

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: Japanese 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/10098/3176

平成21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・有害性の絵表示や化学物質安全性データシート(MSDS)の交付が、2008年度から Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (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期間、気道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た。

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。ヨーロッパ共同体(EU)や GHS 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。

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（Quantitative Structure-Activity Relationship：定量的構造活性相関）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 ソフトに関しては、富士通（株）から情報を得て、我国初の皮膚感作性 QSAR モデル及び世界的にも稀有な気道感作性 QSAR モデルを作成した。

<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

亀尾聡美 群馬大学医学部公衆衛生学

井戸敏子 福井大学医学部皮膚科

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。GHS省庁連絡会議が行い（独）製品評価技術基盤機構(NITE)のホームページにある絵表示や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た。

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、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、比較す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、動物試験を取り入れた呼吸器及び皮膚感作性分類基準を作成した。既感作性物質を再分類した。

ヨーロッパ共同体(EU)では、2007年より化学物質の登録、評価、認可及び制限(REACH)が導入され、EUで年間1トン以上生産または持ち込まれる化学物質はヒトに対する健康影響と環境影響を調べなければならなくなった。REACHは、*in vitro*やコンピューターを用いた代替法を推奨している。しかし現在感作性に関しては、確立した*in vitro*検査はなくコンピューターを持ちいた定量的構造活性相関(QSAR)ソフトしかない。更に、EUでは動物実験により安全性（主に皮膚感作性試験）が確認された化粧品の販売が禁止された(EU化粧品指令第7次改正)。皮膚感作性に関しては、QSARソフトの開発が急務である。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」が注目を集めている。

以上の事からコンピューターを用いた化学物質の2次3次構造から定量的構造活性相関QSAR(quantitative structure-activityrelationships)により毒性を立体構造式より知る(予測)分野が急速に注目を集めている。今回、皮膚感作性及び呼吸器感作性物質のQSARソフトを作成した。

B. 研究方法

1. 新感作性分類基準の提案

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した。

2. 皮膚感作性物質の定量的構造活性相関(QSAR)ソフトの開発

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から皮膚感作性物質をGHS省庁連絡会議が分類し製品評価技術基盤機構(NITE)のホームページにある非皮膚感作性物質をコントロールとしてADMEWORKS/ModelBuilder(富士通九州システムズ)を用いて我国は初の皮膚感作性QSARモデルを作成した。

3. 呼吸器感作性物質の定量的構造活性相関(QSAR)の開発

呼吸器感作性物質に関しては公表されている数が最も多いと思われるEUの欧州化学品庁(ECB)のR42とR42/43を呼吸器感作性物質にGHS省庁連絡会議が分類し製品評価技術基盤機構(NITE)のホームペー

ジにある非皮膚感作性物質(かつ呼吸器感作性物質とは分類不能)をコントロールとしてADMEWORKS/ModelBuilder(富士通九州システムズ)を用いて世界的にも稀有な呼吸器感作性QSARモデルを作成した。

C. 研究結果

1. 新感作性分類基準の提案

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三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、第三群の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. 皮膚感作性物質の定量的構造活性相関(QSAR)ソフトの開発

皮膚感作性 122 物質及びコントロール 169 物質の計 291 物質の二次元三次元構造からADMEWORKSにより約800のパラメーターを創出し、特徴抽出により47パラメーターセットと32パラメーターセットを作った。2つのパラメーターセットを用いて種々の判別分析を行い、分類率・予測率を計算した。100%の完全分類が32パラメーターセットのSupport Vector Machine(SVM)とAdaBoostで得られ、leave-ten-outによる交差検定で47パラメーターセット

を用いた Neural Network (NN)で 81.44% の予測率が得られた。

3. 呼吸器感作性物質の定量的構造活性相関 (QSAR) の開発

61 の呼吸器感作性物質と 153 のコントロール物質の計 214 物質の二次元三次元構造から ADMEWORKS により約 800 のパラメーターを創出し特徴抽出により 12 のパラメーターセットとした。この 12 のパラメーターセットを用いて種々の判別分析を行い、分類率・予測率を計算した。100% の完全分類が線形最小二乗アルゴリズム (TILSQ)、線形学習機械法 (LLM) と AdaBoost で得られた (分類率 99.53%~100%)。予測率は SVM で 97.2% であった (予測率 95.33%~97.2%)。

D. 考察

1. 新感作性分類基準の提案

我国の感作性分類も動物実験の結果を取り入れた基準ができた。新しい分類基準で再分類した感作性物質リストとともに、来年度公表する (産衛誌 52(5), 2010 予定)。また感作性物質リストはドイツ MAK や EU の ECB のようにリストの拡大も必要と思われる。

2. 皮膚感作性物質の定量的構造活性相関 (QSAR) の開発

我国初の皮膚感作性が出来た。今後、新たな皮膚感作性物質とコントロール物質を用い OECD ガイドラインに沿った外的妥当性の検証を行なう予定である。また化粧品や色素に限った皮膚 QASR ソフトも開発も行なう予定である。今回の結果は、論文

として公表した。

3. 呼吸器感作性物質の定量的構造活性相関 (QSAR) の開発

呼吸器感作は皮膚感作に比べて重篤となることがあるが、頻度は皮膚感作に比べて少ない。呼吸器感作性物質の数も少なく、特にコントロールとしての非呼吸器感作性物質は皆無に等しい。今回特徴抽出がうまくいき、分類率・予測率も非常に高い QSAR モデルができた。現在論文投稿準備中である。

E. 結論

項目 1. 2. 3 は平成 22 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。