

「NITE 化学物質評価促進事業」の概要

平成28年2月

NITE 化学物質管理センター

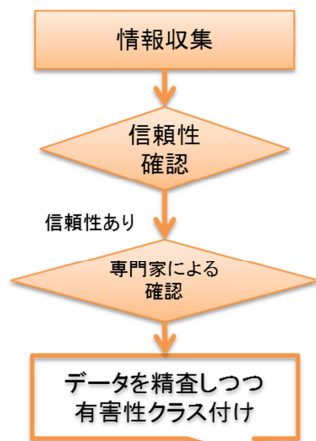
1. 事業目的

NITE 化学物質管理センターでは、経済産業大臣の定めた中期目標に基づき、化学物質のリスク評価、ハザード評価及び暴露評価に必要な情報を整備し、機構の管理する情報提供システム(CHRIP 等)から提供している。

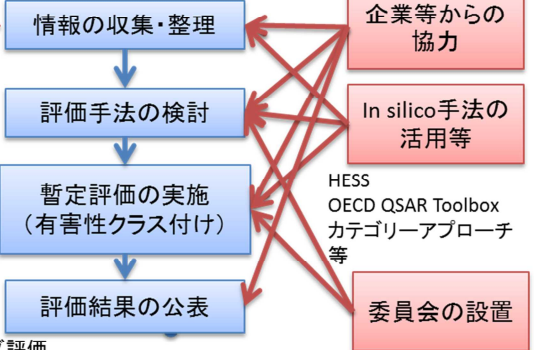
一方、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(以下、「化審法」という。)では、一般化学物質の製造・輸入量、用途の届出制度が運用されており、これに基づいて実施された平成 25 年度スクリーニング評価結果¹から、暴露クラス 4 以上で、有害性評価が未実施のまま、年間一定量以上環境中に放出されている可能性がある化学物質が、約 1000 程度存在することが明らかになった。

本事業は、上記の状況を踏まえ、平成 25 年度から平成 27 年度にかけ、人健康有害性に関し、一定のルールに基づいて、有害性情報を収集・整理すると共に、可能なものについては、暫定的なりスクレベルの評価を実施したものである。この結果を広く提供することにより、事業者の自主的かつ適切な化学物質管理の推進に貢献することを目的としている。また、平成 26 年 10 月頃までに得られた公知情報が整理されたことから、化審法運用における参考情報として、優先的に評価にかけるべき物質の絞り込み等に利用されることも期待される。

化審法運用における有害性評価



「NITE化学物質評価促進事業」



これらの物質について調査を実施
 人有害性クラス未付与の物質及び製造量が急増するなど問題になりそうな計約1000物質

H25年度スクリーニング評価

	人健康の評価		生態の評価	
	有害性クラス付与済	有害性クラス未付与 (評価保留含む)	有害性クラス付与済	有害性クラス未付与 (評価保留含む)
暴露クラス 1	5	9	1	10
暴露クラス 2	19	48	4	44
暴露クラス 3	81	241	24	196
暴露クラス 4	57	687	54	497
暴露クラス 5	54	1,282	16	972
クラス外	5,336		6,001	
暴露クラス付け対象物質数 (製造輸入数量10トン超)	7,819 (暴露クラス付け済み物質数)			
一般化学物質等届出物質数	11,979			

国・企業等への情報提供
 化学物質管理の促進

¹ http://www.meti.go.jp/committee/summary/0003776/pdf/h25_02_03_00.pdf

2. 事業の概要

(1) 有害性情報の収集及び整理

- 1) 対象物質は、平成25年度化審法スクリーニング評価において、暴露クラス4以上となった物質で、人健康有害性評価未実施の953物質(CAS番号単位で重複等を除いた5957物質)と、暴露クラスに関係なくリスク評価を考慮する必要があると考えられる物質として本事業内で追加した18物質の合計5975物質であった。
- 2) 収集対象とする有害性の項目は、人健康に関する一般毒性、遺伝毒性、発がん性、生殖発生毒性の4項目とした。
- 3) 動物試験等の有害性情報を考慮する際に必要と考えられる物理化学的性状データについても収集した。その対象は沸点、融点、水溶解度、蒸気圧、logKowの5項目であった。
- 4) 情報収集は、基本的に「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について²⁾」(以下、「化審法人健康信頼性評価」という。)に準じて実施した。基本的には、優先順位1及び2の情報源を優先して調査し、それらに情報があつた場合はそれ以上の収集は行わなかった。それらに情報が得られなかった場合は、一部、優先順位3の情報源も収集することで、網羅性を確保した。

(2) 有害性評価

- 1) 収集した情報(データ)については、「化審法におけるスクリーニング評価手法³⁾」(以下、「化審法スクリーニング評価」という。)に準じ、本事業におけるルールを策定して評価を実施した。化審法で行われている個々のデータの信頼性評価や専門家による判断は実施せず、情報源の信頼性(優先順位)をそれに代えることで、約6000物質の評価を可能とした。
- 2) 有害性の項目毎にその程度を判定したが、個々の項目のキースタディ選定に際しては、専門家の詳細な検討と判断の過程を経る化審法に基づく判定とは異なり、効率化を重視した本事業における判定ルールを策定することにより、極力、定型的な選択を行うこととした。すなわち、①基本的に最も低い有害性評価値となるデータの選定(一般毒性及び生殖発生毒性)、②収集データの範囲内で定型的に判断するルールを定めての評価(遺伝毒性)、③GHS分類ガイダンスに基づいた評価(発がん性)とした。
- 3) 化審法における評価との混同を避けるために、化審法スクリーニング評価での「有害性クラス」は、本事業では「有害性の程度」とし、「極大」、「大」、「中」、「小」、「極小」の5区分とした。
- 4) 4つの有害性項目を総合した判定は、それぞれの項目のもっとも厳しい判定がなされたものをそのまま採用した。

(3) データギャップの補完

² 「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」平成23年9月15日
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/reliability_criteria03.pdf

³ 「化審法におけるスクリーニング評価手法について」平成23年1月14日
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/screening.pdf

1) 利用可能なデータが得られなかった場合、in silico 手法を用いて可能な限りデータを補完することを試みた。一般毒性は HESS (NITE)、遺伝毒性は QSAR Toolbox (OECD) と VEGA (Mario Negri Institute) を用いてデータギャップ補完を実施した。これらはいずれも無料で入手・利用可能なツールである。

なお、生殖発生毒性及び発がん性についての補完は実施しなかった。

2) 化学系の業界団体を通じて事業者の保有する情報の提供を依頼し、提供された情報からデータ補完を実施した。

3) デフォルトの適用: 一般毒性及び遺伝毒性については、1) および 2) でデータの補完ができなかった場合、「デフォルトの適用」として有害性を「大」とした(化審法スクリーニング評価において有害性クラス 2 に該当)。

(4) 暫定的なリスクレベルの判定(優先度の判定)

1) リスクレベルについての判定も基本的に化審法スクリーニング評価に準じて、暴露クラスと有害性の組み合わせで判定した。

2) 化審法スクリーニング評価との混同を避けるために、「優先度マトリックス」を本事業では「総合判定マトリックス」とし、「優先的な評価が望まれる」「評価保留」の 2 種類のみとした(下図参照)。

総合判定マトリックス

暴露クラス		有害性の程度				
クラス	排出量	極大	大	中	小	極小
1	10,000t 超	優先的な評価が望まれる				評価保留
2	10,000t 以下 1,000t 超					
3	1,000t 以下 100t 超	評価保留				
4	100t 以下 10t 超					
5	10t 以下 1t 超	評価保留				
クラス外	1t 以下					

(5) 事業成果のとりまとめ

1) 有害性に関する総合評価および個々の評価項目の判定結果を一覧表にとりまとめ(以下、「評価原案」という。)、物質ごとあるいは包括名称ごとの評価概要を示した「個票」を作成し、各有害性項目のキースタディの概要を示した。

2) キースタディ以外にも収集した全データを整理し、一覧表にまとめた。情報元から各有害性についてピックアップした内容は、基本的に IUCLID 項目を参考に、本事業に必要な情報を項目とした。情報が無い場合、Null あるいは 999999 といった文字や数値が入力されている。

3) 本事業の成果については「化学物質評価の促進に係る有害性等調査に関する業務」報告書としてとりまとめた。

3. 結果

(1) 評価原案の見方

評価原案一覧表には、対象となった 6461 物質のまとめが示されているが、化審法において既に評価が済んでいる 222 物質(「評価済み」との記載)や包括名称中に重複がみられた 267 物質(「重複」と記載)も含まれている。

1) 表示順

- ・物質情報として、CAS 番号、旧二監番号、旧三監番号、MITI 番号、物質名称(平成 25 年度化審法スクリーニング評価時の名称)、暴露クラス(平成 25 年度化審法スクリーニング評価結果)を掲載
- ・一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性には、それぞれの「有害性の程度」を掲載し、4 毒性項目総合には、その中の最大値を掲載
- ・総合判定は、総合判定マトリクスにあてはめた結果などを掲載
- ・個票番号は、それぞれの結果が記載されている個票の番号を掲載

2) 表示内容

- ・評価が済んでいる物質については、すべての項目において「評価済み」と記載
- ・重複となる物質については、すべての項目において「重複」と記載(最初の物質に情報がない物質もあることに注意が必要)
- ・総合マトリクスからの結果である「優先的な評価が望まれる」か「評価保留」かは「総合判定」の欄に記載
- ・総合マトリクスにあてはめられない包括名称での暴露評価単位物質は、「優先度の評価は実施できない」が「総合判定」の欄に記載
- ・個票番号は各個票へリンク

(2) 個票の見方

個票の見方は、別途「個票の見方」を添付するので参照されたい。個票に記載されている内容の説明のみならず、本事業で実施したキースタディ選定のルールについても言及している。

(3) 結果の概要

CAS 番号単位で 5975 に及ぶ調査対象物質のうち、CAS 番号で識別され暴露クラスが付与されている物質は 756 物質であった。これらの物質に関して、何らかの試験データの情報が存在したものは、一般毒性で 446 物質、生殖発生毒性で 385 物質、遺伝毒性で 508 物質、発がん性で 17 物質であった。これらを統合した総合判定結果を示したが、この総合判定の総数 756 物質のうち、「優先的な評価が望まれる」と判定されたものは 127 物質、「評価保留」は 629 物質であった。有害性の判定で「極大」と判定された 3 物質はいずれも発がん性の判定結果に基づくものであった。また、暴露クラスで 1 に属し、かつ有害性の判定が「大」とされる物質は 3 物質あったが、この中に、有害性データが得られずデフォルト適用されたものが 1 物質あった。同様に、有害性データが得られず、デフォルト適用となり、これを根拠に「優先的な評価が望まれる」と判定されたのは、この 1 物質を含めて 81 物質であった。

全体としては、有害性に関するなんらかの試験データが存在し、そのデータに基づいて有害性の総合判定が可能であったものは 443 物質あり、そのうち「優先的な評価が望まれる」と判定されたのは 38 物質、「評価保留」は 405 物質であった。

有害性に関する試験データが得られなかった物質については in silico 手法によるデータギャップ補完を実施したが、HESS による一般毒性の有害性評価では 409 物質に適用し、158 物質の結果を得た。遺伝毒性では、160 物質について適用し、QSAR Toolbox で 118 物質、VEGA で 120 物質の結果を得た。これらの結果が総合判定の根拠となったものは 63 物質であり、うち 8 物質については「優先的な評価が望まれる」と判定された。「評価保留」となったものは 55 物質であった。

総合判定結果(CAS 番号、旧二監三監指定物質)^{注1}

	極大	大	中	小	極小	合計
1	1/1/0	3/2/0 (1)	0/0/0	1/1/0	2/2/0	7/6/0 (1)
2	0/0/0	9/6/0 (3)	2/2/0	11/11/0	3/3/0	25/22/0 (3)
3	1/1/0	109/24/8 (77)	15/13/2	47/47/0	27/27/0	199/112/10 (77)
4	1/1/0	254/48/38 (168)	62/48/14	131/130/1	59/59/0	507/286/53 (168)
5 ^{注2}	0/0/0	4/4/0 (0)	0/0/0	1/1/0	0/0/0	5/5/0 (0)
外 ^{注2}	0/0/0	8/7/0 (1)	1/1/0	1/1/0	1/1/0	11/10/0 (1)
未評価 ^{注2}	0/0/0	2/2/0 (0)	0/0/0	0/0/0	0/0/0	2/2/0 (0)
合計	3/3/0	389/93/46 (250)	80/64/16	192/191/1	92/92/0/0	756/443/63 (250)

注1) 数値は、総数／試験データで判定可能な内数／in silico 手法による補完で判定した内数。

デフォルト適用(大のみ)で判定した内数は()。

注2) 暴露クラス5、外および未評価(平成 25 年度化審法スクリーニング評価対象外)の物質はいずれも本事業において考慮するべきと考えて追加した物質である 18 物質。

一方、MITI 番号で暴露評価されている包括名称の物質の場合、CAS 展開した個別の物質の暴露クラスは不明のため、総合判定は行わなかった。CAS 展開後の重複を除く 5219 物質のうち、なんらかの試験データで有害性を評価したものは 170 物質、in silico 手法でデータギャップ補完が実施できたものは 40 物質であった。しかしながら、大半の物質は有害性に関する情報を得ることができなかつたため、デフォルト適用で「大」とせざるを得ず、それらは 5009 物質に及んだ。

MITI 番号で暴露クラスが付与された物質の有害性の程度の評価結果

	極大	大	中	小	極小	計
試験データで判定可能なもの	0	22	29	71	48	170
in silico 手法で判定されたもの	0	29	10	1	0	40
デフォルトの適用によるもの	0	5009	0	0	0	5009
最終判定	0	5060	39	72	48	5219

4. 考察

本事業では、効率的に作業を進めるため、信頼性の評価が別途必要となる試験報告書や文献情報は対象外とし、情報源から絞った調査を実施した。そして、優先順位の高い情報源に情報があれば、優先順位の低い情報源には当たらない手法とした。おおよそのリスクレベルを把握するという本事業の目的には、これは有効であった。一方、調査のために、包括名称を CAS 番号で展開する必要があったが、国内では取り扱われていない可能性のある物質までが調査対象となり、効率的とはいえなかった。包括名称の物質群については、海外においてリードアクロス等で評価されている物質群との同等性が不明となる場合があり、現時点ではそのような情報は活用できなかった。また、混合物として試験が実施されている場合、そこに含まれる単一の物質についても、混合物の試験結果を用いて評価して良いか否かの判断が難しく、本事業においては、否とせざるを得なかった。スクリーニング評価に続くリスク評価のためにも、新たなカテゴリーや、評価単位についての適切な設定、また物質の同等性を適宜判断できるようなスキームなどの開発が望まれる。

今回、データギャップの補完に in silico 手法を活用して評価を実施したが、HESS あるいは OECD QSAR Toolbox は、専門家をサポートするツールであるため、本事業で実施したような、専門家ではない人間による利用で得られた結果については、検証が必要である。総じて、in silico 手法を用いて有害性評価を行うことに関しては、その手法そのものの妥当性に加えて、それによって得られた結果を有害性の判定に用いること、さらには、それを有害性の程度が低いとの判断に用いる事には議論の余地はあるが、少なくとも本事業では実測試験の根拠に加えて in silico 手法による評価結果を根拠に、優先的な評価の必要性のある物質が追加できた。

本事業により得られた結果で、「優先的な評価が望まれる」物質については、優先的に有害性情報を収集するなど、次の段階の調査が望まれる。中でも、デフォルト適用により「優先的な評価が望まれる」と判定された、データのない物質については、リードアクロスの可能性や、カテゴリー評価の可能性を検討すると共に、何らかの有用な試験データが取得されれば、有害性の程度が下がる可能性もあり得ることが考えられた。

本事業では in silico 手法によって得られたネガティブな(比較的高い濃度の NOAEL や遺伝毒性陰性)データも採用したが、これらについては、試験が実施された場合、結果によっては有害性が厳しい判定に振れる余地が存在する。しかし、本事業の成果の一つとして、スクリーニング評価(あるいはその前段階の基礎評価)において、こうした in silico 手法がある程度の目安として活用できる可能性が示唆されたものとする。

5. 公表内容と公表に際しての留意点

公表は、本事業概要の他、評価原案一覧(各個票へのリンク)、個票の見方、全収集データ(物理化学的性状5項目、有害性4項目)および「化学物質評価の促進に係る有害性等調査に関する業務」報告書であり、NITE のウェブサイトに掲載される。

本事業は、化審法スクリーニング評価に多くを準じたが、NITE 独自の取り組みであり、情報の信頼性や有害性の判定に際しては、多くの情報を迅速かつ効率的に処理するために、専門家による精査の過程を省略するルールを設定して実施したものである。また、情報収集対象物質や暴露クラスは、平成 25 年度における情報に基づくものであり、その後の化審法スクリーニング評価事業の進展による変更等は反映されず、今後も反映の予定はない。平成 26 年 10 月以降に得られた、もしくは判明した公知情報があっても、情報の更新も実施されない。本事業の結果は誰もが利用可能であるが、利用に当たっては、各情報源及びその元文献に遡って確認されることを推奨する。機構は利用者が本事業の情報をを用いて行う一切の行為についての責任を負うものではないことに留意が必要である。

6. 委員会の設置

本事業では、専門家に頼らないスクリーニング評価手法を模索し、その信頼性を向上させるため、外部有識者からなる委員会を設置し、意見を仰いだ。委員会のメンバーは、必要な専門性の観点を考慮し、有害性評価(GHS 分類を含む)やリスク評価及び in silico 手法の活用に関する専門家を、大学、研究機関、産業界等から選定した。

【委員(アイウエオ順、所属は 2015 年 3 月時点)】

城内 博(日本大学大学院理工学研究科医療・福祉工学専攻教授)

庄野文章(一般社団法人日本化学工業協会常務理事)

林 真(公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター理事長:委員長)

原田房枝(ライオン株式会社研究開発本部環境・安全性評価センター所長)

半沢昌彦(三井化学株式会社安全・環境企画管理部化学品安全グループグループリーダー)

広瀬明彦(国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価室室長)

福島昭治(中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター所長)

本間正充(国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部部長)

森田 健(国立医薬品食品衛生研究所安全情報部室長)

以上