

巻頭言

これからの労働衛生管理と化学物質管理

産業医科大学 産業保健学部長
環境マネジメント学科 作業環境計測制御学教授 保利 一



現在、わが国の産業分野で使用されている化学物質の数は60,000種類を超えるとされている。しかし、MSDSの交付等、名称を通知すべき物質はその約1%にあたる約640種類、作業環境の評価を行うために必要な管理濃度が定められている物質はさらに少なく、85種類に過ぎない。最近では毎年1,000種類以上の物質が新規化学物質として製造・輸入されるようになってきているが、これらの物質は当然ながら作業環境測定等の対象とはなっていない。

作業環境測定の対象となっている物質は、有害性はもちろん、測定法や評価法が確立しているものがほとんどであり、対象職場も屋内で定常的な作業が行われている作業場に限定されている。これらの対象職場については、定期的な作業環境測定とそれに基づく環境改善が進んだこともあり、最近では化学物質による典型的な職業病は少なくなってきた。統計では、死亡者数は減少傾向になるものの最近では鈍化しており、業務上疾病者数は横ばいからやや増加に転ずる傾向がある。

労働災害をさらに減らすには、単に法令を遵守するだけでは不十分であり、事業者の自主的な対応による安全衛生管理を推進する必要がある。このことは、早くから指摘されており、1990年代に国際標準化機構（ISO）が品質と環境と同様の規格化を進めていたが、結局実現はしなかった。しかし、労働省（当時）は1999年に「労働安全衛生マネジメントシステムに関する指針」を公表し、安全衛生に関して事業者の自主的な対応を促すための指針を示した。さらに、厚生労働省は2006年の労働安全衛生法の改正に伴い、

労働安全衛生マネジメントシステム（OSHMS）を実施している事業者には計画届けの免除などの優遇措置を設け、OSHMSの普及に努めている。もちろん、OSHMSは労働衛生管理全般のシステムであり、化学物質管理が目的というわけではないが、規制の対象となっている化学物質がわが国で使用されている物質のごく一部に過ぎないことを考えると、事業者がリスクを低減するために自主的に管理を進めていくことは重要であることはいまでもない。

化学物質の自主管理を進めていくには、単なる法令や、化学物質に関する知識だけでなく、作業と作業場の状況を的確に把握し、労働現場におけるリスクマネジメントを実践できる人材が必要である。欧米には作業環境管理、作業管理の専門家であるインダストリアルハイジニスト（IH）あるいはオキュペイショナルハイジニスト（OH）と呼ばれる職種があり、質を担保するための認定制度も各国にあるが、日本ではそのような職種は認知されていない。しかし、事業者の自主管理で安全衛生管理を進めるためには、OHの素養を持った人材は必要になっていくことが考えられ、日本作業環境測定協会は、第1種作業環境測定士、労働衛生コンサルタント等を対象として、OHを養成するための研修を始めた。本学の環境マネジメント学科でも、そのような人材の養成を目標とした教育を行っているが、現在この分野の大学院が設置されていないため、教育、研究上限界がある。近い将来大学院を設置し、マネジメントができる人材を多く輩出できるようにしたいと考えている。

CONTENTS

- | | | | |
|-------|---|-----------|------------------------------------|
| ●巻頭言 | これからの労働衛生管理と化学物質管理
産業医科大学 産業保健学部長 環境マネジメント学科
作業環境計測制御学教授 保利 一 | ●トピックス | APMP/TCQM GAWG Workshop 出席報告 |
| ●技術紹介 | 化学物質の短期発がん性スクリーニング法
(CARCINOscreen) のご紹介
プロテオミクスの新しい利用方法 | ●事業部門紹介 | 化学物質安全部門Ⅰ 一久留米事業所一 |
| ●業務紹介 | 食品中のかび毒分析 | ●シリーズ解説 | 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の改正
(前編) |
| ●機器紹介 | 万能材料試験機、高性能ビデオ伸び計 | ●本機構の活動から | 第2回CERI評価技術賞（日本分析化学会）
2009分析展出展 |
| | | ●編集後記 | |

技術紹介

化学物質の短期発がん性スクリーニング法（CARCINOscreen）のご紹介

安全性評価技術研究所 横田弘文

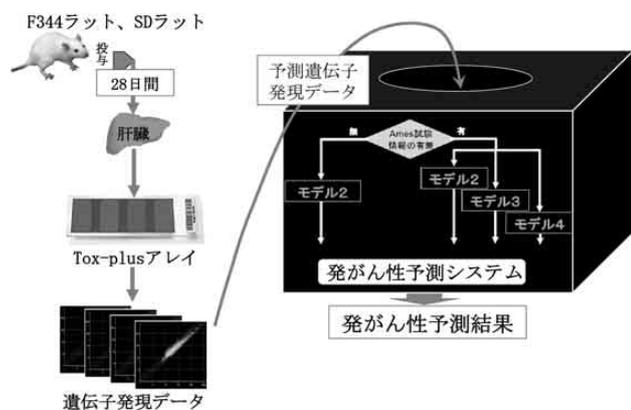
1. はじめに

化学物質の発がん性評価には多額の費用と長期間の試験が必要であるため、多数の化学物質から候補医薬品を絞る創薬スクリーニングや一般化学物質のリスク評価等においては、高精度に発がん性を評価できる簡易スクリーニング法が求められています。現在、化学物質の発がん性スクリーニング法としてはAmes試験や染色体異常試験などの変異原性試験が用いられていますが、これらの試験において変異原性を示さない非変異・発がん物質に対しては、その発がん性を短期間で予測する手法は存在しません。

本機構では化学物質を短期間投与されたラットの肝臓における遺伝子の発現変動データから、その発がん性をスクリーニングする手法を開発しました。

2. 発がん性スクリーニング法

試験物質を28日間投与されたラットの肝臓における遺伝子の発現変動をマイクロアレイにより測定し、選定した遺伝子群の発現量に基づき化学物質の発がん性を予測します（図1）。開発した予測システムの非変異・発がん物質に対する的中率は83%（6物質中5物質の中）でした。さらに、本予測システムは発がん性の有無を定性的に判定するだけでなく、予測結果のもっともらしさをスコア値として定量的に算出可能です。



3. CARCINOscreenの受託項目

本機構では発がん性スクリーニングをCARCINOscreenと命名し、受託試験を開始しています。用いる動物の系統により、表1の2項目に分かれています。特に、毒性試験

の汎用系統であるSDラットへ適用範囲を拡大したことにより、お手持ちのSDラットを用いた社内試験の臓器サンプル等を利用することが可能になりました。

また、マイクロアレイはAgilent社の市販アレイ（Whole Rat Genome Array）に発がん性予測用遺伝子を追加搭載したWhole Rat Genome Array Tox-plus（以下Tox-plusアレイ、Agilent社）を独自に開発しました（図1）。このTox-plusアレイを使用することにより、発がん性スクリーニングとその他の毒性や薬効に関する網羅的遺伝子発現解析が同時に実施でき、対象物質の安全性研究における時間と費用が削減できます。

表1 短期発がん性スクリーニング(CARCINOscreen)の受託項目

動物系統	投与期間	マイクロアレイ	特徴
F344ラット	28日	Tox-plusアレイ	網羅的遺伝子発現解析も同時に可能
SDラット*	28日	Tox-plusアレイ	一般毒性試験での汎用系統に適用

*Cr1j:CD (SD)ラット

CARCINOscreenは動物試験、マイクロアレイ実験、マイクロアレイデータを用いた発がん性予測の大きく3項目に分かれています（表2）。

表2 CARCINOscreenの内容

項目	内容
動物試験	化審法の28日間反復投与試験に基づき、被験物質をF344ラットもしくはSDラットに28日間反復投与します。投与デザインは基本的に2用量以上、3匹/群以上を設定します。投与終了後、投与動物より肝臓を採材し、RNAを抽出後マイクロアレイ実験に供します。
マイクロアレイ実験	投与動物より抽出されたRNAを用いてTox-plusアレイにより遺伝子発現解析を行います。マイクロアレイデータの正規化等の処理を行い、最大約3万遺伝子について溶媒対照群に対する投与群の発現比を算出します。 なお、お客様にて取得された肝臓試料あるいはRNA試料も承ります。
発がん性予測	マイクロアレイデータから、発がん性予測遺伝子に関する発現比データを選出します。そのデータを独自に開発した予測式に代入し、発がん性の有無及びそのもっともらしさを判定します。

本機構ではCARCINOscreenの一連の作業を一貫して実施することができます。一方、自社内で取得された動物試験の臓器サンプルをご提供いただき、マイクロアレイ実験より承ることも可能です。さらに、Tox-plusアレイを用

いた遺伝子発現データの測定まで自社内で実施され、マイクロアレイデータのみご提出いただくことでも対応しています。

4. まとめ

CARCINOscreenは独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の委託事業の成果を活用し、独自の実用的な発がん性スクリーニング法へと発展させたも

のです。NEDO委託事業の成果は本機構のホームページで紹介（http://www.cerij.or.jp/08_03_carcinogen/index.html）すると共に、マイクロアレイデータは公共データベースであるGene Expression Omnibus (GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)にて公開しています（GEO accession No.; GSE16743, GSE16752, GSE16340, GSE16394）。ご不明な点等ございましたらお気軽にお問い合わせください。

プロテオミクスの新しい利用方法

安全性評価技術研究所 山中秀徳

1. タンパク質の重要性

50年以上も前にワトソンといっしょにDNAの二重らせん構造を解明したフランシス・クリックは「タンパク質の中に、自然は唯一の機械を作り出した。その基礎となる単純さは、巧妙さと多才さを生み出すのに用いられている。この力の独特の組み合わせ方を明確に把握しなければ、分子生物学を正しい視点で理解することは不可能である。」と記しています。

一方、1990年代に本格的に始まったゲノムシーケンシングは飛躍的に進展しヒトをはじめとする多くの生物でゲノムの全塩基配列が明らかにされました。このゲノム情報と近年急速に発達した質量分析装置を利用することによりタンパク質のハイスループットな分析が可能となりタンパク質の網羅的解析（プロテオーム解析）を基盤とするプロテオミクスとよばれる学問領域が発展してきています。このプロテオーム解析の出現によって、タンパク質に関する研究は質・量ともに増大し、その巧妙さと多才さを生み出す基本原理の解明、応用が進展することが期待されています。

本稿では、このプロテオーム解析の新しい利用方法と本機構における取り組みを紹介します。

2. バイオマーカー探索

プロテオーム解析の応用のひとつとしてバイオマーカーの探索が挙げられています。創薬の分野では創薬成功率の減少が問題となっており、製薬メーカーは新薬開発プロセスの見直しを迫られています。このような背景から、経済効率のよい創薬を進め、有望製品を発見するために、プロテオーム解析を利用したバイオマーカー探索が進められています。しかし、最初期にバイオマーカー探索事業に乗りだしたGeneProt社やLarge Scale Biology社の動向からも明らかのようにマーカー探索事業はハイエンドな質量分析装置をもってしても困難な事業であることが判り、現在の

マーカー探索は、マーカー候補となるタンパク質の存在確率の高いフラクションを再現性よく得るための分画手法の開発に重点が置かれてきています。

例として、コンビナトリアルに合成された数万種類のヘキサペプチドを結合したビーズを用いてサンプル中に存在するタンパク質のダイナミックレンジを減少させる方法ProteoMiner™（バイオラッド社）が開発されています¹⁾。ProteoMiner™は個々のペプチドに結合するタンパク質は特異なものであり、特定のペプチドの量は限定されているので、サンプル中に大量に存在するタンパク質はすぐに結合が飽和することを利用したものです。本機構では、プロトコルを独自に改良することによって、血清中の主要タンパク質関連スポットを減少させ、逆に微量タンパク質のスポットの相対濃度を増加させることにより、より多くの微量タンパク質をより高分解に解析することを可能にしました。ProteoMiner™で処理した血清の二次元電気泳動イメージを図1に示しました。

ProteoMiner™ beads + CERI Protocol

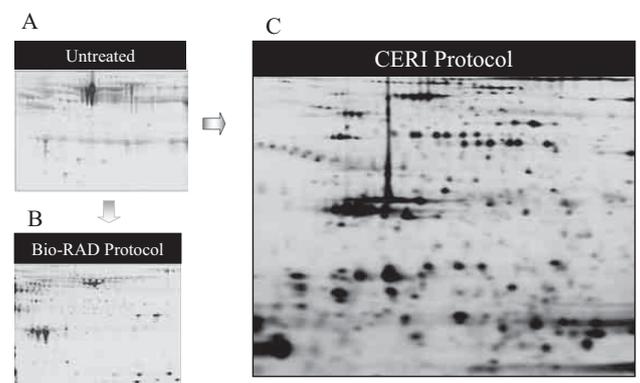


図1 血清の二次元電気泳動イメージの比較
A：未処理血清、B:Proteo-Miner™処理（バイオラッドプロトコール）、C:Proteo-Miner™処理（CERIプロトコール）

3. アダクトの解析

特異体質性薬物毒性 (IDT : Idiosyncratic drug toxicity) と総称される副作用は、医薬品として承認されるまで、動物実験及び臨床試験で問題となる毒性発現及び副作用が発見されなかったにも関わらず上市後に初めて重篤な副作用、薬物毒性が見出されることを特徴とします。このIDT発現の最初のステップとして生体内で生成した反応性代謝物とタンパク質との共有結合体 (アダクト) の存在が明らかにされ、アダクトの解析が活発になってきています²⁾。本機構では、放射ラベルされた物質を動物に投与後、もしくは放射ラベルされた物質と肝細胞を *in vitro* で反応させた後に細胞内タンパクを、二次元電気泳動を用いて展開し、放射標識されたスポット (タンパク) を質量分析装置で解析することによりアダクトを同定、定量する方法を開発し、受託を開始しました。

RI化合物を使用する方法は、これまでもアダクトの解析に用いられていますが、従来の方法では蛍光で得られた全タンパク質のイメージとRIで取得したアダクトを形成しているタンパク質のイメージとのマッチングが困難な場合が多く、RIが結合したタンパク質を特定できない場合があります。本機構では、結合タンパク質を特定する新規の手法を開発し定量的な解析結果と一緒に報告することを可能にしています。今後、医薬品の開発初期段階からIDTを惹起する可能性のある物質のスクリーニングを可能とすることが期待されます。

4. 翻訳後修飾の解析

選択的ショットガン法 (タンパク質レベルでの分画と逆相系のみでショットガン解析を行う方法) の応用例として、細胞内オルガネラを溶解性に基づいて分画したフラクションに選択的ショットガン法を適用することによってP-450分子種 (アイソフォーム) の網羅的解析を実施した例を既

に報告しています³⁾。この溶解性に基づく分画の利点は、各画分に特異的なタンパク質を解析可能なことです。P450のような膜タンパク質は溶解性の低い画分に濃縮され、最も溶解性の高い分画には、ヒストンタンパク質が濃縮されることを見出しました。

近年、RNAiと関係する small RNAがヒストンメチル化を介してヘテロクロマチン形成を誘導することが明らかにされ、ヒストンの修飾が注目されています。P-450の解析の際に使用した溶解性による分画と同一の方法でタンパク質を分画した後にヒストンタンパク質を含む溶解性の高いフラクションを二次元電気泳動で展開することによりヒストンタンパク質の網羅的な修飾の変動解析が可能です。現在、ヒストンタンパク質の各スポットに対応する修飾の詳細な解析を進めています。

5. 今後の展望

プロテオーム解析の進展により、タンパク質の重要性が再認識されつつあります。今後、微量タンパク質の解析によるマーカー探索とともに、翻訳後修飾の解析の重要性が益々高まっていくものと予想され、本機構ではリン酸化、糖鎖修飾、ユビキチン化をはじめ種々の翻訳後修飾の解析メニューを開発し提供していく予定です。プロテオーム解析等につきましてのご相談を承りますのでお気軽にご連絡ください。

参考文献

- 1) E. Boschettia, P. G. Righettib: Journal of Proteomics, 71, 255 (2008)
- 2) Uetrecht, J., Chem. Res. Toxicol. 2008, 21, 84
- 3) Yamanaka, H., Takeyoshi, M., Minobe, Y., Yakabe, Y., Takatsuki, M., Sato, H., Drug Metabolism Letters, 2007, 1, 281-286

業 務 紹 介

食品中のかび毒分析

東京事業所環境技術部 和田丈晴

ポジティブリスト制の施行に伴い輸入食品に対する監視が強化され、検疫所や登録検査機関によって日々様々な食品について残留農薬等の検査が行われています。基準値を超える濃度で対象となる物質が検出され、違反となった食品は厚生労働省のWebサイトで公表されていますが、中

でも違反事例として目立つものにかび毒 (マイコトキシン) の一種であるアフラトキシンがあります。アフラトキシンは強い発がん性を有する毒性化合物で、主にB1、B2、G1、G2の4種類とB1の代謝物であるM1等が知られています。現在我が国ではB1のみが検査対象となっていますが、欧

米では総アフラトキシンとしてB1、B2、G1及びG2が規制されており、今年になってCODEX（国連食料農業機関・世界保健機関 合同食品規格委員会）でもアーモンド等について総アフラトキシンの基準値が示されたことから、我が国も近い将来総アフラトキシンについて規制を行うものと思われます。アフラトキシンは比較的温暖な地域で発生するコウジカビの一種 *A.flavus* 等が生産する毒素であり、依然として違反事例が後を絶たないことから、農薬と異なり食品への汚染コントロールが困難であることが伺われます。

かび毒にはアフラトキシンの他にも様々な種類があります。胃腸障害、臓器出血、造血機能障害及び免疫不全といった毒性をもたらすデオキシニバレノール（DON）及びニバレノール（NIV）は麦類に発生する赤かび病の原因であるフザリウム菌（*Fusarium spp.*）によって産生され、主に温帯以北の地域で汚染確認されています。穀類、豆類等に付着するコウジカビの *A. ochraceus* 及び青かびの *Penicillium spp.* が生産するオクラトキシンA（OTA）は腎毒性を有する物質で、地球上の広い範囲で汚染が確認されており、欧州では穀類などについて規制が行われています。主なかび毒の構造式を図1に示しました。

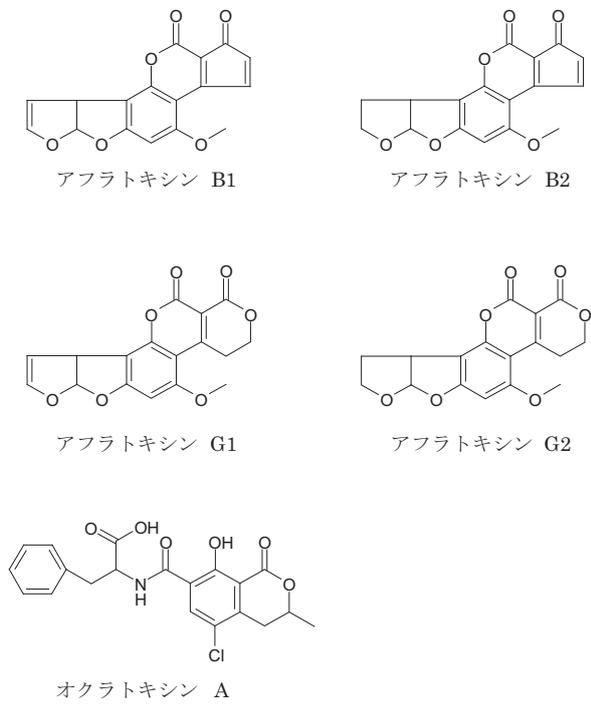


図1 主なかび毒の構造式

これらのかび毒の分析には主に液体クロマトグラフィー（HPLC）が用いられ、蛍光検出器や質量分析計により高感度に検出することが可能です。しかし、食品には複雑なマトリックス成分が含まれ、分析を行う際に妨害となります。そこでこれらを除去するために、特定のかび毒成分を特異的に保持するイムノアフィニティーカラムや複数の吸着

モードを有する充填剤を組み合わせた多機能カラムを用いた前処理法を用います。かび毒のクロマトグラム例を図2に示しました。

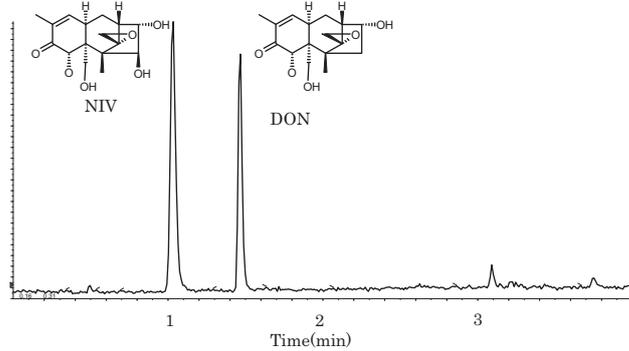


図2 かび毒のクロマトグラム例（NIV 及び DON 各 10 ng/mL）

平成 14年3月26日に厚生労働省により通知された「カビ毒（アフラトキシン）を含有する食品の取り扱いについて（食監発 第0326001号）」には穀類、豆類、種実類及び香辛料類中のアフラトキシンB1を分析する方法が記述されています。この方法はアセトニトリル及び水の混液（9：1）で抽出した後、多機能ミニカラムで精製しトリフルオロ酢酸（TFA）で誘導体化したものをHPLCで分析する方法です。このクロマトグラムを図3に示しました。

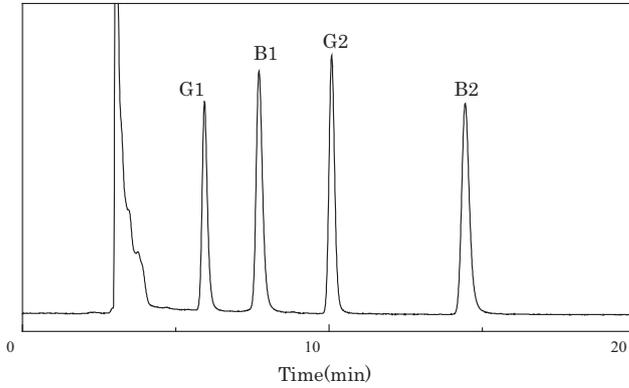


図3 アフラトキシン類のクロマトグラム（TFA 誘導体化HPLC法）

分析条件
 アフラトキシン G1、B1、G2、B2 各 2.5 ng/mL
 注 入 量：20 μL
 カ ラ ム：L-column2 ODS 4.6mm × 250 mm 粒径 5 μm
 カラム温度：40℃
 移 動 層：アセトニトリル/メタノール/水=10/30/60
 流 速：1 mL/min
 検 出 波 長：励起波長 365nm, 蛍光波長 450nm

その他に TFA で誘導体化せずにカラムで分離した後フォトケミカルリアクター（PCR）により紫外線を照射してポストカラム誘導体化を行い蛍光検出器で検出する条件と、同じく TFA 誘導体化せずに液体クロマトグラフ質量分析計（LC/MS）で分析する条件が併せて記載されています。液体クロマトグラフタンデム質量計（LC/MS/MS）を図4に、そのLC/MS部を用いたクロマトグラムを図5に示しました。

かび毒による食品の汚染実態調査は農林水産省や厚生労働省の関連機関によって実施されていますが、本機構もこれらの一部を担当しています。本機構は今後予想されるかび毒の規制強化に対応し、様々な食品について信頼性の高い分析結果を提供するため、分析法バリデーションの実施や外部精度管理への参加を行っています。

本機構ではかび毒の他にも食品中の残留農薬及び動物用医薬品の分析を承っていますのでお気軽にお問合せください。



図4 液体クロマトグラフトンデム質量分析計 (LC/MS/MS)

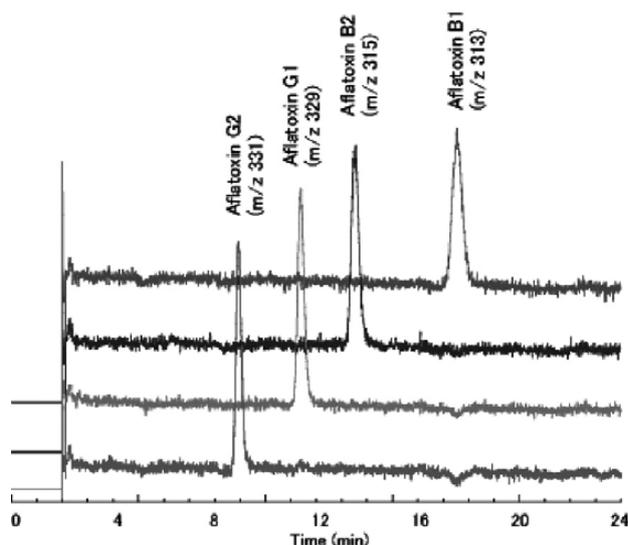


図5 アフラトキシン類のクロマトグラム (LC/MS)

分析条件

アフラトキシンG2、G1、B2、B1 各2.5 ng/mL

カラム：L-column2 ODS 2.1mm×150mm 粒径5 μm

カラム温度：40℃

移動相：アセトニトリル・メタノール・10mM酢酸アンモニウム (2：6：15)

流速：0.2 mL/min

注入量：6 μL

イオン化モード：SIM, ESI - positive

測定イオン：アフラトキシンB1 313、アフラトキシンB2 315、アフラトキシンG1 329、アフラトキシンG2 331

機器紹介

万能材料試験機、高性能ビデオ伸び計

東京事業所高分子技術部 伊東寛文

新たに導入した万能材料試験機を紹介します。万能材料試験機は従来我々の主力試験機のひとつとして長年実績を挙げていますが、昨今、より精度の高いデータの需要が高まっている傾向があります。それらニーズに対応すべく高精度な装置を導入しました。ここでは材料試験機と併せて導入した高性能非接触式ビデオ伸び計を中心にその特徴と新技術を紹介します。

1. はじめに

引張試験は固体材料の評価法として従来から広く用いられています。一般的には材料に対し引張方向に変形を与え、その際に発生する応力とひずみの関係から材料を評価する手法です。荷重の検出に関してはロードセル式荷重検出器が登場してから高精度測定が汎用的に行われるようになっていますが、ひずみの測定に関しては高精度な測定手法が確立されているとはいえません。

ひずみの測定には伸び計が用いられており、伸び計には接触式と非接触式があります。接触式にはその原理から、

接触部における試験体への影響、可動部における慣性、摩擦の影響あるいは接触部のすべりの影響などの欠点がある反面、接触部における実際の移動量を計測できるため精度に対する信頼性は高いとされています。

一方、非接触式は接触式で挙げた欠点を無視できる利点がありますが、測定精度が画像処理におけるノイズ、分解能またはレンズ性能に依存するため、接触式に比べ測定精度を疑問視する声は少なくありません。

2. 特徴

今回導入した伸び計は非接触式の伸び計になりますが、上述した非接触式伸び計の欠点を軽減するための独自技術を多数有しています。いくつかの特徴を以下に記します。

①マルチポイント2次元校正

格子状のマルチポイント2次元校正を行うことで、従来の光学系で発生する2点間校正により発生する誤差を補正、軽減します。

②手動式マーカー及び画像処理アルゴリズム

従来の貼り付けるタイプのマーカーは供試体の変形とともにズレが生じ、精度の低下やエラーを引き起こす懸念がありました。本機でのマーカーは一定サイズ、色濃度、間隔でマーク可能です。また、試験中はマーク中心を追跡する画像処理アルゴリズムを使用し、マーカーの変形やゆがみにより発生する誤差を軽減します。

③照明システム及び一定密度エアチューブ

高輝度パルスのLED照明システムにより照明条件や透明試料等に見られる反射の影響などに依存しない正確な測定が可能です。また、カメラと試験片間のエア密度を一定に保つ技術によりゆらぎによる僅かなノイズも防ぎます。

3. 新機能

本機は縦ひずみだけでなく同時に横ひずみも測定可能です。この機能により従来の試験機では測定困難であった軟質材料のポアソン比が測定可能となりました。また、ひずみゲージ法では測定できないポアソン比のひずみ依存性や広範囲な温度依存性測定も可能となりました。

紹介しました新機能を含めて、より精度、信頼度の高いデータを提供致します。材料評価の節には是非ご利用ください。

4. 機種名

本体：INSTRON社製 材料試験システム 5567
 恒温槽（-50～250℃）を装備
 伸び計：INSTRON社製 高性能ビデオ伸び計 AVE
 （Advanced Video Extensometer）
 （レンズは60mm（解像度0.5μm）、200mm（同1μm）、500mm（同5μm）を用意しています）



トピックス

APMP/TCQM GAWG Workshop 出席報告

APMP/TCQM（アジア太平洋計量計画/物質量技術委員会）GAWG（ガス分析ワーキンググループ）ワークショップが2009年5月19日から21日の3日間、マレーシア標準工業研究所（SIRIM）で開催されました。このワークショップは、アジア太平洋地域の標準ガス技術者の情報交換を目的に年1回開催されています。今回は、中国、韓国、マレーシア、インド、インドネシア、南アフリカ及び日本の研究者やガスメーカーの技術者が参加しました。日本からは、独立行政法人産業技術総合研究所（産総研）の加藤健次氏、本機構の丸山正暁及び西野朋恵が参加しました。

司会のOsman Zakaria氏（SIRIM）による開会の挨拶の後、各発表が行われました。

口頭発表は各国の標準ガス供給システム、新たな標準物質の開発などについて11件ありました。本機構からは、アンモニア標準ガスのガス処理の有効性について発表を行いました。ガス処理とは、成分ガスの濃度変化を防ぐ目的で、標準ガス調製前に高圧ガス容器内面に行われる処理のこと

です。産総研からは、マイクロGCを用いた分析、高純度酸素の純度評価手法について発表がありました。

上記の発表の他に、Country Reportと呼ばれる発表も行われました。参加各国から標準ガスの開発状況、国際基幹比較の参加状況、将来の展望について等の説明が行われました。

また、開催期間中にSIRIM及びガスメーカー（MOX-Linde Gases Sdn Bhd）工場の見学会が行われました。

今回のワークショップは、新型インフルエンザの影響からか、参加者が予定よりも少なくなりました。しかし、発表内容は基本的な内容から応用まで幅広く、様々な情報を得ることができました。個人的には、トレーサビリティのシステムが国により全く異なることが印象に残りました。また、質疑応答も活発に行われ、コーヒブレイクでも引き続き議論が行われていることもありました。

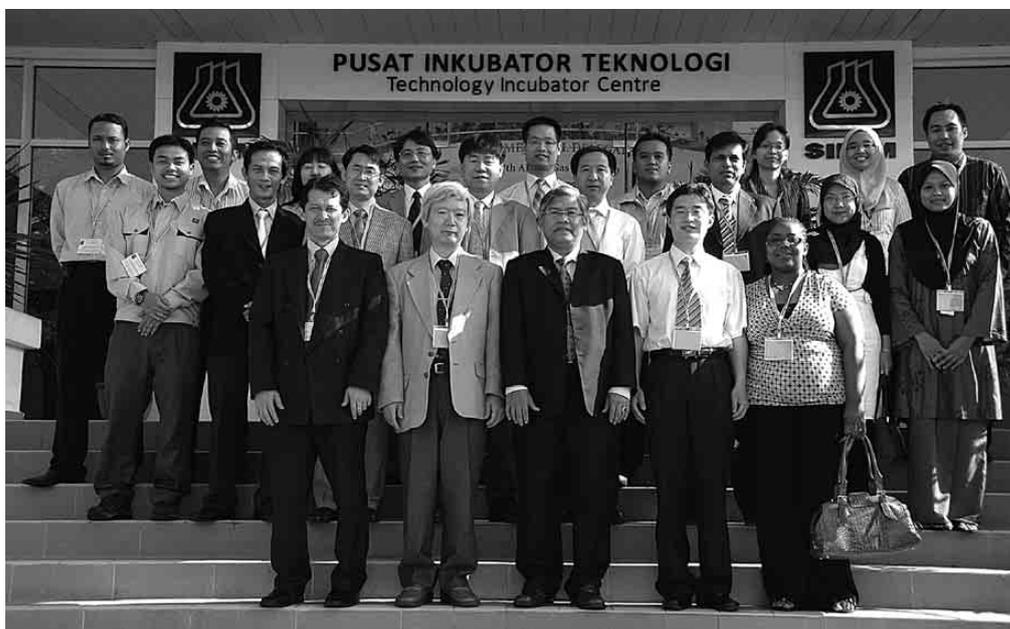
現在SIRIMでは標準ガスについては分析のみを行っていますが、現在建設中の新しいラボには標準ガス製造設備も

整える予定だそうです。最近、ガスクロマトグラフ等の分析機器も多数導入しており、これから標準ガス分野を強化するという姿勢を強く感じました。また、ガスメーカー工場には多数のモニター用分析機器があり、日本製のものが

数多く見られました。

次回のAPMP/TCQM GAWG ワークショップは、日本で開催される予定です。

(東京事業所化学標準部 西野朋恵)



事業部門紹介

化学物質安全部門 I —久留米事業所—

1. はじめに

化学物質安全センター管理部、日田事業所とともに化学物質安全部門を構成している久留米事業所についてご紹介します。

福岡県久留米市宮ノ陣に広がる次世代産業の集積を目指した「久留米ビジネスパーク」の一角に久留米事業所は位置しています。ここ宮ノ陣の地名は、南北朝時代に後醍醐天皇の皇子で征西大將軍として九州に派遣された懐良親王が、今からちょうど650年前にあたる正平14年（1359）の大（保）原合戦（関ヶ原の戦い、川中島の戦いと並ぶ日本三大合戦の一つ）の時に、この地に南朝の陣を置いたことに由来するとされています。

久留米事業所では化学物質の基本的事項（物理化学性状、環境中運命）及び生態影響に関する試験（生態毒性）を基幹業務としていますが、生体影響に関する試験（遺伝毒性、一般毒性）を担当する日田事業所と連携して「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）」に基づく一連の試験を実施する体制を構築しています。また、久留米事業所のコア技術である分析技術を活かし、医薬品の安定性・品質規格試験を実施するとともに、環境計量証明事

業の化学分析と生物調査にも取り組んでいます。

2. 業務の概要

(1) 物理化学性状

化学物質の物理化学性状は、環境運命の分布予測のうえで化学物質の基本事項として重要な位置づけを持っています。久留米事業所では、化審法及び農薬取締法のGLPに基づき、融点、沸点、オクタノール／水分配係数、加水分解性、成分組成など物理化学性状に関する各種試験を実施しています。

(2) 分解度試験

化審法GLPに基づいて分解度試験（OECD TG301C）を実施しています。豊富な試験実施経験から、混合物、低分子量成分を含む高分子化合物、複雑に変化する可能性のある物質など化学物質の性状に応じた最適な試験設計をご提案します。さらに、最近のREACH施行や医薬品環境リスクアセスメントといった国際動向を踏まえ、暴露シナリオによって要求される可能性がある「活性汚泥呼吸阻害試験（OECD TG209）」及び「分解シミュレーション試験

(OECD TG314B・314D)」について、新たにGLP基準下で試験を受託できる体制を整備しています。

(3) 濃縮度試験

化審法及び農薬取締法に基づき、鰓を通して化学物質が直接体内へ取り込まれる流水式暴露により魚類を用いた濃縮度試験 (OECD TG305) を実施しています。最近、水に極めて溶解し難い化学物質に対して、化学物質を混ぜた餌を摂取させて腸管経由で体内へ取り込ませる経口投与による濃縮度試験のテストガイドライン化がOECDで検討されています。当事業所でも化学物質の物理化学性状に応じて最適な試験法を選択できるよう、この方法の検証作業を進めているところです。また、リスク評価の観点から化学物質の環境中動態を考慮し、水中の魚類だけでなく底質や土壌中の生物に対する濃縮性が重要視されていることから、貧毛類のミミズを用いた濃縮度試験 (OECD TG315) にも取り組みを開始しました。

(4) 生態毒性試験

化審法及び農薬取締法に基づき、魚類 (ヒメダカ)、甲殻類 (オオミジンコ) 及び藻類 (ムレミカズキモ) の3種の水生生物を用いる急性毒性試験を中心に生態毒性試験を実施しています。化学物質の長期暴露による有害性評価においても、ミジンコ繁殖阻害試験、魚類初期生活段階試験 (OECD TG210)、ユスリカ慢性毒性試験 (OECD TG218) に試験実績を有しています。また、医薬品の環境リスクアセスメントにメダカを用いた長期毒性試験を適用し、毒性発現機構の解析も進めています。

(5) 高分子フロースキーム

400物質を超える化審法・高分子フロースキームの試験実績をもとに、水溶性、イオン性、機能性など高分子化合物の多様な特性に対応して迅速に試験を実施するノウハウを蓄積しています。また、ISO9001に準拠した信頼性保証体

制を特徴としています。

(6) 医薬品安定性・品質規格試験

先発及びジェネリック医薬品の安定性・品質規格試験をISO9001に準拠した信頼性保証体制下で実施しています。また、最高水準の分析技術で分析手法の確立、分析法バリデーションにも対応しています。市場の拡大に対応し、設備・機器の強化を図っています。

3. 今後の展開

化審法関連試験については、これからも久留米事業所はもとより化学物質安全部門の総力をあげてコンサルティングから試験実施・申請支援までワンストップ・ソリューション・サービスをご提供して参ります。ハザードベースからリスクベースに向かう今後の化学物質管理の潮流において、化学物質の環境動態を考慮した選択肢の一つとして分解シミュレーション試験 (OECD TG314B・314D) やミミズを用いた濃縮度試験 (OECD TG315) などをご提案していきたいと考えています。

(久留米事業所 大塚雅則)



シリーズ解説

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の改正 (前編)

安全性評価技術研究所 宮地繁樹

1. はじめに

今年5月20日に、我が国の化学物質管理の基本法と云える「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法)」が改正されました。化審法は、新規化学物質

の上市前規制法として世界に先駆け創設され、当初はハザードベースの規制でしたが、その後の改正で部分的にリスク評価を導入してきました。今回の改正では、表1に示すように、新たに既存化学物質を含む全ての化学物質

について届出制度が始まる等、従来にない制度が盛り込まれ、全面的にリスクベースの規制法に組み替えられています。

表1 改正ポイント

- 既存化学物質を含む、全ての化学物質に関する届出制度の開始
- 優先評価化学物質の導入と、第二種及び第三種監視化学物質の廃止
- 国による優先評価化学物質のリスク評価
- 分解性良好な化学物質の規制対象への変更
- 第一種特定化学物質に関するエッセンシャルユースの導入
- 低懸念高分子化合物制度の導入

このシリーズ解説では、法改正について二回に分けて説明します。今回は、改正ポイントの中で既存化学物質等の届出制度の開始、優先評価化学物質制度の導入と第二種及び第三種監視化学物質の廃止、国による優先評価化学物質のリスク評価について説明します。なお、解説の内容については、「化審法見直し合同委員会報告書」、「化審法の一部を改正する法律」及び「化審法運用における新たな「リスク評価」スキームの提案（暫定版）」を参考にしました。

2. 経緯及び施行時期

化審法は、昭和48年に制定され、翌昭和49年より施行されました。昭和61年及び平成15年に改正が行なわれており、今回が三回目の改正となります。平成14年に国連が南アフリカで開催した「持続可能な開発に関する世界首脳会議」において、「予防的取組に留意しつつ、透明性のある科学的根拠に基づくリスク評価手順とリスク管理手順を用いて、化学物質が人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で、使用、生産されることを2020年までに達成する。」ことが目標とされました。今回の改正は、この目標を達成することも一つの契機になっています。頻繁に法改正がなされていることから、化学物質管理を巡る世界の状況が、常に変化し続けていることが解ります。

今回の改正に伴う施行時期は少し複雑で、二段階となっております。原則としては、平成22年4月1日（予定）から施行されますが、既存化学物質を含む全ての化学物質に関する届出制度の開始、優先評価化学物質の指定及び第二種、第三種監視化学物質の廃止については、平成23年4月1日（予定）が施行開始時期となります。

3. 改正ポイント

図1に、改正後の届出、優先評価化学物質及び第二種特定化学物質指定の流れを示しています。

○既存化学物質を含む全ての化学物質に関する届出制度の開始

今回の法改正により、既存化学物質を含む全ての工業化学物質について、一定量以上の製造・輸入をしている事業者は、毎年度、その量及び用途を、国に対して届出が必要になります。届出が必要になる量の閾値は未だ決定していませんが、おそらく1トン／年になると予想されています。また、どの程度まで詳細な用途情報を届出するかについては、今後公表される予定です。

○優先評価化学物質の導入と、第二種及び第三種監視化学物質の廃止

上述した届出の結果により、国は我が国の市場に流通している殆ど全ての工業化学物質について、その量及び用途を把握することになります。国は、この情報を基に、個別化学物質の環境及び人への暴露可能性を推定すると共に、既知見等を基に各化学物質の分解性や毒性等、いわゆるハザードの推定も実施します。この暴露情報とハザード情報を基に、国は化学物質の簡易的なリスクの評価を実施し、今後優先的により詳細な評価を実施する必要がある物質として「優先評価化学物質」を指定することになります。

これに伴い、従来存在した第二種及び第三種監視化学物質は廃止されることとなります。優先評価化学物質は暴露とハザード、即ちリスクによって評価されるものである一方、第二種及び第三種監視化学物質はハザードで評価されていたもので、これらは、根本的な考えが大きく異なっています。

優先評価化学物質の取扱者は、その物質を他の事業者に譲渡等する場合には、それが優先評価化学物質である旨を連絡するように努める必要があります。また、優先評価化学物質の製造者、輸入者が、その物質に関する公知ではない安全性情報を入手した場合には、その情報を国に対して報告するように努めることが求められます。

○国による優先評価化学物質のリスク評価

国は、優先評価化学物質の指定に引き続き、これらの物質のリスク評価を行うこととなります。評価は一次リスク評価と二次リスク評価の二段階に分かれています。

国は、優先評価化学物質のハザードについて、より詳細

な情報を収集すると共に、必要があると認めるときには、優先評価化学物質を製造、輸入している事業者若しくは過去に製造、輸入していた事業者に対して、安全性試験結果の資料の提出を求めることができます。

更に、国は、既存の環境モニタリングデータや「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律」に伴う排出量データ等により、暴露情報の収集を実施します。また、国は優先評価化学物質を製造、輸入している者のみならず、これらの物質を取り扱っている事業者に対して、取り扱い状況の報告を求めることも可能です。これらの情報により国がリスク評価を行うのが、第一次リスク評価です。

場合には、国が第二次のリスク評価を実施します。この時、国は優先評価化学物質を製造、輸入している事業者に対して、長期毒性等に関する安全性試験の実施を指示することができます。これらの情報により国がリスク評価を行うのが、第二次リスク評価で、この結果から必要に応じて、第二種特定化学物質への指定をすることになります。以上、改正後の届出から優先評価化学物質及び第二種特定化学物質指定の流れを図1に示します。

今回の解説では、今回説明できなかった、分解性良好な化学物質の規制対象への変更、第一種特定化学物質に関するエッセンシャルユースの導入、及び低懸念高分子化合物制度の導入について説明する予定です。

この結果、更なる詳細なリスク評価が必要と判断される

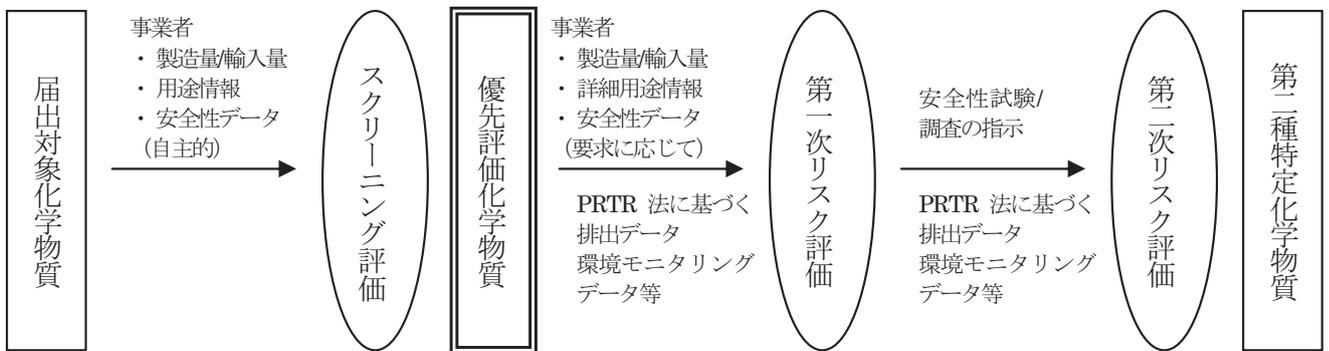


図1 優先評価化学物質及び第二種特定化学物質指定の流れ

- 1) 厚生科学審議会化学物質制度改正検討部会化学物質審査規制制度の見直しに関する専門員会、産業構造審議会化学・バイオ部会化学物質管理企画小委員会、中央環境審議会環境保険部会化学物質環境対策小委員会合同会合（化審法見直し合同委員会）報告書、平成20年12月22日、厚生労働省、経済産業省、環境省
- 2) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の一部を改正する法律
- 3) 化審法運用における新たな「リスク評価」スキームの提案（暫定版）、平成21年6月、独立行政法人製品評価技術基盤機構、経済産業省

本機構の活動から

第2回 CERI 評価技術賞（日本分析化学会）

本機構の研究表彰事業の一つとして実施しています社団法人日本分析化学会の先端分析技術賞 CERI 評価技術賞の第2回目の表彰及び受賞講演が9月2日幕張メッセ国際会議場において行われました。受賞者は次のとおりです。

受賞者：森 勝伸氏

（群馬大学大学院工学研究科）

業績：「イオン排除型イオンクロマトグラフィーによる光触媒環境材料の性能評価試験法の確立」

（企画部 赤木秀人）



2009 分析展出展

社団法人日本分析機器工業会主催の「2009分析展」が、9月2日から4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、本機構は、分析に関する業務（クロマト技術部、環境技術部、高分子技術部など）を中心に「ソリューションコーナー」に、標準物質について化学標準部が「研究機関コーナー」に出展しました。

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「新発売の低圧・高理論段数2 μ mODSカラムの上手な使い方」及び「逆相HPLC分析のノウハウ一挙公開！未公開情報も満載！！」という演題でセミナーを行い、2 μ mODSカラムの特長を生かした分析のコツや

今まで培ってきたノウハウを紹介いたしました。また、安全性評価技術研究所がソリューションコーナー・ミニオープンフォーラムで「タンパク質の質的变化の解析を目指したプロテオーム解析の新しい利用法」を発表しました。多くの方に展示コーナー、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。

会場全体では20,534名の方が来場し、本機構ブースにも多くの方に来ていただきました。

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。

(企画部 赤木秀人)



ソリューションコーナー



研究機関コーナー

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67号秋季号をお届けいたします。
巻頭言は、「これからの労働衛生管理と化学物質管理」について、産業医科大学産業保健学部長 保利 一様から頂戴いたしました。誠にありがとうございました。
本機構では今後も展示会出展やセミナーのご案内、技術紹介等掲載させていただきますので、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。
(企画部 渡邊美保里)

<http://www.cerij.or.jp>

CERI NEWS

発行日 平成21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 E-mail : cerinews@ceri.jp