

「国際的な化学物質管理の潮流におけるリスク評価」



2014 年1月31日
日本化学工業協会
常務理事
庄野 文章



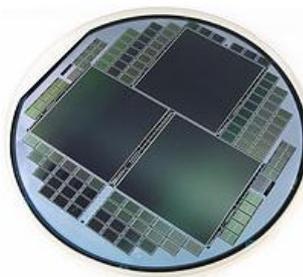
内容

1. 工業用化学品とは？
2. 化学品管理の国際的流れと産業界の対応
3. 工業用化学品のリスク評価の世界
4. 化学品規制とリスク評価の現状、対応
5. まとめ



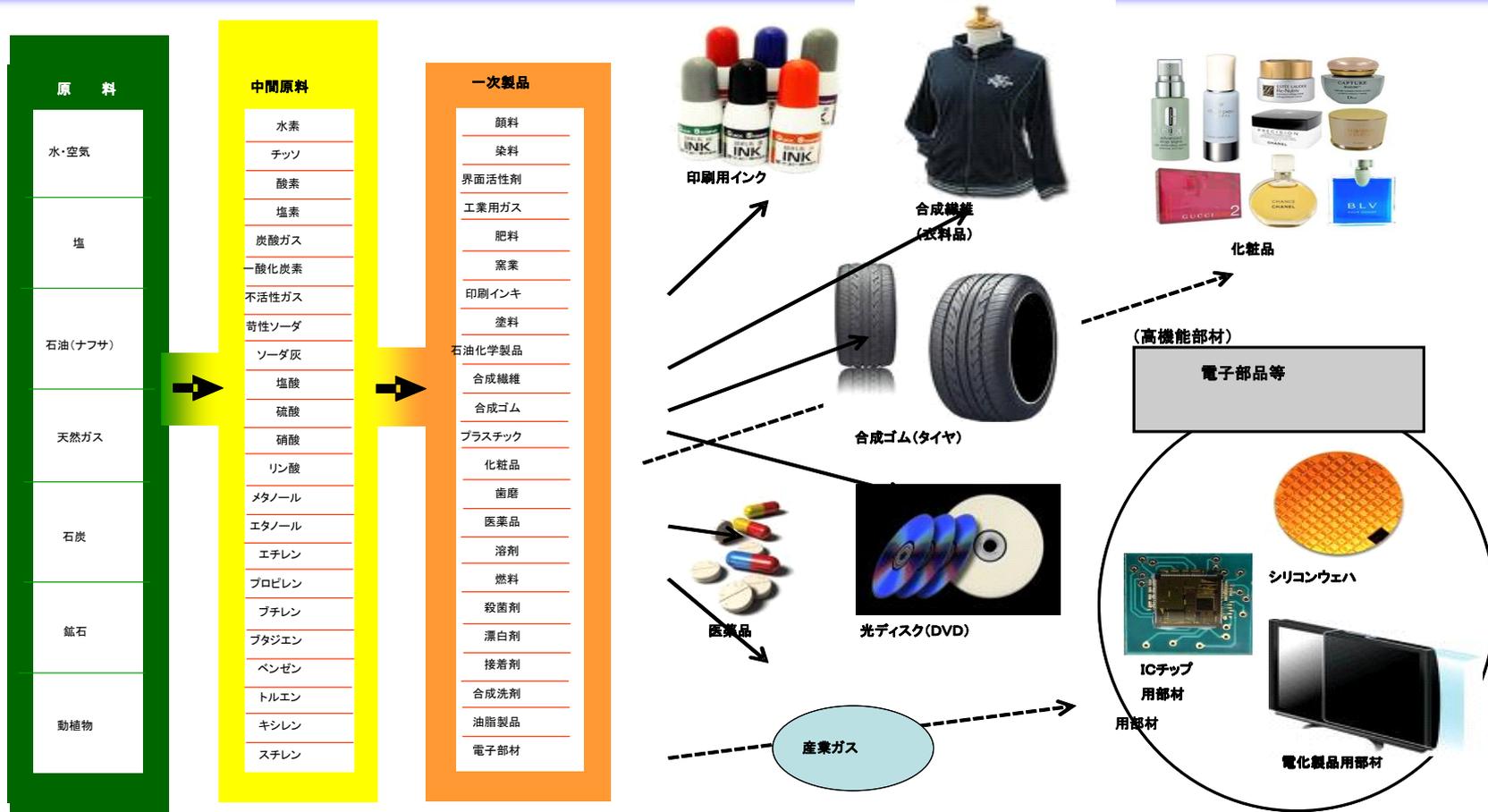
1. 工業用化学品とは？

- 化学物質は、人間の社会生活にとって不可欠なものであり、医薬品、食品添加物、日用品のみならず航空機、ハイテク機器等快適な生活と社会に多大の貢献。



工業化学製品 と関連製品

- CAS登録番号が付与された物質の数は約3000万種
- 工業的に生産されているもの約10万種、世界で年間1000トン以上生産されるものは5000種程度とされる（日本では1000種以上）用途は多種多様。



化学産業は他産業への素材・原料を供給。国民生活に重要な役割。

2. 化学品管理の国際的流れ



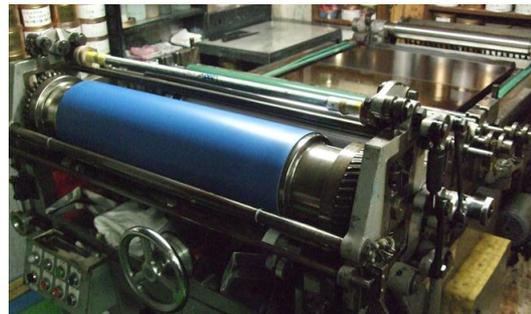
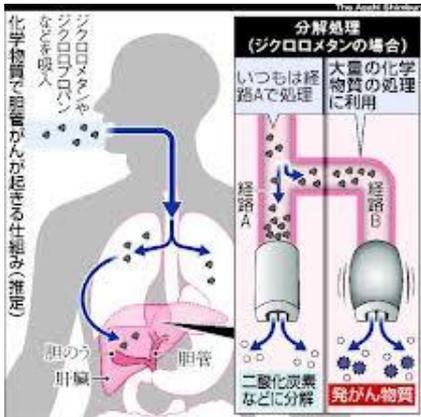
- リスクベースでの管理の普及、定着あわせてGHSの開発途上国を中心とした普及・・・規制における義務化進展
- サプライチェーン全体レベルでのリスク最小化を指向
 - ・・・“製品中の化学物質” CiP (Chemical/Substance in Article UNEP 現在: ガイダンス作成中)
- リスクおよびその管理に関する情報の伝達と共有
 - ・・・サプライチェーン全体へ。 課題: CBI, IPR (知的所有権)の保護と情報開示 公開と開示のジレンマ
- 化学品管理・規制は、

“対象物質の確認と確定” → “(定量的) リスクアセスメント” →
⇒ “管理・規制” がGlobal STD化 + 情報公開・共有

あわせて情報公開とその共有の必要性

- 化学品の多くの災害、事故は人の化学物質のリスク管理の不適切なこと、適切な管理のための情報が欠如していたことが主な原因(最近の胆管がん問題やDMF問題および韓国の加湿器事件は典型例)
- 情報公開(リスクとその管理方法)が評価される時代・・・化学物質の安全性に関する情報を公開し、共有することが重要とのコンセプトが浸透

IT・メディアの進化・発展も、重要な背景

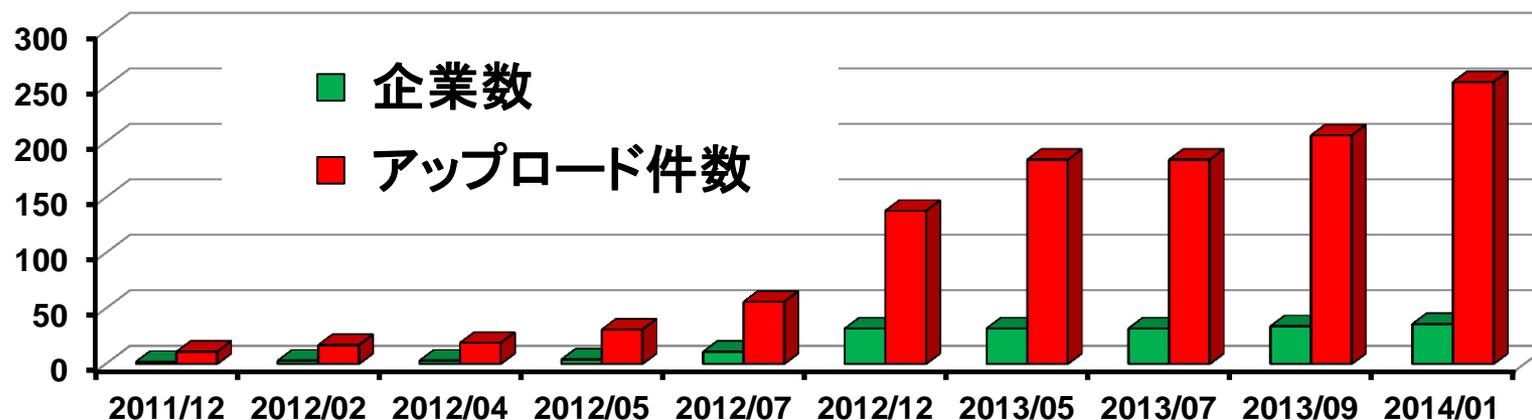


産業界の取り組み

1. GPS/JIPSおよび情報公開と共有の現状

GPS/JIPS 世界的にすでに3600物質公開（増加中）[#21. スライド 21](#)

支援対策も整備中（BIGDr）



2. サプライチェーン情報共有

METI アジアにおける情報共有WG、JAMP-日化協

SCRUMプロジェクト

3. 新規リスク評価手法の開発・導入

・LRI(長期研究支援 :新規試験法開発 iPS, QSAR等)

・代替法試験導入、QSARプロジェクト等

リスク評価総合支援システム JCIA BIGDr

The **B**ase of **I**nformation **G**athering, sharing & **D**issemination
for **r**isk management of chemical products



情報収集

有害性情報DB 代表的国内DBの一括検索
リンク集(有害性,ばく露)

リスク評価

リスク手法
リスク評価ツール
(改良型ツール提供)

情報共有/公開

安全性要約書(GSS)検索
GSS作成法・アップロード手順
(GSS自動作成機能)

物質名称	CAS番号	EINECS番号	企業名
(3R,4R)-4-Acetoxy-3-[(R)-1-(tert-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]-2-azetidinone			Nippon Soda Co., Ltd. (日本曹達株式会社)
1,2-Ethanediamine	107-15-3		TOSOH CORPORATION (東ソー株式会社)
1,2-Ethanediol	107-21-1		Mitsubishi Chemical (三菱化学株式会社) Mitsubishi Chemical (三菱化学株式会社) Mitsui Chemicals, Inc. (三井化学株式会社)
1,3-Benzenedimethanamine	1477-55-0		MITSUBISHI GAS CHEMICAL CO., INC. (三菱ガス化学株式会社) Sumitomo Chemical Co., Ltd. (住友化学株式会社)
1,3-Benzenediol	108-46-3		Sumitomo Chemical Co., Ltd. (住友化学株式会社)
1,3-Butadiene	106-99-0		DENKI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA (電気化学工業株式会社) JSR Corporation (JSR株式会社)

検索結果

ジャンプしたいDBのマークをクリック(新規ウィンドウで立ち上げたい場合は Shiftキーを押しながらクリックして下さい。)

CAS番号	物質名称	GHS分類										ICCA掲載 安全性 要約書	CHRIP	WebKis -Plus	安衛法 物質	安衛法 (MSDS)	安衛法 (GHS)	JECDB	化学製品 情報DB		
		関係省庁 連絡会議 (H18)		経済産業省		厚生労働省・環境省														EU	
		H19	H20	H19	H20	H21	H22	H23	H24												
50-00-0	ホルムアル デヒド																				

物質指定で情報含むデータベースを検索し、クリックでジャンプ

- ・日化協会員向けPortal Webシステム
- ・GPS/JIPS活動の支援 目的
日化協 GPSJIPS部会/WG 構想設計
みずほ情報総研(株) 開発・運用
- ・H25.8 イニシャル版Ver1.0公開
- ・開発、機能実装継続、バージョンアップ中
- ・H26年度 汎用機能の一般公開を予定

国内企業作成GSSを集計、クリックで即時閲覧

工業用化学品のリスク管理の世界 (1)

工業用化学品: 医薬、農薬、化粧品および食品添加物以外

- もともと生理活性を追求して開発されているものではない
農薬・バイオサイド(殺虫、殺菌剤等)・医薬等とは全く異なる開発コンセプト
- 高機能追及、コスト・バランス重視 安全性評価は製造、使用実態ベース

リスクとして何が問題になるか？

- ヒトへの直接的影響のみならず間接的(環境経由)影響および生態系への影響
- 全く新規な構造あるいは化学変化後、環境下の変化の予測が困難なリスク・・・
分解物(PCB→ダイオキシン、農薬等)、変化物、不純物および異性体
- リスクという観点では、爆発性、引火(発火)性等も考慮必要

基本的に難分解性、蓄積性(脂溶性)物質にリスクが高い POPs等

製造・使用実態(曝露)を考慮した効果的かつ合理的なアセスメントと管理が原則

化学物質のリスク評価の方向(2)

- 非特定対象であるヒト(作業員・消費者)および環境(生態系・生物)の物質運命を考慮した包括的リスク評価・予測・・・現実にはその挙動は多種・多様であり、完璧なリスク予測は難しい。コストも膨大、人的資源にも限界
- より正確、合理的かつ効果的なシステム構築を追求
そのためには、”**妥当な優先順序とプロセス**”でリスク評価、管理へ！
- 新規の化学物質あるいは新形状(ナノ材料等)と既存化学物質の新規用途、あるいは想定外用途のリスク評価に重点を！
- 代替法(*in silico*, *in vitro*, QSAR等)の開発+ITの高度化と規制(リスク評価)への導入(Category Approachを含む)
複数の評価手法を組み合わせた高精度の“評価システム”
の構築必須
- 総曝露量の概念導入 (量×時間 Toxicokinetics)



4. 化学品規制とリスク評価の現状



REACH届出で要求される試験項目

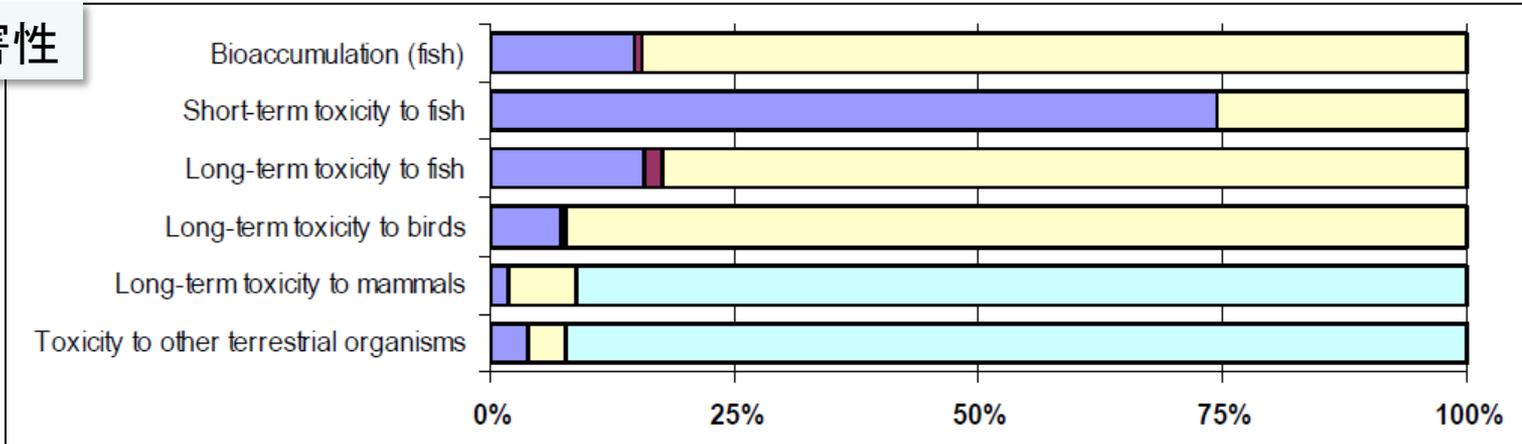
試験項目	製造／輸入量 (トン/年)		
	≥ 10	≥ 100	≥ 1,000
1.物理化学的性状 (沸点、分配係数、引火点 など)	○	○	○
溶剤中安定性、解離定数、粘性		○	○
2.ヒト健康への有害性			
皮膚刺激性、眼刺激性、皮膚感作性	○	○	○
変異原性	○	○	○
急性毒性	○	○	○
反復投与毒性	○	○	○
生殖発生毒性	○	○	○
トキシコキネティクス	○	○	○
発がん性			○
3.生態毒性			
水生生物毒性試験	○	○	○
生物的分解性	○	○	○
加水分解性	○	○	○
分解生成物の特定		○	○
環境中運命及び挙動	○	○	○
陸生生物毒性試験		○	○
鳥類毒性試験			○
4.検出及び分析法		○	○



REACHにおける代替法利用の現状

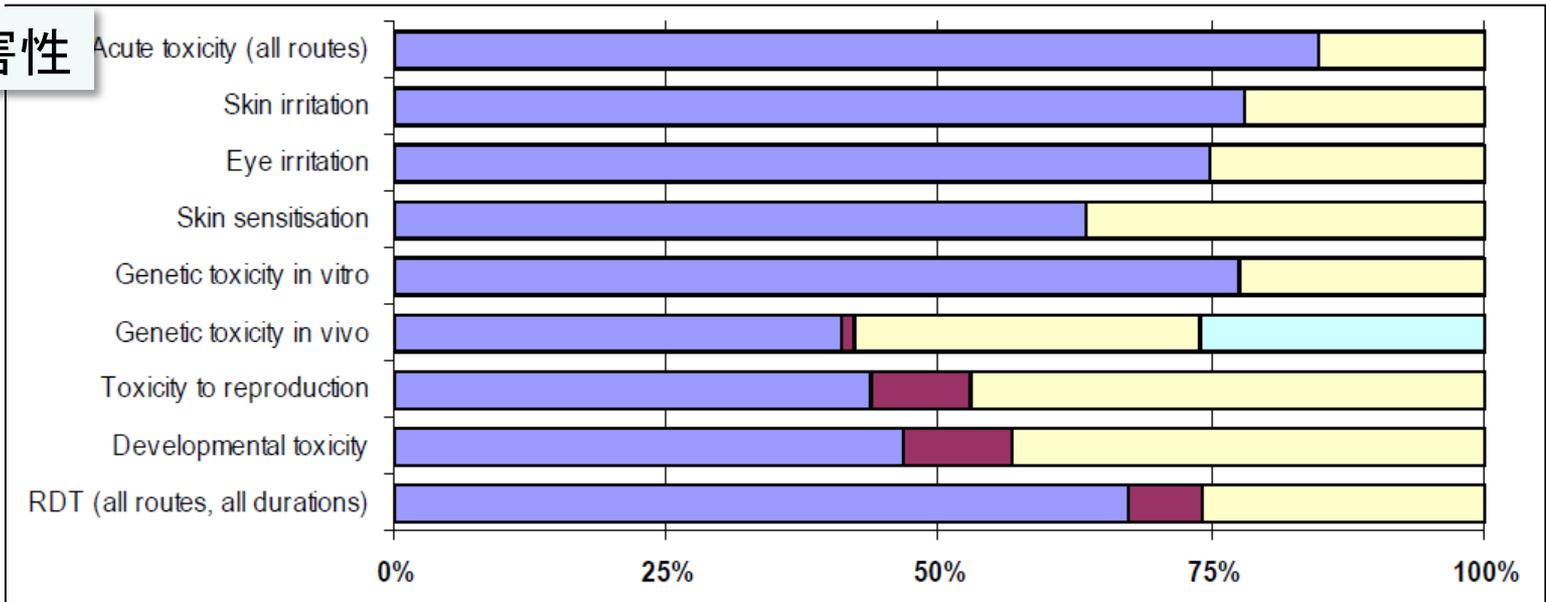
2010年届出物質に関するEUの解析結果

環境有害性



■ : 試験報告 ■ : 試験計画 ■ : 代替法 ■ : データ無

ヒト有害性





欧州でのQSAR利用拡大の取り組みの例

Effectopedia (EUで開発中)

ヒト毒性での利用拡大を図るため、
化学物質と細胞との反応から毒性発現までの経路
(AOP)を図示して整理し、
専門家の情報収集や検討を支援するツール

Effectopedia
International QSAR Foundation
The Online Encyclopedia of Adverse Effect Pathways

How would you like to use Effectopedia?

- Browse the current knowledge base for specific chemicals
- View progress on delineating known adverse outcome pathways
- Participate in editing an existing adverse outcome pathway
- Initiate a discussion on specific attributes of Effectopedia and its pathways
- Start a new adverse outcome pathway

No	Icon	Date & Time	Location	System	User	Action	Object	Details	Type
105		2011-10-30 18:16:35	local	System		object created	molecular interaction	Clone of the default obje...	Link_substance to m...
104		2011-10-30 18:16:35	local	System		object created	105	Clone of the default obje...	ReferenceIDs
103		2011-10-30 18:16:35	local	System		Gender_value	Oxidation of hemoglobin ...		Effect_MolecularInitiating...
102		2011-10-30 18:16:35	local	System		Levels of Biological Orga...	Oxidation of hemoglobin ...		Effect_MolecularInitiating...
101		2011-10-30 18:16:35	local	System		title	Oxidation of hemoglobin ...		Effect_MolecularInitiating...
100		2011-10-30 18:16:35	local	System		updated sub-component	Example1 Estrogen Bind...		Pathway

Levels of Biological Organization

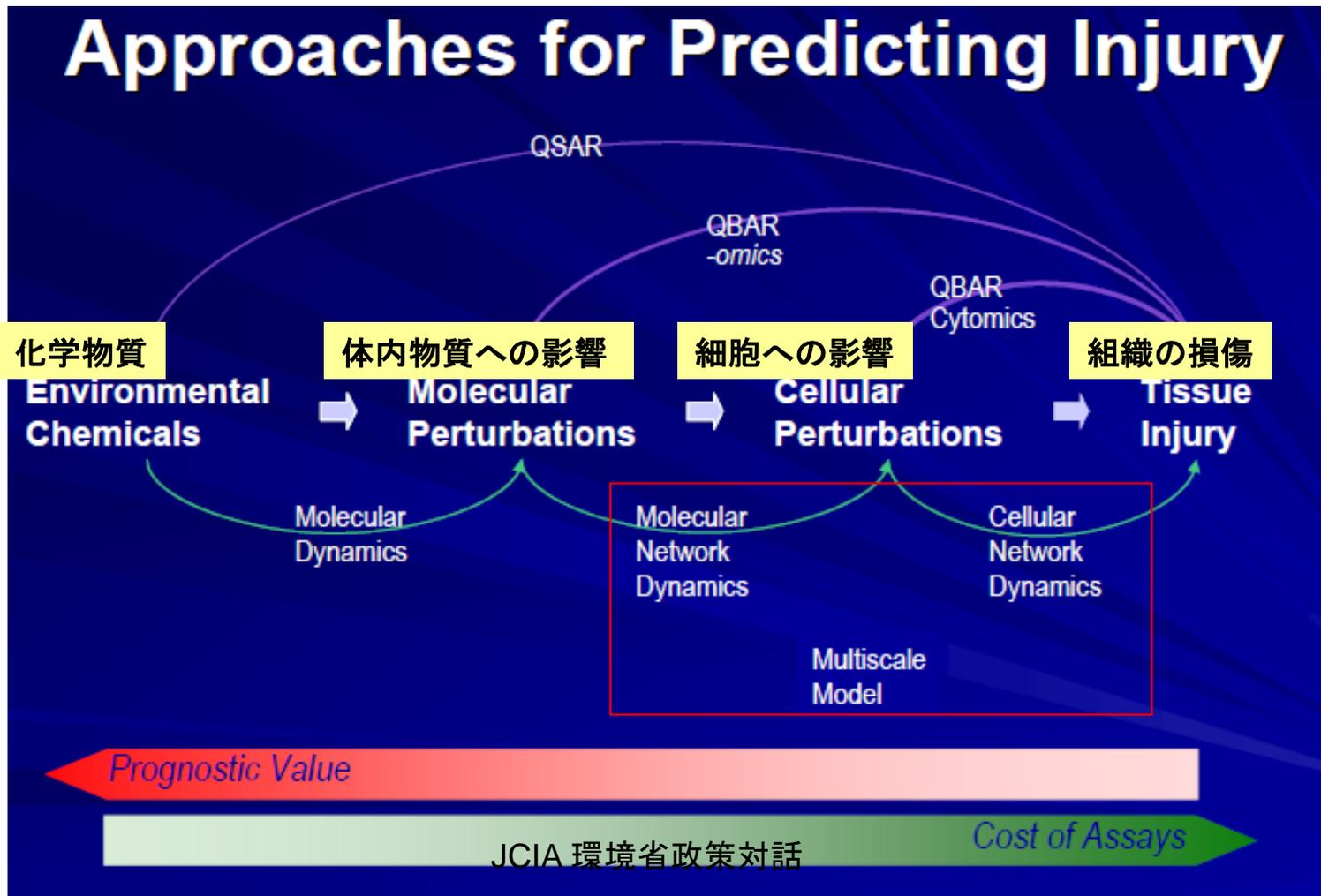
Diagram illustrating the Adverse Outcome Pathway (AOP) for Octylphenol and Aniline:

- Octylphenol** (CASNO 37189338, IUPA 1113, SMILES OC1=CC=C14H23O) leads to **Binding to ER** (S6, Abstract, Levels o. Inmolecular, Dahlman-Wright K.).
- Aniline** (CASNO 33228443, IUPA 4-n-Am, SMILES Nc1ccc(C)cc1) leads to **Oxidation of he** (100, Abstract, Levels o. Inmolecular).
- Binding to ER** leads to **ER Transcription** (137, Abstract, Levels o. Icellular).
- Oxidation of he** leads to **Oxidative stress** (111, Abstract, Levels o. Icellular).



米国(EPA)の*in vitro*/*in silico*戦略

2007年: *in silico*技術と多数の*in vitro*試験やomics解析の結果を組み合わせた、新たな毒性予測技術の開発と利用に着手---CompToxプログラム
QBAR (Quantitative Bio-assay/Activity Relationship)の考え方を導入





日本における取組

化審法改正(2009年)参議院附帯決議(抜粋):
“**定量的構造活性相関**の活用などを含む、動物試験
の代替法の開発・活用を促進する”

2011年9月

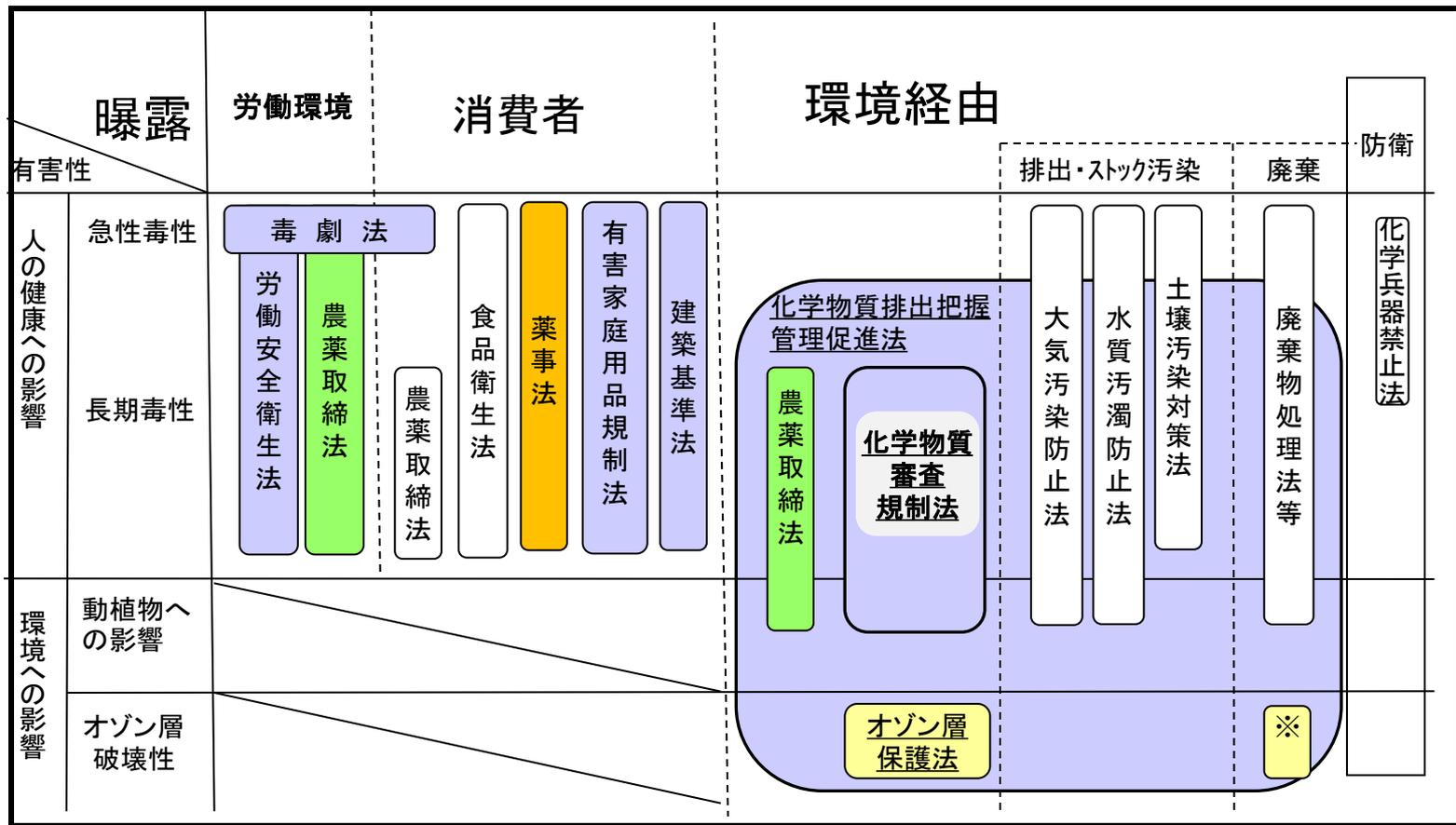
『化審法に基づく優先評価化学物質のリスク評価の基本的な考え方(案)』を参考に

QSAR, カテゴリーアプローチの活用可能性を以下のように早急に検討し、試行する

1. 活用場面の検討(安全側の仮定を置く)
2. 人健康、生態のQSARモデルの精度推計
3. 1と2の結果で利用する
4. 実績を積み上げ、適用範囲を拡大

化学物質管理に係る我が国関連法令

 : 工業用化学物質がカバーされる日本の規制

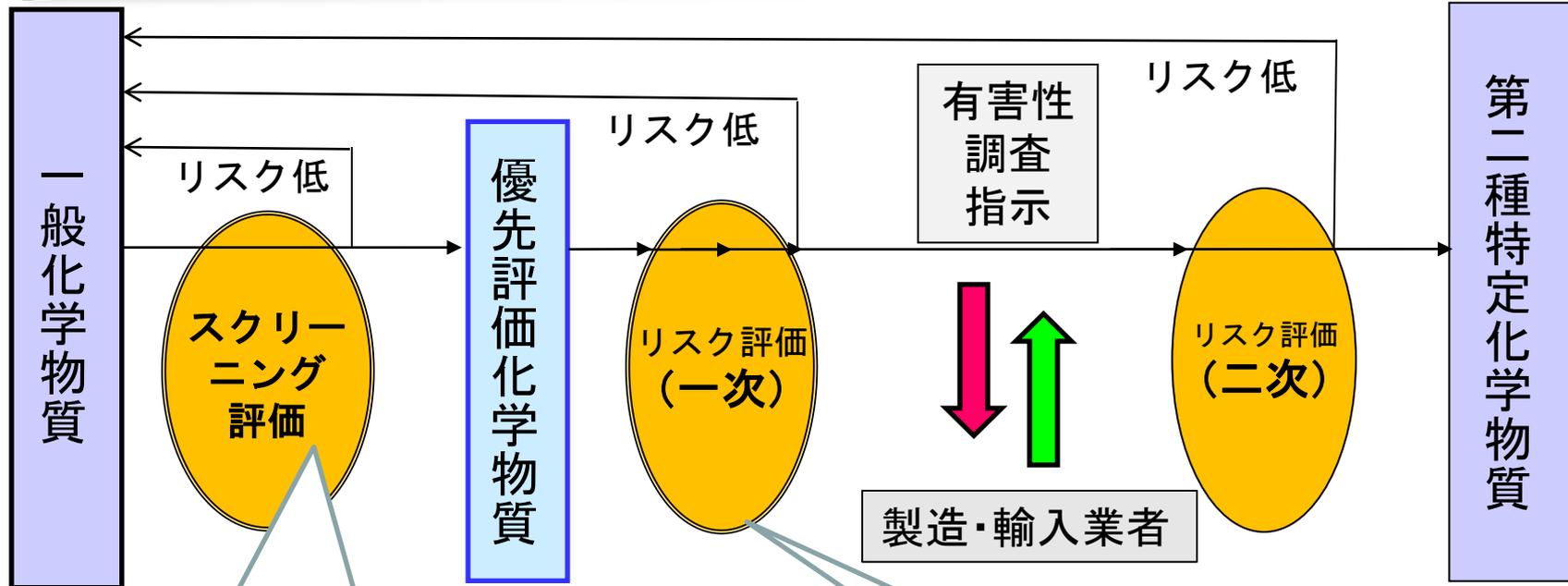




化審法でのリスク評価スキーム

経済産業省資料 参考

物質をリスクで、段階的に絞り込み



データが無い物質に関するのQSAR、カテゴリーアプローチ利用案(日化協WG)

- 膨大な数のスクリーニング評価を実施する際の優先順位付けに利用。
- スクリーニング評価で優先度が低いと分類された物質(優先度「中」「低」)の、さらなる情報収集の優先度判断に利用。

- 評価I, II, IIIと進む際に、評価Iから評価IIを実施する優先順位付けに利用。

化審法でのQSAR活用に向けての日化協の取り組み

国際動向の情報収集

- EU(ECHA), 米国(EPA), カナダ(HC, EC)担当者などからのQSAR利用状況
- OECDでのQSAR活用拡大の活動

行政関連研究機関からの情報収集・意見交換

- 生態毒性予測システム:KATEに関して(国立環境研究所)
- 変異原性予測技術について(国立医薬品食品衛生研究所)
- 反復投与毒性評価支援システムに関して(NITE)

日化協会員企業からの情報収集と意見集約、 会員向けセミナー開催

行政との意見交換、行政への意見具申

- 経産省、環境省、厚労省との意見交換
- 「化審法スクリーニング評価及びリスク評価でのQSARやカテゴリーアプローチの活用について」の提案(2012年7月)
- JaCVAMへの参画



2013年度第一回QSARセミナー

5. むすび

- 一般化学物質のリスク評価は医薬・農薬ほどコストをかけられない。(利益率が低く開発費に限度)
- 構造的にも多種多様、用途もさまざま。さらに放出、曝露形態もバラバラ。
- 既存の物質は、数万単位 すべてリスク評価は不可能
膨大なコスト、作業量(専門家)
- どれからやるかという優先付(Prioritization)は不可避
 - ・真にリスクが高いものから評価、対策・・・*In silico, In vitro/HTP*, 代替法でより精度高く、合理的に
 - ・評価対象を選択、リスク評価
 - ・化学物質のライフサイクルも十分考慮
(使用用途、廃棄等の局面を考慮)
- 最終的には精緻な試験も必要！



ご静聴ありがとうございました。

