

REACH

データ要件及びばく露シナリオ

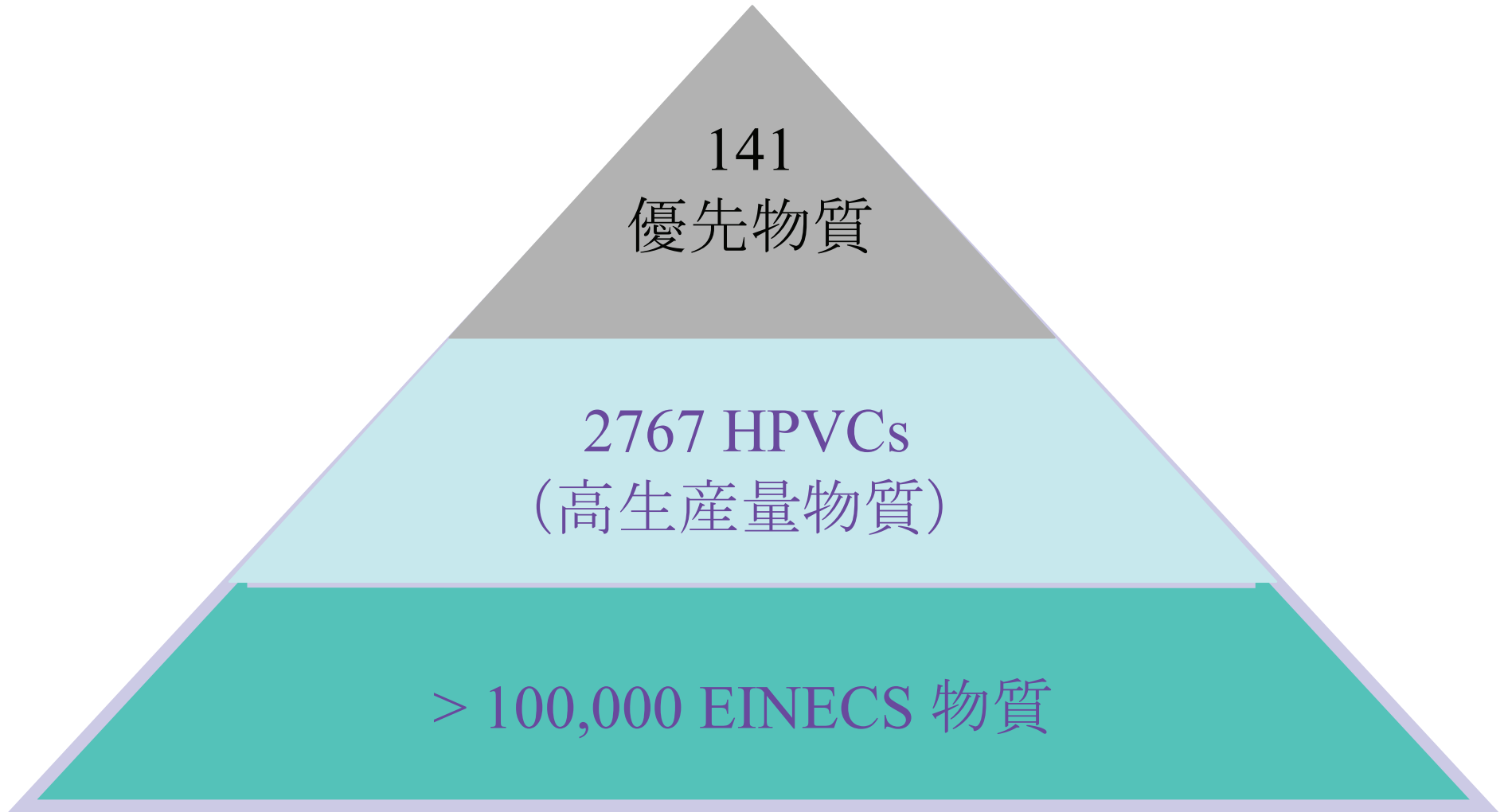
Kees van Leeuwen

TNO応用科学研究機構
クオリティ・オブ・ライフ部門

内容

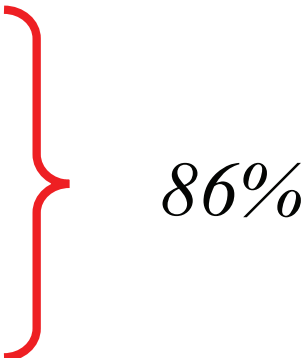
1. はじめに
2. データ要件
3. REACHと試験動物の使用
4. ばく露シナリオ及びリスク管理
5. 結びの言葉
6. 更なるガイダンス及びツール

データ：現況



HPVCsに関するデータの公開状況

(Allanou, Hansen and van Der Bilt, 1999)

- 14 % : ベースセットデータ
 - 65% : ベースセットデータ未満
 - 21% : 公開されているデータが無い
- 
- 86%

化学物質安全性評価（CSA）の目的は何か？

化学物質に関するCSAの目的は、ライフサイクルの全段階を通じて物質の製造及び使用の安全な状況を確立することである。物質そのもの又は調剤に含有される物質の製造者、輸入者及び川下使用者は、当該物質が人の健康と環境に悪影響を及ぼさないように製造され、使用できることを保証しなければならない。

2. データ要件

附属書 VII (年間1 トン以上)

- 物理化学的性状
- 人健康： *in vitro*試験、感作性、変異原性、急性毒性（1経路）
- 環境：急性水性毒性（ミジンコ、藻類）、生分解性

附属書 VIII (年間10 トン以上)

- 人健康： *in vitro*試験及び28日間反復投与試験を含む
- 環境：魚急性毒性、運命試験（加水分解、吸着/脱着）

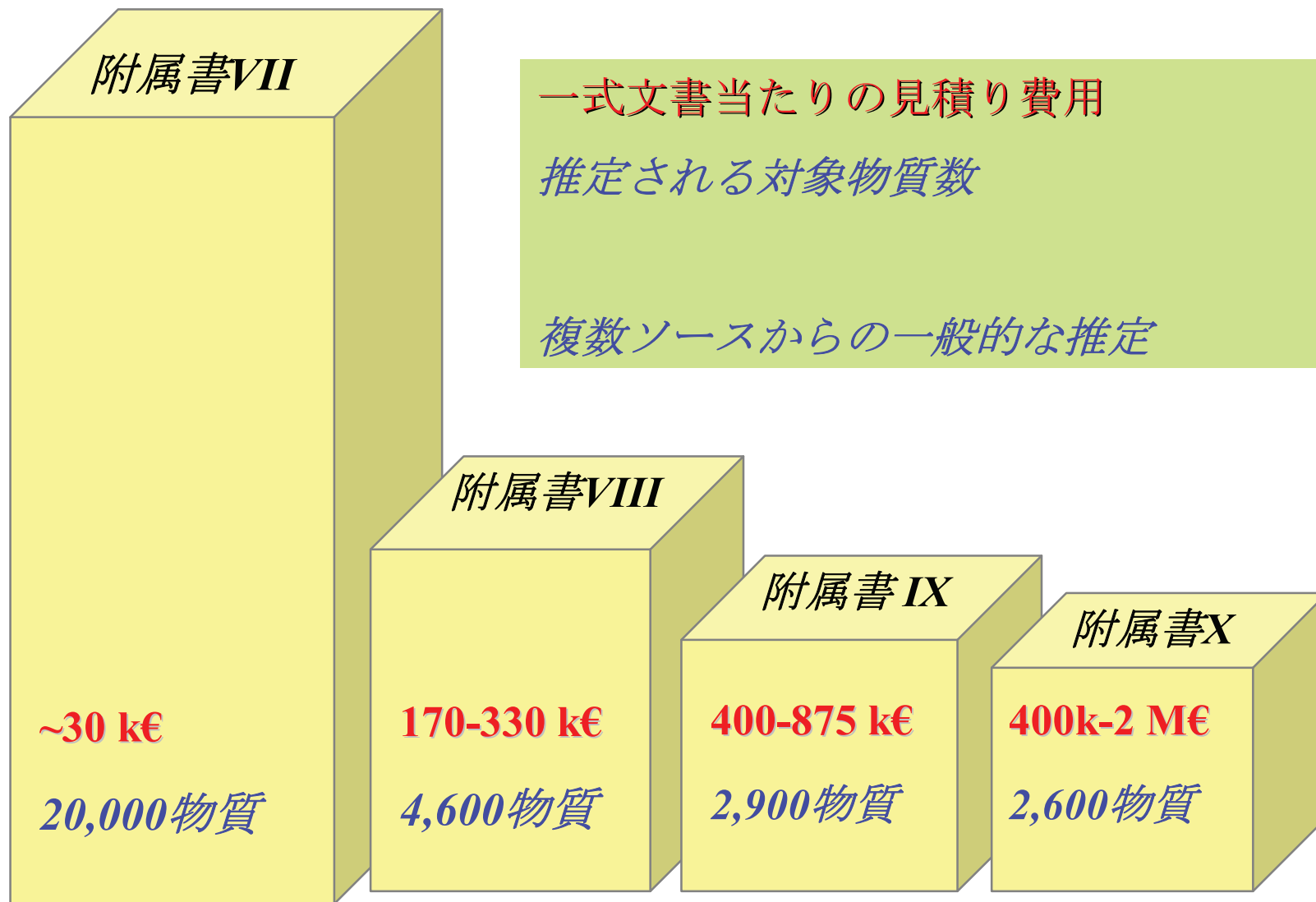
附属書 IX (年間100 トン以上)

- 長期、反復投与、慢性毒性、運命試験など

附属書 X (年間1000 トン以上)

- さらに長期、反復投与、慢性毒性、運命試験など

REACHデータ要件



一式文書当たりの見積り費用

推定される対象物質数

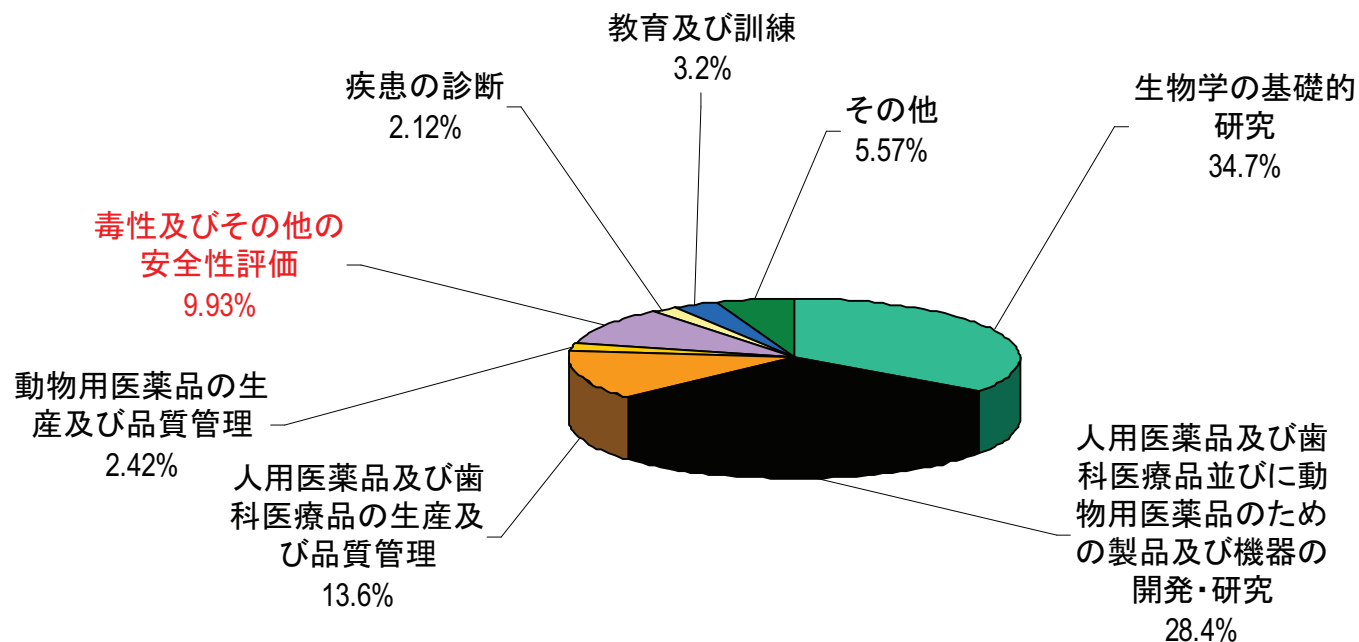
複数ソースからの一般的な推定

3. REACH及び試験動物の使用

- 脊椎動物の試験は、最後の手段としてしか行ってはならない（第25条）
 - 情報は動物試験以外の方法、特に*in vitro*法、（定量的）構造活性相関手法（(Q)SARs）及び読み取り法（read-across）を使用することにより、作成することができる（第13条）
- ⇒ 規則条文及びガイダンスは、試験動物の使用を制限して安易な判断（box-ticking）を防止すべきである

E Uにおける試験動物の使用 (2002年)

COM(2005)7 final



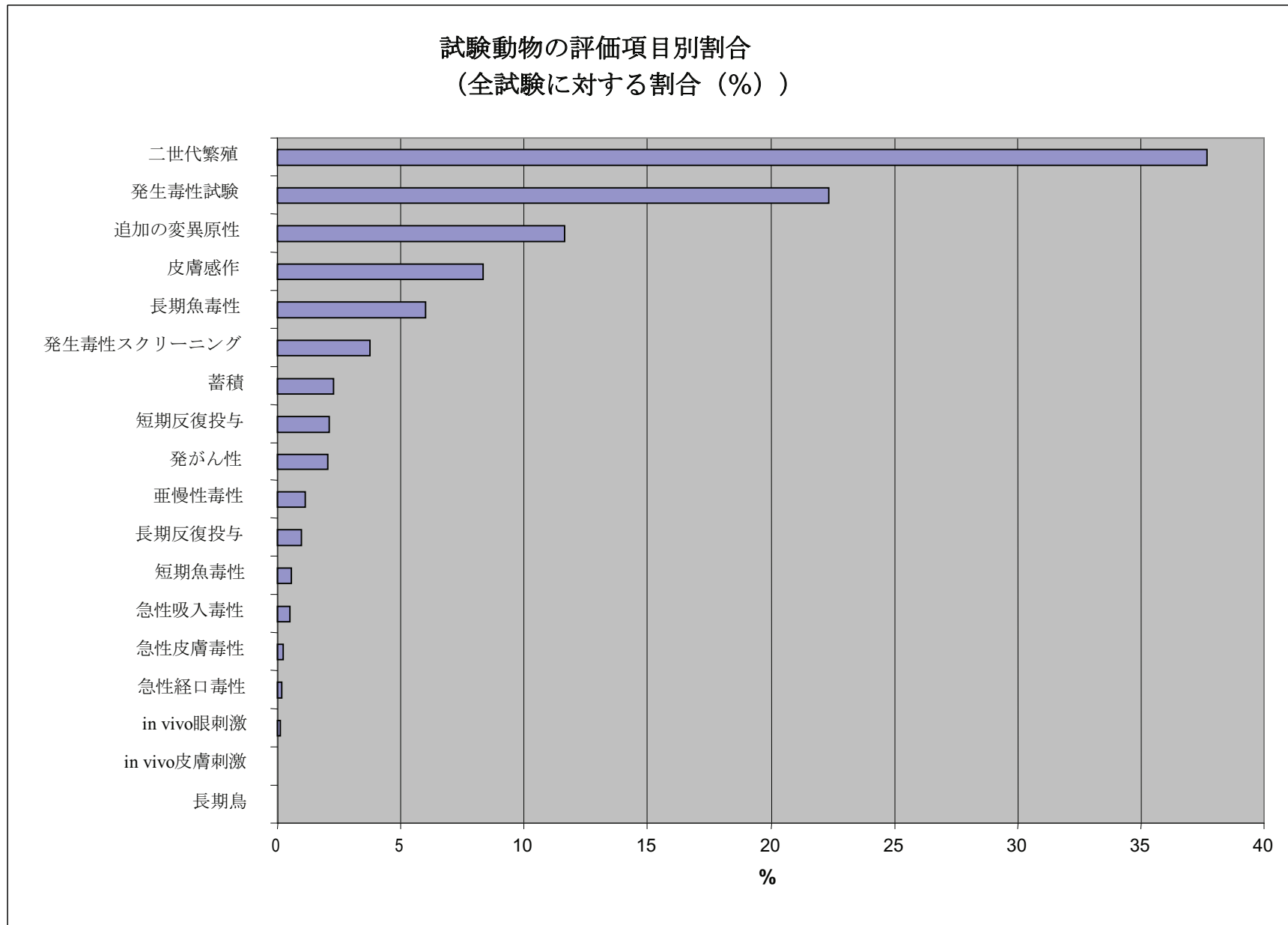
2002年の総数 = 1,070万

動物実験の目的 (2002年)

COM(2005)7 final

総数	10,700,000	100 %
安全性評価	1,060,000	10 %
農薬	123,000	1 %
工業用化学品	136,000	1%
化粧品	2,700	0.025%

試験動物の需要推定 (van der Jagt et al., 2004)



3つの試験で費用が決まる

全体的な試験動物の需要と費用の3大要因となっている下記試験の代替は、現在のところ得られていない。

1. 二世世代繁殖毒性試験
2. 発生毒性試験
3. 追加の変異原性 (*in vivo*) 試験

上記試験は試験動物の総需要及び動物実験の総費用の約70%を占めている。

経費節約面：知的試験戦略 (Intelligent Testing Strategies)

産業界の負担する経費を削減し、動物試験を最小限に抑えながら有害性評価及びリスク評価を最も効率的に実施する方法は、知的試験戦略（ITS）を用いて、必要な情報を入手することである。

知的試験戦略は、複数の要素から構成される統合的アプローチであり、経費と動物試験を削減しながらリスク評価プロセスの迅速化を目指す。

(Bradbury, Feytel and Van Leeuwen, 2004)

REACH: ITSによる節約見込み

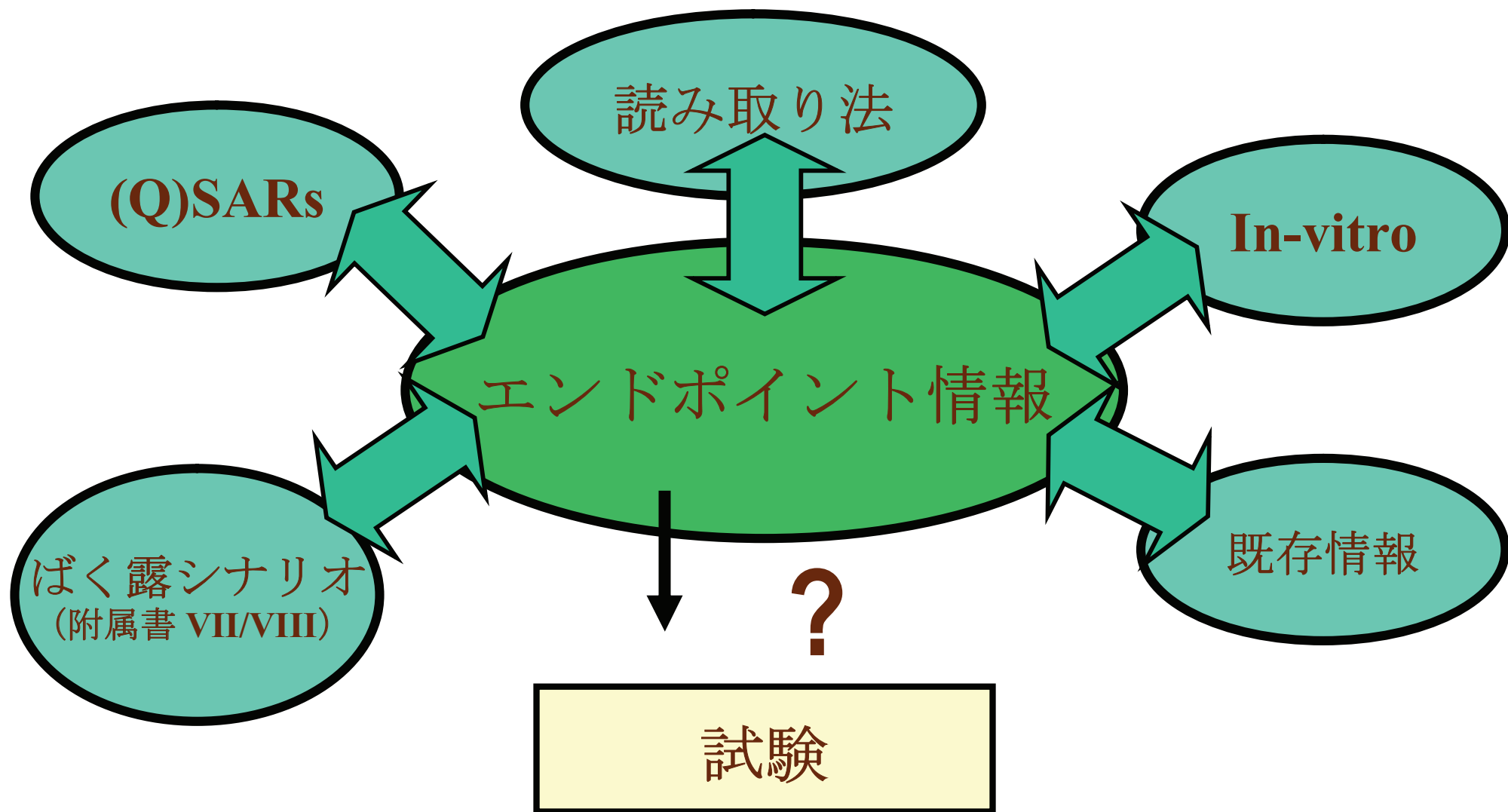
(Van der Jagt et al., 2004; EUR report 21405)

⇒ 試験費用: € 8億-11億3000万

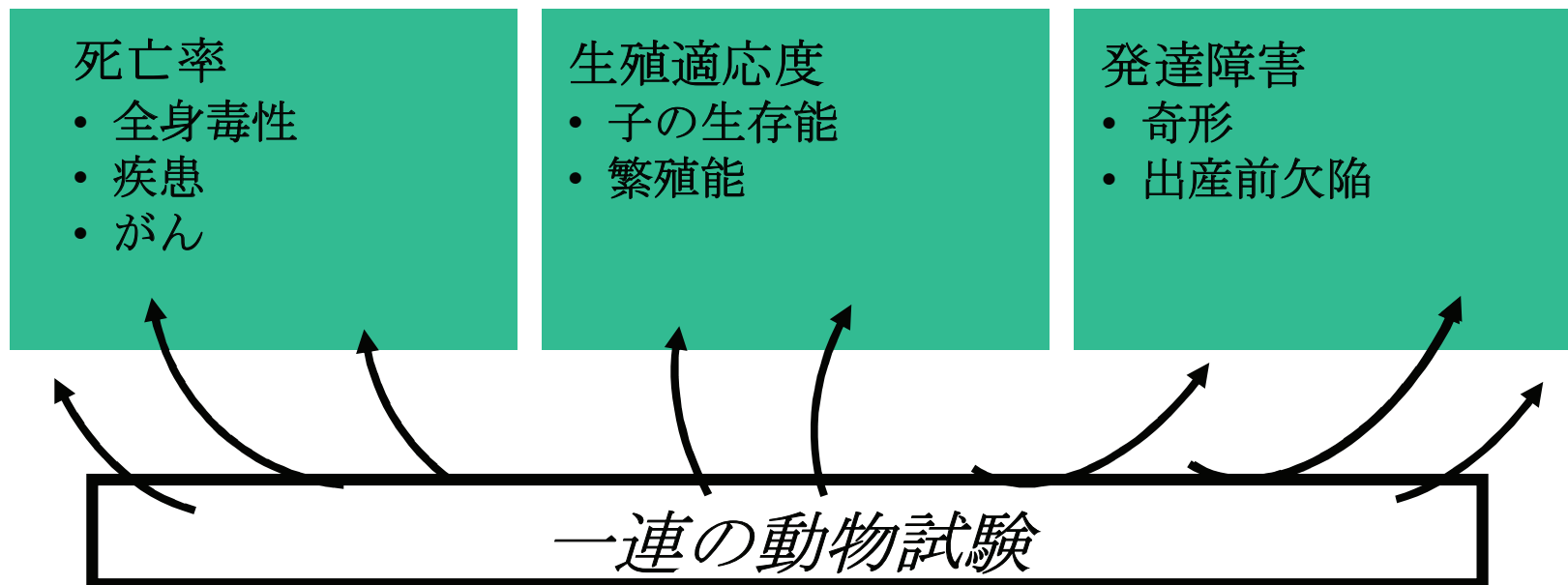
⇒ 動物数: 130万-190万

REACHについての最も可能性の高いシナリオ (JRC推定) : 260万匹の脊椎動物及び € 15億の試験費用
(<http://ecb.jrc.it/>)

インテリジェントテスト戦略 (ITS)



現在の毒性試験の枠組み（paradigm）では、可能性のあるすべての影響のうちどれが関係するかを見つけ出すために、それぞれについて *in vivo* 動物試験データを必要とする



(Jones and Bradbury, USEPA, 2005)

知的試験戦略 (ITS) の構成要素

(v) 読み取り法及びカテゴリー (USEPA, 2004)

	人健康	環境影響
適切な研究	50%	58%
読み取り法による推定	44%	35%
試験	6%	7%

パラダイム・シフトが必要

規制プログラムとの関連における課題は、最も関連性が高い *in vivo* 情報を特定するための枠組みを、幅広い有害性試験を必要とする現状から、仮説及びリスク主導のアプローチを使える方向へ、科学的に信頼できかつ透明な方法で移行させることである。

(Bradbury, Feytel and Van Leeuwen, 2004)

ITSを実施する7-R 戦略に向けて

1. **リスク (Risks)** リスクに重点 (ばく露を含む)
2. **反復 (Repetitive)** 懸念の低い化学物質を迅速に評価し、及び動物試験を抑制するために、シンプルなアプローチから必要であれば詳細又は包括的なアプローチへ進む段階的アプローチを適用すべきである。
3. **関連 (Relatives)** 読み取り法、QSARs及びばく露カテゴリーを用いて、化学物質の群又はカテゴリー (グループ観点のアプローチ) に重点を置くべきであり、化学物質を個別に扱うアプローチから脱却しなければならない。
4. **制約 (Restriction)** 人健康及び/又は環境への損害を防ぐために、可能であれば試験を制約 (免除) して、必要であれば*in-vivo*試験を実施する。この戦略は現行の以下の3-R戦略も網羅すべきである。
5. **代替 (Replacement)**
6. **改良 (Refinement)** 苦痛・苦悩を軽減する。
7. **削減 (Reduction)**

REACH、登録及びITS

- 代替法の適用・開発を促進する圧力が増大（現在の影響力は限られているが、将来の代替法の受入れに影響する可能性がある）
- 化学物質庁は、加盟国及び関係者と協力して、適切な指針を策定するべきである（REACH 規則前文(38)）

ITSに関する結論

1. 動物試験を*in vitro*試験及びQSARsで置き換えることへの期待は、科学的現実に先んじているとみられる（参考文献：CSTEE & SCCNFP in Van Leeuwen, Patlewicz, Worth, 2007 及び Greim et al., 2006）
2. 幅広い動物試験から、7-Rアプローチを適用する効率的で的を絞った動物試験へのパラダイム・シフトが必要
3. ITSには 動物使用と試験費用を大幅に節減する可能性がある
4. データ要件に関するガイダンス（RIP 3.3）は草案の形で入手可能（欧州化学物質局（ECB）のウェブサイトを参照、実に1100ページに及ぶ！）
5. 更に進んだ科学的作業（2007年以降）と規制の実施が必要

4. ばく露シナリオ及びリスク管理

化学物質安全性評価（CSA）は化学物質が安全に使用される方法を決定するためのツールである

ばく露シナリオでは、ある用途において、その用途に関する以下の状況を記述することで、リスクを適切に管理する方法に従い、物質がどのように使用され得るかを立案する

- プロセスの記述（使用量を含む）
- 作業条件（特定作業の頻度及び継続期間を含む）
- リスク管理措置（プロセス及び排出制御、個人用保護具、良好な衛生など）

ばく露シナリオはCSAの一環として作成される。CSAは化学物質が安全に使用される方法を決定するためのツールである

REACHに基づくばく露シナリオはリスク管理に 不可欠なアプローチである

公式の定義：物質のライフサイクルにおいてどのように製造され、使用されるか、そして製造者又は輸入者が人及び環境へのばく露をどのように管理するか、又は川下使用者にその管理をどのように推奨するかを記述した作業条件やリスク管理措置を含んだ一連の条件。これらのばく露シナリオは、特定の一つのプロセス又は用途、必要に応じて、いくつかのプロセス又は用途を含めてもよい。

登録に必要なもの:

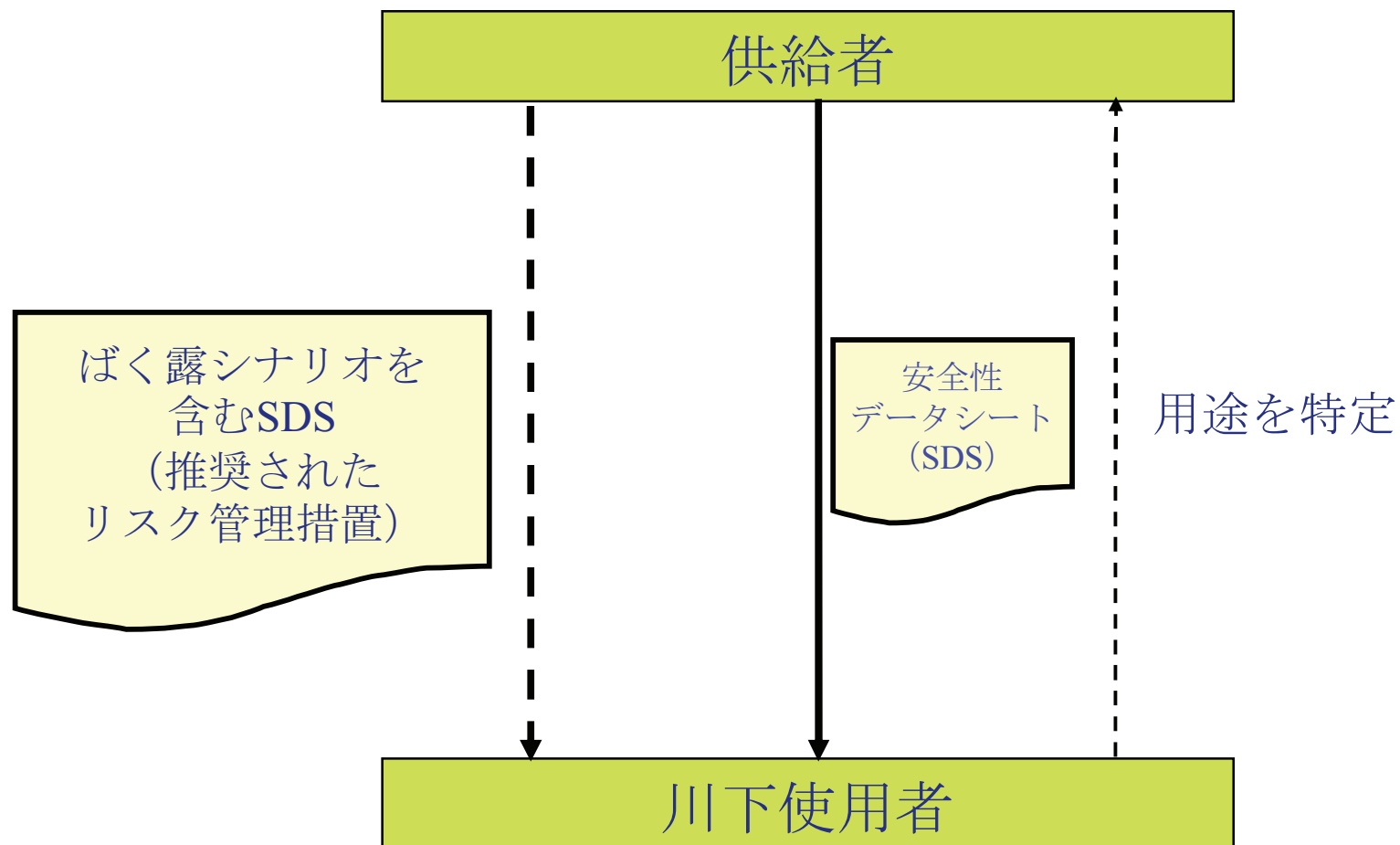
1. 技術一式文書（年間1トン以上のあらゆる物質が対象）
2. 化学物質安全性報告書（CSR；年間10トン以上の物質が対象）

物質が危険性の分類クライテリアに適合している場合、又はPBT若しくはvPvBであると評価される場合には、1つ以上のばく露シナリオ、ばく露推定及びリスク特性化（*characterization*）などを記述したばく露評価をCSAに含めなければならない。

ばく露シナリオを策定する6つの段階

1. 用途及び使用プロセスの特定
2. 製造又は使用プロセスの記述
3. 「暫定的な」ばく露シナリオ（ES）の策定
4. ばく露推定及びリスク特性化
5. 「最終」ばく露シナリオの決定
6. 安全性データシート（SDS）の附属書を策定

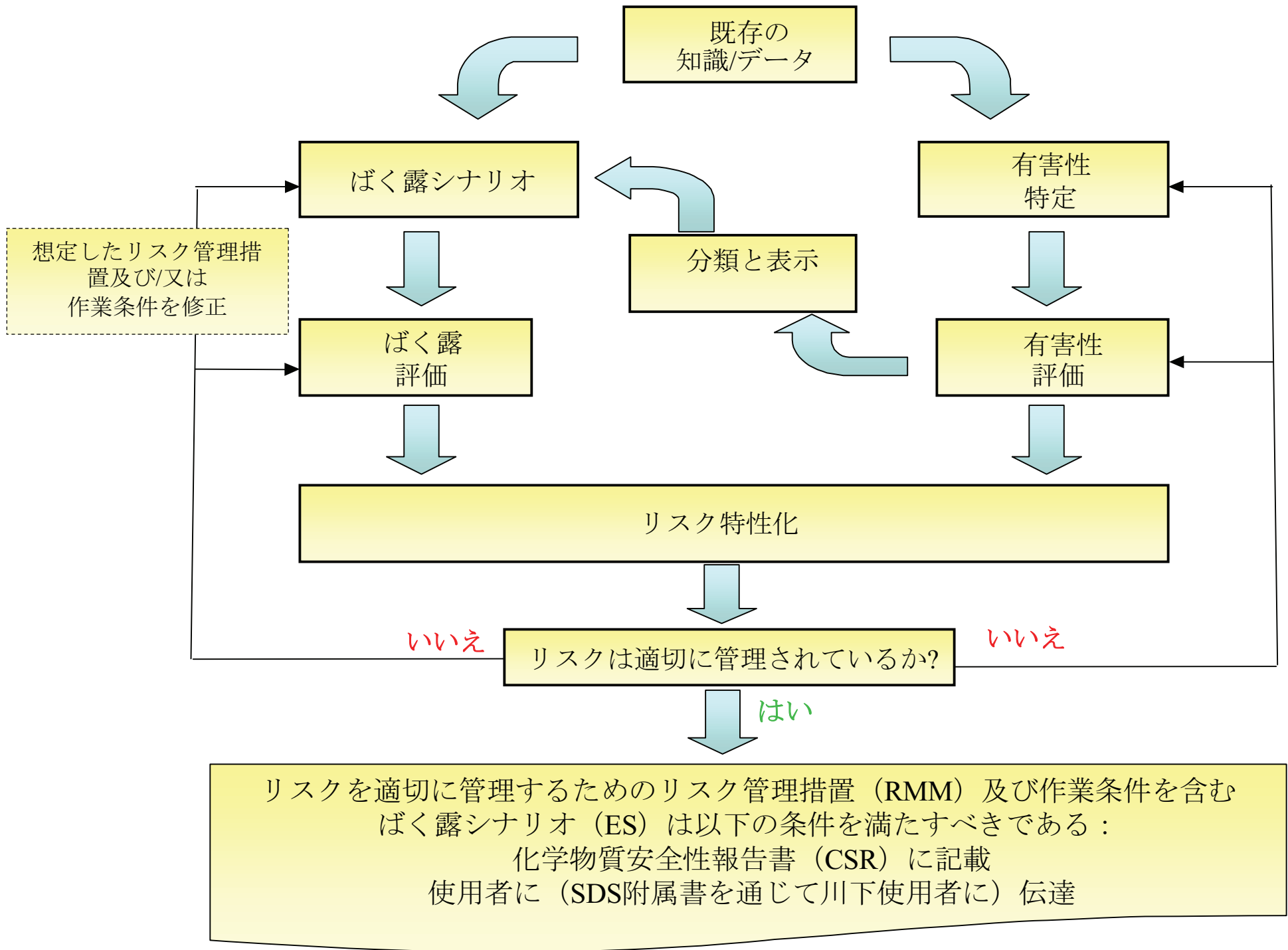
サプライチェーンにおける情報伝達



リスク管理措置の形式

1. 製品 - 物質関連の措置
2. 物質・製品の上市の制限
3. 使用を制限する指示
4. 指示・情報・警告
5. 技術的措置
6. 組織的措置
7. 個人保護措置

*出典: RIP 3.2 WP1 development of the concept of
Exposure scenarios, 337 pp (ECBのウェブサイト)*



既存の知識/データ

ばく露シナリオ

有害性特定

分類と表示

想定したリスク管理措置及び/又は作業条件を修正

ばく露評価

有害性評価

リスク特性化

リスクは適切に管理されているか?

いいえ

いいえ

はい

リスクを適切に管理するためのリスク管理措置 (RMM) 及び作業条件を含むばく露シナリオ (ES) は以下の条件を満たすべきである：
化学物質安全性報告書 (CSR) に記載
使用者に (SDS附属書を通じて川下使用者に) 伝達

ばく露シナリオの代表的な特徴

ばく露シナリオ (ES) の特徴	パラメータの例 (非網羅的)	備考
ESが言及する物質又は製品のライフサイクル	製造者又は輸入者、合成、化合、調合、用途、耐用年数、廃棄段階	全標的集団を対象に関連ばく露を特定して、適切な広範のESの選択を支える
プロセスの特性	産業区分、用途区分	製造又は使用活動
作業条件	活動/使用の種類 活動/使用の継続期間 活動/使用の頻度 温度、pH, など プロセスの閉じ込め [開放/閉鎖]	ばく露タイプ (短期 vs. 長期) を決定し、予測無影響濃度 (PNEC) 又は推定無影響レベル (DNEL) を選択する
調剤特性	物質の重量割合 移動速度	調剤又は製品への人及び環境のばく露を決定する
使用量	使用速度 [トン/年] 取扱量 [kg/日など]	時間当たりのばく露可能性を確定する
リスク管理措置 (統制範囲内)	局所排気装置 現場での廃棄物 (排水) 処理 個人用防護具	プロセスの一部として、又は川下使用者の直接統制下でのリスク管理措置

ESs及びRMMsに関する結論

1. リスク管理措置（RMM）はリスク評価（RA）の出発点であり、ばく露に重点を置く
2. 開始時点から分野横断的かつ統合的な思考と専門知識が必要となる
3. サプライチェーン関係者の間で行き来する対話が成功の鍵！
4. 以下のパラダイムシフトが必要：
 - 影響ベース → ばく露主導
 - リスク評価 → リスク管理
5. 一般に関係当局が入手不可能な（製品中の）物質の使用とばく露に関する詳細情報が必要 (Haigh and Bailly, 1992!)
6. 産業界内外の専門知識が不足している（高齢化する人口）

5. 結びの言葉

トレンドとパラダイムのシフトが必要

1. 立法重視から施行重視へ
2. 公的当局から産業界へ（立証責任）
3. 反発から率先へ（態度）
4. 全面的試験から選択的試験へ (ITS 7-R)
5. 影響中心からばく露主導へ
6. リスク評価重視からリスク管理措置重視へ
7. 施行には現在予測されているよりも遥かに多くの時間を要する見込み

6. 更なるガイダンス及びツール

- 欧州化学物質局のウェブサイト：<http://ecb.jrc.it/reach/>
- 欧州化学物質庁のウェブサイト：
http://ec.europa.eu/echa/home_en.html
- 欧州委員会のウェブサイト：
http://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/reach_intro.htm
http://ec.europa.eu/enterprise/reach/index_en.htm
- http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/REACH/REACH_in_brief_0207.pdf
- EU加盟国のヘルプデスク：
<http://www.reachright.ie>
<http://www.senternovem.nl/reach>

- ❑ Haigh N Baillie A. 1992. Final report on chemicals control in the European Community in the 1990s. Institute for European Environmental Policy, London, UK.
- ❑ Allanou R, Hansen BG, Van Der Bilt Y. 1999. Public availability of data on EU high production volume chemicals. Report EUR 18996 EN, European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy.
- ❑ Van der Jagt K, Munn S, Tørsløv J, De Bruijn J. 2004. Alternative approaches can reduce the use of test animals under REACH. Addendum to the report “Assessment of additional testing needs under REACH. Effects of (Q)SARs, risk based testing and voluntary industry initiatives”. Report EUR 21405. European Commission, Joint Research Centre, Ispra, Italy. Bradbury S, Feijtel T, Van Leeuwen K. 2004. Meeting the scientific needs of ecological risk assessment in a regulatory context. Environ Sci Technol 38/23, 463-470a.
- ❑ Jones, J. 2006. National Pesticide program. A new toxicological testing paradigm: meeting common needs. Presentation to the National Research Council Committee on toxicity testing and assessment of environmental agents on January 19. Irvine, CA. USEPA-OPP, Washington DC.

- ❑ Greim, H. et al. 2006. Toxicological comments to the discussion about REACH. Arch Toxicol 80:121-124
- ❑ Commission of the European Communities. 2007. Corrigendum to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC (OJ L 396, 30.12.2006). OJ L136, volume 50, 29 May 2007.
- ❑ Guidance document on data requirements (RIP 3.2). See website ECB
- ❑ Van Leeuwen, C.J., G.Y. Patlewicz, and A.P. Worth. 2007. Intelligent Testing Strategies In: Risk Assessment of Chemicals. An Introduction (2nd edition). Van Leeuwen, C.J. and T.G. Vermeire, eds. Springer Publishers, Dordrecht, The Netherlands, pp 467-509.
- ❑ Van der Poel, P, Brooke, D and Van Leeuwen, C.J. 2007. Emissions of chemicals. In: Risk assessment of chemicals. In: Risk Assessment of Chemicals. An Introduction (2nd edition). Van Leeuwen, C.J. and T.G. Vermeire, eds. Springer Publishers, Dordrecht, The Netherlands, pp 37-72.
- ❑ Van Leeuwen, C.J., B.G. Hansen and J.H.M. de Bruijn. 2007. Management of industrial chemicals in the European Union (REACH). 2007. In: Risk Assessment of Chemicals. An Introduction (2nd edition). Van Leeuwen, C.J. and T.G. Vermeire, eds. Springer Publishers, Dordrecht, The Netherlands, pp 511-551.
- ❑ National Research Council, 2007. Toxicity Testing in the Twenty-first Century: A Vision and a Strategy. The National Academic Press, Washington DC.

<1トン以上の物質> REACH附属書VIIに基づくデータ要件

毒性学的情報

- 8.1 皮膚刺激性又は皮膚腐食性
- 8.2 眼刺激性
- 8.3 皮膚感作性
- 8.4.1 変異原性（バクテリアの遺伝子突然変異）
- 8.5.1 急性毒性（経口経路）

生態毒性学的情報

- 9.1.1 無脊椎動物（ミジンコ）の短期毒性
- 9.1.2 植物（藻類）の生長阻害
- 9.2.1.1 生分解性

<10トン以上の物質> REACH附属書VIIIに基づくデータ要件

毒性学的情報

- 8.1.1 皮膚刺激性 (*in vivo*)
- 8.2.1 眼刺激性 (*in vivo*)
- 8.4.2 哺乳類細胞を用いる細胞遺伝学試験 (*in vitro*)
- 8.4.3 哺乳類細胞による遺伝子突然変異試験 (*in vitro*)
- 8.5.2 急性毒性 (吸入)
- 8.5.3 急性毒性 (経皮経路)
- 8.6.1 反復投与毒性 (28日間)
- 8.7.1 生殖/発生毒性に関するスクリーニング (OECD 421又は422)
- 8.8.1 トキシコキネティックス

生態毒性学的情報

- 9.1.3 魚類の短期毒性試験
- 9.1.4 活性汚泥呼吸阻害試験
- 9.2.2.1 pHの関数としての加水分解
- 9.3.1 吸着/脱着スクリーニング試験

<100トン以上の物質> REACH附属書IXに基づくデータ要件

毒性学的情報

- 8.6.1 反復投与毒性試験（28日間）
- 8.6.2 亜慢性毒性試験（90日間）
- 8.7.2 出生前発育毒性試験；OECD 414
- 8.7.3 二世代生殖毒性試験

生態毒性学的情報

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| 9.1.5 無脊椎動物（ミジンコ）の長期毒性試験 | 9.2.3 分解生成物の特定 |
| 9.1.6. 魚類の長期毒性試験 | 9.3.2 水生生物種（魚類）の生体蓄積性 |
| 9.1.6.1 魚類初期生活段階（ELS）試験 | 9.3.3 吸着/脱着に関する追加情報 |
| 9.1.6.2 胚及び胚嚢段階の魚類短期毒性試験 | 9.4.1 陸生生物（無脊椎動物）への短期毒性 |
| 9.1.6.3 稚魚成長試験 | 9.4.2 土壌微生物への影響 |
| 9.2.1.2 表層水中での究極的分解 | 9.4.3 陸生植物への短期毒性 |
| 9.2.1.3 土壌シミュレーション試験 | |
| 9.2.1.4 堆積物シミュレーション試験 | |

<1000トン以上の物質> REACH附属書Xに基づくデータ要件

毒性学的情報

- 8.6.3 長期反復投与毒性試験（12ヶ月以上）
- 8.7.2 発育毒性試験；OECD 414
- 8.7.3 二世代生殖毒性試験
- 8.9.1 発がん性試験

生態毒性学的情報

- 9.3.4 物質及び/又は分解生成物についての更なる環境中運命及び挙動
- 9.4.4 無脊椎動物への長期毒性
- 9.4.6 植物への長期毒性
- 9.5.1 堆積物中の生物への長期毒性
- 9.6.1 鳥類への長期毒性