

化学品のリスクアセスメント

住友化学工業(株) 生物環境科学研究所

中山 由美子

山本 圭介

中村 洋介

岸田 文雄

Risk Assessment of Chemicals

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Environmental Health Science Laboratory

Yumiko NAKAYAMA

Keisuke YAMAMOTO

Yosuke NAKAMURA

Fumio KISHIDA

A risk assessment system, i.e. TASCs (Toxicity Assessment System for Chemical Substances) was founded in Sumitomo Chemical Co., Ltd. in 1982, which is one of the supporting system for responsible care activities on industrial chemical. Since 1982, over 820 chemicals have been scientifically evaluated and over 4400 reports have been prepared for responsible care activities. In this system, the risk assessments for carcinogen, skin sensitizer et. al. were carried out. In a typical case of a skin sensitizer, the environmental concentrations in worker place were simulated in coupled with the measured data, and using the dose-response relationships in guinea pig study (maximization method), the risk in worker place was improved. In the early stage of chemical development, the prediction methods were applied for preliminary assessment, using database stored in Sumitomo Chemical Co., Ltd. as well as using a computer aid prediction system.

はじめに

昨今、耳にする機会の多い「リスクアセスメント」は、日本語では「危険評価」「危機評価」などと訳される。米国生まれの考え方であるため、日本語に訳するのは、難しく、決まった訳語として前述のものがあるが、一定しない。また、その意味するところが日本語訳では伝わりにくい。

化学品のリスクアセスメントは、最近その重要性が改めて認識されつつあり、市民の認識も高まっている。市場に出回る化学品は、世界で10万種類、国内で2万種類ともいわれ、世界の化学品を登録するデータベースであるREGISTRY¹⁾では、過去10年間で1000万種以上の新たな化学物質が登録されている。これらの新規化学物質がすべて安全なものと確認されている訳ではない。いかに優れた化学物質でも安全でなくてはならないのは、PCBやフロン²⁾の例でも明らかである。ここでいう安全とは、環境及びヒト健康に対して悪影響を及ぼさないことであり、その化学物質が示す毒性だ

けではなく、その化学物質に曝露する量が関係する。

本稿では、化学品を巡るリスクアセスメント手法について簡単に示し、当社製品の安全性をどのようにして確認しているかの実態について記載する。なお、生物環境化学研究所では、取り扱う物質を大きく農薬、一般化学物質、医薬の3種に分け、本稿で述べる化学品もしくは化学物質には、これら3種を含むが、一般化学物質と称す場合は、農薬、医薬を除く(但し、農薬、医薬製造の中間体は含まれる)ものとする。

化学品を巡る国内外の動き

1. 国内

化学品の規制は、往々にして事故の反省に基づき再発防止を目的に制定される。日本では、戦後の復興の中で、東京都がいち早く「工場公害防止条例(1949)」を制定し、翌年大阪府も「公害防止条例(1950)」を制定した。公害が問題となった1950年から60年代には、四日市の大気汚染による喘息の間

題、新潟での水俣病、イタイイタイ病(カドミウム)、森永砒素ミルク中毒、サリドマイド薬害、スモン病(キノホルム剤)また、カネミ油症(PCB)などが発生した。1970年代になると、これらの化学品災害を受けて、環境庁が設置(1971年)され、更に世界に先駆けて「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律」いわゆる化審法(1973年)が制定された。化学品を生産する当社では、この化審法ならびに労働安全衛生法(以下安衛法)(1972年)が一般化学物質の規制の中では最も関連深い²⁾。

1980年代には、ハイテク産業の振興を受けて、精密機器の洗浄剤として多く用いられていたトリクロロエチレンの地下水汚染が問題になり「水質汚濁防止法」が改正されている。また、この頃からオゾン層破壊、地球温暖化が注目されるようになった。

1990年代には、その後半にPRTR法(Pollutant Release Transfer Registry：環境汚染物質排出移動登録法)(1999年)が制定され、第一種指定化学物質354物質の排出量を地方自治体に届け出ることが義務づけられ、またMSDS(Material Safety Data Sheet：製品安全データシート)の作成が法制で義務づけられた。本法で義務づけられた排出量の届出結果は、平成13年度分についてこの3月に一般に公開され、CD-ROM版で情報が入手可能である。

2. 海外

欧米、特に米国では、1958年に制定された「デラニー条項」が「発がん物質を一切含んではならない」という厳しい内容であったため、その後の分析技術の向上に伴い矛盾を来した。これを契機に発がんに関する米国の考え方の基礎固めが始まり、リスク&ベネフィット論、リスクの確率論が盛んに検討された。また、1962年に、レイチェル・カーソンが記した「Silent Spring(沈黙の春)」は、当時散布されていた農業の影響について大衆の興味を引き、1970年に米国EPA(Environmental Protection Agency：米国環境局)が設立されるきっかけの一つとなった。最近では、テオ・コルボーンら共著の「Our Stolen Future(奪われし未来)(1996年)」による内分泌かく乱物質問題も引き金のひとつとなって、子供に対するリスクに重点を置いたFQPA(Food Quality Protection Act：食品品質保護法(1996年))が制定され、登録農業、特に有機リン剤やカーバメート剤の見直しが相次いで実施されてきている。

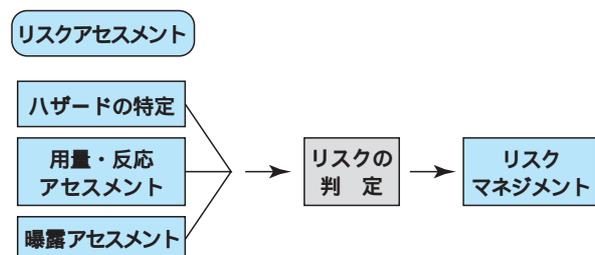
全世界的には、HPV(High Production Volume：高生産量物質)の洗い出しが行われ、米国および欧州で年間1000トン以上生産される約2800物質をノミネートし、優先順位をつけ、その安全性情報収集と評価を行っている。冒頭に記載したように、現在流通して

いる化学物質についての安全性試験は、必ずしも充分実施されていない。日本でも、化審法の既存物質について、環境関連の分解性試験、濃縮性試験が実施されているのは、1279種化合物であり、またヒトの健康に関わる毒性についての哺乳動物試験が実施されているのは、191物質に過ぎない。化審法では、新規化学物質登録時に要求される試験が、既存化学物質で必ず実施されている訳ではない。

リスクアセスメントとは

リスクアセスメントは、本来、化学物質に限らず、保険、金融、自然災害などについても行われ、その対象範囲は多岐に渡る。これらは、いずれも最終的にヒトに於ける健康影響、ヒトに於ける環境影響が指標となる点がある程度共通する。リスクアセスメントの方法論は、1983年にNAS(National Academy of Science：米国科学アカデミー)の統括するNRC(National Research Council：米国研究協議会)が出版した「連邦政府におけるリスクアセスメント：そのプロセス管理」によって提唱された³⁾。リスクアセスメントは、多くの情報の中からリスクに関する科学的なものを抽出し、まとめる為の有効な方法論である。化学品におけるリスクアセスメントを実施する要項は基本的に以下の3ステップに分けられ、その後、リスクの判定、リスクマネジメントへ進む(第1図)。

第1図 リスクアセスメントのステップからリスクマネジメントへ



一般に化学品におけるリスクアセスメントは、まず、有害性を確認するために調査し、情報を収集することから始まる。いわゆる汚染地域では、過去の記録を参照することや、実際の土壌、地下水、表層水、堆積物、大気など、汚染されていない地域も含めて測定することで、ハザードを特定する情報を得ることが可能である。ハザードとは、日本語で「有害性」と訳される。ハザードを示す原因物質が特定できた時点で、その物質に関する毒性情報を調査する。ハザードが存在して初めてリスクが生じる。ハザードをなくせば、リスクは無くなる。

ハザードが特定でき、その有害性が認識されると、その情報を基にどの程度の曝露でどのような影響が現れるかを検討する。これが用量 - 反応アセスメントであり、用量と反応(曝露と影響)の間の量的な関係を確立することになる。これは、実験室レベルの比較的高い用量での影響から求めることが多い。曝露と影響の関係が検討出来た後、ヒトへの曝露アセスメントを行う。ヒトが実際にどの程度、有害物質に曝露しているかを推定する。以上の3ステップ、「ハザードの特定」、「用量 - 反応アセスメント」、「曝露アセスメント」を経て、「リスクの判定」を行う。リスクは個人に関するものであるが、集団曝露した人口に対しても敷延される。集団曝露した人口に対する場合は、個人に対する場合よりも、その不確実性が更に大きくなる。つまり、ヒトの個体差に応じて曝露の量的な幅が生じるなど、不確定な部分が増える。リスクの判定における科学的な不確実性は、限られた動物実験や疫学調査結果から「ヒトの無作用量：影響を受けない量」を判定することの困難に由来する。種差、性差、年齢差、入手文献の多少による影響を越えてなお不偏性のある無作用量の数値を算出するのは、難しい。

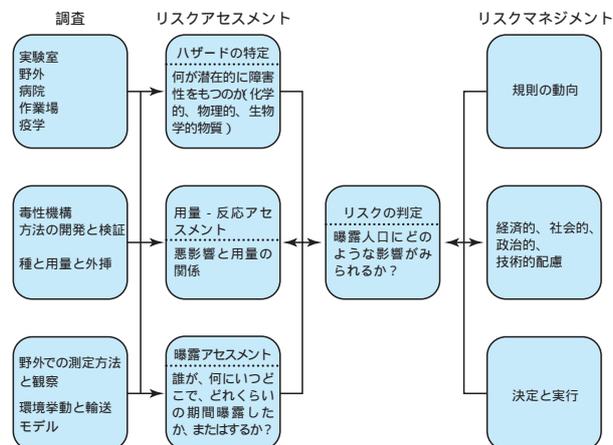
しかしながら、現実には動物実験や疫学調査結果に基づき、影響が認められなかった最大値(NOEL：No Observed Effect Level 無作用量)を、種差に10、個体差に10の係数を持たせた100の不確実性係数(UF：Uncertainty Factor)で除すことでヒトにおける摂取量や曝露量の安全性の目安としている⁵⁾。

$$\begin{aligned} \text{安全用量} &= \text{NOEL} \div (10[\text{種差}] \times 10[\text{個体差}]) \\ &= \text{NOEL} \div 100[\text{不確実性係数}] \end{aligned}$$

これらのリスクアセスメントを経て、リスクマネジメントが行われる。集団のリスクが容認出来る程度を越えている場合、合理的な管理を含む規制や、リスク削減のための諸施策、処理等が経済的な実施可能性を含めて検討され、実施される。即ち、リスクアセスメントが一連のステップを経てリスクの特徴を科学的に描き出す作業であるのに対し、リスクマネジメントは、アセスメントによって得られたクライテリア情報や勧告値を基に行う行政的な作業を実施することである(第1表)。

以上述べてきたリスクアセスメント手法は、総合的な観点からのものであるが、化学物質を取り扱う場合には、個別的観点で実施する。つまり、ハザードは対象化学物質であり既に特定された状態から始まる。対象化学物質に関連するリスクの様々な情報調査を行い、得られた情報からリスクの特徴付けを行い、リスク削減策を講じることになる。

第1表 リスクアセスメントとリスクマネジメント⁴⁾



当社の対応

新規化学品や導入品を扱う工場、研究における化学品安全についての当社内での対応は、どのようなものが、その経緯を簡単に振り返る⁶⁾。

1. 「化学品安全性評価システム(TASCS)」の確立

1980年当時、農業、医薬品は、登録申請に必要な毒性試験の詳細がガイドライン上で定められていたが、それに比べ、一般化学物質の化審法および安衛法申請で求められる毒性試験では、化学品の毒性についての情報がPL法(Product Liability：製造者責任法)やRC(Responsible Care)の精神からも不十分であると考えられた。そこで、当社で扱う化学品についての情報を収集、評価することで、新たなストラテジーの構築を容易にするため「化学品安全性評価システム(Toxicity Assessment System for Chemical Substances)」の体制が整えられた。

即ち、当社で製造および取り扱う一般化学物質の安全性データを収集、解析、評価し、得た結果を生産・販売戦略や労働安全対策に積極的かつ効果的に活用するための「化学品安全性評価システム」の体制は、1982年12月に安全性情報調査研究グループを正式に発足することで具体化した。このグループは、現在の生物環境科学研究所のリスクアセスメントチームの前身にあたる。

「化学品安全性評価システム」の目的達成のため、安全性情報調査研究グループは、各工場、各事業所、各研究所等からの依頼や要望に応じて、化学物質の安全性に関連する情報の収集、解析、評価を主たる業務とし、発足以来種々の活動を行ってきた。以下にその概要を記載する。

2. 主要化学品の化学品安全性調査報告書の作成

作業安全、労働者曝露における安全の確保のた

めには、当社取扱い製品の安全性情報を入手し評価することが第一義である。評価対象の化学物質は、各工場、各事業部等で取り扱う化合物をリストアップした当社の当時(1982年)の主要化学品約1700種(総数は約2800物質で、重複を除く)で、以下の毒性的重要度による5段階の優先順位(Priority)付けを行い、鋭意情報を収集した(第2表)。

第2表 評価対象物質の優先順位

Priority1	発がんの危険性がある物質
Priority2	変異原性物質 (除くPriority1)
Priority3	催奇形性物質 (除くPriority1、2)
Priority4	その他の毒性を有する物質 (除くPriority1~3)
Priority5	毒性に関する情報が明らかでない物質

これらについては、Priority1は1984年12月までに順次報告書を作成し、Priority2および3については、1983年12月に中間報告を作成した。その後、調査および評価作業をより効果的に推進するため、工場あるいは事業部における取扱いの重要度、取扱量の多寡および外販の有無を考慮して再度新たに3段階のランク付けを行い、最優先のAランク物質(338物質)について、総合的評価を開始した。

Aランク物質については、調査項目が毒性全般にわたることもあり、予想外の日数が必要であったが、1986年7月に安全性評価報告書全6冊(総頁数1130頁)が完成した。その後、対象物質リストを定期的に見直し、また情報の更新を年20-50化合物について実施した。1995年からは、そのうち310種の化合物について当社インターネット上でリストを公開し「化学品の健康・環境影響プロファイル販売」を行っている。これらAランク情報は、社内向けには、各事業所の化学品安全担当部門に配布し、情報の更新も適宜実施している。1998年からは、イントラネット上で公開し各担当者にアクセス権を付与しオンラインで参照可能とした。

この頃、全社社内安全データシステムの新バージョンCHEMSAFE2へのデータ移行時期と重複したため、Aランク物質の更新作業は、CHEMSAFE2収録用データの更新作業に切り替え、新たにCSレポート作成作業を行った。CHEMSAFE2に掲載する情報の収集を効率的に行うため、CSレポートは、Aランク報告書より簡易で、CHEMSAFE2にそのまま掲載できるよう情報を簡略化した報告書である。年平均約30-40物質について作成してきている。

Aランク情報とCSレポートの情報合計約820件は、2002年からリスクアセスメントチームのHP上で新た

な検索システムを導入し、IDとパスワードを関係各位に知らせて公開を開始した。

3. 随時調査依頼への対応

全社的な報告を企画した前述のAランク安全性評価報告書作成ならびにCHEMSAFE2収録のためのCSレポート作成に加えて、工場での製造プロセスの改良に伴う一部の成分の変化や、事業部・研究所等で新規に開発あるいは導入される物質の安全性情報調査及び評価対応も同様に随時行っている。

これらの随時調査依頼は、年間平均80件、物質数にして平均約100種に及ぶ。これらの随時調査依頼結果は、延べ4400件になるが、すべて電子情報化し、データベースに依頼番号、物質名、CAS番号、依頼事業部、依頼内容、作成日、作成者などの付帯情報を整理し検索可能としている。新たな随時調査依頼がある場合、依頼対象物質、依頼内容に応じて、過去の情報を利用することで調査の範囲を最小限の情報の更新に止め、迅速な対応を可能としている。

随時調査依頼される新規導入物質については、個々の物質の毒性情報に応じて、取扱い方法も考慮した毒性全般にわたる評価(リスクアセスメント)を行う必要がある。時には、作業環境中濃度測定結果に応じた曝露濃度を推定し、毒性情報との関連から、適切な保護具の設定、取扱い上の注意点などに言及した評価を行う。

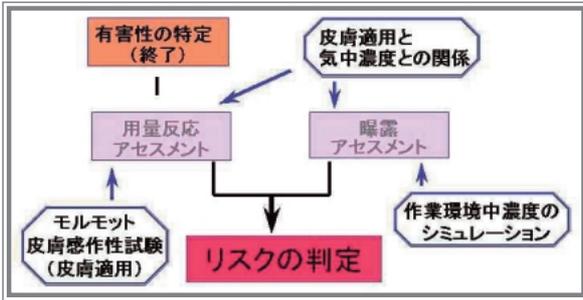
最近では、医薬中間体のサンプル製造時におけるカブレ(アレルギー性、感作性)の発生から、その物質をより安全に取り扱えるよう作業工程の見直しを行った例がある。

< 医薬中間体化合物Aのリスクアセスメント >

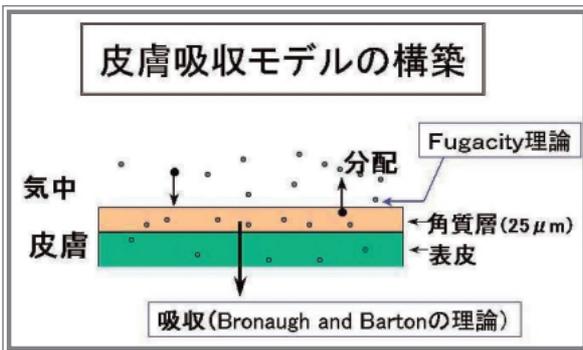
医薬中間体の化合物Aのサンプル製造時に作業者の手、大腿部などにカブレが生じ、製造中断やむなきを得た。前述のリスクアセスメントのステップに準じ、まず「ハザードの特定」を行った。この場合ハザード(有害性)は、化合物Aであることが明らかであったが、確認のため、また、次に行う「用量反応アセスメント」に必要な情報を得るためにモルモットを用いた皮膚感作性試験を実施し、最小作用濃度(0.001%)を得た。次に「曝露アセスメント」に必要な情報を得るために、気中濃度と皮膚付着量の関係を予測した。まず環境中濃度を既存のコンピュータモデルを利用して算出し、得られた気中濃度から皮膚曝露モデルを構築して、皮膚への付着量を求めた(第2図)。

皮膚吸収モデルにはFugacity理論を応用したものと、皮膚から体内への取り込み量では既存のBronaugh and Bartonの理論とを組み合わせ用いた。一方、既存のコンピュータモデルでの気中濃度の予測値と、

第2図 感作性のリスクアセスメント



第3図 皮膚吸収モデルの構築



モデル実験で得た実際の気中濃度との関係が大きく乖離した。このように、モデルで得た気中濃度に比較して、実際の気中濃度が低値を示したため、新たな解決方法が必要とされた(第3図)。

詳細な検討の結果、コンピュータシミュレーションによる予想気中濃度は、発生源からの蒸気が瞬時に拡散すると仮定しているが、化合物Aは、蒸散しにくく、また、分子量から計算して、空気より重いいため拡散しにくいことが乖離の原因であることを突き止め、当該事象を考慮したシミュレーションモデルを新たに構築した。当該シミュレーションは、実際の気中濃度測定結果とよく一致し、作業時の取扱い者の皮膚への適用を考えるために必要な気中濃度を予測することができた。

この結果から、化合物Aに関わる適切な取扱い条件を見だし、より安全な条件を設定するに至った。また、当該条件下で実際の作業現場で気中濃度を測定し、皮膚付着量を求め、リスクが軽減したことを確認できた。本手法は数種の取扱い化合物に適用し、作業場環境の測定濃度結果と組み合わせることで、実作業に支障ない作業形態を確保し、また、カブレ事故を未然に防ぐことができた。

生物環境化学研究所における安全性評価法

1. 当研究所で行う試験の概要

世の中で初めて合成された物質の毒性情報は、毒

性試験が実施されていないと入手することはできない。しかしながら、動物を用いた毒性試験の実施は、時間的にも経費的にも容易ではない。当社では、通常、新規化学物質について、作業安全を重視し、基本的な毒性情報を得るためにスクリーニング毒性試験を実施する。これには、急性毒性試験、変異原性試験、皮膚および眼の刺激性試験、感作性試験が含まれ「社内安全5点セット」と称している。いずれも動物を用いる試験であり、GLP(Good Laboratory Practice：優良試験所規範：試験施設の管理運営基準)に則って実施する場合は、相当の期間と費用を要する。また、最終的な登録申請の目的に応じて、GLP試験を必要とする場合も多い。

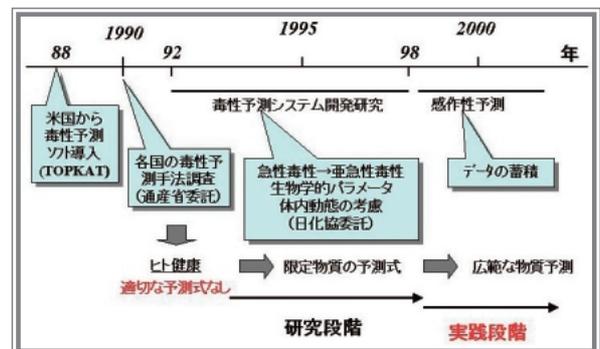
新規化学物質を実際に取り扱う前に上記の「社内安全5点セット」の動物試験を実施し情報を得るのが本来的であるが、研究や工場では、安全性情報を入手する以前に対象化学物質を取り扱わなくてはならない場合も多い。毒性情報が得られない場合は、動物実験を実施する前に、相同性の高い構造を持つ物質での毒性情報を収集し、得られた情報から新規化学物質の毒性の類推、毒性予測を行う。

新規化学物質の取扱いは、毒性情報が未知の物質として最も注意を払い、曝露を防ぐよう保護具を用いるが、実際の作業との兼ね合いで、完全に曝露を防止することが困難な場合がある。いずれの未知毒性物質も同様に毒性があるものとして取り扱うべきではあるが、現実的でない場合も多く、取扱い形態を考える上で、毒性情報を、より早く知るために、毒性予測は欠かせない手法である。

2. 毒性予測法の導入

当研究所では、化学物質の構造から毒性を予測するコンピュータシステム数種を米国から導入し、種々検討を行ってきた(第4図)。いずれも一長一短であり、一つのシステムで化学物質の示す毒性すべてを予知することは、現状ではできない。が、それぞれのシステムの特長を把握し、当研究所で得てきた実際

第4図 毒性予測システムの変遷



のデータを利用し、独自の解析を加味することで、毒性予測の精度をあげることは、可能であると考えた。そこで、感作性について、化学物質の毒性予測システムの検討を行った。

3. 感作性予測システムの構築

ヒトの曝露経路は、経口(口からの摂取)、吸入(鼻からの吸い込み、呼吸)、経皮(皮膚からの吸収)の3種に分けられる。化学物質を体内に取り込む主要経路は、その化学物質の物理化学的性状に依存する。つまり、液体でも不揮発性であれば、吸入経路からの取り込みは比較的少なく、誤って被ることが無ければ、経口や経皮で取り込む可能性は低い。細かい粉体であれば、経口よりも吸入で取り込む可能性が高い。外気を遮断してつま先から頭頂まで覆う「宇宙服」と呼ばれる作業服を着用して作業すれば、たとえ毒性が未知の物質であっても完全に曝露を避けることで影響を小さく、もしくは無くすることができる。しかしこれを着用した場合、行動が制限され作業効率が極めて悪く、また行動が制限されることで逆に危険も大きくなるというジレンマを生じる。通常の手扱いで体内に取り込む恐れが少ない場合は「宇宙服」のような保護具は過剰に防御することになり作業効率を著しく損なうことになるが、たとえ曝露が少ない場合でも感作性いわゆるアレルギー性については注意を要する。

呼吸器や皮膚から体内に侵入した感作性物質は、体内の蛋白質と結合して抗原となり、リンパ球に認識され記憶される。これは感作状態と呼ばれ、このような状態で再び同じ物質に曝露すると、同じ抗原を認識したリンパ球によりアレルギー反応が起こり、皮膚ではカブレなど接触性皮膚炎の症状が引き起こされる。感作が成立するか否かは個人差によるところが大きいが、一度感作状態になると極微量に曝露しただけでも反応が誘発され、しかも感作状態が長期に渡るため、再びその作業に従事することが困難になる。従って、取り扱う物質が感作性を示すか否かは、作業を行う上で大変重要な情報である。当研究所ではモルモットを用いた感作性の動物試験を行っているが、サンプル製造など数回しか曝露しないような毒性未知の化学物質まですべてを試験で確認することは困難であり、また動物試験には数ヶ月間程度を要することから結果を得るまでの時間的な余裕がない場合も多い。しかし1995年以降、社内で作業者のカブレ事故が相次いだため、実際の動物試験を行う前に感作性を予測して、効率よく未然にカブレ事故を防ぐこのとのできるシステムを考案し構築した。

感作性予測の基礎として次の三種類のデータベースを利用している。

- (1) 米国製の毒性予測ソフト(TOPKAT)
- (2) 社内データベース
- (3) 文献データベース

(1)は独自のデータベースを内蔵した米国製のシステムであり、毒性未知の化学物質の構造式を入力すると独特のパラメータと解析法に基づいて感作性の可能性を計算するソフトウェアである(第5図)。

第5図 米国製の毒性予測ソフト(TOPKAT)

TOPKAT(市販ソフト)

Model : Skin Sensit. (GPMT) Non vs Sensitizer (v. 3.1) Model
Submodel : Aliphatics and Single-benzene-ring Cmpds Model

SMILES : CNc1ccc(O)c1
Cmpd Id :

CNc1ccc(O)c1

Submodel : Aliphatics and Single-benzene-ring Cmpds Model
OPS Dimensions = 49
All Validation Criteria Satisfied.
Computed Probability of Sensitization = 0.952
Discriminant Score = 2.995

約300化合物のデータベースから影響する要因を抽出して重み付け → 確率的判断

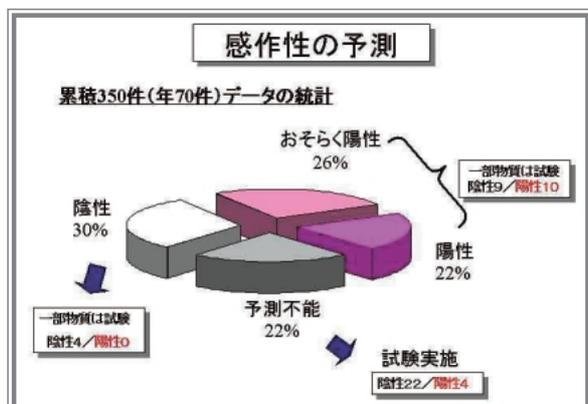
(2)はこれまでに当研究所で実施した感作性試験の情報と文献から得た情報を収集して構築したオリジナルのデータベースである。現在では社内試験実施化合物約1000種と文献から得た約750種の化合物の構造と感作性のデータを蓄積しており、部分構造の検索により類似構造化合物の情報を抽出する(第6図)。

第6図 社内データベース

被験物質名	CHEMISTRY	判定	文献 No
Metol	<chem>Oc1ccc(NC)cc1</chem>	Severe	1-001
N-Phenyl N-a-naphthylamine	<chem>Nc1ccc(Nc2ccc3ccccc3cc2)cc1</chem>	Severe	1-025
n-Octyl pyrrolidone	<chem>CCCCCCCCC1CCN1</chem>	Negative	1-033
Diethyl toluamide	<chem>CCOC(=O)c1ccc(C)cc1</chem>	Negative	1-038
(部分構造)	<chem>CCN</chem>		

(3)は一般の文献データベースより部分構造の検索と感作性についての検索を組み合わせ、類似構造化合物の感作性についての情報を抽出するものである。上記三種のデータベースより得られた結果が一致す

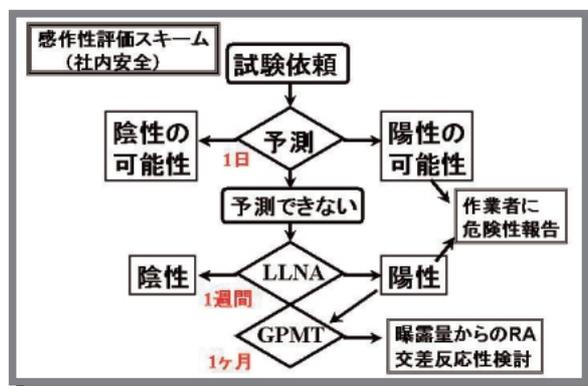
第7図 感作性の予測



るか、また情報の得られた化合物の構造との類似性はどうか、を主な基準として現在までに年間約70化合物、累積で約350化合物の化合物の感作性を予測した。予測の分類は、陽性、おそらく陽性、陰性、予測不能の4種に分けた(第7図)。次にこれまでの予測の結果と、実際に試験で確認されたものとの一致の程度を示した。類似構造化合物のデータが全く得られず予測できなかったものが予測件数全体の22%にのぼるが、そのうち26化合物中の4化合物は感作性試験で陽性であった。陽性あるいは陽性の可能性があると予測されたものは46%であり、そのうち一部について試験で確認したところ半数弱は陰性であったが半数強は陽性であった。陰性と予測されたものは30%で、試験で確認したところすべて陰性であり、陽性であったものは一件もなかった。従って、感作性陽性の化合物については少なくとも、感作性の可能性が否定できない物質、として漏れなく検知することができると考えられる。

カブレ事故を防ぐための取扱いの推奨についてのフロースキームを以下に示した(第8図)。予測の結果が陰性であれば通常の化合物としての取扱いを、陽性あるいはその可能性があると予測されれば適切な保護具の着用などの感作性対策を推奨する。予測不能で

第8図



あれば感作性があるとして取り扱うか、あるいは感作性のスクリーニング試験(Local Lymph Node Assay : LLNA)による確認を推奨する。LLNAの結果が陽性であれば感作性物質として取扱うが、陰性であれば通常の化合物としての取扱いが可能になる。さらに、最終製品や大量に曝露する可能性がある場合などは、モルモットを用いた感作性試験(Maximization Test)により感作性の有無の確認や強さについての検討を行うこともある。LLNAやMaximization Testは、依頼部門と試験実施部門の間でスケジュールなどを改めて緊密に打ち合わせた上で実施される。

曝露が少ない場合でも作業上で大きな問題となる感作性が未知の化合物に対して、以上のような予測システムにより適切な保護具の使用を的確に推奨して、効率よく未然にカブレ事故を防ぐ取り組みを続けている。

安全性調査依頼方法

新規化合物や導入化合物の安全性情報の調査は、前述の「化学品安全性評価システム(TASCS)」に準じ、依頼元から事業部、レスポンスフルケア室の承認を得て当研究所への調査依頼後実施する。従前は、調査依頼書に化学物質名、CAS番号、化学構造式などの必要事項を書き込み、社内メールで各部署の承認を得て、当研究所の窓口である技術企画チームを経てリスクアセスメントチームに情報が送付されていたが、回覧による承認に時間が掛かりすぎ、急ぐ場合には、不適である場合や、依頼の記載事項についての正確な情報の入手が困難な場合もあった。

そこで、社内インフラの整備ならびにイントラネットの普及に伴い、電子メール機能を生かし、調査依頼に必要な情報の共有化ならびに一元化を目的とし、RHINETシステム(Reinforced Hazard Information NETwork)を構築した(1998年)。

当研究所には、安全性調査依頼のみならず、毒性試験の依頼もある。通常、調査依頼が発生の後、安全性情報調査および評価の結果に応じて毒性試験実施の必要性の有無が関連部署により検討される。検討の結果、毒性試験を実施する運びとなった場合に、調査依頼書に記載された情報は、毒性試験依頼でも必要とされる。従って、調査依頼での情報を有効に生かすことができるシステムを形成している。

<安全性調査依頼>

化学品安全性調査(評価)依頼電子システムは、市販アプリケーションソフトエクセルで作成した。化合物情報の入力と調査依頼の2種からなる。まず化合物情報の入力では表示されたダイアログボックスに、依頼担当者の事業部、部署、氏名内線番号を適宜入

力する。入力必須項目である化合物名、CAS 番号、分子量、分子式、開発目的を入力し、OK を押下すると化合物情報の印刷画面に移り、構造式を書き込むことができる。入力した情報は、すべて自動的に化合物情報の書類に反映され、印刷可能となる。

次に化合物情報の印刷書類の画面のOK を押下すると、初期画面頁に戻る。調査依頼のボタンを押下すると、調査依頼のダイアログボックスが表示され、化合物情報で入力した依頼担当者の事業部、部署、氏名内線番号は、自動的に反映される。

依頼目的を入力し、調査水準、調査項目その他を選択し、OK を押下すると印刷画面に移り、安全性調査依頼書に入力した必要事項が反映され、印刷可能となる。

確認後、OK 押下で認証画面に移り、そのまま Outlook の添付ファイルとして送信し、受信者が都度承認することで、調査依頼書の承認情報が順次埋められてゆく。

入力された電子情報は、最終的に受領後の処理で RHINET のデータベースに組み込まれ管理される。現在、過去からの情報を含めて、約 15000 件の化合物情報が蓄積されている。

本電子システムは、1999 年から公開の前述のリスクアセスメントチームのHP 上の化学品安全の項に掲載し、最新バージョンをダウンロード可能で、電子システムの更新にも適宜対応可能としている(第9図)。

第9図 リスクアセスメントチームのHP (インターネット)



おわりに

当社取扱物質ならびに新規合成品、導入品などのヒトの健康影響や環境への影響を予知するには、動物を用いた試験、魚類藻類を用いた試験、細胞を用いた試験などが、現在知り得る情報を入手する手段として欠かせない。遺伝子研究の進展に伴う「トキシコゲノミクス」の概念の発展とその証左が進めば、動物試験を行うことなく、化学物質のヒト健康影響を予知できる時代が近い将来到来することも考えられる。しかし、それを待つ間にも新規化学物質は、世に送り出され、現代人の快適な社会生活を支えてゆく。新たな物質の示す良い影響、悪い影響をいち早く知り、リスク&ベネフィットを天秤に掛けて良い影響を示す物質を可能な限り選定するためにも、安全性試験ならびに毒性予測の結果を用いたリスクアセスメントは継続して実施しなければならない。時代の流れ、技術の発展とともに得られる情報は変化し更新されてゆく。その都度、必要なリスクアセスメントを繰り返し、よりベネフィットに優れた物質を世に送り出す事が、新規化学物質を生産する企業の宿命といえる。

「危険が証明されないものは安全ではなく、安全性を証明できないものは危険」という事を肝に銘じ、予測の精度の向上を更に検討し、事故を未然に防ぐ「化学品安全性評価システム(TASCS)」の充実化を今後も図ってゆく必要があると考える。

引用文献

- 1)CAS ; " Registry file ", STN online
- 2)大竹千代子他「生活と化学 - 化学物質の安全性を考える」(1995)開成出版
- 3)National Research Council/National Academy of Sciences, " Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process "(1983) National Academy Press, Washington,
- 4)「リスクアセスメントハンドブック」(1998)丸善出版
- 5)RIVM Report No.620110007, TNO Report No. V97. 880,(1997), " Assessment Factors for Human Health Risk Assessment : A Discussion Paper "
- 6)澤瀉久方, 岸田文雄, 松尾昌季: 住友化学, 1990 - I , 61
- 7)http://www.accelrys.com/products/topkat/ (2003.4 現在)



中山 由美子
Yumiko NAKAYAMA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員



中村 洋介
Yosuke NAKAMURA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員、理学博士



山本 圭介
Keisuke YAMAMOTO
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主任研究員



岸田 文雄
Fumio KISHIDA
住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所
主席研究員、薬学博士

