期的影響及び環境ハザード分類の関係で、検討される必要がある。非イオン化有機物質の大多数については、信頼可能な魚類の計測 BCF が入手可能でない場合、分類は当初対数 K_{ow} に基づくことができる。

生物蓄積ポテンシャル('B')は、PBT/vPvB 評価の一部である。信頼できる魚類又は無脊椎動物の計測 BCF データは、PBT 又は vPvB 中の B に関する最終結論に、一般的に必要である。スクリーニング調査は、受動拡散を通じて蓄積されることが想定される有機物質の対数 K_{ow} に基づいたスクリーニング基準に対して行えばよい。

CSA においては、魚類の BCF 及び BMF の値は、野生生物の二次中毒調査及びヒト食事に曝露に利用される。鳥類・哺乳類の BMF も、海洋シナリオに適切となりうる。無脊椎動物の BCF は、沈殿物内寄生虫又は甲殻類の消費に基づく食料連鎖を模すために利用される。

対数 K_{ow} (非イオン化有機物質にのみ適切)が蓄積ポテンシャルの良い指標でない場合(R.7.10.6 項目参照)、ITS を続けるべきで、in vivo 試験も必要となりうる。魚類の BCF が入手可能でない場合、非魚類種について決定された信頼できる BCF を利用することができる。

予測 BCF は、第 1 段階リスク評価に利用することができる。BCF 又は BMF デフォルト値の最悪事態に基づいた PEC/PNEC 率がどの栄養レベルでの潜在的リスクを示す場合、BCF/BMF は必要に応じて精緻化してもよい。証拠の重さ手続は、入手可能な情報に関する専門家判断、及び追加的実験の必要性の決定に利用することができる(R.7.10.5 項目)。

B.6.3.6 陸域の生物蓄積

土壌から陸生種への生物蓄積は、底生性生物の生物相から沈殿物への蓄積係数と同様に、生物相から土壌への蓄積係数(BSAF)で表される。代替的に、生物内濃度は、BCF(L/kg)の計算によって、土壌間隙水中濃度に関係する。これらの係数は、汚染土壌中に棲息する生物内の化学物質濃度を推計するのに利用される。

REACH は、陸域の生物蓄積に関する情報は必要としてないが、CSA の結果によっては、その調査を実施することが有用となりうる。

物質が非イオン化有機化合物である場合、 K_{ow} に基づく推計手法は、必要な陸域BDF情報を創出するのに用いることができる。予測BDF値がリスクを示す場合、生物蓄積に関する情報は精緻化する必要がある。一般的に、CSAが更なる陸域の生物蓄積情報の必要性を認定する場合に、年間1000t重量帯においてのみ試験データが必要となる。実地モニタリングは、生物蓄積のリスクに関する追加的データを提供しうる。(R.7.10.12項目参照)

B.6.3.7 鳥類への長期的毒性

鳥類の毒性調査は、短期的経口ばく露の準致死・致死影響、中期的(数日まで)な食事ばく露の準致死・致死影響、又は長期的(20週まで)な食事ばく露の致死・生殖影響を計測することができる。しかし、短期的影響と長期的影響の相関性の低さにより、長期的研究のみがCSAの目的に適切であると考えられている。

鳥類毒性試験の目的は、その調査の必要性をCSAが実証する(特に、生物蓄積の可能性と哺乳類に対する高毒性をもつ物質に該当する)場合に、二次中毒を調査するのに利用できるデータを提供することである。

標準試験手法で利用される種から得られるデータは、すべての種を代表するものと仮定される。食事調査は、調査中のばく露経路にもっとも適切であるため、望ましい。(R.7.10.18項目参照)

B.6.3.8 陸域毒性

陸域環境の複雑性・多様性により、全体の包括的な影響調査は、(i)陸生生物が物質にばく露しうる様々な経路(すなわち、大気、食料、間隙水、バルク土壌)、及び(ii)影響を受ける可能性のある陸生生物(微生物、植物、無脊椎動物、脊椎動物)のもっとも適切な分類群・機能群をカバーするエンドポイントの一連の調査によってのみ達成することができる。

採択されたREACH規制の下での陸域影響調査の範囲は、狭義の土壌生物(すなわち、その生涯の大半を土壌内部で棲息し、土壌経路、及びEU内の新規・既存物質の環境リスク評価の過去の実践に従った物質に、ばく露が生じた無脊椎生物)に制約される。

土壌生物に対する短期的毒性に関する情報は、直接的・間接的なばく露の可能性が低くなければ、年間100t以上の物質について検討されるべきである。年間1000t以上の物質については、CSAの結果によっては、長期的毒性に関する情報を検討すべきである。

陸域生物にk毒性の情報は、分類・表示にも、PBT評価にも利用されない。陸域環境の適切なばく露の可能性がある場合、その部分についてCSAで検討しなければならない。

陸域ばく露に関する、結果と土壌生物への毒性を調査する際には、様々なタイプの情報が適切である。有用情報には、物質の化学的・物理的性状及び試験システム、並びに入手可能な実験データ(in vitro と in vivo)及び非実験手法(例えば、平衡分配手法)の結果が含まれる。(R.7.11項目参照)

B.7 閾値のある及びない影響レベルの導出

B.7.1 ヒトの健康に対する用量/濃度反応の特性化

B.7.1.1 目的及び重要問題

REACHの下では、製造者・輸入者・川下使用者は、ヒトの健康に悪影響を与えない方法で、物質を製造・市場・使用することを確保しなければならない。これを調査するために、想定ばく露と悪影響の可能性との比較

を行わなければならない。本章は、悪影響の可能性(すなわち、リスク特性化(パート E)のインプットとしての物質の潜在力)を判定する方法の簡潔な概要を提示する。本章は、情報不足の読者に過程及び概念の幾何かの理解を与えることを目的とする。詳細な記述は、R.8 章に掲載されている。詳細なガイダンスを理解し、安全性評価を行うための、相当の毒性学の専門知識及び経験が必要となることを認識しておくべきである。

包括的なハザード・安全性評価については、物質の体内中の運命(トキシコキネティクス、すなわち、吸収・分配・代謝・排出)及びヒトの健康(急性毒性、炎症・腐食、感作、反復投与毒性、変異原性、発癌性、生殖毒性)、並びに当該物質の毒性に関するその他の入手可能な情報について、情報が必要である。REACH によれば、これらのエンドポイントに対する標準的な要件は、重量帯によって異なることに注意が必要である。しかし、そのデータを創出する実験を実施する前に、入手可能なあらゆる情報(適正に収集・報告されたヒトデータを含む)をまず収集・調査しなければならない(R.3 章及びR.4 章参照)。このハザード情報の評価は、主要な健康影響のNOAEL(あるいは他の用量指標)並びにNOAELに関する不確実性を確定することが目的である。続いて、NOAEL を不確実性の代表とする評価係数で除算すること(例えば、種間・ヒト同士の外挿)で、DNEL(導出非影響レベル)を導出する。DNEL はヒトがばく露すべきでない数値としてのばく露のレベルを示す。DNEL が導出されない場合は、REACH は定性的評価の実施を必要とする。しかし、閾値のないエンドポイント(例えば、閾値のない発癌性)については、データが許せば、(準)定量的参照値(導出最低影響レベル:DMEL)の開発が有用となりうる(下記参照)。図 B.7-1 は、定量的 DNEL 手続の各段階を示したものである。

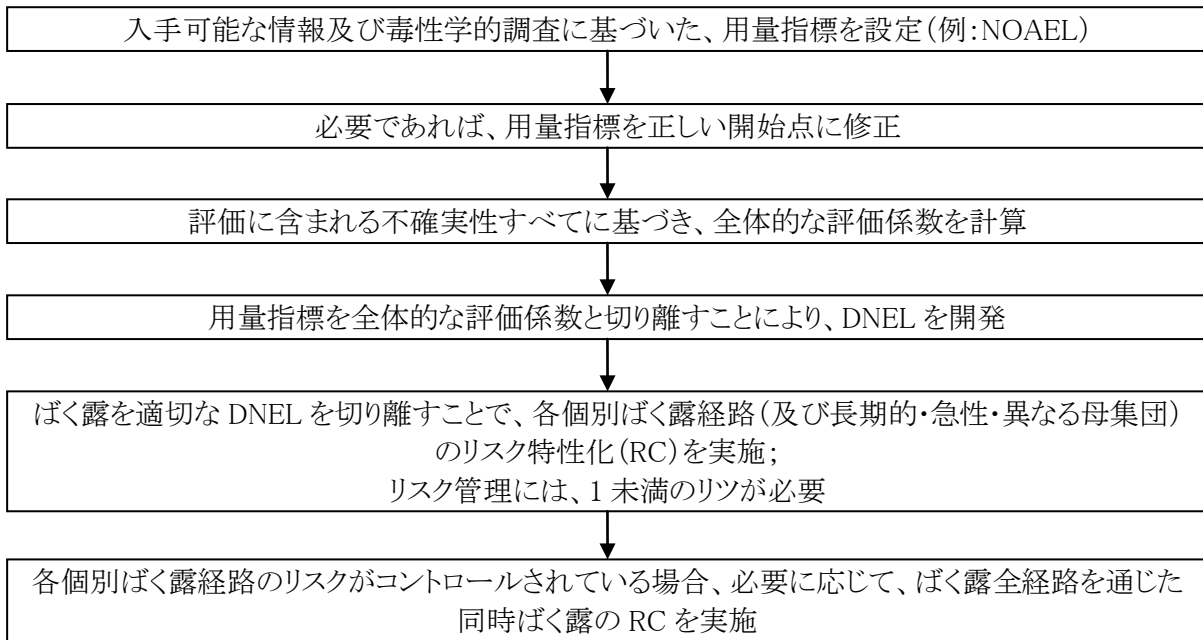


図 B.7-1:限界エンドポイントについて、定量的にヒトの健康へのリスク評価の段階別表示

注意:この表は、定量的リスク特性化に関するのみである。下記に概要を示すが、定性的リスク特性化によって、いつどうやってこれが補完されるかについては、パート E に記されている。

ばく露評価及びリスク判定(RC)の必要性に関連した、物質の分類・表示に関する結論

ヒトの健康に対するハザード調査の目的の一は、指令 67/548/EEC にしたがった物質の分類・表示である。ヒトの健康のエンドポイントに対する上記記述のハザード評価から、当該物質がまったく分類されない、あるいは危険物質として分類されるべきかどうかについて、結論することができる。当該物質が分類される場合、推定ばく露値に付随するリスク(製造、確認された用途、及びそれらによって引き起こされるライフサイクル段階に関する、当該物質の実際のばく露シナリオすべてに対するもの)がコントロールされることを確保するために、ばく露評価及びリスク判定が必要である。可能であれば、非分類物質についても、DNEL が導出され

るべきである。

B.7.1.2 DNELs 設定のための法的要件

B.7.1.2.1 DNEL の導出

可能な場合、化学物質安全性評価(CSA)の一部として、年間 10t 以上の量を製造・輸入・使用する全物質を登録対象とする全物質について、DNEL を導出しなければならない。DNEL は、化学物質安全性報告書(CSR)に文書記録するべきである。ばく露評価及びリスク判定が必要となる場合、DNEL は以下が続く。

- CSA のリスク判定部分で利用する。
- 安全性データシート(SDS)の一部として連絡する。

DNEL の導出に関して、REACH はとりわけ、それぞれの適切な母集団(例えば、労働者、消費者、環境を通じた間接的にばく露したヒト)、ある脆弱な亜母集団(例えば、子ども、妊婦)、ばく露の異なる経路(例えば、経口、皮膚、吸入)、及び異なるばく露期間について、異なる DNEL を確定する必要があることを特定する。DNEL を構築する際に、評価の不確実性を考慮に入れておかねばならない(例えば、関係種の差異、ヒトの中での感度の違い、データベースの質)。DNEL は、これらのデータの不確実性・変動性及びばく露母集団の原因となる、あるばく露(経路、期間、頻度)に対する「包括的な」非影響レベルとして考慮することができる。

作業場でのばく露については、職業的ばく露限界(OEL)がすでに存在しているかもしれない。ある状況下では、OEL や OEL 設定に利用される基礎情報は、DNEL 導出に利用することができる。さらなる情報は、附属書 R.8-13 に記載されている。

各ばく露シナリオのばく露/DNEL 比較は、原則として、特に廃棄時点でハザードデータを有していない川下使用者に、RC の単純ツールを代表する。どのばく露シナリオにおいても、ばく露レベルが適切な DNEL を越える場合、ヒトに対するリスクは、適切にコントロールされているものと見なしてもよい。

B.7.1.2.2 DNEL が導出できなかった場合

あるエンドポイントについて、DNEL が常に導出できる訳ではない。もっとも分かりやすい事例としては、ばく露議論に基づく実験が必要でない(詳細は R.5 章参照)ため、あるいは物質の性状の結果として、実験が技術的に不可能であるため、試験データが無い場合である。

より重要なことは、以下の場合にこれが適用されうる点である。

- 行動の閾値のない様式によって、物質がその効果を発揮する場合(例えば、突然変異原や遺伝毒性発癌物質)。その場合、ばく露残存リスクが極めて低レベルである事象が除外されえないとする省略時解釈として、一般的に仮定される。結果として、潜在的効果が無い投与は構築されえない。
- 行動の限界様式によって、物質がその効果を発揮する場合で、入手可能なデータが限界を信頼できる方法で特定することを認めない場合。

DNEL 導出が不可能であれば、REACH は、CSA のリスク判定の部分で、「ばく露シナリオの実施時に効果が回避される可能性に対する定性的評価が行われなければならない」としている。

定性的アプローチにおいて、健康影響の効果を定性的に記述する DNEL 以外の情報(それは、ばく露のコントロールのためのリスク管理措置、及び運用条件並びにその結果としてのリスクを伴うばく露シナリオの開発に利用される)を利用することにより、関係する母集団のばく露コントロールの適切性を評価することが強調される。

効果が回避される可能性を評価するために、閾値のない影響(例えば、閾値のない発癌性)が**準定量的要素**をこの定性的評価に含めることは有用となりうる。この場合において、これを可能とするデータが入手可能であると仮定されるのであれば、登録者は DMEL (導出最低影響レベル)、すなわちある特定のばく露シナリオに対して関連性が極めて低いと見なされる参照リスクレベルを開発すべきである。ガイダンスに従って導出される DMEL は、影響の耐えられるレベルと見なすべきである。それは、潜在的影響が予見できない場合のレベルではなく、むしろ可能であれば理論的な低リスクに対応するばく露レベルとして表されるものである点に注意すべきである。DMEL は、リスク管理措置を対象とするのに利用されるべき、リスク関連参照値である。

発癌物質及び突然変異原について、発癌性物質指令(2004/37/EC)は技術的に実現可能である限りにおいて、作業場でのばく露を回避・最小化することを求めていることを、協調すべきである。REACH は発癌性物質指令を却下するものではないので、作業場でのばく露をコントロールするアプローチは、この最小化要件に従わなければならない。DMEL アプローチは、リスクの残存の可能性を判断する化学物質安全性評価の準備時に、有用である。この判断に基づき、物質の使用にかかる適切な暫定ばく露シナリオを改定することで、登録者は、物質の使用又はその勧告をする方法を精緻化する必要がある。

B.7.1.3 DNEL(s)/DMEL(s)の導出において考慮すべき側面の概要

REACH の中で定められた詳説に基づき、DNEL 導出時に数側面を考慮する必要がある。これをおこなうためには、専門知識が必要になることに注意が必要である。

データ要件:

DNEL 導出には、年間 10t 以上の量を製造・輸入・利用する物質の化学物質安全性評価(CSA)が必要である。DNEL 導出に関して、入手可能なハザード情報すべてを評価する必要があり、可能であれば、用量指標(N(L)OAEL、ベンチマーク投与など)の構築が必要である。そのデータは、ヒトを利用した調査、実験動物を利用した調査(例えば、28 日又は 90 日の反復投与毒性調査)、in vitro 調査、及び非実験源((Q)SAR、読み取り法、又は化学物質区分)の中での観察から生み出される。さらなる毒性学的情報が各重量帯レベルで必要となるため、より堅実な評価を認め、DNEL は各重量帯レベルで再検討すべきである。重要な毒性学的新情報が入手可能となった場合にも、同様のことが適用される。

不確実性・変動性:

REACH は、種内及び種間の変動性・不確実性を考慮に入れて、毒性データ(動物調査から得られることが多い)と実際のヒトばく露状況との差異対処不法を求めている。この差異対処方法のために、評価係数(AF)が適用されるべきである。適用される AF は、影響データの不確実性・変動性を修正するのみで、ばく露の不確実性を修正するものではない。

母集団及び経路:

DNEL は、労働者(皮膚・吸入ばく露)及び一般人(環境を通じた消費者・ヒトばく露(皮膚・吸入・経口ばく露)のために導出されなければならない場合がある。適切な場合は、異なる経路を通じた複合ばく露も調査される必要がある。ある条件にもとでは、ある部分母集団(すなわち、特定の高感度な子ども)のための DNEL を導出する必要もありえる。

ばく露期間:

ばく露シナリオによって、ばく露期間は単発事象から年間数日・数週間・数ヶ月にわたるばく露と様々な形態がある。あるいは、慢性的(例えば、環境を通じてばく露するヒトの場合)になりうる例もある。ばく露期間は当初に受けた状況が大きく影響を及ぼすことがよくあるため、様々なばく露器官に対して DNEL を導出しなければならない。その結果、毒性調査におけるばく露期間を、ばく露シナリオにおけるばく露期間と可能な限り近いものにしておく必要がある。

全身的影響及び局所的影響:

物質により、全身的影響、局所的(皮膚又は吸入)影響、あるいはその両方について、DNEL を構築しなければならない場合がある。

単位:

ばく露推計は、通常外部値(すなわち皮膚上の物質質量、又は呼気中の物質濃度)で表される。したがって、DNEL は、デフォルトとして、対応する外部ばく露値で表されるべきである。DNEL の適切な外部投与単位は、皮膚ばく露については mg/ヒト/日 (あるいは mg/cm²(身体面積)/日)、経口ばく露は mg/kg bw/日、吸入ばく露は mg/m³ である。

B.7.1.4 DNEL(s)導出の方法

B.7.1.4.1 用量指標の特定及び作用機作の決定

毒性調査の評価の一部として、用量指標(例えば、NOAEL、NOAEC、BMD、LD50、LC50、T25)を、関連エンドポイントについて特定するべきである。特定のエンドポイントについては、複数の適切で有効な調査からのデータが入手可能(例えば、異なる期間の異なる種に対するもの)で、当該法化項目について複数の用量指標が特定される可能性もある。これらの用量指標のうちどれがエンドポイント固有の DNEL に最適なものとなるかを前もって知ることは不可能であるため、当該エンドポイントに対する最低 DNEL を選定する前に、エンドポイント毎の複数の用量指標に対して DNEL を導出することが適切となる場合がある。これは、証拠の重み付けに基づくアプローチの利用を含む、専門家判断による。この段階の統合的部分は、行動様式の検討である。

- 行動の限界様式によって、物質がその効果を発揮する場合は、最適な用量指標に基づいて、当該エンドポイントの DNEL を導出しなければならない。入手可能なデータが限界を信頼できる方法で特定することを認めず、したがって定量的用量指標・DNEL が導出できない場合には、定性的又は準定量的アプローチを採用しなければならない(B.7.1.6 項目参照)。
- 閾値のない作用機作により物質がその影響を発現する場合(例えば、遺伝毒性発癌物質)は、原則としてばく露のいかなるレベルもリスクを持ち、したがって効果の無い投与が構築されえない。これらの影響については、既に B.7.1.2.2 項目で述べたように、これを認めるデータが存在するならば、定量的アプローチの一部として、DMEL を導出すべきである。
- データーがDNEL又はDMELに設置されていない場合は、項目B.7.1.6 に適用された正確なアセスメントアウトラインがされている。

物質が閾値のある影響とない影響の両方は、DNEL を定性的アプローチと並行して開発すべきである。

B.7.1.4.2 エンドポイント毎の関連用量指標の修正したものへの変更

数少ない状況において、用量指標は、ばく露経路・ばく露単位・ばく露範囲に関するばく露調査と直接比較できないことがある。このような状況の場合、限界効果に対する用量指標(例えば、NOAEL)を正しい開始時点に転換する必要がある。

適用されてるのは:

- 1) 生物多様性において、動物とヒトとの実験の相違があるとき
- 2) 動物実験ドーズは、ヒト以外の生物のばく露経路をとるとき
- 3) ヒトとばく露条件の相違があるとき
- 4) 動物とヒトの呼吸による違い

B.7.1.4.3 適切なばく露パターンに対するエンドポイント固有の DNEL(s)の取得のための正しい開始時点への評価係数の適用

DNEL の計算における次段階は、実験データを実際のヒトばく露状況への外挿における不確実性に対処することである(R.8.4項目)。これらすべての不確実性・差異は、評価係数(AF)によって個別に対処される。理想的な状況では、各戸別評価係数の値は、物質毎の情報に基づくべきである。しかし、デフォルト評価係数を用いる必要がある場合が最も多い。

種間差異にかかるデフォルト AF は、ヒトは実験動物よりも感作的であるというデフォルト仮定により、実験動物とヒトとの間の感作に関する差異に対処する。この AF は、リスク特性化についての開始時点としてヒトデータが用いられる場合には、必要ではない。

ヒトは、遺伝的多型、年齢、性別、健康状態、及び栄養状態などの生物学的要因の規模により、毒性発作に対する感作については、様々である。これらの**種内差異**は、ヒトの方が同系交配の実験動物よりも大きい。したがって、**一般的母集団内及び労働者母集団内**のこれらの差異を考慮に入れた AF が、必要に応じて、適用される必要がある。

実験**ばく露期間**の差異及び母集団と検討されているばく露シナリオの差異を認める AF は、(a)一般的に実験 NOAEL はばく露時間の増加に伴って減少すること、(b)他のより深刻な悪影響はばく露時間の増加に伴って発現しうることを考慮に入れて検討される必要がある。投与－反応関係に関する AF は、実験における投与範囲、投与－反応曲線の形状及び角度(急角度の浅い曲線は、AF を正当化しうる)、並びに LOAEL で見られる影響の範囲及び深刻度を考慮に入れるべきである。

全データベースの質に関する AF は、正当な根拠が示される場合には、導出された DNEL の潜在的な残存不確実性の補正に適用されるべきである。代替的データ(例えば、in vitro データ、(Q)SAR、読み取り法、あるいは化学物質区分)から導出される NOAEL(又は他の用量指標)には、特別な考慮が払われるべきである。

包括的な評価係数は、個別の AF の単純乗算によって取得できる。適切なばく露パターン(期間、頻度、経路、及びばく露人口)に対するエンドポイント毎の DNEL を導出するために、包括的な AF は、以下の方法(用量指標として NOAEL で実証される)で、修正された用量指標に直接適用されるべきである。

$$\text{エンドポイント毎の DNEL} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{AF}_1 * \text{AF}_2 * \dots * \text{AF}_n} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{包括的 AF}}$$

B.7.1.5 閾値のないエンドポイントにおける DMEL(s)の導出

本ガイダンス文書は、DMEL 導出に適用できる2つの(デフォルト)方法論を設定している(R.8.5項目)。「線形化」アプローチは、原則的に、極めて関係性が低いと考えられる生涯癌リスクを代表する DMEL 値を出す。「大規模評価係数」アプローチは、同様に、公衆衛生の観点からの低度の関連性が DMEL 値を出す。データが認める場合には、DMEL 導出のためのより高度な方法論を適用することも可能である。そのような代替的方法論を選択する場合は、合理的根拠を示すべきである。

B.7.1.5.1 「線形化」アプローチ

DMEL を導出するこのアプローチは、基本的に、腫瘍形成とばく露の間の線形的投与－反応関係の仮定から生まれる。線形化アプローチのこの要素は、**高頻度～低頻度の投与の外挿**評価係数に統合される。T25(動物の主要の 25%になるまでの投与)は、線形外挿の開始時点としてのデフォルト用量指標として利用されるべきである。必要な場合は、適切な用量指標は DNEL 導出に関する上記の通り、正しい開始時点に修正されるが、ばく露の職業条件及び生涯条件の差異についても追加的に考慮される。評価係数は、原則として、上記の通りと考えられるが、実際には代謝率の差異に関する評価係数についてのみ、一般的に適用される(局所腫瘍の場合、及び大

気中濃度として表される吸入 DMEL を高出するための開始時点として吸入調査が用いられる場合は例外である)。

その前段階(開始時点の修正、及び評価係数の適用)は、適切な(すなわち、経路及び吸収に関して)ヒトの生涯相当日常投与、HT25(ヒト T25)を生み出すべきである。高頻度～低頻度の投与の外挿段階は、DMEL、すなわち、極めて関係性が低いと考えられるリスクレベルを代表すると見なされるばく露レベル(閾値のない発癌性について、残存癌リスクのない投与レベルが確認できないという事実を認識)の導出までの次段階である。用量指標としてベンチマーク投与(BMD10:動物の腫瘍の10%まで与えると仮定した場合の投与から導出される)が用いられる場合、僅かに高い外挿係数を用いる必要がある。

表 B.7-1:DMEL 導出に用いられる高頻度～低頻度の投与のリスク外挿係数

高頻度～低頻度の投与のリスク外挿係数 (HtLF)		全身腫瘍デフォルト値 T25 用、BMD10 用
高頻度～低頻度の投与の外挿	例えば、 10 ⁻⁵ リスク 10 ⁻⁶ リスク	25.000、10.000 250.000、100.000

例えば、ばく露 100.000 に対して 1 の癌のリスク(10⁻⁵)に関する DMEL(開始時点として T25 に基づく)は、以下の方法で導出される。

$$10^{-5}\text{リスクを代表する DMEL} = \frac{T25_{corr}}{AF_1 * \dots * HtLF} = \frac{T25_{corr}}{AS * 25000}$$

「AF」は、評価係数(assessment factor)の略語で、「AS」は痛覚規模(algometric scaling)の略語である。詳細は、R.8 章で説明される。労働者及び一般母集団に対して DMEL を設定する際には、それぞれ 10⁻⁵ 及び 10⁻⁶ の癌リスクレベルは、指標的受忍リスクレベルとして見られうる。

B.7.1.5.2 「大規模評価係数」アプローチ(「EFSA」アプローチ)

発癌性リスクを特性化及び評価するこのアプローチは、用量指標の線形的外挿と異なり、開始時点への数個の評価係数の適用を含み、望ましい用量指標として BMDL10(BMD10 のより低度の信頼限界)を用いる。必要な場合、その用量指標は修正され、修正された用量指標は、総評価係数 10.000(一般的母集団)又は 5.000(労働者)にそれぞれ分割される。

これらの包括的な大規模評価係数の導出の方法に関する更なる詳細は、R.8 章参照のこと。この手続を通じた一般的母集団に対する DMEL は、以下の方法で、BMDL10_{corr} から導出される。

$$DMEL = \frac{BMDL10_{corr}}{AF_1 * AF_2 * \dots * AF_n} = \frac{BMDL10_{corr}}{10000}$$

B.7.1.6 エンドポイントに対する用量指標を示すことができない場合の、定性的アプローチ

エンドポイントにおいて信頼できる用量指標を設定できない場合、より定性的なアプローチが選定されなければならない。これは、急性毒性、炎症・腐食、感作、及び変異原性・発癌性に適用されうる。この状況において、物質の効能の定性的指標は、リスク管理措置(RMM)及びリスク管理のための運用条件(OC)を用いたばく露シナリオの開発に利用される。パート E はハザードの特質及び深刻度に比例する方法で、ばく露シナリオ開発と連結するアプローチを概説している。これは、導出される DNEL 値が無い場合のリスクの管理が、

ハザードが高ければ高いほどリスク管理を厳格にすることを設定する方法で対処されるという原則の上に構築する(更なる詳細については、R.8.6 項目及びリスク特性化に関するパート E 参照)。

B.7.1.7 関連ばく露パターンにおける主要健康影響の選定

エンドポイント毎の DNEL 又は DMEL の導出、及び DNEL・DMEL が設定できない場合のエンドポイントの定性的記述に続いて、腫瘍健康影響及びそれに対応する重要な DNEL・DMEL を選定し、効能の定性的記述を構築する(R.8.7 項目及びパート E)。

下記は、重要な DNEL・DMEL の選定について簡単に述べている。DNEL・DMEL を導出できないエンドポイントへの対処方法に関する更なる詳細は、R.8 章及びパート E に記載されている。

(準) 定量的リスク判定に用いられる重要な DNEL・DMEL は、母集団・経路・ばく露パターンの適切な複合のために取得される最低値の DNEL・DMEL であるべきである。

選定された DNEL・DMEL は、ばく露シナリオに沿ったばく露との関係で用いられる。全身的な長期的影響については、5 つの DNEL・DMEL が適切となりうる(ばく露経路及びばく露母集団による)。大半の場合、長期的 DNEL は、労働者の皮膚・吸入ばく露経路に必要となる。さらに、3 つの長期的 DNEL は、当該物質を消費者が入手可能な製品に含まれる場合、あるいは環境中に放出され、環境汚染物質として存在する場合、一般母集団(皮膚・経口・吸入)に対して設定される必要がありうる。

極限ばく露の可能性がある数種の物質については、長期的 DNEL (例えば労働日数にわたっての平均で取りまとめられるべき)は、短期的高ばく露が長期的 DNEL 以上に重大であるため、急性全身的影響に対する保護に十分なレベルを確保できない。大雑把に言えば、これは、実際の極限ばく露レベルが日常ばく露の平均を大幅に上回る場合となりうる。このような場合、ヒトが経験できる極限ばく露レベルとの関係で、DNEL_{acute} を設定・評価する必要がある。通常、これには、吸入についての労働者 DNEL_{acute} が含まれるが、消費者にも適用でき、理論的には他のばく露経路にも適用可能である。

急性影響及び長期的局所影響の両方について、皮膚・吸入経路を通じてばく露した労働者及び一般母集団(すなわち、4 つの局所的 DNEL)について、DNEL は設定される必要がありうる。

表 B.7-2: エンドポイント毎の DNEL・DMEL の導出のまとめ

エンドポイント	定量的用量指標 ⁽¹⁾ (適切な単位)又は定量的評価		修正用量指標(適切な単位)		適用される包括的 AF	エンドポイント毎の DNEL・DMEL (適切な単位)	
	局所的影響 ⁽²⁾	全身的影響 ⁽³⁾	局所的 ⁽²⁾	全身的 ⁽³⁾		局所的 ⁽²⁾	全身的 ⁽³⁾
エンドポイント(毒性) 経口 皮膚 吸入							

(1) 適切な母集団を選定。

(2) 単位は、吸入については mg/m³、皮膚については mg/cm²、皮膚ばく露については mg/ヒト/日(例えば、1cm² 辺りの沈着量と実際にばく露した身体部分の乗算に基づいて計算)あるいは濃度計測。

(3) 単位は、吸入については mg/m³、経口及び皮膚ばく露については mg/kg bw/日。

したがって、全体として、(準) 定量的手続には、入手可能な調査に基づく用量指標の特定(第 2 コラム)、適切な単位への修正(第 3 コラム)、包括的評価係数の計算(第 4 コラム)、最終 DNEL・DMEL を得るために、用量指標を AF で最終的に除算(第 5 コラム)が含まれる。

パート E では、定性的・(準)定量的投与－反応情報に基づく定量的リスク判定の実施方法について、詳細に説明している。

B.7.2 環境への予測無影響濃度(PNEC)

この章は、PNEC 導出の一般原則の概要を示すはじめの部分(B.7.2.1 項目)、導出できるPNEC 値の各タイプ(B.7.2.2 項目～B.7.2.7 項目)で構成されている。

B.7.2.1 PNEC 値の導出の一般的原則

目的

ある環境パラメーターの長期的・短期的ばく露に関する予測無影響濃度(PNEC_{comp})を導出すること。

背景

PNEC とは、水系生態系及び生物に受忍不可能な影響が、長期的・短期的ばく露中に起こらない可能性が非常に高いもの以下の、化学物質の部分内濃度のことである。PNEC は、研究所の実験を通じて、又は非実験手法により得られる対象部分に棲息する生物の毒性データから導出されるのが理想である。しかし、当該対象部分(例えば土壌)内の生物に関する実験データが入手できない場合、PNEC 値は水生生物の試験結果に基づいて推測することができる。

基本的に、水系毒性に関する入手可能なデータは、物質の製造量・輸入量による。典型的なのは、短期的毒性に関するデータについて、物質が年間 10～100t の量を製造・輸入する場合、3 つの異なる栄養レベル又は生物群(藻類、無脊椎動物、魚類)を大法する生物について入手可能である。その他の生物群からのデータや長期的毒性データも時折入手できる。上位重量帯については、更に多くのデータが入手可能なことも多い(REACH 附属書 VII～X と比較)。

生態系の多様性は概ね、研究所では少数の種が利用されるだけであるため、生態系は、研究所内の個別生物よりも化学物質に対して感作的である可能性が高いと考えられる。したがって、試験結果はリスク評価に直接利用されないが、PNEC の外挿の基礎として用いられる。

外挿手法は、水系・陸域生態系内の化学物質に関する PNEC 値の水系のために開発された。2 つの異なるタイプの外挿手法が存在し、一つは評価係数手法、もう一つは感作分配手法である。

評価係数手法:

この手法の一般原則は、研究所試験の結果は適切な評価係数(AF)で割られるというものである。入手可能なデータが少なければ少ないほど、評価係数は高くなる。PNEC は、毒性の最小値を適切な評価係数で除算した結果で推計される。長期的試験の結果(亜致死パラメーターの EC10/NOEC として表される)は、その結果が生物の全寿命期間における生物への影響のより現実的な図を提供するため、短期的試験結果(EC/LC₅₀)よりも望ましい。

これらの評価係数の規模を構築するに当たり、多くの側面について、単一種による研究所データから多種生態系まで外挿して、対処してきた。これらの分野は以下の項目から構成される。

- 研究所内及び研究所間の種々の毒性データ
- 種内及び種間の変動性(生態学的変化)
- 短期から長期までの毒性外挿
- 研究所内データから実施影響外挿まで

感作分配手法:

異なる種間の感作分配の数学的記述について、十分な情報が入手可能な場合、この手法は、生態系内の大多数の種にとって穂と敵となる低ばく露濃度を推計するのに利用することができる。

感作分配手法は、統計的計算に基づくもので、異なる分類群からの種(最低 8 種)を用いた多数の試験(最低 10)について、実験的に決定された NOEC 値が必要である。この手法は、毒性影響に対する生態系中種のある割合(例えば 95%)を保護すると仮定される濃度を計算することを目的とする。

感作分配手法の仮定及び要件は、詳細に記載されている(R.10.3.1.3 項目)。入手可能なデータがこの要件を満たさない場合(非常によく起こる)、評価係数手法が用いられる。したがって、評価係数手法がもっとも頻繁に利用され、これらの手法が本文書に記載されている。感作分配手法に関する詳細な情報は、R.10.3.1.3 項目に記載されている。

評価の段階

典型的なアプローチは、AF 手法を利用することである。したがって、以下の評価の段階が適用される。

- 環境の部分について、各栄養レベル・生物群についての重要調査を選定する。
- もっとも感作的な栄養レベル・生物群を特定し、その群内で最低影響濃度を有する種を特定する。
- 入手可能な情報の機能として、適切な評価係数(AF)を特定する。
- PNEC_{comp}を導出するために、最低影響濃度を評価係数で除算する。

計算

PNEC の決定については、下記の一般的な等式を利用することができる。

$$PNEC_{comp} = \frac{\text{Min}\{EC_{comp}\}}{AF}$$

入力

パラメーター	記述	情報源
Min{EC _{comp} }	部分からの生物に対する最低有効影響濃度、すなわち短期的毒性については EC50 又は LC50、長期的毒性については E10/NOEC。典型的に、単位は[mg/L]又は[mg/kg]となる。	技術的一式文書(第 10 条 (a) (vi) 及び(vii)と比較)
AF	評価係数、その規模は入手可能な毒性情報のタイプ及び量による。	R.10.3.1 項目

出力

パラメーター	記述	利用
PNEC _{comp}	問題となる部分についての予測無影響濃度。典型的に、単位は[mg/L]又は[mg/kg]となる。	リスク評価

B.7.2.2 淡水についての PNEC の導出

水棲生物についての入手可能な毒性データにより、水系部分に棲息する生物を保護するために、評価係数は単一種の毒性試験を PNEC に外挿するために選定される。以下の栄養レベルは、淡水環境及び海洋環境で区別される。

- 藻類(一次生産者)
- 無脊椎動物・ミジンコ属(一次消費者)
- 魚類(二次消費者)
- 他の種(例えば、分解者)

入手可能な生態毒性データにより利用される特定の評価係数は、R.10.3.1 項目に示されている。

例:

10~100t の量(附属書 VIII の要件)を生産される物質についての一式文書は、以下の生態毒性データを有する。

藻類: Scenedesumus subspicatus(イカダモの一種) EC50(72 時間) = 10mg/L

無脊椎動物: Daphnia magna(ミジンコの一種) EC50(48 時間) = 1mg/L

魚類: Pimephales promelas(ファットヘッドミノー) EC50(96 時間) = 0.8mg/L

この状況において、短期的生態毒性データのみが入手可能である。最も感作的な栄養レベルは、EC50(96 時間) = 0.8mg/L (=min{EC_{hwater}}) の魚類である。

R.10.3.1.2 項目によると、3 つの栄養レベルに関して短期的毒性データのみが入手可能な場合に利用すべき評価係数(AF)は、1000 である。

$$PNEC_{water} = 0.8 / 1000 = 0.0008 \text{ mg/L} = 0.8 \mu\text{g/L}$$

断続的な放出がライフサイクルの一段階について確認される場合、その段階のリスク特性化については、短期的影響のみを考慮する必要がある(水系部分についてのみ)。断続的な放出は、「断続的であるが、低頻度で再発するのみ。すなわち、月に一回以下であり、24 時間を越えない」と定義される(R.16.2.1.5 項目)。特定の評価係数は、R.10.3.3 項目に特記されているとおり、入手可能な短期的毒性データに関して適用されなければならない。

B.7.2.3 海水についての PNEC の導出

異なる評価係数が、海水についての PNEC 導出に用いられる。海洋環境における分類群は、淡水環境よりも多様性に富んでおり、種の感作の幅広い分配に帰着しうる。淡水・塩水藻類、甲殻類、及び魚類についてのデータのみが入手可能である場合、淡水についての PNEC 導出にもものよりも高い評価係数が適用されるべきである。この高い評価係数は、外挿における大きな不確実性に反映される。追加的な海洋分類群(例えば、ワムシ、棘皮動物や軟体動物)についてデータが入手可能な場合、外挿における不確実性は削減され、データセットに適用される評価係数の規模も低減される。

適用する特定の評価係数は、R.10.3.2.3 項目に示されている。

B.7.2.4 沈殿物及び土壌についての PNEC の導出

$PNEC_{\text{sediment/soil}}$ は、入手可能なデータによって、2 つの方法で導出することができる。

- 沈殿物・土壌に棲息している生物を利用した試験の結果
- 水生生物についての毒性データのみが入手可能な場合は、平衡分配手法(EPM)を利用

$PNEC_{\text{sediment/soil}}$ は当初の時間の大半で、EPM を利用して導出され、沈殿物・土壌に棲息する生物を利用した試験の結果として水生生物についての毒性データはほとんど利用できない。水生生物のみに関するデータが入手可能である場合、漂泳性生物及び沈殿物内棲息生物の監査が比較可能であるものの、沈殿物・土壌(の有機物)への収着によって、沈殿物・土壌内で物質の入手可能性が減ることに基づいて、 $PNEC_{\text{sediment/soil}}$ が水系される。これは、平衡が得られると仮定して、分配計算の利用を示唆している。沈殿物内棲息生物についてのデータの入手可能性は、片方又は両方のアプローチを利用しなければならないかどうかを決定する。

平衡分配

水生生物からのデータのみが入手可能である場合、 $PNEC_{\text{sediment/soil}}$ は平衡分配から計算される。

- $PNEC_{\text{water}}$ 又は海洋沈殿物の場合は $PNEC_{\text{saltwater}}$ を見つける。
- 下で特定される K_{oc} (主要調査)を見つける。
- 沈殿物の標準特質及び状況を利用する。
- 下記等式による計算を行う。

淡水部分・海洋部分についての $PNEC_{\text{sediment}}$ を決定するために、以下の等式を利用すべきである。

$$PNEC_{\text{sediment}} = (0.783 + 0.0217 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{water}}$$

$PNEC_{\text{sediment}}$ は固体分 10%及び有機炭素 10%を伴う新規に定着する漂流固体に基づき、標準沈殿物で適用可能である。

$PNEC_{\text{soil}}$ を決定するために、以下の等式を利用すべきである。

$$PNEC_{\text{soil}} = (0.174 + 0.00104 \cdot K_{oc}) \cdot PNEC_{\text{water}}$$

$PNEC_{\text{soil}}$ は、固形分 60%、水分 20%、気体 20%で、うち土壌固形文中に有機炭素が 2%含まれる標準的な土壌に適用可能である。

評価係数手法

沈殿物・土壌内棲息生物を用いたデータが入手可能な場合、典型的なアプローチは、B.7.2.1 項目に記述しているとおりの評価係数手法である。これには、R.10.5.2.2 項目記載の沈殿物用、及びR.10.6.2 項目記載の土壌用に示されている評価係数を用いる。

B.7.2.5 下水処理設備 (STP) についての PNEC の導出

$PNEC_{\text{micro-organisms}}$ は、下水処理設備 (STP) の微生物に受忍不可能な影響が継続的 (長期的) ばく露中でさえ起こらない可能性が非常に高いもの以下の、水中化学物質濃度のことである。

$PNEC_{\text{micro-organisms}}$ は通常、研究所実験を通じてあるいは非実験手法によって取得される、活性汚泥中の微生物に関する毒性データから導出される。活性汚泥呼吸阻害試験から得られる結果は、入手可能であると仮定される。R.10.4 項目に記載のとおり、他のデータも入手可能となりうる。

$PNEC_{\text{micro-organisms}}$ を決定するのに用いられる評価係数は、R.10.4.2 項目に記載されている。

B.7.2.6 大気コンパートメントについての PNEC の導出

標準化された手続は存在していないが、生命的影響及び非生命的影響の両方が考慮されるため、大気コンパートメントについて (例えば、気体物質による生物のばく露について) の影響データを検討するための数オプションが利用可能である (R.10.7 項目参照)。

B.7.2.7 捕食者及び最上位捕食者についての PNEC の導出

生物蓄積され、難分解性の物質は、食物連鎖の中で蓄積され、最終的には食物連鎖の高レベルに位置する、捕食する魚類・鳥類・哺乳類 ((最上位) 捕食者と呼ばれる) (ヒトを含む) に毒性影響を起こす可能性がある。この影響は、二次的被毒と呼ばれる。

特に、最終的に二次的被毒につながる食物連鎖を通じた体内摂取は考慮されるべきで、二次的被毒の調査にかかる戦略が開発された。この戦略は、PECcomp、直接摂取とその結果としての生命体の食料への濃縮、及び化学物質の哺乳類・鳥類に対する毒性を考慮する。これに基づき、食物連鎖(水・土壌→生産者→捕食者→最上位捕食者である哺乳類・鳥類)を通じた体内摂取による環境中の鳥類・哺乳類への潜在的な影響を推計する。食物連鎖の長さは、対象となるコンパートメントによる。

したがって、物質が生物蓄積ポテンシャルと低分解性を有する場合、当該物質が上位生物に蓄積されていくのであれば、毒性影響を引き起こす可能性を有するのかどうかを検討する必要がある。この超シャア、哺乳類毒性データに基づき、分類の基礎とされる。すなわち、毒性強(T+)、毒性有(T)、又は有害(Xn)の分類と、少なくとも一つのリスクフレーズ(R48「長期ばく露による健康に深刻な損害をもたらす危険有」、R60「受胎能力減衰のおそれ有」、R61「胎児に害を及ぼすおそれ有」、R62「受胎能力減衰のリスクの可能性有」、R63「胎児に害を及ぼすリスクの可能性有」、R64「母乳育児を受けている子どもに害を及ぼすおそれ有」)を付ける。これらに該当する場合、二次被毒の詳細調査が行われるべきである。

二次被毒調査は、段階的プロセスで実施される。

1. 物質の生物蓄積ポテンシャルを評価する。

BCF 又は対数 K_{ow} 及び分解性に関する情報を照合する。

以下の基準と比較する。

- 対数 $K_{ow} \geq 3$
- 又は
- $BDF \geq 100$
- 且つ
- 即時の生分解性又は加水分解(12時間以内に半減)といった緩和効果が無い

これらが満たされた場合、次の段階に進む。

2. 食物中の非影響濃度($PNEC_{oral,predator}$)を計算する。

典型的なアプローチは、AF手法を利用することである。したがって、通常の調査段階が踏まれる。

- 環境部分については、入手可能な鳥類・哺乳類の経口毒性データから主要調査を選定する(すなわち、食餌及び経口ばく露に関する報告を行っている毒性調査からのデータを照合する。例えば、死亡率・生殖・成長に関するNOECを報告する長期的調査が望ましい)。
- 毒性データはNOAELのみしか無い場合、このNOAELは、変換係数(哺乳類・鳥類の種別研究による)を用いてNOECに変換されなければならない。変換係数は、R.10.8項目の表R.10-12で示されている。
- 最低影響濃度を持つ生物群の中から主要調査を特定する。
- $LC50_{bird}$ 、 $NOEC_{bird}$ 、又は $NOEC_{mammal}$ の最低値を出している調査を特定する。これは、 TOX_{oral} である。
- 適切な評価係数(AF)を入手可能な情報の機能として特定する。穂由香係数は、R.10.8項目に示されている。
- $PNEC_{oral,predator}$ を導出するために、最低影響濃度を評価係数で除算する。

$PNEC_{oral,predator}$ の導出には、以下の等式を用いることができる。

$$NOEC_{oral,predator} = NOAEL_{oral,predator} \cdot CONV_{predator}$$

$$PNEC_{oral,predator} = \frac{TOX_{oral,predator}}{AF_{oral,predator}}$$

入力

パラメーター	記述	情報源
PEC_{comp}	水相中の予測濃度。	(ばく露推計の結果)
対数 K_{ow}	オクタノール・水分配係数。	一式文書
$NOAEL_{oral,predator}$	鳥類・哺乳類に関する食餌・経口毒性調査からの最低有効影響濃度。典型的に、単位は[mg/kg bw/日]となる。	一式文書
$NOEC_{oral,predator}$	鳥類・哺乳類に関する食餌・経口毒性調査からの最低有効影響濃度。典型的に、単位は[mg/kg(食料)]となる。	一式文書 (又は $NOAEL_{oral,predator}$ の計算)
$TOX_{oral,predator}$	LC50bird、NOECbird、又は NOECmammal の最低値。	一式文書(又は上記からの $NOEC_{oral,predator}$)
$AF_{oral,predator}$	評価係数、その規模は入手可能な毒性情報のタイプ及び量による。	R.10.8.2 項目の表 R.10-13

出力

パラメーター	記述	利用
PEC_{oral}	捕食・食料における予測濃度。典型的に、単位は[mg/kg]となる。	二次的被毒にかかるリスク評価
$PEC_{oral,predator}$	捕食・食料の予測無影響濃度。典型的に、単位は[mg/kg]となる。	土壌コンパートメントにかかるリスク調査