

in silico による
化学物質安全性評価の展望

NITE化学物質管理センター成果発表会2012

化学物質管理センター
安全審査課 山田 隼

発表内容

1. 化学物質管理とWSSD2020
2. *in Silico*予測による評価
3. OECD QSAR Toolboxについて
4. REACHの申請状況等
5. まとめ

- 化学物質管理の分野では、**WSSD2020合意が基本的な枠組み**となる。
- グローバルに化学物質の安全・安心を担保するには、**未試験既存化学物質の安全性**が課題。
- 膨大な数の未試験物質の評価では、最早、実試験による評価には頼れず、**in Silicoによる評価で判断**するしかない。
- 既知見としての動物試験の結果は、REACHのSIEF制度もあり、公開情報を入手することは今後益々困難。
- このような状況を打開するためには、**AOPなどメカニズムの視点をもって、安全性評価の情報**を積み上げる必要がある。また、これはin vitro評価を中心とした「**代替え法**」の開発にも展開してゆく可能性を秘めている。

- 化学物質とその安全性の管理
 - 1970年代に主要工業国で相次いで一般工業化学物質の安全性管理が法制化された。
 - 化審法: 1973; TSCA: 1976; 欧州: 1980年代はじめ。
 - 各国共に、規制法の制定時に流通していた化学物質は「既存物質」として規制対象外。
 - 2000年以降: EU: REACH; 日本: 改正化審法; US EPA: TSCA Reformを準備
- WSSD2020のインパクト(WSSDの2002年合意)
 - グローバルな化学物質管理において、最上位の指導原理となっている。
 - 2002年に開催されたWSSD(環境サミット)では、「**化学物質が、人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で、使用、生産されることを2020年までに達成する**」と合意。
 - 化学物質の安全性評価は、リスクによる評価とする。
リスク=(有害性) × (暴露)
- グローバルにはREACHが先導的な役割を担い、2013年、2018年に設定されている製造輸入量が少ない物質の申請期限を控え、カテゴリー・アプローチによる予測評価の事例が増加してゆくと考えられる。

- 既存化学物質
 - 日本:化審法 公称20,000物質
 - 米国:TSCA 現在80,000物質
 - 欧州:REACH EINECS登録物質数 100,000物質
- 既存、新規物質の安全性のインパクト
 - ヒト、動物、環境生物への有害性影響を考えると、問題は新規化学物質ではなく、「既存物質」
 - 新規物質が社会に影響を与えるような量に達するまでに10-20年
- 既存物質のスクリーニングが中心。市場に流通している物質数:
 - 日本:化審法 年間1トン以上の物質 約8,000物質
 - EPA:TSCA 年間2.5万ポンド(約11t)以上の物質 7,000物質
 - EU:REACH ?

- WSSD2020目標を踏まえ、現実に流通している化学物質の安全性を評価する。
 - 多岐にわたる評価をすべて実試験で行うことは不可能
 - 動物愛護の観点からも「動物試験」を最小限に押さえる必要。
- 実際に流通している化学物質でスクリーニングを求められる物質は、10,000物質くらいか？
 - このうち試験データのないものは、予測せざるを得ない。

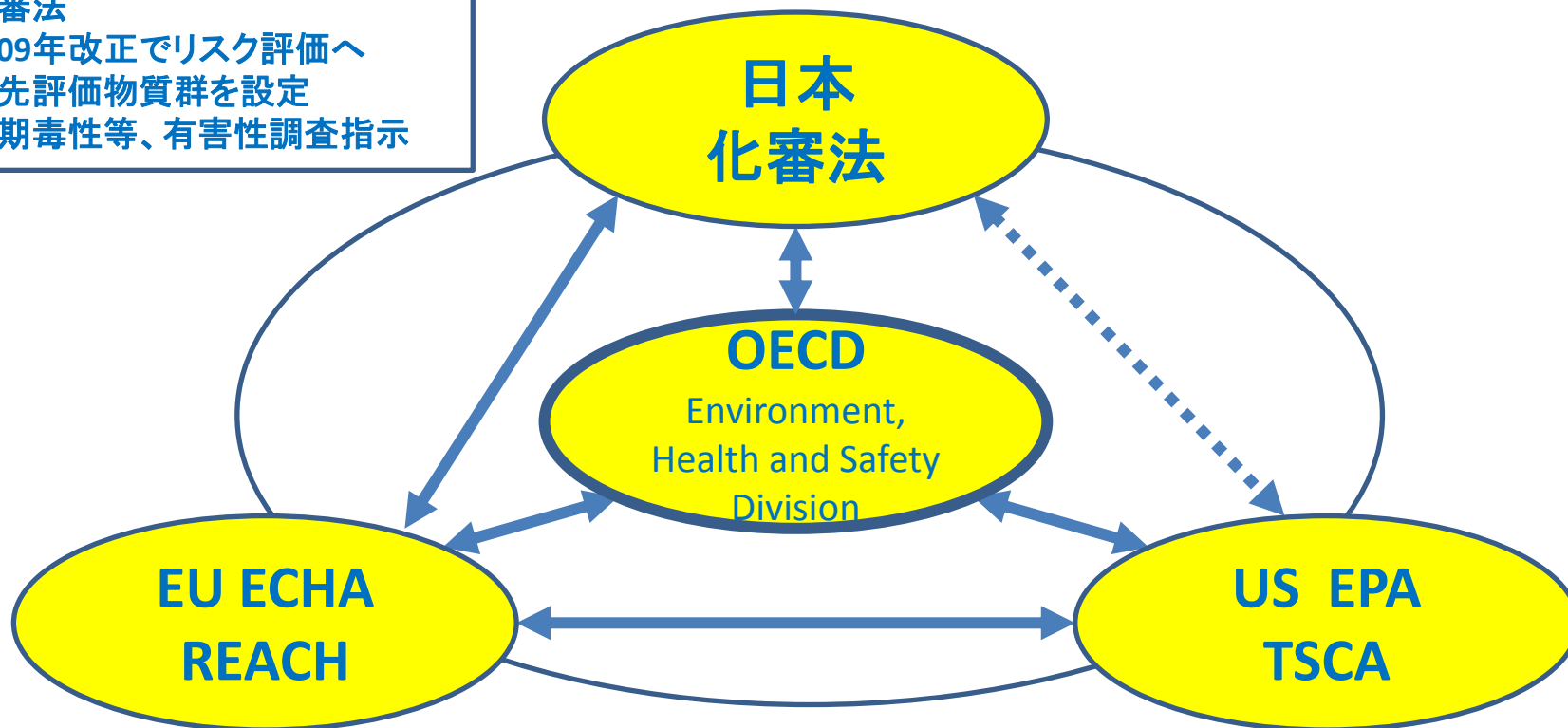


「合理的で透明性のある」予測手法を用いた評価に頼らざるを得ない！！

－予測手法の考え方の整理－

- OECDは、2003年4月に、「**QSAR専門家会合**」を立ち上げ、化学物質管理におけるQSAR利用を支援してきた。
- 当初、専門家会合は、過去に開発されてきたQSARを集め、目的に応じて使い分けることを目標とした。
- 2005年のミラノ会合で、開発の目標を従来の考え方のQSAR利用から、**メカニズムに基づくカテゴリー・アプローチ**に転換が提案され、そのためのプラットフォームである「QSAR Application Toolbox」の開発が始動した。
- Toolbox開発には、日本、米国、欧州の管理当局、産業界が協力して、各種エンドポイントの試験データ、ソフトウェアなどを提供している。
- 日本からも、化審法既存点検プログラムでの各種試験データを提供している。(METI/NITE、MHEW/NIHS、MOE/NIES)

化審法
2009年改正でリスク評価へ
優先評価物質群を設定
長期毒性等、有害性調査指示

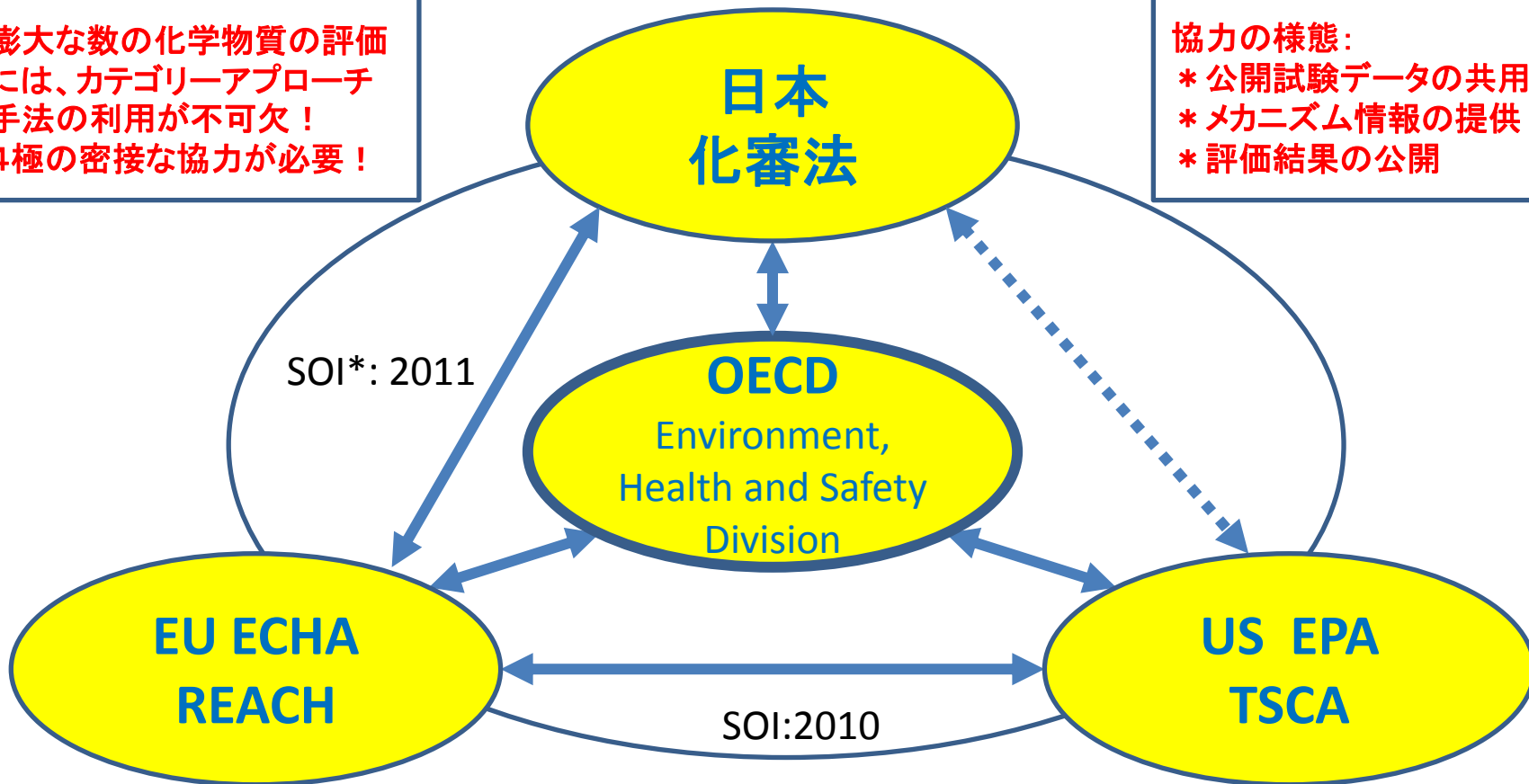


REACH
2006年施行
既存・新規の安全性は、製造・輸入者に挙証責任。
Reasonableな予測値は、認める。
SIEF(安全性情報のシェアリング)
その他

TSCA
WSSD2020に向けた法制的な対応に遅れ
既存物質の安全性評価は誰の責任？
ハザード評価からリスク評価へ？
生態毒性以外の有害性評価の対応？
TSCAリフォームを計画推進中
様々な切り口から「毒性」の情報を研究、DBを公開

膨大な数の化学物質の評価には、**カテゴリアプローチ**手法の利用が不可欠！
4極の密接な協力が**必要**！

協力の様態：
* 公開試験データの共有
* **メカニズム情報の提供**
* **評価結果の公開**



OECDの活動
2003: QSAR Expert Meetingを編成。
OECD QSAR Toolbox 開発を主導

SOI*:Statement of Intent

- 日本: 化審法
 - 生分解性、蓄積性
 - スクリーニング毒性(変異原性、染色体異常、28日反復投与毒性)
 - 環境毒性(藻類の生長阻害、ミジンコの遊泳阻害、魚の急性毒性)
- 米国: TSCA
 - 生態毒性(魚類、ミジンコ、藻類の急性・慢性毒性を対象)
- EU: REACH: 1,000t/y以上の化学物質
 - 物理化学性状:
 - ヒト健康: 皮膚刺激性・腐食性、眼刺激性、皮膚感作性、変異原性、急性毒性、反復投与毒性(28日/90日)、生殖・発生毒性、毒性動態
 - 生態毒性: 水生生物毒性(ミジンコ、藻類、魚の短期・長期毒性)、生分解性、魚類による濃縮性、陸上生物(ミミズ短期・長期毒性、土壌中の微生物への影響、植物の短期・長期毒性、他)

- 1960年代：藤田・Hansch：化学物質の構造と生理活性には相関がある！（1964：LogPで実証）
- 1970年代：US EPAによる様々なエンドポイントに対するQSARシステムの開発！（ECOSAR、……）
 - 化学物質を100以上の「クラス(Class)」に分け、それぞれに属する物質データでトレーニングセットを構成して相関式を導出。（相関式のみ公開） →→→ Category QSARの考え方
- 70～90年代：QSAR利用
 - 化学物質管理：米国EPAのみ
 - 医薬品業界：構造範囲を狭く絞り込んだCategory QSARの利用
- 2000年代→ WSSD2020
 - EU REACH: Reasonableなものであれば予測値も認める。
 - OECD: OECD QSAR Toolbox

QSAR: 生物濃縮性の例

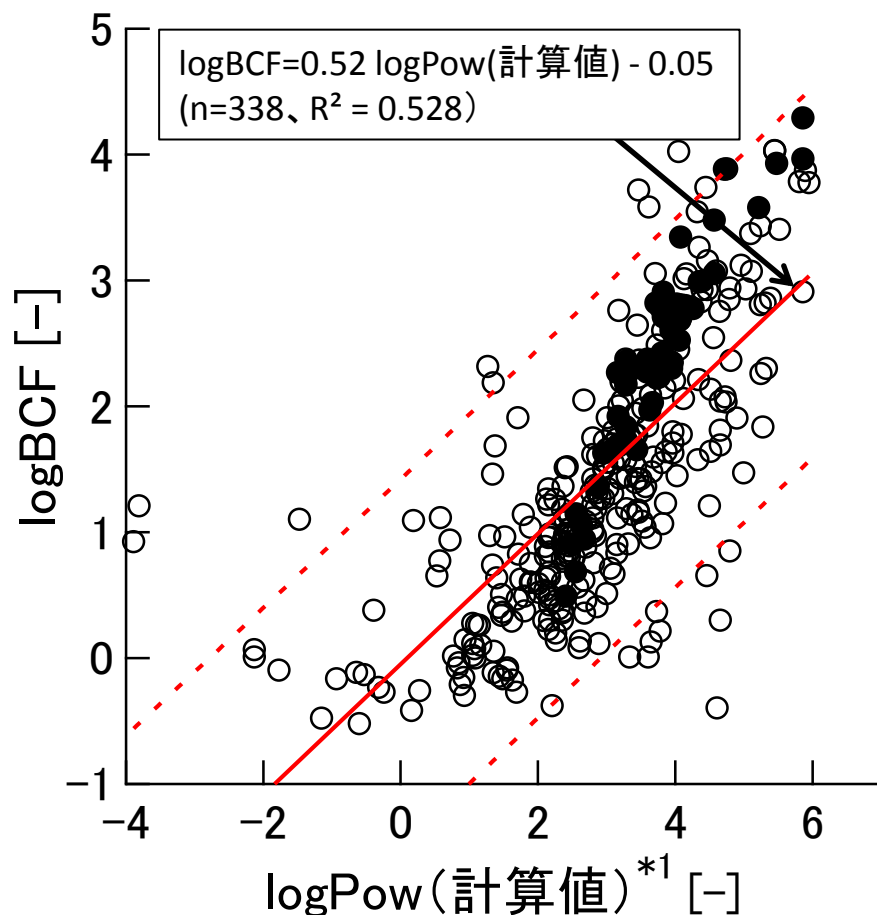
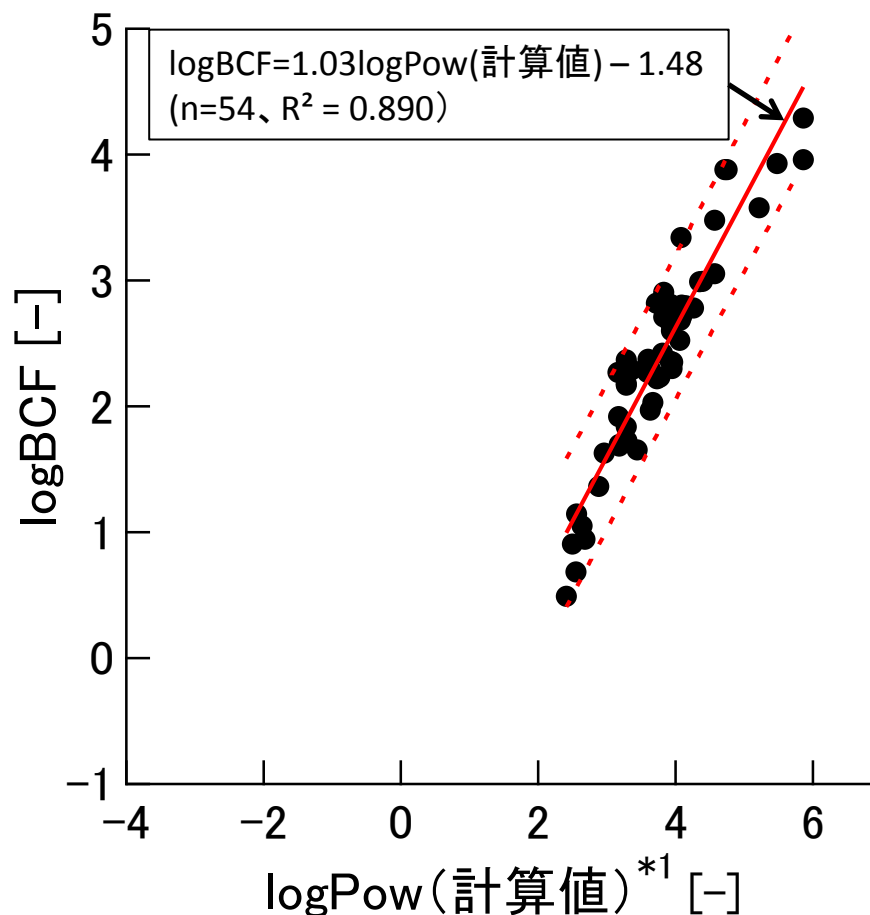


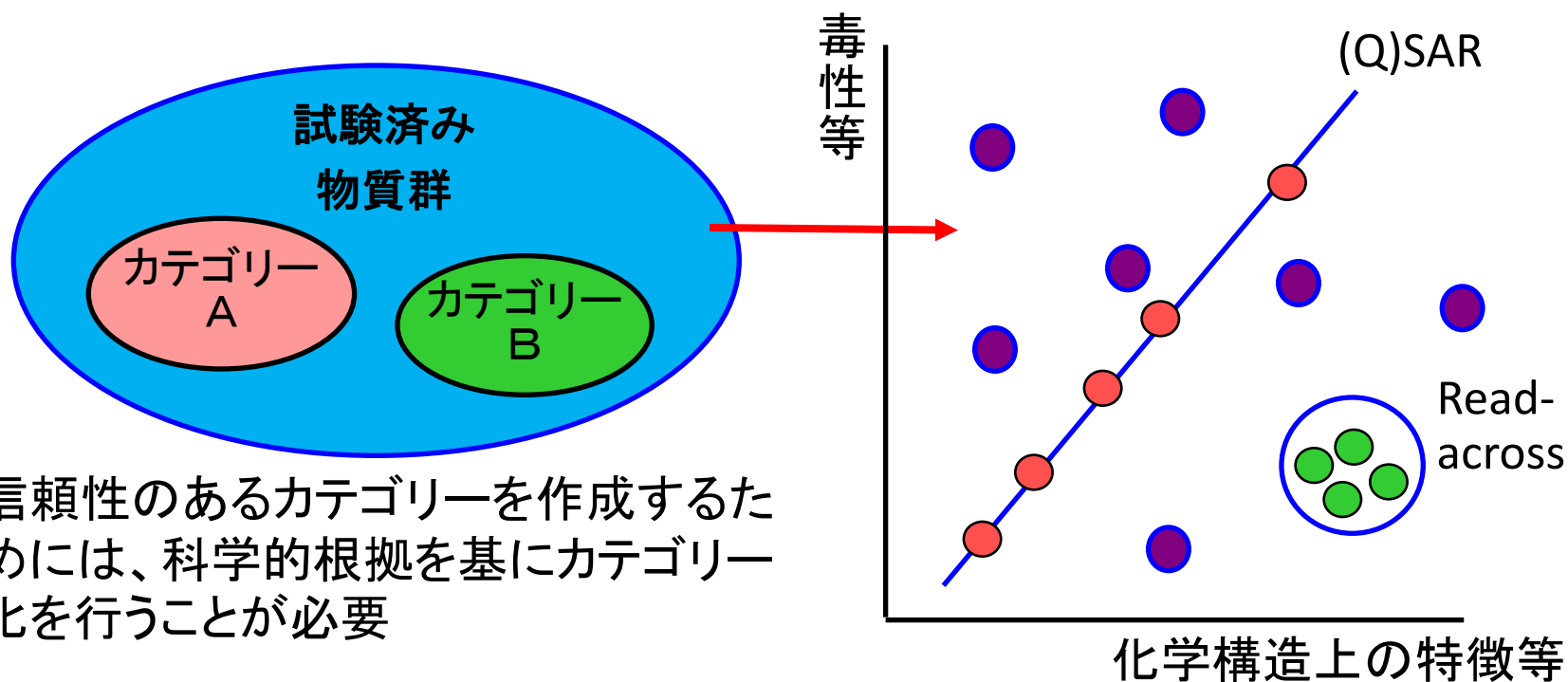
Fig. logPow(計算値) vs. logBCFプロット(338物質)

Fig. logPow(計算値) vs. logBCFプロット
(単純受動拡散カテゴリー: 54物質)

* 1 KOWWIN ver1.67を用いて算出

カテゴリーアプローチ*

カテゴリーとは、構造類似性により物理化学的及び毒性学的特性が類似又は規則的なパターンを示すと考えられる化学物質のグループ。構造活性相関[(Q)SARや類推(Read-across)]によるデータギャップ補完を行う。



信頼性のあるカテゴリーを作成するためには、科学的根拠を基にカテゴリー化を行うことが必要

透明性の高い評価が可能ることから化学物質管理分野におけるデータギャップ補完手法の主流となっている。

*OECD. 2007. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No. 80, Guidance on grouping of chemicals.

- メカニズムに基づくカテゴリー・アプローチのためのプラットフォーム：ECHAも産業界（申請者）も利用
- 予測の過程で用いた判断要素を明示し、専門家がなぜその結論に至ったかを追跡できる評価報告書を作成（透明性の担保）
- 現在Toolbox Ver.2.3 を配布中。 本年10月にVer.3をリリースし、システムは完成の予定。
- OECD QSAR Toolboxには、日本をはじめ米国、カナダ、欧州諸国、国際的な企業から提供されたデータが搭載されている。

QSAR TOOLBOX



Input



Profiling



Endpoint



Category Definition



Data Gap Filling



Report

Filter endpoint tree...

Structure

 Substance Identity Physical Chemical Properties Environmental Fate and Transport Ecotoxicological Information Human Health Hazards Substance Identity Physical Chemical Properties

— Autflammability / Self-ignition Temperature

— Boiling Point

— Density

— Dissociation Constant (pKa)

— Explosive Properties

— Flammability

— Flash Point

— GSH Reactivity

— Melting / Freezing Point

— Other Property

— Oxidation Reduction Potential

— Oxidising Properties

— Particle Size

 Partition Coefficient:

— Solubility in Organic Solvents / Fat Solubility

— Stability in Organic Solvents and Identity of Relevant ...

— Surface Tension

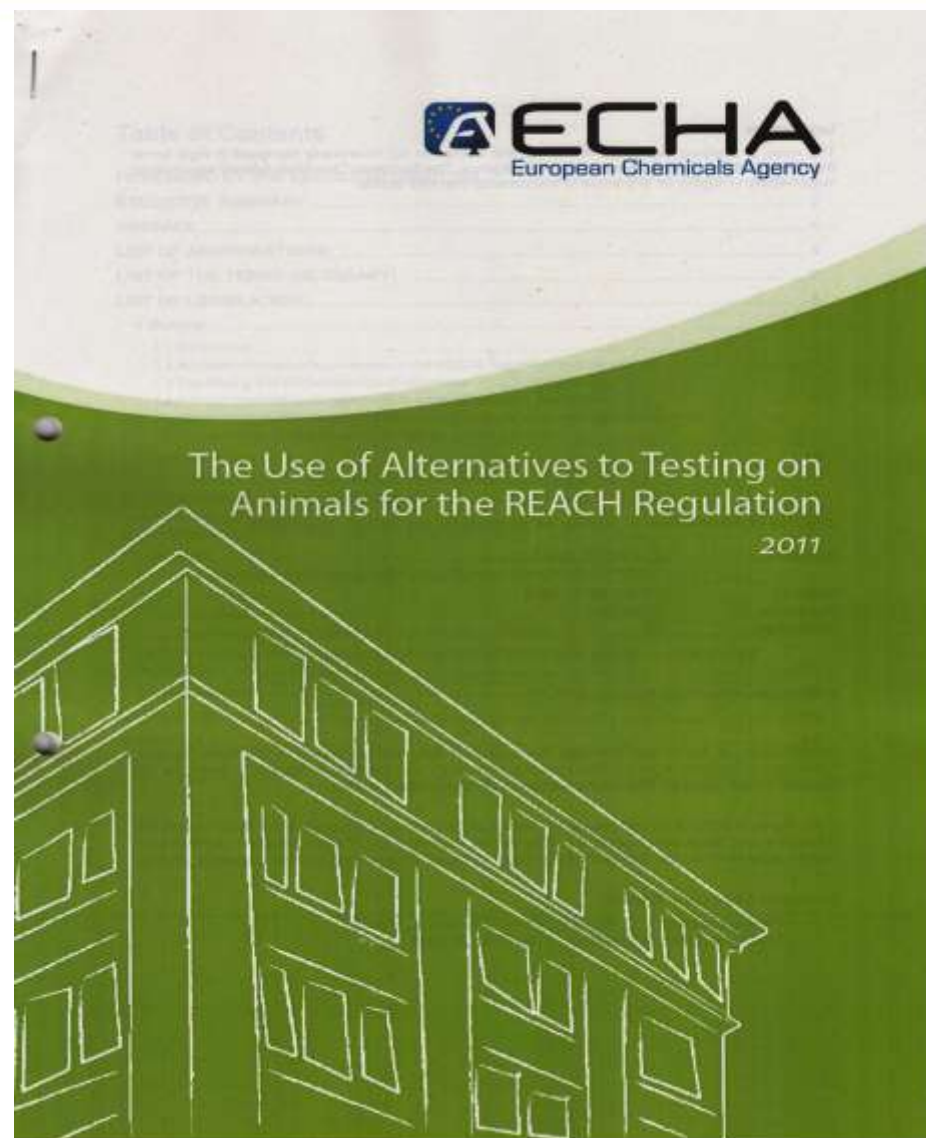
— Vapour Pressure

— Viscosity

— Water Solubility

	Toolbox Endpoints	REACH要求項目
I	Substance Identity	○
II	Physical Chemical Properties	○
III	Environmental Fate and Transport	○
	Bioaccumulation Aquatic	○
	Bioaccumulation: Terrestrial	
	Biodegradation	○
	Photodegradation	
	Stability in Water	○
	Transport and Distribution Between Environmental Compartment	
IV	Ecotoxicological Information	○
	Aquatic Toxicity	○
	Sediment Toxicity	
	Terrestrial Toxicity	
V	Human Health Hazards	
	Acute Toxicity	○
	Carcinogenicity	○
	Developmental Toxicity/ Teratogenicity	○
	Genetic Toxicity	○
	Immunotoxicity	
	Irritation/ corrosion	○
	Neurotoxicity	
	Repeated Dose Toxicity	○
	Sensitization	○
	Toxicity to Reproduction	○
	Toxicokinetics, Metabolism and Distribution	○

- ECHAは、2010年11月30日期限のREACH申請に関する報告書“The Use of Alternative Testing on Animals for the REACH Regulation”を2011年6月30日に発表した。
- 提出されたDossier: 24,560件 (4,599物質)。
- 1,000t/y以上のものでは、要求されている評価項目について、評価結果が提出されている。



1000t/y以上の物質についての申請Dossierの件数

主なエンドポイントの申請状況(物質数ではない)

評価手段	急性毒性(全体)	皮膚刺激 <i>in vivo</i>	眼の刺激 <i>in vivo</i>	皮膚感作性 <i>in vivo</i>	反復毒性(全体)	変異原性 <i>in vivo</i>	発ガン性
実試験データ	7,328	3,343	2,714	2,080	4,546	5,908	1,377
試験法相談	0	0	0	0	104	0	2
Read-Across	2,756	1,113	884	782	3,032	2,272	992
Weight of Evidence	1,116	402	279	513	709	1,245	434
QSAR	11	5	0	18	9	5	7
その他	1,663	697	344	361	2,390	892	747
Dossierの合計数	12,874	5,216	4,221	3,754	10,790	10,322	3,559

- WSSD2020に合意した3極の諸国（日本、米国、EU）とOECDが協力して、未試験化学物質の予測評価のために必要とされる既知見（試験データ、研究報告書等）の収集と共有化に努力すべき。
- ターゲットは既存物質であり、in Silicoによる予測を用いて評価することが中心となる。
- 毒性の様々なエンドポイントのレスポンスに関わるメカニズム情報（AOP）は、カテゴリーアプローチには必須の情報で、なおかつ動物試験代替え法開発のキーになる情報でもある。
- OECDにおける開発の力点は、本年度からToolboxからAOP（Adverse Outcome Pathway）に移って行く。この分野での日本の貢献が期待される。

