Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

CERI NEWS

No.55 2006 October

巻頭言

動物実験代替推進の流れをどう捉えるか？

東京大学大学院医学系研究科　疾患生命工学センター　医療材料・機器工学部門
同大学生産技術研究所　物質・環境部門（兼務）　助教授　酒井康行

動物実験による化学物質のハザード評価を、培養細胞を利用したin vitro法にて代替しようとする動きが特に欧州では高まっている。これは新化学物質管理手法であるREACHがこのまま導入されると、返って膨大な動物実験が必要となるためである。現状では皮膚や目など局所的刺激性のものや、発ガンの部分的なプロセス評価に留まっている代替法の利用をより一層推進するために、EUプロジェクトとして、急性毒性試験代替法の開発を目指すACuteTox（http：//www.acutetox.org/）、生殖発生毒性に対するReProTect（http：//www.reprotect.eu/）、感作性に対するSen-it-ivの3つが昨年度より開始されている。これらの成果は、いずれOECDテストガイドラインへ提案されることになろう。

局所的毒性の予測と異なり、今後発展が望まれている全身毒性の予測を目的とした代替法の開発は、たとえ急性毒性のような短時間暴露のものでも極めて難しい。上記のACuteToxは、標的組織と動態制御臓器の各々についてのin vitro試験から得られる生物学的データを、トキシコカイネティックスモデルによって全身に積み上げる、というメカニズムベースのアプローチを採っている。動物実験の削減や代替という流れは生産者側にはネガティブに捉えられがちではあるが、メカニズムベースでの人体の環境応答の理解を促す動きとしてポジティブに捉えるべき時期に来ているのではないだろうか？

やや中長期の代替法開発の流れを展望すると、目標は急性毒性のみならず全身の様々な毒性について短期の試験体系から長期ハザードを予測できるような方法論の確立であり、そこでは個体のシステムとしての特性や短期暴露と長期暴露の違い、などをメカニズムベースで理解し記述することがより一層強く求められる。ここでは個別の毒性発現機序解明という基礎的な研究と平行して、例えば損失余命の減少というリスク指標に向かって、in vitro法・トキシコダイナミックス・トキシコキネティックス・暴露評価などの個別の方法論をバランスよく総合するような新たな評価手法体系も求められよう。OECDテストガイドラインへの採用を目指す完成度の高い代替法の開発と平行して、“動物フリーのヒト影響予測法体系はどうあるべきか？"、との中長期の視点がまさに必要であると感じている。

折から、アジア圏で初めて世界動物実験代替法学会が2007年8月にわが国で開催される（http：//www.knt.co.jp/ec/2007/wc6/）。わが国の関連研究者が描く近未来の代替法体系をアピールする絶好の機会である。

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CONTENTS

●巻頭言　動物実験代替推進の流れをどう捉えるか？
東京大学大学院助教授　酒井康行先生
●技術紹介　製品中のヘキサクロロベンゼンの分析
製品中のアスベスト分析方法の検討
－極微量アスベスト含有試料について－
●業務紹介　水道用薬品中の臭素酸及びシアンの測定
Japanチャレンジプログラム（JCP）における信頼性評価
●トピックス　生態影響評価における新たな動き
（米国McKim会議の報告）
●トピックス　2006分析展「新技術説明会」
●部門紹介　化学標準部門
●シリーズ解説　化学物質安全管理の最近の動き（3）
－REACH－
●本機構の活動から　2006分析展
●お知らせ　ECO-MAnufacture2006
（製造業環境・エネルギー対策展）に出展
●編集後記

技　術　紹　介

製品中のヘキサクロロベンゼンの分析

東京事業所環境技術部　片岡敏行

1.はじめに

平成18年3月17日に厚生労働省、経済産業省及び環境省（以下、「3省」という。）は、テトラクロロ無水フタル酸（TCPA：官報公示番号3-1423、CAS No. 117-08-8）の合成過程においてヘキサクロロベンゼン（HCB：官報公示番号3-76、CAS No. 118-74-1）が副生する事例があることを公表しました。HCBは、1979年に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」（以下「化審法」という。）の第一種特定化学物質に指定されている化合物です。化審法では、化学物質を製造する際に副生する第一種特定化学物質について、可能な限りその生成を抑制するとの観点から、「利用可能な最良の技術」（BAT：Best Available Technology）を適用し、第一種特定化学物質を「工業技術的・経済的に可能なレベル」まで低減すべきとの考えに立っています。現在、3省は、「副生する特定化学物質のBAT削減レベルに関する評価委員会」を設置し、TCPA及びTCPAを原料として製造される顔料（ソルベントレッド135（官報公示番号5-3098、CAS No. 20749-68-2））中のHCB削減に関するBATの観点に立った削減レベル（BATレベル）を検討しているところです。各化合物の構造式を以下の図1に示します。また、平成18年4月6日には、ピグメントブルー－15を塩素化して製造される顔料又は染料（以下「ピグメントブルー－15由来顔料又は染料」という。）にHCBが含有されていることが明らかとなり、ピグメントブルー－15を塩素化して製造される顔料又は染料の製造又は輸入並びに出荷を行う事業者に対して化審法に基づく対応について公表しました。ピグメントブルー－15由来顔料又は染料には、ピグメントグリーン－7などの顔料があります。事業者の対応としては、BATレベルが設定・適用されるまでの期間、ロットごとにHCB含有量を確認し、当該確認結果を基に自主管理上限値を設定するとともに、HCB低減方策等を策定することとしています。BATレベルが設定された後は、BATレベルを超えたHCBを含有するTCPAや顔料又は染料を製造又は輸入することは、第一種特定化学物質の無許可製造又は無許可輸入に該当することとなります。

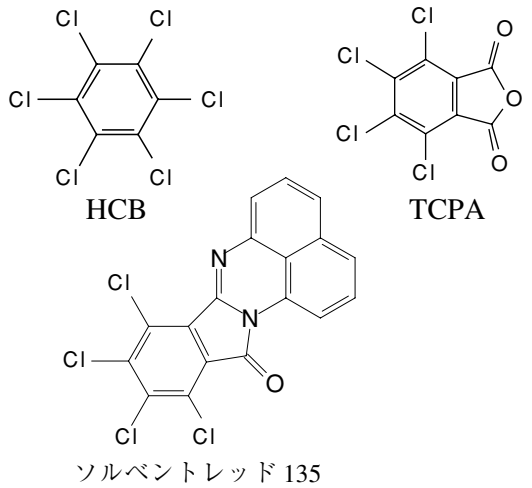

図1　各化合物の構造式

HCBは、有機塩素系農薬などの有機塩素化合物の1つとして、水質中及び底質中の分析方法などが、公定法で存在しており、多くの分析機関で分析が行われています。しかし、ソルベントレッド135は、多くの有機溶媒に不溶であり、底質調査法におけるソックスレー抽出では、顔料が溶けず、内部のHCBが抽出されないために、HCB含有量を低く見積もってしまう可能性があります。そのため、実際にはBATレベル以上HCBを含有する製品を出荷してしまう恐れがあります。ここでは、TCPAや、ソルベントレッド135を中心に、HCBの定量分析方法について紹介します。

2.分析方法

2.1　TCPA中HCBの分析

先に延べたように、TCPA中HCB含有量は、現時点で約1000ppm から2000ppmと高濃度であり、アセトンなどの有機溶媒に可溶なため、試料調製や機器分析に関しても特に問題なく分析が可能です。分析の方法としては、試料を精密に量り取り、アセトンに溶解し定容した後、分取し（濃度によっては更に希釈することもある）、GC/ECDやGC/MS（SIM）などで分析します。この際、TCPAや、その他の不純物（テトラクロロベンゼンなど）の干渉を受けていないことを分析に先立ちGC/MSの全イオン検出により確認しておくことが必要です。干渉を受ける場合は、分析条件（使用分析カラムや昇温条件など）の変更が必要です。また、前処理による精製（シリカゲルカートリッジなど）も効果があります。BATレベルによっては、高感度分析が必要になる場合もあります。現在行っている高感度分析については、ソルベントレッド135の項で紹介します。

2.2　ソルベントレッド135中HCBの分析

ソルベントレッド135は、濃硫酸に溶解するため、まず濃硫酸に溶かした後に定容します。一部を分取した後、クリーンアップスパイクを添加し、ヘキサンで抽出します。シリカゲルカートリッジを用いて精製後、シリンジスパイクを添加し高分解能GC/MSで定量します。以下の図2に分析例を示します。

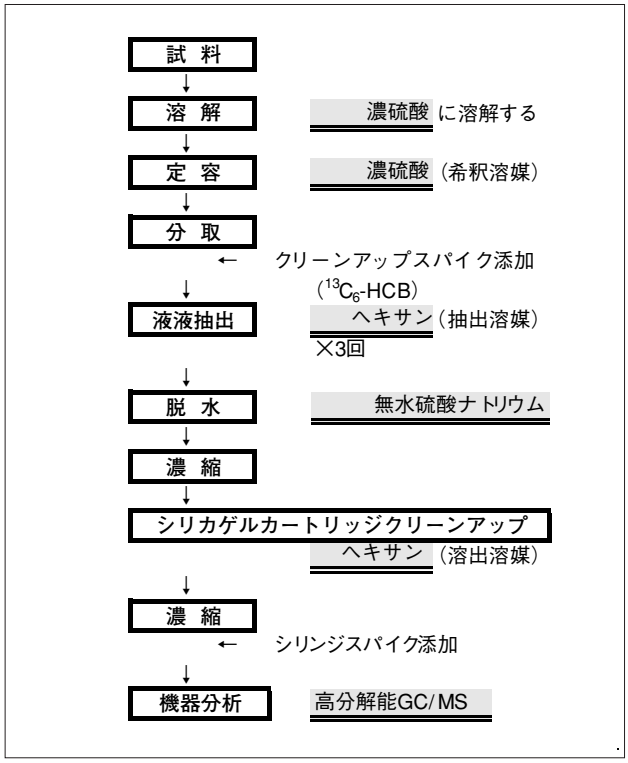

図2　顔料中のHCB分析フローチャート

シリカゲルカートリッジによるクリーンアップを行わない場合は、ヘキサン抽出液を硫酸処理後、水洗する方法もあります。クリーンアップを行わない方法も考えられますが、GC分析において、注入口や分析カラムを早く劣化させてしまう恐れがあるため、注意が必要です。また、低分解能GC/MS分析において、^{13}Cでラベル化された内標準物質である$^{13}C_6$-HCBを使用する場合は、HCBのフラグメントイオンが干渉するため、測定質量数の設定に注意が必要です。通常、M+2、M+4のイオンを測定しますが、内部標準にNativeのHCBが干渉しないためには、分解能10000以上が必要となります。低分解能GC/MSを使用する場合は、M+8のイオンなどを測定することや、$^{13}C_6$-HCB以外の内標準物質を使用することで対応する必要があります。図3に顔料中のHCBのSIMクロマトグラムを示します。

基本的に、ピグメントグリーン中のHCBも図2における分析方法で分析可能です。高分解能GC/MSを使用した場合、検出下限値は、最終試験液で、0.1pg/μLですので、図2における試料量を増やすことにより、製品中ではppbレベルの分析が可能となります。着色剤としてソルベント

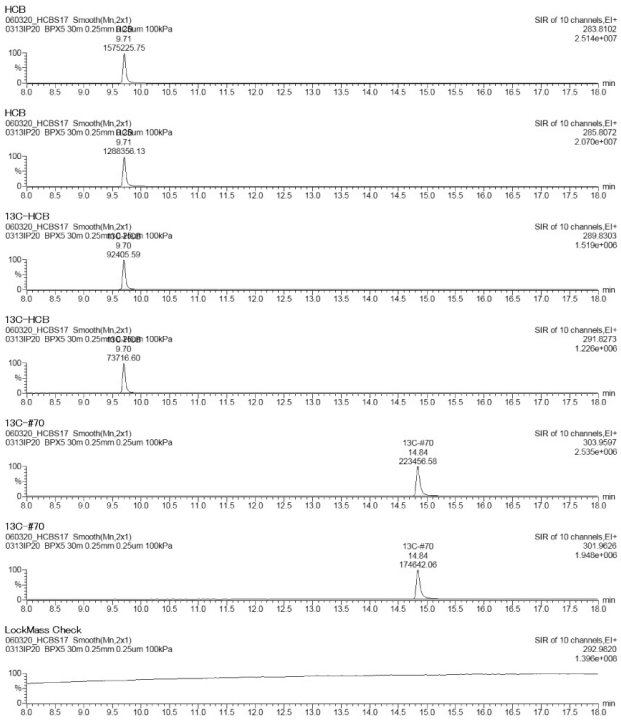

図3　顔料中のHCB分析チャート例

レッド135を使用した樹脂中には、HCBが計算上数ppbから数十ppb含まれると考えられるため、低濃度域での含有分析結果が必要な場合には、高分解能GC/MSを用いることが必要であると考えられます。

3.おわりに

TCPAやTCPA由来顔料又は染料の製造においては、製造ロットごとのHCB含有量の確認をする必要がありますが、自社分析の場合、本稿で紹介した高分解能GC/MSを用いた分析方法では、分析にかかる費用が高額となり現実的ではありません。しかし、抽出方法などを誤ると、実際には、BATレベル以上の製品を出荷してしまう恐れがあります。分析方法の妥当性確認のためには、HCB濃度が値付けされた標準試料が必要となりますが、現時点では、入手はできません。よって、これらの分析をする場合には、$^{13}C_6$-HCBで回収率補正をした精度のよい方法と比較する必要があると考えられます。また、着色にソルベントレッド135を使用した樹脂中のHCBの分析などは、樹脂の種類により分析方法が異なるため、回収率の確認には、試料ごとに内標準物質を添加する必要があると考えられます。本稿で紹介した高分解能GC/MSを用いた方法を応用することにより、染料、顔料、塗料、及びプラスチック成型品等のHCB含有分析、溶出分析もppbレベルでの対応が可能です。

製品中のアスベスト分析方法の検討
－極微量アスベスト含有試料について－

東京事業所高分子技術部　鈴木美果

1.はじめに

アスベスト（石綿）とは、天然に産する繊維状の無機ケイ酸塩鉱物であり、クリソタイル（白石綿）、アモサイト（茶石綿）、クロシドライト（青石綿）、アンソフィライト、トレモライト、アクチノライトの6種類があります。これまでに、本機構では、クリソタイルを含む蛇紋石の成分含有量を高精度に測定可能な製品中のアスベストの定性・定量分析法を確立しました[1)、2)]。最近のアスベスト分析に関する動きとして、平成18年9月1日より労働安全衛生法施行令及び石綿障害予防規則の一部が改正され、0.1重量%を超えて石綿を含む全ての製品（一部のガスケット及びパッキンを除く）について製造、輸入、譲渡、提供及び使用が禁止となりました。0.1重量%までの精度を有する建材中の石綿の分析方法としてはJIS A 1481「建材製品中のアスベスト含有率測定方法」（以下「JIS法」という。）がありますが、迅速な結果報告が要求される石綿分析にあって、この分析方法は非常に多くの時間と労力がかかります。そこで、0.1重量%程度の極微量の石綿（クリソタイル及びアモサイト、クロシドライト）を含む建材試料を作製し、高精度で短納期な石綿の定性・定量分析方法の検討を行いました。また、今回の法律改正において、石綿を不純物として含有するおそれのある天然鉱物についても、0.1重量%を超えて石綿を含有する物は規制の対象となりました。このような天然鉱物の一つに、不純物としてクリソタイルを含む可能性のある緑泥石があります。そこで、緑泥石中の極微量クリソタイルの定性・定量分析方法についても検討しましたので、合わせて紹介します。

2.実　験

（1）極微量石綿含有建材試料の作製

擬似建材試料として、一般的な建材の成分である方解石、ルチル、石英を等量混合したものに、0.1重量%になるように秤量したクリソタイル標準試料（JAWE111）、アモサイト標準試料（JAWE231）、クロシドライト標準試料（JAWE331）をそれぞれよく混和し、0.1%クリソタイル含有建材試料、0.1%アモサイト含有建材試料、0.1%クロシドライト含有建材試料を作製しました。

（2）クリソタイル含有緑泥石試料の作製

本機構で独自に入手し、X線回折（XRD）分析及び走査型電子顕微鏡（SEM）観察により、石綿不含有を確認した緑泥石に、0.1%、0.5%、1.0%、3.0%、5.0%になるように秤量したクリソタイル標準試料（JAWE111）をそれぞれよく混合させ、各クリソタイル含有率の緑泥石試料を作製しました。

（3）試料中の石綿の定性・定量分析方法

各石綿を含む建材およびクリソタイル含有緑泥石試料は未処理のものと、前処理として試料をぎ酸に溶解ろ過し、炭酸カルシウムなどの夾雑物を除去した試料について、XRD分析及びSEM観察、位相差顕微鏡を用いた分散染色法により試料中の石綿の定性分析を行い、それぞれの分析結果について比較検討しました。さらに定量分析については、基底標準吸収補正法及び内標準法による分析結果の比較を行いました。

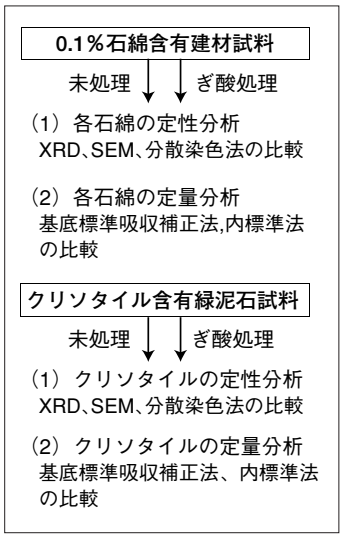

図1　分析方法フローチャート

3.結果と考察

XRD分析の結果、0.1%石綿含有建材試料において、未処理の状態では検出が困難であったクリソタイル、アモサイト、クロシドライトの各最強ピークが、ぎ酸処理後の試料からは短時間で検出されました。0.1%クロシドライト含有建材試料におけるXRD分析の結果を図2に示します。

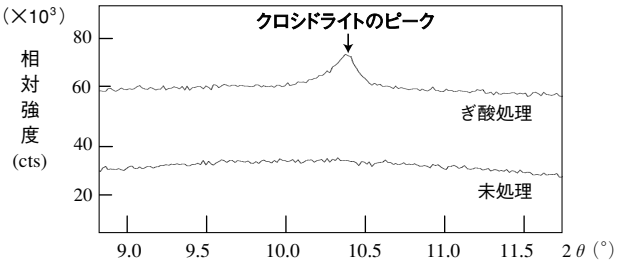

図2　0.1%クロシドライト含有建材のXRDチャート

また、クリソタイル含有緑泥石試料については、未処理の状態では、クリソタイル含有率1%以下の試料からはクリソタイルのピークが認められませんでしたが、試料をぎ酸処理することによって、2θ=24.5°付近にクリソタイルのピークが出現しました。さらに、位相差顕微鏡を使用した分散染色法では、観察倍率が400倍であるため、建材試料、緑泥石試料ともにぎ酸処理後の試料においても極微量含まれる石綿の分散色を呈する繊維状物質を確認することは非常に困難でしたが、SEMでは、高倍率で焦点深度の深い観察が可能なため、未処理の状態でも容易に石綿特有の針状結晶形状の繊維を確認することができました。0.1%クロシドライト含有建材試料と0.1%クリソタイル含

有緑泥石試料のSEM観察の結果を写真1に示します。

したがって、0.1重量%の極微量の石綿を含む試料中の石綿の定性分析では、ぎ酸による前処理後の試料を用いてXRD分析を行うこと、さらにSEMによる石綿繊維の観察を組み合わせた分析方法が妥当であるといえます。また、極微量の石綿の定量分析には、内標準法よりも基底標準吸収補正法を用いた方が、精度良く定量できることを確認しました。

以上の検討結果を基に本機構では、ぎ酸による試料の前処理、XRD分析、SEM観察により、0.1重量%を定量下限とした高精度な建材製品中のアスベスト分析を短納期で受託しております。また、公定法であるJIS法による分析についても承っております。さらに、天然鉱物中のアスベスト分析では、緑泥石の他、タルク、セピオライト、バーミキュライト、ブルーサイト等についても正確かつ迅速な分析を行っております。

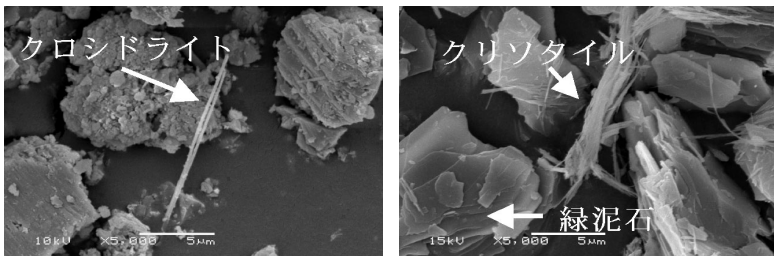

写真1　0.1％クロシドライト含有建材試料（左）と
0.1％クリソタイル含有緑泥石試料（右）のSEM観察写真（×5000）

参考文献
1）渡邊智子：CERI NEWS, No.54, p5-6 （2006）
2）鈴木美果、渡邊智子、大武義人：日本ゴム協会2006年年次大会研究発表講演要旨p.33 （2006）

業　務　紹　介

水道用薬品中の臭素酸及びシアンの測定

WHOにより2003年に飲料水水質ガイドラインが全面的に改訂されたことを受けて、わが国でも2004年に水道法を改正し、水道水質に関する基準の見直しが行われました。この改正により、新規項目の追加、既存項目の削除、基準値の変更及び測定方法が変更されました。CERIでは、この水道法の改正による新しい水質基準に対応した試験（全項目）を行っています。今回は、その中でもイオンクロマトグラフ－ポストカラム法（IC-PC法）による測定について紹介します。

改正された水道法では、シアンの項目名をシアン化物イオン及び塩化シアンとし、シアン化物イオンと塩化シアンの個別測定が必要となりました。また、消毒副生成物としての臭素酸イオンに対する水道水の水質基準値が設定されました。さらに、浄水処理で使用する水道用薬品中の臭素酸イオンとシアン化物イオン及び塩化シアン等に対する基準値が新たに設定されました。これらの項目の測定には、IC-PC法が指定されています。IC-PC法の装置概略図は、図1のとおりです。この装置を用いて、水道水や水道用薬品中の臭素酸イオン、シアン化物イオン及び塩化シアンを測定しています。測定可能な項目を表1に示しました。次に、項目ごとの測定について紹介します。

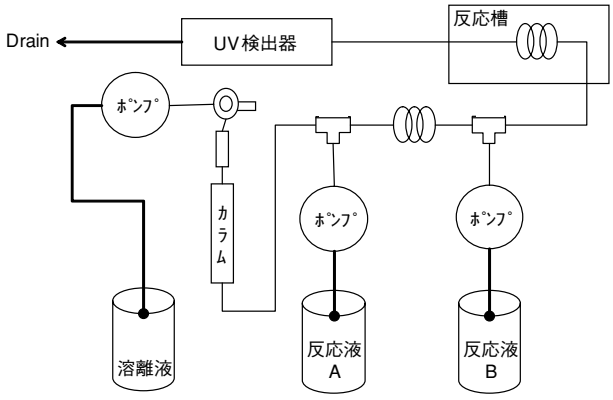

図1　IC-PC装置の概要

表1　測定可能な項目

水質基準項目	水道水中	シアン化物イオン
		塩化シアン
		臭素酸イオン
水道用薬品評価項目	水道用薬品中	シアン化物イオン
		塩化シアン
		臭素酸イオン
		塩素酸イオン
		亜塩素酸イオン
水質管理目標設定項目	水道水中	塩素酸イオン
		亜塩素酸イオン

1）シアン化物イオン及び塩化シアン（CN^-, CNCl）

試料中のシアン化物イオン及び塩化シアンをサイズ排除型カラムで分離した後、4-ピリジンカルボン酸-ピラゾロン混合溶液と反応させることにより生じた化合物の吸光度（638nm）を測定します。この方法は、シアン化物イオン及び塩化シアンを検出する4-ピリジンカルボン酸-ピラゾロン吸光光度法をIC-PC法に応用したものです。この方法による検出下限は、0.001 mg/Lです。

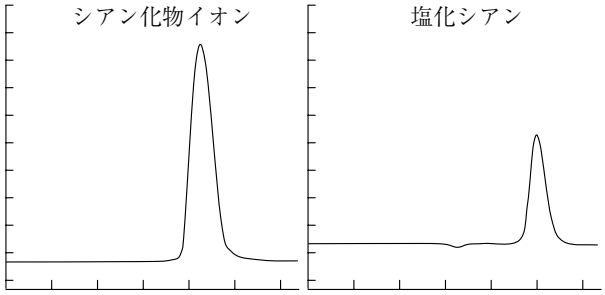

図2　シアン化物イオン及び塩化シアンの測定例

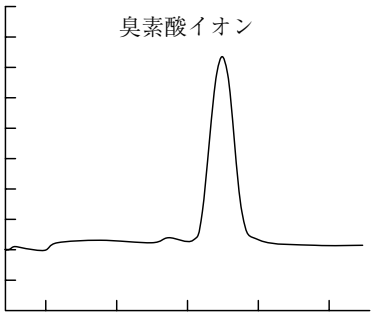

図3　臭素酸イオンの測定例

2）臭素酸イオン（BrO_3^-）

試料中の臭素酸イオンを陰イオン交換カラムにより分離した後、亜硝酸ナトリウム・臭化カリウム混液と反応させることにより生じた三臭素イオンの吸光度（268nm）を測定します。この方法は、臭素酸イオンを検出する三臭素イオン法をIC-PC法に応用したものです。この方法による検出下限は、0.001 mg/Lです。また、同様の測定方法により、水酸化ナトリウムやポリ塩化アルミニウム、測定が困難とされる次亜塩素酸ナトリウム等の水道用薬品中の臭素酸イオンの測定も可能です。

3）塩素酸イオン及び亜塩素酸イオン（ClO_3^-, ClO_2^-）

塩素酸イオンや亜塩素酸イオンは、臭素酸イオン同様に消毒副生成物として知られています。水道法の改正により水道用薬品の評価項目に設定され、水質管理目標設定項目にもあげられています。本機構では、IC-PC法をさらに応用することにより、水道水・水道用薬品中の塩素酸イオン及び亜塩素酸イオンの測定を行っています。この方法による検出下限値は、塩素酸イオン0.2 mg/L、亜塩素酸イオン0.002 mg/Lです。

（標準・松本佳）

Japanチャレンジプログラム（JCP）における信頼性評価

JCPにおける本機構の支援業務について前々号で紹介しましたが、安全性評価技術研究所ではこのうち試験実施以外のすべての支援業務を実施しています。そこで今回は、その中でも特に重要となる収集した情報の信頼性評価について紹介します。

JCPでは、収集した情報が本プログラムにおいて使用可能か否かの信頼性評価が必要となります。この過程は、的確なデータギャップ解析を実施する上で非常に重要であり、試験実施計画の作成やその後の試験実施にも大きく影響する作業となります。ここでは、収集した各情報の内容に応じた評価を行うことが重要となります。

1）国の既存化学物質点検結果

本プログラムではわが国の既存化学物質点検結果については、確立した試験方法で適切に実施されているため、信頼性が高いと評価され、無条件で採用されることになっています。

2）既存の文献情報及び自社データ

既存の文献情報及び自社データについては、OECD HPV/SIDSプログラムで採用されている信頼性スコア（Klimisch code）に基づいて評価を行います。

- 信頼性スコア1（Klimisch code 1）：
  「制限なく信頼性あり」
  検証された又は国際的に認められたテストガイドライン（GLP適合が望ましい）で実施されたもの、又は試験条件が特定のテストガイドライン（国レベル）に基づいて記載されているもの、又はすべての試験条件がテストガイドラインへの関連づけが比較可能な方法で実施されたもの。
- 信頼性スコア2（Klimisch code 2）：
  「制限付きで信頼性あり」
  特定のテストガイドラインと完全には一致していないが、専門家により科学的に受け入れられると判断された研究又はデータ。GLPに一部不適合であるが、科学的に説明可能なもの。
- 信頼性スコア3（Klimisch code 3）：「信頼性なし」
  試験に障害または不適切な箇所があり、専門家の判断用としては容認できない研究またはデータ。
- 信頼性スコア4（Klimisch code 4）：「評価できない」
  実験についての詳細な記載がない短い要約又は二次的文献（本、レビュー等）にリストアップされているだけの研究又はデータ。

3）信頼性が高いと認められるデータソース

本プログラムのスポンサーマニュアルには「信頼性が高いと認められるデータソース」として複数のデータソース（EHC、EUリスク評価書、Merck Indexなど）が挙げられており、「これらのデータソースに収載されている情報については、原則として元文献又は元データの信頼性評価を要さない」と記載されていますが、同時に「特殊なケース

ではこれらの情報ソースからのデータでも信頼性の評価が必要な場合もある」とも記載されています。つまり、信頼性が高いと認められるデータソースからのデータであっても専門的な判断なしに無条件に採用できる訳ではなく、個々のデータの試験条件や実施年度などから信頼性評価の必要性を的確に判断し、必要な場合は元文献に戻って信頼性評価を行う必要があります。元文献の信頼性評価はKlimisch codeに基づいて行います。

以上がJCPにおける収集情報の信頼性評価の概要になりますが、実際の信頼性評価の際には実験動物学、病理学、生理学等に基づく専門的な判断が必要不可欠です。Klimisch codeに基づいて信頼性の評価を行う場合も、「GLP適合試験かどうか」「国際的なガイドラインに基づいた試験かどうか」といった形式的な判断要素以外に、データの種類や試験の内容に応じた重要な判断要素があり、それらを見極めて評価するには専門的な知識と経験を必要とします。

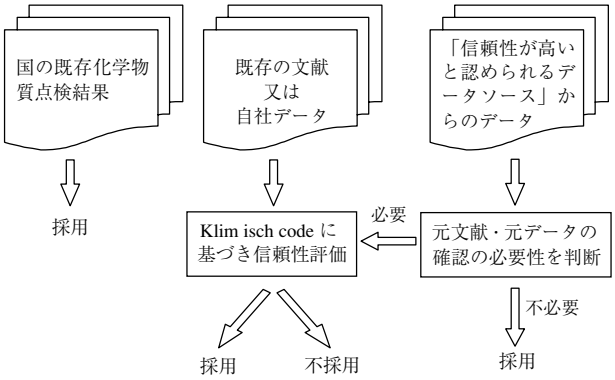

図1　JCPにおける信頼性評価の概要

本機構では、OECD HPV/SIDSプログラムに日本政府の専門家としてプログラム開始当初から参画して約60物質のSIDSレポートを作成してきました。2000年からは安全性評価技術研究所において、民間企業からの委託を受け、現在までに6物質についてSIDSレポートの作成からSIAMでの代理説明までを行いました。その他にも、NEDO（独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構）の化学物質総合管理プログラムでは約150物質の有害性評価書を作成し、さらに、経済産業省及び環境省の依頼を受け約1500物質（経済産業省分は約500物質）のGHS分類を実施しています。また、安全性評価技術研究所には長年有害性試験に携ってきた職員がおり、常に専門用語等のチェックや内部レビューが行われる環境が整っています。

このように、安全性評価技術研究所は有害性評価における信頼性評価に関しての専門的知識と豊富な経験を持ち合わせています。

なお、本機構では物理化学的試験、分解性・濃縮性試験から水生生物毒性試験、動物を用いた各種毒性試験まで、有害性評価に必要な殆どすべての試験を実施できる各部門を有しており、試験担当者との連携を図り、より的確な信頼性評価とその後必要となる試験の実施を見据えた検討を行うことができます。

以上のように、安全性評価技術研究所では有害性評価における十分な知識と経験を生かし、JCPにおける収集した情報の信頼性評価を迅速かつ的確に実施しています。

（評価研・関沢）

トピックス

生態影響評価における新たな動き（米国McKim会議の報告）

平成18年6月27日から29日に、米国ミネソタ州の米国環境保護庁（U.S. Environmental Protection Agency： U.S. EPA）ダルース研究所において、The McKim Conference on the Use of QSARs and Aquatic Toxicology in Risk Assessment（リスク評価におけるQSARと水界毒性学の利用に関するMcKim会議：略称McKim会議）が開催され出席してきました。本会議の表題にあるMcKim博士は、U.S. EPAにおいて生態影響評価におけるモデル化を推進した研究者であり、本会議は彼の偉業にちなんでMcKim会議と命名されました。

定量的構造活性相関法（QSAR）等によるハザード推定手法の行政的利用に関しては、米国ではU.S. EPAが有害物質管理法（TSCA）による新規化学物質審査などの必要性から各種方法を開発し、長年にわたって利用してきた実績があります。また、今後は欧州でも、化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則案（REACH）においてQSAR等が利用される見込みです。さらに、近年ドイツが魚類急性毒性試験の代替法として魚類の胚による毒性試験（Fish embryo toxicity test）を経済協力開発機構（OECD）に提案するなど、化学物質管理におけるコスト及び試験生物の削減に向けた機運が高まりつつあります。

McKim会議ではこのような状況を踏まえ、生態影響評価におけるQSARあるいは*in vitro*法等の利用について、既存の知見からハザードを推定する様々なレベルのアプローチについて専門家による報告が行われました。生態影響評価の分野では、多くの有機化合物において疎水性と毒

性の間に相関関係があることが知られており、*n*-オクタノール/水分配係数（log P）から毒性値を予測する多くのQSAR式が作成されています。一方、アリル基、プロパルギル基、エポキシ基等を有し、生体内で非選択的に反応するような物質や、特異的に酵素活性や受容体結合に影響を及ぼす物質は、その作用が複雑であることを反映して、これまでそれほど多くのQSAR式は作成されてきませんでした。McKim会議では、これらハザード推定が困難な化学物質に関する取組についても報告が行われ、グルタチオンとの反応性を指標としたチオールアッセイモデルや、エストロジェン受容体結合アッセイモデル等が紹介されました。また、各種モデルの精緻化に向けた取組として、データベースの質及び量的な拡充や、毒性機序仮説に基づくモデル化の重要性が示されました。

我が国としても、今後、化学物質管理に関する科学的知見の集積と国際的な議論の展開を踏まえ、現状の問題点や課題を検証し、QSAR等によるハザード推定手法を利用した効率的で合理的な化学物質管理の構築に向けた新たな取組を開始する必要があると考えられます。なお、本会議にはNEDO委託事業の活動の一環として参加しました。

（久留米・関）

2006分析展「新技術説明会」

クロマト技術部では、2005年度に引き続き、分析展において実施される新技術説明会で発表を行いました。この1年間で蓄積した新しい実験データを基に、昨年のテーマであった『HPLCのトラブルシューティング』を発展させ、『逆相HPLCのノウハウテクニック』というタイトルで発表いたしました。発表に先立ち、機構の全体の紹介とL-columnの開発経緯や性能を宣伝しました。発表項目は次のとおりです。

1. 逆相カラムの選び方
2. 分析条件について
3. カラムのセミミクロ化について
4. 分析時間短縮のためには
5. カラム洗浄について

近年、PRTR法の施行や環境負荷の低減などから使用溶媒の削減、省力化のための分析時間の短縮が求められています。そこで本説明会でもカラムの内径を、最もよく用いられている4.6mmからセミミクロカラムである2.1mmに細くすることにより移動相消費量を1/5に削減できるが、その際には色々な注意事項や、カラムの長さを150mmから50mmに短くして分析時間を短くしたノウハウテクニックを説明しました。さらに移動相に用いられる緩衝液などや有機溶媒などの分析条件の最適化やカラムの選び方などの項目を加え、初級者に役立つ内容としました。発表の最後にはカラムを少しでも長く使用できるような洗浄法を紹介しました。また、発表終了後の質問は、時間の制約により会場で受け付けることができなかったため、熱心な参加者からは、後ほど機構の展示ブースにて発表内容の質問を受けたり、分析のアドバイスを求められました。

参加者からはアンケートもいただき、その結果からは昨年とは異なり、5年以上HPLCを使用した参加者が多く、製薬メーカー、化学メーカー、受託分析機関、大学関係者が多い傾向がありました。経験者には少し物足りない内容だったかもしれませんが、説明会の内容に対する評価はおおむね良好でした。ユーザーがHPLCカラム選定の際の重要視する点は分離性能や耐久性であり、希望するセミナーの内容で多かったのはトラブルシューティングであり、これまでのアンケートどおりでした。これらの結果を今後のセミナーや新製品開発に活用していきたいと思います。

また、本説明会内でインハウスセミナーの募集をしたところ、3件の申し込みがあり、順次開催予定です。同じような内容の大手機器メーカーの説明会と重なり、空席が目立つと思われましたが、ほぼ定員の94名が参加されました。今回の新技術セミナーはお忙しい中、お時間を割いて私どものセミナーにご参加いただきありがとうございました。この場をお借りしてお礼申し上げます。

（クロマト・坂牧）

部　門　紹　介

化学標準部門

はじめに

1970年代はじめ、公害計測に不可欠な濃度標準としての化学標準物質が確立されておらず、標準物質の供給体制等さまざまな問題が生じていました。化学標準部門は、これらの状況に対処するため国の指導の下、大気汚染測定用、自動車排気測定用の標準ガスの濃度値の統一を図るため

1973年に標準ガス部として設置されました。

1975年、質量比混合法による基準標準ガスの調製方法、各種測定方法などを確立し、市販標準ガスの検査を開始しました。これにより一元的に管理された信頼性の高い標準ガスが供給されるようになりました。

1985年、標準ガスに続いて金属標準液及びpH標準液の検査が開始され、公害計測に必要な標準ガス及び標準液が供給されるようになりました。

1993年、新計量法が施行され、これまでの標準ガス及び標準液の検査制度は、計量法に基づく計量標準供給制度（JCSS制度）に組み込まれました。市販標準物質の検査を行っていた化学標準部門は、標準物質供給の実績から通商産業大臣（現、経済産業大臣）より国家標準物質を維持管理し、標準物質への校正（値付け）を行う指定校正機関として指定され、現在に至っています。

最近の動向

① 調査・研究

化学標準部門の設立以降、時代の変化とともに環境計測に必要な標準物質の開発を随時行ってきて、2006年9月末時点で113物質の特定標準物質が計量法で指定されています。

特に、近年の環境計測の分野では、各種分析計の性能向上や計測の合理化（一斉分析）などにより、これまでの単成分標準物質（目的成分及び希釈成分の2成分系）から複数の成分が混合された多成分混合標準物質への期待が増えてきています。それらを踏まえて、各種多成分混合標準物質の開発を独自に実施してきましたが、平成17年度から経済産業省の委託により各種法令等（大気汚染防止法、水質汚濁防止法、土壌汚染対策法など）で規制されており、測定が求められているが十分に供給されていなかった混合標準物質の開発研究を行っています。

開発の対象としているのは、土壌汚染対策法に対応する12種混合標準ガス、室内空気汚染に対応する7種混合標準ガス、大気汚染防止法等に対応する7種混合陰イオン混合標準液、水道法等に対応する15種混合金属標準液及びホルムアルデヒド標準液の5物質です。平成18年度開発が終了する予定のこれらの標準物質は、技術的審査の後、国家標準物質として指定され使用者への供給が開始されます。

② 技能試験試料の調製

近年、試験結果の品質向上を目的として行われている試験所認定ではISO（国際標準化機関）やJIS（日本工業規格）等の品質システムに則った運営が求められています。また、品質システムでは、試験機関としての技術力を証明する手段として技能試験への参加が求められています。

技能試験は、認定機関や学会などで主催されていますが、実施においては技能試験用試料（配布試料）が必要となり、数多い参加者に同一品質（均質性が確保された）の試料を提供できることが求められます。化学標準部門は、特定標準物質の調製技術を生かし配布試料の調製を行っています。

③ 不確かさに対する取り組み

測定結果や標準物質に付与する不確かさの評価がますます重要な事項となってきています。このため化学標準部門では、試験結果や独自に供給する標準物質の濃度の不確かさの評価を行っています。また、関係学協会とも連携しながら不確かさの評価方法の確立とその普及にも努めています。

④ その他の試験依頼

化学標準部門では、国家標準物質を調製する技術や標準物質への校正（値付け）技術を利用して、他の機関や部門で行えないような試験を受託しています。上記”もそのひとつであり、高精度の標準物質を用いた信頼性の高いデータを提供しています。

⑤ 保有機器の紹介

国家標準物質の調製法として質量比混合法が用いられております。質量比混合法とは、標準物質の構成成分をそれぞれ正確に質量測定することにより、その質量比から濃度を決定する手法であり、国際基本単位である「kg」につながる基準法（Primary method）として広く用いられております。

化学標準部門では、特定標準ガスとして、年間、31種類、約400本をこの方法で製造しています。それらの製造に用いる大質量精密天びん（写真参照）は、秤量30kg、感量1mgと特殊なものであり、平成18年度所有2台のうち1台の更新を行い、調製効率の向上を図っております。

また、この大質量精密天びんでは、JCSS制度以外の標準物質の調製などにも活用し、幅広い顧客からの要望に応えることができるようになりました。

（標準・丸山）

写真　大質量精密天びん

シ リ ー ズ 解 説

化学物質安全管理の最近の動き（3）
－ REACH －

安全性評価技術研究所　窪田清宏

1.REACHとは（RoHS指令との違い）

REACH（Regulation on Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals）は、EUが導入を目指している化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する新しい規則案です。2003年10月29日に最初の提案がなされ、現在最終的な合意に向けた審議が行われています。REACH案はこれまで国が実施していた有害性評価・リスク評価の責任を産業界に移行し、またサプライチェーンの関係者にも情報の提供・伝達を求めるなど、事業者にこれまで以上の化学物質管理への関与を求めているのが特徴です。EU域内の製造業者のみならず輸入業者も対象ですので、日本を含めたEU域外の国々へも影響がありますが、一方でその複雑な内容から実働性を危ぶむ意見もあります。

RoHS指令（電気・電子機器に含まれる特定有害物質の使用制限に関する指令）とREACH案は共にEUの化学物質管理に関する法律ですが、その意図は大きく異なっています。今年の7月1日に施行されたRoHS指令は、電気・電子機器における鉛、水銀、カドミウム、六価クロム、臭素系難燃剤（PBB及びPBDE）の含有を禁止する法律です。RoHS指令が「特定の物質を使ってはいけない」と要約されるのに対し、REACH案は「化学物質を使う場合は、データを提出しなさい」であり、より包括的な化学物質管理を目指したものと捉えることができます。必要な対応も異なり、RoHS指令に対しては「6種類の物質を商品に使わないようにする」ことですが、REACH案では「商品に使われている化学物質を調べ、安全性の情報、安全な使用方法、用途を登録し、使用者にも伝える」ことが原則となります。

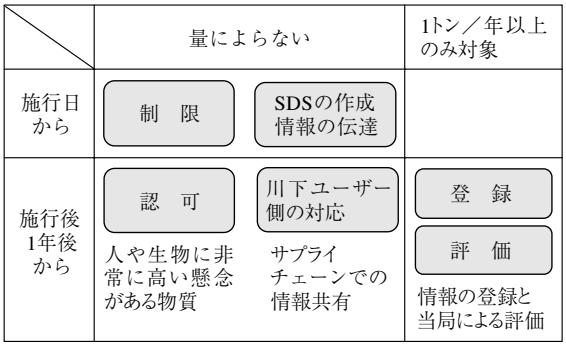

図1　REACH全体の構成

2.概要

CERI NEWs 51号では最初の案に基づいた紹介を行いましたが、今回は修正案である今年6月に欧州閣僚理事会から出された「共通の立場 common position」案を紹介致します。両案を比較すると、基本的な方針は変わっていませんが、多くの点で異なっています。

① 既存物質も登録の対象となる

現時点では、「危険な物質の分類、包装及び表示に関する理事会指令（67/548/EEC）」に基づき、EINECS（欧州既存商業化学物質インベントリー）やNLP（ポリマーとみなされない物質）リストに記載されていない新規化学物質は、上市（販売の意）の前に届出が必要ですが、REACHでは既存物質も対象となります。（EU域内での）製造量・（EUへの）輸入量が年間1トン以上の化学物質は、原則としてEU域内での上市に際し有害性、用途等の情報の登録が必要となります。

② 登録は事業者毎に実施

事業者毎にその製造・輸入量応じて要求される情報を登録することが基本であり、同じ物質を複数の事業者が登録することになります。同じ物質を登録する事業者は、自動的にSIEF（物質情報交換フォーラム）のメンバーとなり、脊椎動物を用いた試験結果の共有が義務付けられます。なお、登録の義務があるのは、EU域内の製造業者と輸入業者です。日本から輸出する場合は、代理人を立てて輸入業者の代行をする等の対応が必要です。

③ 年10トン以上は有害性評価の実施が必要

製造・輸入量が年10トン以上になると、収集した情報を基に有害性評価（当該物質の有害性はどの程度か）が必要となります。その結果、一定以上の有害性があると分類されると、さらに暴露評価（人や環境中の生物がどのくらいの量の当該物質に曝されるか）、リスク評価（有害性と暴露評価から人の健康や生物に影響を与えるかどうか）を行い、許容できるリスクとするための適切な方法の提示が求められます。一連の結果をCSR（化学物質安全報告書）として提出します。

④ 製品中の化学物質の一部も対象

製品中に機能を発揮するために外部に放出される物質（例えばペンのインク）が合計1トン以上含まれている場合、その物質は登録の対象となります。また、1）認可対象物質が、2）総量として製品中に年間1トン以上含まれ、3）

製品中の濃度が0.1重量%以上の場合、その物質名、用途等の届出が必要です。

⑤ 有害化学物質は認可、制限の対象となる場合がある

有害性に関して人や生物に非常に高い懸念がある物質と判断された物質については、認可または制限の対象となり原則使用禁止です。認可対象物質は、代替物質・技術が無い、社会経済的なメリットがリスクを上回る等を事業者側が説明できれば、用途ごとに条件付で使用可となります。認可対象物質は施行後2年以内に最初のリストが公表され、制限対象物質は現行法の76/769/EEC（危険な物質及び調剤の上市と使用の制限に関する理事会指令）で定められた物質がほぼそのまま引き継がれます。

⑥ サプライチェーンでの情報共有

サプライヤー側からはSDS（安全性データシート）の作成・提供をはじめ、情報伝達の義務があり、またユーザー側にも使用状況の情報提供、または自ら化学品庁へ報告することが必要となります。

3.施行時期

施行は2007年と予想されますが、遅れる可能性もあります。施行された場合、EINECSまたはNLPに収載されている物質は「段階的導入物質」とされ、一定期間登録が猶予されます。ただし、予備登録（登録予定の化学物質名称、事業者名等）をしないと猶予は適用されません。

表1　「段階的導入物質」の登録期間

製造・輸入量等	予備登録	登録期間（施行後）
1,000トン/年以上、またはCMR*のカテゴリー1、2に該当、または水生生物へ長期毒性の疑いがあり、かつ100トン/年以上	施行後1年後から受付開始、施行後1.5年が期限	3年以内
100～1,000トン/年		6年以内
1～100トン/年		11年以内
製品中化学物質		上記と同じ区分

*CMR:発がん性、変異原性、生殖・発生毒性

4.登録に必要な情報

登録の際に下記の（1）、（2）は必須であり、製造・輸入量が10トン/年以上の場合は（3）も必要です。

（1）Technical Dossier（技術一式文書）

一般登録情報、物質の製造と用途に関する情報、分類と表示、安全使用ガイダンス（MSDS相当）等

（2）製造・輸入量に応じた物理化学的性状、有害性及び生態毒性情報

製造・輸入量の区分は、1～10トン、10～100トン、100～1,000トン及び1,000トン以上の4段階に分かれています。100トン以上で要求される情報については、情報があれば提出しますが、無い場合は適切な試験方法とタイムスケジュールを提案し、試験実施の必要性の判断を待ちます。

1～10トン／年

物理化学的性状（融点、沸点、蒸気圧、溶解度、引火点、発火点、酸化性等）

1～10トン／年で新規物質または懸念のありうる物質

物理化学的性状

有害性：刺激性、感作性、変異原性、急性毒性

生態毒性：ミジンコ、藻類の急性毒性、生分解性

10～100トン／年

物理化学的性状

有害性：刺激性、感作性、変異原性、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、トキシコキネティクス

生態毒性：ミジンコ、藻類、魚類の急性毒性、活性汚泥呼吸阻害試験、生分解性、加水分解性、吸脱着性

100～1,000トン／年、1,000トン／年以上

物理化学的性状

有害性：10～100トン／年の項目のより長期の試験

生態毒性：10～100トン／年の項目のより長期の試験、濃縮度、陸生生物短期試験、鳥類毒性試験

（3）Chemical Safety Report（化学物質安全報告書）

有害性評価、必要に応じて暴露評価、リスク評価を追加

5.REACHへの準備と本機構の対応

事業者が当面準備すべきこととして、以下があります。

（1）EUへ輸出している商品の確認

（2）名称等の整理

既存物質かどうか、輸出量、用途の確認

（3）情報の収集、評価

物理化学的情報、有害性情報の有無と評価

EUの危険性分類基準による分類

（3）については、収集した情報がREACHの要求する水準を満たしているかの評価を行います。Japanチャレンジプログラム（官民連携既存化学物質安全性情報収集・発信プログラム、本号記事参照）と同等の水準です。もし情報が足りない場合は、追加試験を行う等の対応が必要です。

本機構では、REACH対応の支援として、既存情報を調査・整理し評価する業務と、データが不足している場合の必要な試験の計画の提示及び実施の業務を行っています。

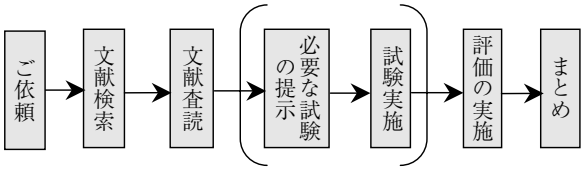

図2　REACH支援業務の流れ

本機構の活動から

2006分析展

社団法人日本分析機器工業会主催の「2006分析展」が、8月30日から9月1日までの3日間幕張メッセで経済産業省などの後援により開催され、本機構では、昨年と同様に、テーマ展示コーナー「ソリューションコーナー」に、クロマト技術部、化学標準部、環境技術部など分析に関係する業務を中心に出展いたしました。

本機構ブースでは、各部内の業務を紹介したパネルを展示し、さらに各種リーフレットを置き、本機構の業務の一端を紹介させていただきました。また、分析展と同時に開催された新技術説明会において、クロマト技術部が「逆相HPLCのノウハウテクニック」という演題でセミナーを行いました。

多くの方に展示ブース、新技術説明会に来ていただきまして、本機構を知っていただく良い機会となりました。この場をお借りいたしまして、本機構ブースにお立ち寄りいただきました方々に心から御礼申し上げます。

（企画・本橋）

お知らせ

ECO-MAnufacture2006（製造業環境・エネルギー対策展）に出展

社団法人日本化学工学会及び社団法人日本能率協会主催の「ECO－MAnufacture2006（製造業環境・エネルギー対策展）」が、11月29日（水）から12月1日（金）までの3日間パシフィコ横浜展示ホールBにおいて経済産業省、環境省などの後援により開催されます。本機構では、環境技術部、高分子技術部などの関連する業務を中心に出展いたします。生産現場における環境対策、グリーン調達／化学物質対策などに興味のお持ちの方は、是非ご来場ください。

ECO-MAnufacture2006の詳細については、http：//www.jma.or.jp/ECOMA/　を参照してください。

（企画・本橋）

各事業所連絡先

●東京事業所
Tel：0480-37-2601　Fax：0480-37-2521
（高分子、環境、標準、クロマト、評価研）

●名古屋事業所
Tel：052-761-1185　Fax：052-762-6055

●大阪事業所
Tel：06-6744-2022　Fax：06-6744-2052

●化学物質安全センター
Tel：03-5804-6134　Fax：03-5804-6140

●久留米事業所
Tel：0942-34-1500　Fax：0942-39-6804

●日田事業所
Tel：0973-24-7211　Fax：0973-23-9800

●安全性評価技術研究所
Tel：03-5804-6135　Fax：03-5804-6139

編集後記

第55号秋季号をお届けいたします。

巻頭言は、「動物実験代替推進の流れをどう捉えるか？」について、東京大学大学院医学系研究科　疾患生命工学センター　医療材料・機器工学部門助教授　酒井康行様から頂戴いたしました。誠にありがとうございました。

また、「2006分析展」には多くの方にご来場いただき、ありがとうございました。今後も展示会への出展など考えておりますので、一層のご指導、ご支援を賜りますようお願い申し上げます。

（企画・渡邉）

http://www.cerij.or.jp

CERI NEWS　第55号　秋季号　　発行日　平成18年10月
編集発行　財団法人化学物質評価研究機構 企画部
〒112-0004 東京都文京区後楽1-4-25 日教販ビル7F
Tel:03-5804-6132 Fax:03-5804-6139　mail to:cerinews@ceri.jp

古紙配合率100％再生紙を使用しています　R100