

化学物質の国際調和分類基準(GHS)に対応した感作性化学物質のリスト作りとその応用による化学物質の安全使用

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2011-04-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 日下, 幸則 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/3182

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）
総括研究報告

化学物質の国際調和分類基準(GHS)に対応した感作性化学物質のリスト作りと
その応用による化学物質の安全使用

主任研究者：日下幸則（福井大学医学部環境保健学）

研究要旨：

化学物質の危険・有害性の絵表示やMSDSの交付が、2008年度からGHS（国際調和分類基準）により世界的に統一された。（独）製品評価技術基盤機構(NITE)が行なった絵表示やMSDSを交付すべき1500の化学物質の分類作業のうち、感作性物質については我々の作成した感作性物質リスト（職業・環境アレルギー誌：12(1):95-97,2004）が和文英文とも判定基準に採用されている。

我国の日本産業衛生学会による感作性物質の分類基準では、その根拠としてヒトの報告（症例、疫学、検査）のみを採用しており、動物実験の結果を根拠として採用していない。ヨーロッパの基準は動物実験の結果も採用している。そこで、調査検討を重ね、動物実験結果を根拠として取り入れた皮膚・気道感作性分類基準を新たに独自に作成し、既存の感作性物質リストを再分類した。

新分類基準が応用可能であることを検討しさらに候補物質を増やす為、化学物質の分類において世界で最も進んでいるドイツ学術振興協会(DFG)のMAK（許容濃度委員会）が作成した感作性物質リストの一部を我々が作成した新しい分類基準で分類を試みた。ドイツMAK事務局(Freising)を訪問しGreim委員等とGreim事務長と交流し、ベルリンにてMAK委員会にオブザーバー参加した。分類困難であった化学物質の根拠文書を得た。それにより、分類がほぼ全て可能となった。

環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。これは、コンピューターソフト（QSAR（quantitative structure activity relation：定量的構造-相関活性）ソフトを用いて、化合物生産前に対象化合物の種々毒性を立体構造式より知る（予測）必要がある。QSARソフトに案しては、富士通（株）から情報を得て、QSARモデル関数によって、皮膚感作性予測モデル作成に着手した。

<分担研究者>

青山公治 鹿児島大学医学部衛生学

上田 厚 熊本大学医学部衛生学

原田幸一 熊本大学医学部保健学科

大槻剛己 川崎医科大学医学部衛生学
柴田英治 愛知医科大学医学部衛生学
竹下達也 和歌山県立大学医学部衛生学
山下邦彦 ダイセル化学工業(株)評価解析
センター
土橋邦生 群馬大学医学部保健学科
佐藤一博 福井大学医学部環境保健学
皆本景子 熊本大学医学部衛生学
梅村朋弘 福井大学医学部環境保健学
田村太朗 福井大学医学部環境保健学
＜研究協力者＞
宮川宗之 労働安全衛生総合研究所
鹿庭正昭 国立医薬品食品衛生研究所
吉田倫子 熊本大学医学部衛生学

A. 研究目的

化学物質の危険・有害性の絵表示やMSDSの交付が、2008年度からGHS（国際調和分類基準）により世界的に統一された。

（独）製品評価技術基盤機構(NITE)が行なった絵表示やMSDSを交付すべき1500の化学物質の分類作業のうち、感作性物質については我々の作成した感作性物質リスト（職業・環境アレルギー誌：12(1):95-97,2004）が和文英文とも判定基準に採用されている。

我国の感作性物質の分類基準では、その根拠としてヒトの報告（症例、疫学、検査）のみを採用しており、動物実験の結果を根拠として採用しておらず検討が必要である。ヨーロッパの基準は動物実験の結果も採用しており、調査が必要である。

従来分類では、ヒトにおける疫学研究および症例報告の情報を基に化学物質を二群に分類してきた。これは、ヒトへの感作性を問題にした場合に極めて直接的な分類根拠であり、動物実験の結果の取り扱いにおいて常に問題となる、ヒトへの外挿の不確実性を考慮する必要がなく、簡便で合理的な分類基準である。しかしながら、一方で近年の動物を用いる試験手法は大きな進歩をとげた。たとえば皮膚感作性に関して

は、Local Lymph Node Assay(LLNA)法が独立した皮膚感作性試験手法としてOECD(OECD No.429)に採択された。また、それにより明らかになってきたヒトでの試験結果との相関に関する報告をみた場合、限られた物質のデータではあるが、動物実験の結果とヒトの結果に、従来の定性的相関に加え、定量的相関もあることが示唆されている。更に、原理の異なる複数の試験手法が確立されたことにより、ひとつの化学物質に対して、多面的な考察を行うことも可能となった。一方、呼吸器感作性に関しては、これまでのところ公的に認められた、確立した試験手法はない。しかしながら、過去に報告された論文を調査した結果、卵白アルブミン(OVA)を用いたモデルが多い中で、ヒトにおいて呼吸器感作性が報告されている無水トリメリット酸(TMA)やトルエンジイソシアネート(TDI)等を用いた検討も多くなされており、動物においてもそれらの呼吸器アレルギー反応が検出されている。皮膚感作性試験と比較して、評価された物質の種類が少なく、比較しうるヒトでの情報も少ないことから、現時点で評価に値する試験手法を限定することはできないが、逆にすべてを棄却することも適当ではないと判断した。即ち、皮膚感作性および呼吸器感作性のいずれにおいても、化学物質のヒトに対する感作性を、動物実験の結果をもとに予測することは、科学的にみて十分根拠があり、労働災害の予防の立場からも望ましいと思われる。

また、環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。これは、コ

ンピューターソフト (QSAR (quantitative structure activity relation : 定量的構造-相関 (予測) 必要がある。これからの分野であるが検討が望まれる。

B. 研究方法

1. 我国の感作性物質分類基準とリストの改定

現在我国の感作性分類基準は根拠として、動物実験の結果を取り入れていない。そこで化学物質管理の専門家による班会議を重ね、気道皮膚感作とも動物実験の結果を取り入れた分類基準を作成し、現在ある感作性分類リストを再分類する事とした。

2. 海外の動向調査

これは世界で最も進んでいるドイツ学術振興協会 (DFG) の MAK (許容濃度) 委員会の感作性物質リストを我々が作成した感作性分類基準 (新) で分類を試み、疑問点を持って MAK 事務局に訪問し MAK 委員会にも参加することとした。

3. 構造相関活性 (QSAR) ソフトによる感作性物質の分類の試み

環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。これは、コンピュータソフト (QSAR ソフト) を用いて、化合物生産前に対象化合物の種々毒性を立体構造式より知る (予測) 必要がある。職場における感作性物質と QSAR ソフトについてのアンケートを医療保健スタッフに行い、富士通 (株) と共同開発で、皮膚気道感作性予測モデル作成することとした。

関活性) ソフトを用いて、化合物生産前に対象化合物の種々毒性を立体構造式より知

C. 研究結果

1. 我国の感作性物質の分類基準とリストの改訂

ヒトにおける皮膚感作性及び呼吸器感作性の予測における動物実験の情報の利用について、以下に案を示す。今回は、あくまでヒトに対する感作性の分類という観点から、呼吸器感作性に関しては従来の第一群の判定基準は変更しないが、皮膚感作性に関しては確立した動物実験手法があるため第一群の判定基準にも動物実験を取り入れた。呼吸器感作性に関しては、評価に値する結果を得るための、動物実験の試験手法の一定の基準を示す形で、判断基準に取り入れた。

我国の感作性物質リストを上記の新しい感作性分類基準で再分類した。

2. 海外の動向調査

我々が作成した新しい感作性分類基準により、ドイツ MAK の感作性物質リストの一部 28 物質を分類し、4 物質が分類不能であった。Freising の MAK 事務局を訪問し、4 物質の根拠論文を得るとともに、ベルリンでの MAK 委員会にオブザーバー参加した。

MAK の感作性のチーフであるゲッティンゲン大学の Schnuch 教授より、MAK の感作性に関する考え方のレクチャーを英語で受ける事が出来た。

3.構造相関活性 (QSAR) ソフトによる感作性物質の分類の試み

産業保健スタッフに対する職場での感作性物質との遭遇と QSAR ソフトについてのアンケートでは、多くのスタッフが職場で感作性物質に出会った事があると回答したが、QSAR モデルについては知らないと答えた者が多かった。

我国には確立した感作性物質の QSAR 予測モデルはない。そこで富士通 (株) と共同開発で、今年度皮膚感作性予測モデル開発に着手した。

D. 考察

1. 我国の感作性物質分類基準とリストの改定

国際調和分類基準 (GHS) の感作性の分類基準を初め、欧米特にヨーロッパではドイツの MAK を始め、EU (ヨーロッパ共同体) の ECB では、感作性の分類基準に動物実験の結果を取り入れている。我国も動物実験の結果を取り入れた感作性の分類基準にし、それに基づいた感作性物質リストを公表するのが望ましい。MAK や EU のようにリストの拡大も必要と思われる。

2. 海外の動向調査

ドイツの MAK の感作性物質リスト 28 物質中、4 物質が分類困難であったため、Freising の MAK 事務局を訪問し、4 物質の根拠論文を手にする事ができた。後日 2 物質は分類可能であることがわかった。MAK 感作性物質の 26/28 物質は我々の感作性の (新) 分類基準で分類可能な事がわかり、交流を続け MAK の感作性物質約 230 物質を (新) 分類基準で分類し、我国の感作性

物質リストを拡大する事も可能であることがわかった。

3.構造相関活性 (QSAR) ソフトによる感作性物質の分類の試み

環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。しかし、アンケート結果からわかるように QSAR ソフトについては、感作性物質に出会う機械のある産業保健スタッフですら知らない者が多い。今後広く世間に啓蒙が必要と思われた。

感作性予測の QSAR ソフトは我国に無いため早急に作成し、2 年目には世界的にも稀有な気道感作性予測ソフト作成に着手し、3 年目に両者とも精度の高い物にする必要がある。

E. 結論

項目 1. 2. 3 は平成 20 年度の研究計画を達成できた。

F. 謝辞

本研究を進めるにあたり、東京労災病院産業中毒センター所長圓藤陽子先生に指導助言を頂き深謝致します。