

REACHにおける化学物質リスク評価の考え方

－ データ入手を中心に －

2017年 10月4日

花井 莊輔

hanais871@jcom.home.ne.jp

REACH

－ EC 化学物質の登録・評価・認定・制限システム －

1

Registration : 製造者と輸入者

≥1トン/年 製造・輸入 registration dossier 提出

- ・物理化学性 健康影響 環境生態影響
- ・使用状況 (含む下流ユーザー)
- ・関連 **リスクの評価**と安全対策
- ・必要なら試験プラン

>10トン/年 安全取扱いの評価書 Chemical Safety Report 提出

Evaluation : 各国監督官庁

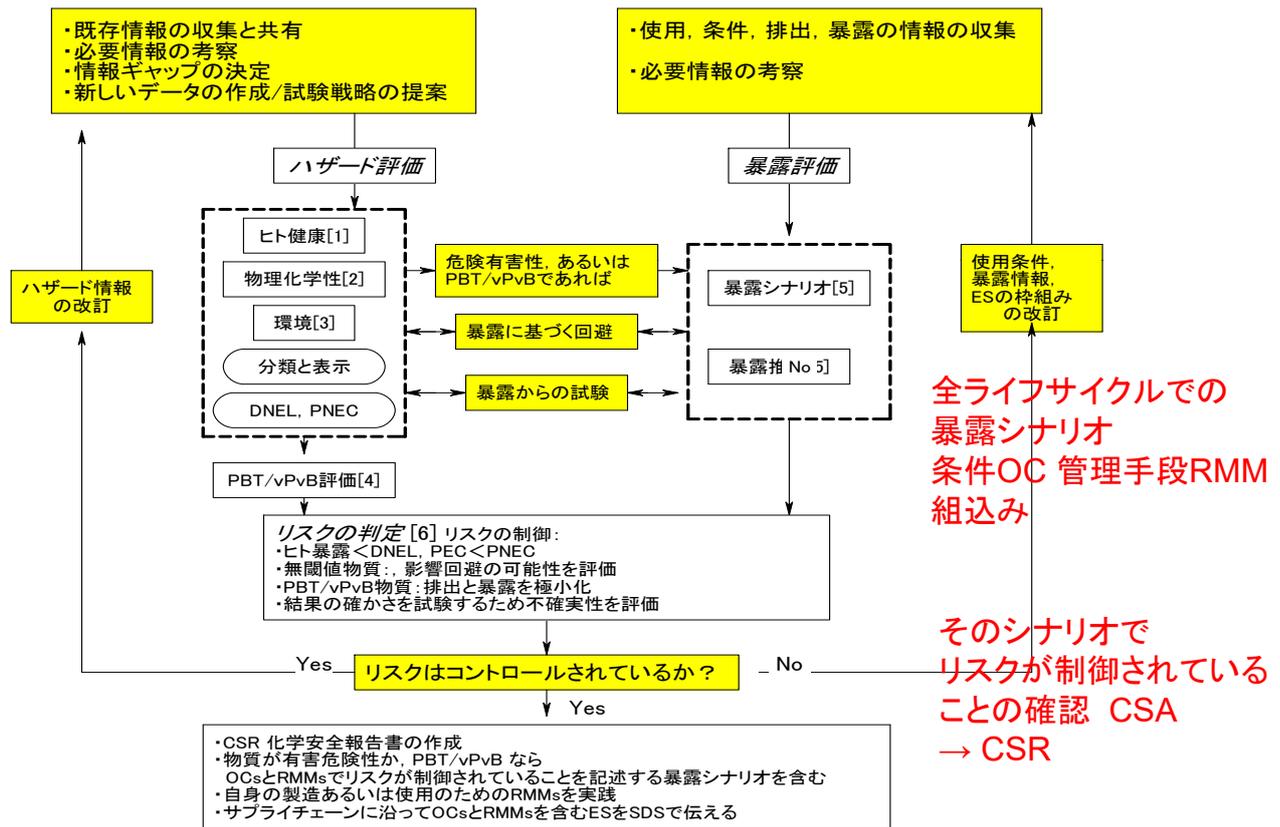
- ・Dossier 評価 : 内容審査, 試験計画の承認など
- ・Substance 評価: ヒト健康・環境に対するリスクの審査. 上市・使用の認定・制限を決定

Authorization : 各国監督官庁

- ・特定の物質群ごとに使用の認可が必要
 - CMRs Carcinogenic, Mutagenic, Toxic to Production (発がん性・変異原性・生殖毒性)
 - PBTs Persistent, Bio-accumulative and Toxic
 - vPvBs very Persistent and very Bio-accumulative
- ・リスク管理が正当であることを示せば認可
不可能なら, socio-economic 解析の結果による

Restriction : ECあるいは各国

- ・リスクが正当に管理されていないとき, 上市・使用を制限 決定はECが各国と協議



IR&CSA ガイダンス

Information Requirements & Chemical Safety Assessment

追加変更にご注意

当初 2008年5月
約 2,150 ページ
→ 2017年7月
約 3,000 ページ

各分冊のはじめに
変更履歴記載あり

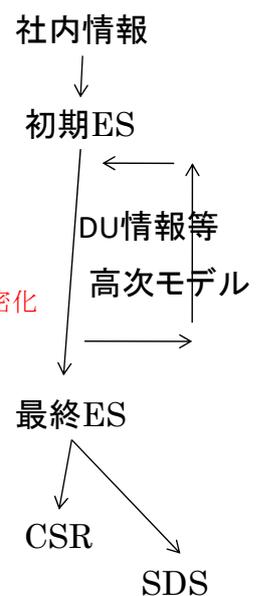
簡潔なガイダンス concise	詳細なガイダンス in depth	合計ページ	3015
A はじめに		時期	Dec 2011(v.1.1)
B ハザード評価			Dec 2011(v.2.1)
	B.8章 追加 関連暴露評価の範囲		Aug 2011(v.2)
	R2		Dec 2011(v.2.1)
	R3		Dec 2011(v.2)
	R4		Dec 2011(v.2)
	R5		Dec 2011(v.2.1)
	R6		May 2008
	Appendix R.6-1 ナノ材料		May 2017 v1.0
物化性・健康	R7a エンドポイント固有のガイダンス		July 2017(v.6.0)
	Appendix R 7-1 ナノ材料		May 2017v2.0
環境・水生	R7b		June 2017(v.4.0)
	Appendix R 7-1 ナノ材料		May 2017v2.0
BCF・陸生・TK	R7c		June 2017(v.3.0)
	Appendix R 7-2 ナノ材料		May 2017v2.0
	R7.13-2		July 2008
	R8		Nov 2012(v2.1)
	Appendix R 8-15 ナノ材料		May 2012
	R9		May 2008
	R10		May 2008
	Appendix R10-2 ナノ材料		May 2012
C PBTとvPvBの評価			Nov 2014(v2.0)
	R11		June 2017(v.3.0)
D 暴露シナリオの設定			Aug 2016(v.2.0)
ESD in Part D & Part F	ESフォーマット		Nov 2012(v.2.1)
	R12		Dec 2015(v.3.0)
	R13		Oct 2012(v.1.2)
	R14		Aug 2016(v.3.0)
	Appendix R14-4 ナノ材料		May 2012
	R15		Jul 2016(v3.0)
	R16		Feb 2016(v3.0)
	R17		Oct 2012(v1.1)
	R18		Oct 2012(v2.1)
E リスクの判定			May 2016(v3.0)
	R19		Nov 2012(v1.1)
F 化学安全報告			July 2008(v.2)
付録 Appendix	CSR template + 説明		July 2008
G SDSの拡張			May 2008 (v1.1)
	R20		Sep 2013(v1.2)

項目	IR & CSA R.8 ヒト健康影響	付属書VII 1-10 t/y	付属書VIII 10-100 t/y	付属書IX 100-1000 t/y	付属書X >1000 t/y
8.1	皮膚刺激性または皮膚腐食性	○	○	○	○
8.1.1	in vitro皮膚刺激性		○	○	○
8.2	眼刺激性	○	○	○	○
8.2.1	in vitro眼刺激性		○	○	○
8.3	皮膚感作性	○	○	○	○
8.4	変異原性				
8.4.1	バクテリアを用いるin vitro遺伝子突然変異	○	○	○	○
8.4.2	哺乳類細胞を用いるin vitro染色体異常		○	○	○
8.4.3	哺乳類細胞を用いるin vitro遺伝子突然変異		○	○	○
8.5	急性毒性				
8.5.1	経口経路	○	○	○	○
8.5.2	吸入経路		○	○	○
8.5.3	経皮経路			○	○
8.6	反復投与毒性				
8.6.1	短期反復投与毒性(28日)		○	○	○
8.6.2	亜慢性毒性(90日)			○	○
8.7	生殖/発生毒性				
8.7.1	生殖/発生毒性に対するスクリーニング		○	○	○
8.7.2	出生前発生毒性			○	○
8.7.3	二世代生殖毒性			○	○
8.8	トキシキネクス				
8.8.1	既存情報による評価		○	○	○
8.9.1	発がん性				○

REACHの暴露評価ガイダンス Part D 暴露シナリオの作成

D.3.2 暴露シナリオ (Exposure Scenario : ES) 作成の流れ

- 社内情報による使用状況 uses のマッピング：どこまで対象とするか
- 関連情報のまとめ：OCs と RMMs, 関連する排出/暴露レベル
- 使用状況に関連するプロセスカテゴリーPROC と製品カテゴリーPC を選択
- 初期 ES の作成：OCs ・ RMMs の更なる情報(DU, ライブラリー, 文献)のチェック
- 初期 ES の完成：簡単なタイトルを付与。管理不全部分は精密化が必要
- 顧客/DU の反応入手：使用状況のカバー, RMMs/OCs は適切か, 記述が理解可能か
- 追加情報の確認と使用(必要なら)：初期 ES の RMM/OCs ・ データ(例 ; DNEL)の精密化
- 更なる CSA の実行：繰返しが必要か, 管理されているか, 更なる試験が必要か?
- 測定データか高次モデルが必要か：Tier1 モデルで OK なら 11 へ
- 他のモデルの使用か, 測定データの使用
- 暴露推定とリスクの判定(不確実性も)に結論：
 - リスク管理を保証する RMMs と OCs を記述した最終 ES
 - 試験提案あるも未実施なら中間条件を
 - 健康と環境の懸念から不可の使用の記録
 - 最終リスク判定に必要な使用情報で DU/他の源から入手不可の情報
- 全 RMMs と OCs を結合した統合 ES：各使用に対する RMMs と OCs と暴露経路
- ES の結合(適切なら)：各 ES を比較して類似性でまとめる
- 暴露評価の交付資料作成：CSR 用, SDS 用



検索 :

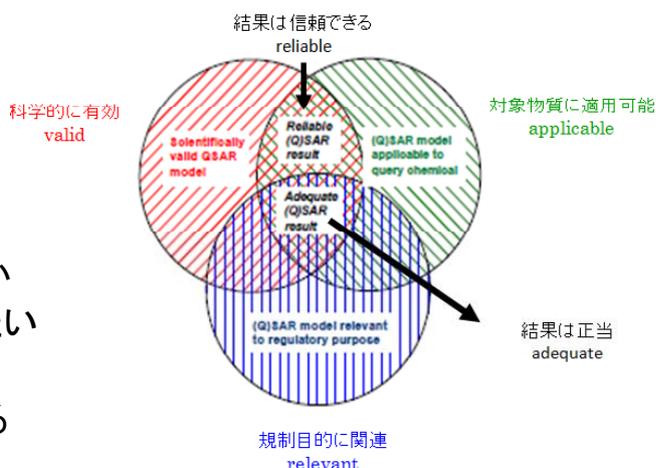
過去のデータの検索. 類似物質データの活用
あれば有効, まず活用すべき

実測 :

正しい(原則)
だが, 時間がかかる. 費用がかかる
限られたデータが現実を代表できるか
まだ存在しない物質のデータを知りたい
→ 実測は不可能
毒性: 動物実験が困難になりつつある

推定 :

モデルによる予測.
だが, モデルは正しいか 検証が重要
多くのモデルが提案され使われているが, 簡単ではない



REACH IR&CSA R.6
Figure R.6-1: QSARについて

不必要な試験を避けるために

ECHA (2017) The use of alternatives to testing on animals for the REACH Regulation

2. 不要な試験を避けるために認められた手段 Legal Instruments

2.1 データ共有と共同提出

2.2 適応の可能性 ADAPTATION POSSIBILITIES OF REACH

標準的試験制度 regime からはずれて代替手段を使用 十分正当化され科学的に確かなもの

- | | |
|--|----|
| 1) 既存データの使用 use of existing data, including historical human data; | |
| 2) 証拠の重みアプローチ weight-of-evidence approach; | WE |
| 3) 定量的構造活性相関解析 (QSARs); | QS |
| 4) <i>in vitro</i> 試験 | |
| 5) グループ化とリードアクロス | RA |

単独で 結合して

“omit study” と “data waiving” は同義語で使う

omit (i.e. waive)

・技術的に不可能: REACH Annex XI(2) ・暴露を考慮して: REACH Annex XI(3)

さらに Column 2 of REACH Annexes VII-X

specific rules or other adaptation or data-waiving possibilities 例: 他の有害性考慮して

2.3 試験提案と第三者判断 CONSULTATIONS

weight of evidence (WE),
new experimental study (NES),
QSAR(QS),
flags to omit the study (FO),

testing proposal (TP),
old experimental study (OES),
read-across (RA),
miscellaneous (MS)

G.Schaafsma et al., Regulat. Toxicol. Pharmacol., 53,70-80(2009) オランダ TNO
 ・欧州のリスク評価 過去 HPV 141物質/14年 かった
 これから REACH 30,000物質/11年 で評価する必要

抜本的な対策を考えないと不可能

・結論

- (1) change in mind set がないとREACHの目的は達成できない 2020年
- (2) Uncertainty Paradox 個々の物質評価のU↓ → 全体のU↑ perfect < sound
- (3) 試験は最後の手段. 実際的な ITS 実現の議論を
- (4) 動物試験データの(企業間)共有を
- (5) 非試験系データ活用の経験を有効に活用
- (6) 高次モデルの開発 既存暴露データの最適利用と共有
- (7) 非試験系データの利用で直接コスト↓でも受容の議論で間接コスト↑ 全体で↓を

・ITS Integrated Testing Strategies

総合的試験戦略

- (1) カテゴリ化, Read-across
- (2) (Q)SARs
- (3) TTC: Threshold of Toxicological Concern
- (4) 暴露に基づく Waving と 試験のAdaptation
- (5) *in vitro*法
- (6) *in vivo*試験の最適化

REACH の 考え方に学ぶ

REACHに学ぶ

<https://echa.europa.eu/support>

REACH



- › Guidance documents
- › Manuals
- › Identify your obligations
- › Practical examples of exposure scenarios
- › Testing methods and alternatives
- › Downstream user report
- › How to improve your dossier
- › Registration
- › Substance identification
- › Restriction
- › Authorisation
- › Socio-economic analysis in REACH
- › Small and Medium Enterprises

Support

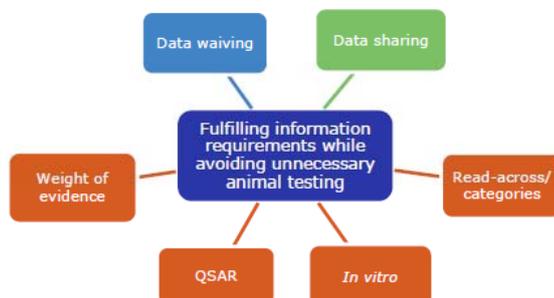
Guidance

- › Identify your obligations
- › Consultation Procedure
- › Guidance Documents
- › Guidance in a Nutshell
- › Guidance Factsheets
- › Practical Guides
- › Formats

[How to use and report \(Q\)SARs](#)

[How to use alternatives to animal testing to fulfil your information requirements for REACH registration](#) v 2.0 2016 42 pp

Figure 1: Relationship between the standard information requirements (IRs) and possible alternatives to (animal) testing



REACH の 問題点

Mamta Patel (CEO Chemical Watch) の論説

REACH revolution at a crossroads 岐路に立つREACH改革

Global Business Briefing, June 2017 / Europe, REACH, Substance registration

REACH の現状

当初の目的は達成できていない

提出文書のデータの質が不十分.

新情報あれば**ドシエ改訂**が義務だが, あまりなされていない

登録番号を得ればよし, という風潮. 実際はデータが揃ってから評価だが
チェックに人手がかかる

10年経った

ECHA 600人 いるが

Peter Fisk Associates, Amec Foster Wheeler ECHA への調査報告 2017年7月 95pp
A study to gather insights on the drivers, barriers, costs and benefits
for **updating REACH registration and CLP notification dossiers** 11

結果のまとめ:ドシエの改訂が極めて少ない 情報の質が上がらない

- ▶産業界の多くが、「登録で終わり」と認識 番号をもらえばそれで終わりと思う
- ▶22章(新しい情報があればドシエ改訂の義務)の用語が曖昧. だれが責任をもつか
- ▶コミュニケーションも問題. 責任と費用分担 新情報をどう監視するか
 - ▶これに反論 CLP分類が重要. 変更あればREACHのdossier改訂のdriverになる
- ▶改訂費用>ベネフィット SMEにとって**REACHは負担のみ 利益なし**
- ▶**資源不足** 2018年締め切り対応で一杯
- ▶技術的問題: IUCLID 5.6→6.0で作業追加
- ▶REACHはもう疲弊. **なぜ改訂が必要か**を強い事例で示すべき
- ▶全部のデータ把握は学と規制者に適している. DUにとってはCLPと暴露シナリオが重要
- ▶eSDSの質もばらつきあり. どう作成し構造化しているか不明 ドシエの価値を下げる

勧奨:

I 法の改正なく**ECHA**が直接行動

- 1 ECHA提供の材料が登録者によく知られるように
- 2 22章の要求がよくわかるように指示
- 3 SMEsに改訂を奨励する追加支援手段の提供
- 4 レビューできたが改定は不要であることを示すシステム
- 5 IUCLIDの公開アップデートプログラムの拡張 内容と理由の詳細を
- 6 22章の義務を明確にする enforcement forumの使用

II ECHA支援での**業界団体**の行動

- 7 ドシエ改訂のベネフィットと不改訂のリスクの気づき増大を推進
- 8 eSDSのあり方とDUの活用に関しガイダンス提供

III **新しい法律**による

- 9 ドシエの定期的改訂の要求

(登録者が有効性の連続の証拠提供/不必要のレビュー完成のシステム)

新しい考え方・システム・枠組み

MERLIN 環境動態組合せモデル EU 4FUN Project <http://merlin-expo.eu/>
 基本的コンポーネントを組合せて多媒体モデルへ

HD_M^I 発がんと非がんの統一指標

WHO(2014) Guidance Document on Evaluating and Expressing Uncertainty in Hazard Characterization. 181 pp

Chiu WA and Slob W(2015) A Unified Probabilistic Framework for Dose-Response Assessment of Human Health Effects. Environ. Health Perspect., 123, 1241–1254.

21世紀のリスクアセスメント

EPA ゲノム科学 Exposome

US EPA(2014) EPA/600/R-14/004

Next Generation Risk Assessment: Recent Advances in Molecular, Computational, and Systems Biology. September 2014, 196 pp

Richard et al.(2017) ToxCast Chemical Landscape: Paving the Road to 21st Century Toxicology. Chem. Res. Toxicol. 2016, 29, 1225–1251

RISK21 ILSI HESI 欧米の産官学 データが少ない中での評価枠組み

Dellarco et al.(2017) Critical Reviews in Toxicology, 47(4):317-341(2017) 25 pp

Using exposure bands for rapid decision making in the RISK21 tiered exposure assessment.

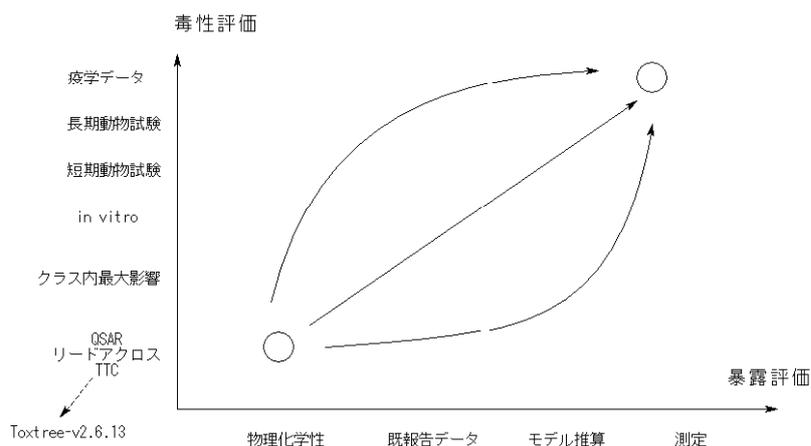
年	第一著者	所属	書誌	ポイント1	ポイント2
2014	Embry	ILSI	Crit Rev Toxicol. 44 Suppl 3:6-16	21世紀のリスク評価	ロードマップとマトリックス
2014	Pastoor	Syngenta Ltd	Crit Rev Toxicol. 44 Suppl 3:1-5.	ヒト健康リスク評価21世紀のロードマップ	
2016	Doe	Parker Doe Partners	Crit Rev Toxicol. 46(1):54-73	RISK21の使用例	pyrethroid in bed netting
2016	Wolf	Syngenta Crop Protec	Crit Rev Toxicol. 46(1):43-53	RISK21の使用例	飲料水
2017	Dellarco	National Children's S	Crit Rev Toxicol. Feb 10:1-25. doi:	RISK21の具体的説明	事例 deltamethrin
2017	Moretto	University of Milan	Crit Rev Toxicol. 47, 2, 85–97	21世紀のCumulative R	CRA modulating factors (A

RISK21 事例1 飲料水中 化学物質

Wolf et al. Crit Rev Toxicol. 46(1):43-53 (2016)

Tier 物質数	暴露評価	毒性評価	判定
0 20	各物質の水溶解度 25°C 実験値なし: logKow から推算 成人 2L/日 体重 60kg	TTC : threshold of toxicological concern ToxTree v2.6.0で分けた I II III	Class III(こつき Fig 3 hexachlorobenzene と toxaphene 暴露<毒性
1 18	モデルで推算 Table3 モニタリング・TRA・PRZM・EXAMS 等	同上	9物質で 暴露<TTC →優先度低い
2 9	↑ 2次の暴露量	詳細評価情報調査 カフォルニアEPA PubMed Google 等 17件 9物質(こつき容易に入手 Table4 情報源明示	Table 4, Fig 4 Oxyflor fenは低優先度 TDI・heptachlor epoxide・MTBEは 優先度高い

イメージ図



ないものねだりだが

あればいいな

実情

戦略的思考	ITS 当局の	事業者の	問題意識・発想が貧弱
人材			専門性を評価せず
支える組織・体制	拠点		継続性なし 異動
社会風土	予測・モデルの活用 対話 議論 積み重ね		正解主義 実験至上主義 上意下達 忖度

参考

- 石井 一弥(日化協 常務理事) LRI研究報告会(2017年8月25日)にて
 化審法での予測手法活用のために 必要なもの
- ・予測結果の信頼性を保証する「要件」の明確化が重要
 - ・このような要件をまとめた評価ガイドランスを作成すべき

REACH における リードアクロスの枠組み

- | | | |
|--|------------|-------|
| 1. Read-Across Assessment Framework (RAAF) | March 2017 | 60 pp |
| 2. Read-Across Assessment Framework (RAAF) | | |
| – considerations on multi-constituent substances and UVCBs | March 2017 | 40 pp |

了

REACHにおける化学物質評価の考え方 内容

1. REACH とは 事業者が 全ライフサイクル
2. REACHで求められるリスクアセスメント 流れ CSA→CSR 暴露シナリオ
3. 各種ガイドランス 特に G IR&CSA 最新一覧表
4. 有害性データ 扱い量で要求される項目
5. 暴露データ 全ライフサイクルでの暴露シナリオ モデル推奨
6. データの入手法 検索 推算 実測 データの質
7. adaptationも 定性的評価も ITS Integrated Testing Strategy
8. mindsetの変換を 文献
9. REACHで学ぶ リスクアセスメント
ECHA ガイドランス Practical Guides 新手法 受け入れ実績review いろいろ
10. REACHの問題点
11. 同上 報告書
12. さらに進んだ考え方・システム・枠組み
21世紀のリスクアセスメント EPA ゲノム科学 Exposome
HDMI 発がんと非がんの統一指標
MERLIN 環境動態 ConsExpo Web
RISK21:ILSI HESI 欧米の産官学 データが少ない中での評価枠組み
13. RISK21 事例1 水道水中の化学物質 水溶解度 vs. TTC
14. ないものねだり