

巻頭言

食と健康

「健康に生きたい」というのは、日常生活における私達の切なる願いの一つといえよう。この健康を維持するには、毎日の食べ物を介しての、栄養素の過不足ない摂取が必須である。しかし、たとえ、この栄養素の摂取が適正に行われたとしても、ときにその食べ物に有害化合物が混入し、重大な健康障害を惹き起すことがある。1953年頃から1960年にかけてのメチル水銀による水俣病、さらには1955年に発生したドライミルクによる砒素中毒事件、また1968年のPCB製品混入ライスオイルによるカネミ油症事件など、正にその悲惨な例ということができる。これらはいずれも企業による不注意、かつ無責任な生産活動がもたらした災害で、本来安全であるべき食べ物が、有害な化学物質により高度に汚染されたことに起因している。

このような、明らかに有害レベルの化学物質を混入する食べ物であっても、その形状が通常と変わらず、味や香りにも特別な変化がなければ、私達は当然のこととしてこれを食べるに違いない。前記ドライミルク事件では、砒素入りと知る由もない母親は、日々痩せ細っていく赤ん坊に、「せめて栄養だけは充分に」と、問題の粉ミルクを与え続けたという。この母親が心に受けた悲痛さは如何ばかりであったろうか。このような化学物質による中毒事件では、たとえ原因物質が明らかにされても、すでに受けた不可逆的な損傷に対しては取るべき手段はなく、また原因物質の体外への排泄に関しても困難なことが多い。事件を起こさぬ



九州大学名誉教授
吉村 英敏*

ことが最良の予防策であり、それ故にこそ、食の安全性についての企業の真摯な取り組みが必須である。

食の安全性を脅かしているのは、何もアクシデントによる化学物質だけではない。衆知のように、世界的な環境汚染をもたらしている化学物質は数多くあり、これらは食を介して否応なしに体内に入り、脂溶性で安定とあれば次第に組織中に蓄積する。近年特に高い関心が寄せられているダイオキシン類など、その好個の例といえる。これらはその蓄積レベルによっては、直接的に何らかの有害作用を及ぼす可能性があり、またこれに加えて、その強い薬物代謝酵素の誘導を介しての、間接的有害作用（内因性ホルモンレベルの乱れや外因性発ガン物質の代謝的活性化など）を引き起こすことも考えられる。

その対策としてまず必要なことは、環境における汚染物質の測定と、それから推定される人における摂取量、並びに体内動態を含めた毒性評価である。このことに加え重要なことは、これらの検討を個々の汚染物質の対応に終わらせるのではなく、大局的視野に立った対応が求められているということである。今後益々複雑化していくであろう環境汚染に関する諸問題を抱えて、いま私達研究者・技術者に課せられた任務は重い。 (*本機構評議員)

CONTENTS

巻頭言

食と健康九州大学名誉教授 吉村 英敏

本機構の活動から

・評議員会及び理事会報告

・第5回化学物質評価研究機構研究発表会報告

米国PITTCON 2000 参加報告

欧州出張報告

・CCQM (物質質量諮問委員会) 参加報告

・NMI (Nederlands Meetinstituut) 訪問報告

特集 (化学品安全部門)

・久留米事業所

お知らせ欄

本機構の活動から

評議員会及び理事会報告

平成12年6月21日、理事会が開催され、21名の評議員が選任されました。引き続き、評議員会が開催され、15名の理事が選任されました。

評議員

(任期：平成12年8月1日から平成14年7月31日まで)

井上 聡一	株式会社イノアックコーポレーション代表取締役社長
小野 宏	財団法人食品薬品安全センター常務理事
久保田 正明	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所所長
合志 陽一	環境庁国立環境研究所副所長
小林 邦男	九州大学名誉教授
十川 照延	株式会社十川ゴム代表取締役社長
野澤 俊太郎	社団法人日本試薬協会会長
保母 敏行	東京都立大学大学院工学研究科教授
堀江 一之	東京大学大学院工学系研究科教授
吉村 英敏	九州大学名誉教授
安部 明廣 (新任)	東京工芸大学教授、東京工業大学名誉教授、日本学術会議会員
歌田 勝弘 (新任)	財団法人バイオインダストリー協会理事長
黒川 雄二 (新任)	厚生省国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
櫻井 治彦 (新任)	慶応義塾大学名誉教授、中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター所長

鳥居 圭市 (新任)	社団法人日本化学工業協会常務理事・化学物質総合安全管理センター長
中西 準子 (新任)	横浜国立大学環境科学研究センター教授
中村 洋 (新任)	東京理科大学薬学部教授薬学部長・薬学研究科長
西原 力 (新任)	大阪大学大学院薬学研究科教授
原文雄 (新任)	日本産業ガス協会特殊ガス工業部会部会長
前川 昭彦 (新任)	財団法人佐々木研究所病理部長
山本 一元 (新任)	合成ゴム工業会会長

理事

(任期：平成12年7月1日から平成14年6月30日まで)

理事長	平石 次郎
専務理事	細川 幹夫
常務理事	松中 宏至
理事	山本 武人
理事	葦澤 孝二
理事	鮫島 博
理事	飯島 弘淳
理事	勝浦 洋
理事	阿南 忠明
理事(非常勤)	池田 正之
理事(非常勤)	戸部 満壽夫
理事(非常勤)	山下 晉三
理事(非常勤)	山本 明夫
理事(非常勤)	北野 大 (新任)
理事(非常勤)	松本 和子 (新任)

第5回化学物質評価研究機構研究発表会報告

本機構は6月13日、経団連会館で第5回化学物質評価研究機構研究発表会を通商産業省のご後援により開催しました。発表会には400名を超える方々にご参加いただき、無事終了いたしました。

今回の発表会は「安全で安心できる社会を目指して」をサブテーマに本機構理事長平石次郎の挨拶ではじまりました。基調講演として、通商産業省基礎産業局化学物質管理課の照井恵光課長に「化学物質の総合管理について」という演題でご講演いただきました。化学物質の総合管理に向けて、化学物質のリスクを評価し、管理するための施策の



発表会風景

体系、国際的な動向、本年3月30日に施行されました「特定化学物質の環境への排出量の把握及び管理の改善の促進に関する法律」等についてお話していただきました。このような分野で仕事をしております私たちに大いに参考になりました。

特別講演は、日本経済新聞社の鳥井弘之論説委員に「意外に難しい環境問題」という演題でご講演いただきました。環境問題に対する基本的な考え、これからの科学技術全体の環境、人への調和を考えていく上で貴重な指針となる内容であり、参加されました皆様も熱心に聞き入っておられました。

お二人のご講演の間に「本機構の研究開発業務の紹介」及び研究の一端として「内分泌攪乱物質検出試験法の現状（特にラットを使用したスクリーニングアッセイについて）」、「化学物質の生分解性予測システムの開発（インタ

ーネット上での公開）」、「化学物質安全性評価文書作成に関する取り組み」についての成果を紹介いたしました。

発表会は定刻に終了し、引き続き懇親会が行われました。この懇親会を利用して、発表会の限られた時間で討議できなかった課題について、発表者と聴講者の間で熱心に議論が交わされていました。

今回の発表会にも多くの皆様にご参加いただきましたが、予想を超える参加申し込みがあり、会場の定員制限の関係でご参加をお断りする次第となりましたことは誠に申し訳なく、ここに改めましてお詫びいたします。

今後も皆様にとりまして有意義な公開研究発表会にしたいと考えておりますので、今後ともよろしく願います。なお、当日参加いただけなかった皆様で、講演要旨集を希望される方は本機構企画部までご連絡ください。

（企画・野村）

米国 PITTCON 2000 参加報告

世界最大規模を誇る分析化学及び応用分光学のための第51回ピッツバーグ・カンファレンスが米国ルイジアナ州ニューオーリンズ市コンベンションセンターで平成12年3月12日から17日の6日間にわたって開催されました。

PITTCONは1,200を越す企業が3,300以上のブースで展示し、1つの大会講演、39のシンポジウム、58の講習会 short courses、7の表彰講演等、6回のポスターセッション、日曜日午後から金曜日の午前中までの連続講演会、3つ（センサー、LIMS、カラム技術）のユーザー・製造者情報交換会、2つのワークショップ、小中高生見学会が同時に同一会場でおこなわれるという巨大なイベントです。2000年のイベントは、発表数2,198、展示ブース3,304、展示企業1,280、登録参加者27,670人でした。

展示会場は1階全面を占めており、フロア面積は約1万坪、縦横1:6の細長いエリアです。ちなみに横の長さは、ややゆっくり直線で歩いて10分でした。従って、目標を定めて展示ブースを歩かないと、効率的な見学が出来ません。当初は状況が把握できないため、入場口から入り片端からシラミつぶしに見学していましたが、とても効率的な方法ではありません。ロビーにPRODUCT LOCATORという表示のあるコンピューター設置のコーナーがあります。このような状況を解決する方法として、目的ブースをコンピューターで検索する方法があります。筆者はSpecialty、Standards、Analytical Reference、Calibration、Electrochemical、Elemental、Gas、Water Analysis、Chemical Analysisを検索し、その打ち出しプリントを持って歩き回りました。検索されたブースは146ブース、全体の4%強でしたが、実際には更に絞り込んで見学しました。



pittcon会場風景

会場内はtramという小さな6～7人乗りの電動車が停止ポイントで人を乗降させながら走っており、遠いブースに行くための便宜を図っていました。

日本又は外国子会社からのブース出展は、把握できただけで19社（全出展企業1,280の1.5%）でした。

米国NIST（National Institute of Standards and Technology）は8コマを使う大きな展示スペースで標準液などを展示しており、常時2～3人が待機していました。カナダNRC（National Research Council Canada）では1コマの小さなブースで、ブースの飾り方は、日本の分析機器展で本機構が展示したディスプレイに似ており、親しみがもてました。英国LGC（UK's Laboratory of the Government Chemist）は、英国の企業と共同出展していて、全体に英国国旗が目立つように配置してあり、遠目にも英国企業の集まりをアピールしていました。その中でLGCは1コマの小さなブースを占めていました。ドイツBAM（German Federal Institute for Materials Research

and Testing) は European Reference Materials として共同出展しており、IRMM (European Institute for Reference Materials and Measurements) LGC と共に1コマずつ、計3コマでした。注目すべきは European Reference Materials として統一し CD-ROM に収め、米国での販路を開拓し、米国内であっても発注翌日には標準物質を配送出来るということでした。

振り返りまして、本機構は特定標準液と特定標準ガスを製造する指定校正機関として、縁の下の力持ちに徹してきました。日本の標準物質が知的基盤整備の一環として加速的にその数を増そうとしている現在、将来的には日本の標準物質の現状を米国の化学関係者に知らせる場として、日本の標準物質関係者が協同して PITTCON の一角に日本の国旗をあしらったブースを設置し、展示できる日を夢見ている次第です。



ニューオリンズ市内の広場にて

(本出張は、財団法人日本規格協会平成11年度工業標準化調査研究「計量標準等知的基盤に関する標準化調査研究」の一環で実施されたものです。)

(標準・山根)

欧州出張報告

化学標準部松本、四角目、丸山の3名は、平成12年4月2日から7日にかけてフランスとオランダに出張致しました。訪問先は、国際度量衡局 (BIPM): パリと NMI (Nederlands Meetinstituut): デルフトの2か所です。

目的は、BIPM で開催される CCQM¹⁾ (物質質量諮問委員会: Consultative Committee for Amount of Substance) に出席し、現在実施されている国際基幹比較²⁾ (International

Key Comparison: 一部実施機関として参加) の現状調査と、標準ガスの国際基幹比較ではパイロットラボも努めている NMI の施設見学と意見交換です。

NMI は、元国立の機関で最近民営化された標準ガスの分野 (標準液も一部扱っている) ではヨーロッパを代表する研究所です。

CCQM (物質質量諮問委員会) 参加報告

BIPM では、CCQM の標準ガス作業部会、有機分析作業部会、無機分析作業部会にそれぞれ分かれて参加しました。



BIPM 会場前にて

左から 物質研 岡本部長、倉橋室長、野村室長、
本機構 松本、四角目

標準ガス作業部会 (丸山 出席)

BIPM 局長を含め約25名の参加があり、日本からは、計量研究所の高橋千晴氏 (メンバー) と丸山 (オブザーバー) が参加しました。

- ・ CCQM-K3 (Automotives: 自動車排ガス、参加機関は、本機構を含め13機関) の報告書案を基に基幹比較の結果 (相対値1%以内で一致) 不確かさの評価、同等性の程度などについて説明があり、それらについて審議しました。
- ・ CCQM-K4 (Ethanol in air: 空気中のエタノール、参加機関は、本機構を含めて9機関) の報告書案を基に基幹比較の結果 (相対値1%以内で一致) などについて説明があり、不確かさを著しく小さく報告した機関については参加者全員の同意を得た上で見直すこととしました。
- ・ CCQM-K7 (BTX in nitrogen: 窒素中のベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン及びエチルベ



凱旋門にて

ンゼン、参加機関は7機関)の報告書私案を基に基幹比較の結果(相対値5~20%)、配布試料(高压容器)の中に濃度が変化(2本)したものがあったことなどの説明がありました。これらの事実を踏

まえ、一部の機関から withdrawal 又は基幹比較の前段階である study とする提案がなされましたが議論の結果基幹比較とし、9月15日までに報告書案を作成することになりました。

- ・その他、質量比混合法の比較、動的発生法の比較、VOC(揮発性有機化合物)ガスの比較などが今後の study として提案され、スケジュールなどが決められました。

有機分析作業部会(松本 出席)

10カ国13機関から約25名の参加があり、日本からは、物質工学工業技術研究所の野村 明氏(メンバー)と松本(オブザーバー)が参加しました。

- ・今後計画されている Pilot Study、CCQM-P17(pcb's in Sediment)及びCCQM-P18(tributyl tin in Sdiment)について Pilot Lab.(幹事機関)のNRC及びNISTから説明があり、次の事項が決定されました。

CCQM-P17の試料は、中央大西洋の堆積物とし、6月に配布、11月30日までに測定結果を提出する。測定成分は、PCB28、PCB101などで測定方法は指定しない。参加機関を確認したところ5~6機関(NIMCを含む)が参加の意志を表明しました。

CCQM-P18については、9月までに幹事機関であるNRCから計画が発表され配布されます。試料は、堆積物中の自然レベルのトリブチルすずとし、濃度、均質性の確認などが決められました。

- ・既に Pilot Study が終了したものについてその結果が各幹事機関から報告されました。

報告された Pilot Study は、

CCQM-P10(gamma-HCH in Fish Oil)、

CCQM-P(X)(pp'-DDT in Fish Oil)、

CCQM-P3() (NMR for Quantitative Analysis)、

CCQM-K5(Determination of pp'-DDE in Fish Oil)、

CCQM-K6(Cholesterol in Human Serum)

などでした。報告は、参加機関の測定値、全体の変動係数などで Fish Oil 中の gamma-HCH については変動係数が大きいため再度 CCQM-P10()として実施し、pp'-DDT については測定値の一致がみられたので Key Comparison に格上げして実施することが決められました。

無機分析作業部会(四角目 出席)

約10カ国から40名の参加があり、日本からは、物質工学工業技術研究所の岡本研作氏、倉橋正保氏(メンバー)、日置昭治氏と四角目(オブザーバー)が出席しました。

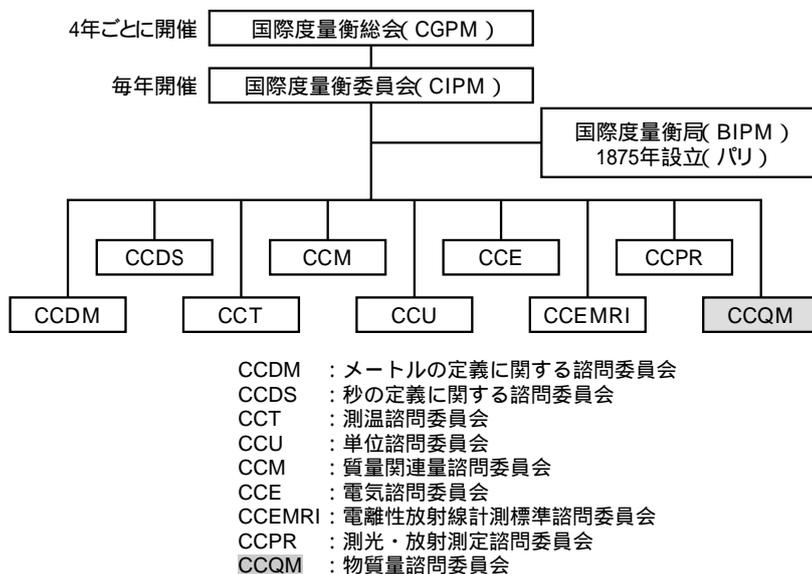
- ・ CCQM-K8(水中の Al、Cu、Fe、Mg)の中間報告と試料容器からの溶媒の揮散について Pilot Lab.の EMPA から説明がありました。CCQM-P7(塩酸の純度決定)では、試料の容器としてアンプルを使用しました。その際の質量変化のデータについて NIST から説明があり、アンプルの乾燥時間が質量に影響するとの発言がありました。また、無機物の純度を決定する際、例えば、KBrの純度決定は、Kの測定値からKBrの純度を求めるのか、Brの測定値からKBrの純度を求めるのか、またはそれらの平均か、あるいは差数法かは十分に検討する必要があるとしました。
- ・ New Study として、日本の鉄鋼標準を用いることを倉橋博士が提案しました。この件は、CCQMの本会議で議論することとなりました。
- ・ CCQM-P15(Pb、Cd in Sediment)の報告書案及びCCQM-P13(Metals in Synthetic Food)の中間報告がありました。CCQM-P15では、1機関から二つの結果が示された場合の取り扱いについて議論があり、とりあえず二つの独立した値として取り扱うこととなりました。CCQM-P13では、同位体希釈質量分析法を用いた機関の値は、±1%程度であるが用いない機関の値は±10%となり、同位体希釈質量分析法の重要性を確認しました。
- ・ CCQM-P18(Organic Metal in Sediment)有機金属として有機すずを用いることとし、現在、試料の調製中で次回の会議までにプロトコールがNRCから提案される予定です。
- ・ その他、CCQM-P11(As in Fish)の中間報告、CCQM-P12(Pb in Wine and Cd in Rice)の申し込み書式の提案、CCQM-K2(Cd、Pb in River Water)の結果報告などがありました。

1) CCQM

メートル条約に基づく国際単位系 (SI) の中でも基本単位と呼ばれるものは7個 (m, kg, s, A, K, cd, mol) しかありません。物質量の単位、モルは、IUPACとIUPAP及びISOからの要請に応じて、1971年の第14回国際度量衡総会 (CGPM) でSIの仲間入りをしました。通常は、その単位に関連した諮問委員会が国際度量衡局 (BIPM) の下に早速設置されるのですが国際度量衡委員会 (CIPM) は1990年頃まで特別な行動をとりませんでした。

しかしながら、最近になって化学計測の国際整合性と長期的有用性が、国際貿易や環境保全に関わる法規制の実施の面でますます要求されるようになりました。すなわち、化学測定信頼性を求める協力的な商業的及び公共的圧力が加わってきました。そこで、国際度量衡局はこの問題の解決に乗り出し、物質量諮問委員会 (CCQM) を創設することになりました。第1回CCQM会議は1995年4月に開催され、今年第6回目が開催されました。CCQMの中に無機分析WG、有機分析WG、ガス分析WG及びpHWGがあります。

上記各組織の関係を次に示します。



2) 基幹比較

国家計量標準の同等性を確認し、そこから発行される校正証明書を相互に認め合おうという大きな目的のため、1997年にメートル条約加盟各国の計量研究所所長が集まった会議が開催されました。各国の国家計量標準の同等性を確認し、各国、地域が相互承認³⁾するためには、国、地域を代表する機関の測定能力を確認する必要があります。そのための国際比較の内、主たるものを基幹比較: Key Comparisonと呼ぶ。CCQM-KのKは、KeyのKを表している。

また、測定方法などの指定が無く、Key Comparisonの前段階として実施される比較をPilot Studyと呼びます。CCQM-PのPは、PilotのPを表しています。

3) 相互承認協定と本機構の対応

相互承認協定 (MRA) 文書にはいくつかの文書が付録し、それぞれ非常に重要な意味を持ちます。特に付属書Cと呼ばれる文書は、校正証明書に関して、その量、範囲、不確かさ等が記載されるものです。日本における標準物質の供給体系において、対外的には物質工学工業技術研究所、計量研究所があるものの、計量法上の最上位にあるのは本機構であること、また

加えて実質的には一次標準は本機構が維持管理しているために、付属書Cに関して相互承認時には本機構の位置付けがポイントになると思われます。基幹比較の説明の中でも述べましたが、世界の計量研究所長会議で相互承認に向けての仮承認が行なわれ、近い将来相互承認に向けての動きが活発化するものと思われます。その際に、本機構として、何が必要でどのように対応すべきかについて情報を得るとともに世界の動きを注視することが重要と思われます。今回のCCQMのWG会議においても、相互承認と基幹比較、付属書との関連についても議論されていました。

NMI (Nederlands Meetinstituut) 訪問報告

対応者: Dr. Theo Hafkenscheid

(NMI Van Swinden Laboratorium Department of Chemistry)

説明者: Ing.G.Nieuwenkamp

(Afdeling Chemische Standaarden): 標準ガス
Fred.C.G.M.Langelaan

(Department of Chemistry): ID-MS

オランダ、アムステルダム空港からシティトレイン (急行) によりデン・ハーグHS駅まで行きストップトレイン (各駅停車) に乗り換え10分程でデルフトの駅に到着しました。

デルフト駅からタクシーで約15分ほどでNMIに到着しました。NMIは日本の工業技術院筑波研究所と同じようなスタイルで敷地内 (200m x 300m) に他の研究所と同居

する形になっていました。

(1) 組織の概要及び業務

日本側からは、本機構の組織、事業内容及び計量法トレーサビリティ制度における役割、国立研究機関との関係について説明しました。また、NMI側からも予め日本から送っていただいた質問事項にそって組織の概要及び業務についての説明がありました。

組織

オランダの計量分野はNMIとKalibra Nederlandに二分されています。

NMIには3つの大きな組織があります。(職員総数：400名弱)

- ・ NMI VSL (Standards & Applied metrology) 今回訪問した研究所
- ・ NMI Certin (Testing&Certification)
- ・ NMI international (USA、Japan、Brazilの3か国に事務所を持っています。)

また、NMI VSLには4つのデパートメントがあります。(職員数：100名弱)

- ・ Electricity and Magnetism (電気と磁気)
- ・ Flow (流量)
- ・ Mechanics、 Temperature and Radiation (メカニクス、温度、放射量)
- ・ Chemistry (化学)

Chemistry (化学) 今回訪問した部門

化学部門の人員構成は、Ph.D.：4名、MSc/BSc：8名、Technician/Administration：6名

年間取扱い高は、5Mfl (2.5億円)

所有する標準ガスの種類

- ・ National Gas Measurement Standards (PSM)
- ・ Primary Gas Reference Standards (PRM) 質量比混合法
- ・ Certification of Gas Reference Materials (CRM) 認証標準ガス
- ・ Dynamic generation of Gas Standards
- Calibration of monitors
- Adsorption tube

顧客

- ・ National Metrology Institute
- ・ Industrial producer of Gas reference material
- ・ National end-users
- ・ European support programs
- ・ Training、 education、 research contracts

2 国間比較 (相互承認の準備)

1994年より1999年にかけてNISTとの2国間比較を行いました。またNPL(イギリス)との比較も実施しています。

(2) 意見交換

VOCs (揮発性有機物質) 標準ガスの状況

日本で本機構が調査研究により開発しているVOCsは、大気汚染防止法の優先取組物質

22物質の内ガス状物質9物質を対象にしています。しかし、規制物質の違いから欧米におけるVOCsの内容はかなり違います。NMIでも炭素数2~9までの28物質を対象に混合標準ガスを調製しているとのことでした。

濃度域、有効期限(校正周期)、不確かさは、日本の50~100ppb、6か月、およそ2%に対して2~100ppb、1年、5%以下でした。

VOCsの標準ガス調製方法は、日本では1成分ごとに100ppm中間原料を調製し、それを混合して希釈する方法です。NMIでは(28成分混合標準)、2~3成分をシリンジによりシリンダーに充てんし10~20ppmの中間原料を調製、それを混合して希釈する方法でした。このように同じVOCs標準ガスといっても国や地域により目的成分の違いがあり、今後、国際比較・相互承認の際に障害とならないように考慮しなければなりません。

標準ガスの開発及び開発計画 進行中

- ・ ブタジエン 2~20ppb、安定性1年以上
- ・ BTEX(ベンゼン、トルエン、O-キシレン、m-キシレン、エチルベンゼン) CCQM-K7比較物質
- ・ ベンゼン
- ・ アンモニア gravimetricの不確かさは $\pm 0.5\%$ であり、実証された不確かさは $\pm 5\%$ (K=2)で安定です。
- ・ SO₂/Air 50~100ppb程度のガスはシリンダーでは安定しないのでパーミエーションで行っています。

計画

- ・ VOCsの安定性のverification
- ・ Ozone procedure mixture
- ・ Dynamic dilution system



NMI玄関前にて

日本でも標準物質整備計画により開発を進行中であり、既存42種類の標準物質に加え、2001年度末には78種類の開発が終了する予定です。

これにより3倍増の120物質となり、第1目標のヨーロッパに質・量とも追いつくこととなります。

標準液

標準液は、IRMM（ベルギー）、LGC（イギリス）、BCR（ヨーロッパ共同体標準局）、NIST（アメリカ）から購入しており、自国で供給しているのは、同位体希釈用の標準試料など極一部です。

（標準・松本、四角目、丸山）

特集（化学品安全部門）

久留米事業所

はじめに

当事業所は日田事業所とともに化学物質の安全性に関する試験研究を行っています。日田事業所では哺乳動物による毒性試験を中心に行っており、当事業所では物理化学性状の測定、微生物での分解度試験、魚類での濃縮度試験、魚介類（藻類、甲殻類、魚類）での毒性試験、環境調査、医薬品の生体内動態及び安定性試験を行っています。研究分野ではこれらの試験方法の改良とともに、内分泌攪乱化学物質等の環境影響評価に関する研究開発を行っています。これらの取り組みにおける最近の状況を紹介致します。

建替による施設の拡充

当事業所は、化学物質の安全性試験研究部門として昭和48年に開設以来今まで業務拡大に伴い、逐次試験棟を増設してきました。現在、事務棟に加え6つの試験棟がありますが、このたび試験棟3の建替えを行いました。

平成12年4月中旬から旧試験棟3を解体し、6月27日に竣工のはこびとなりました。建物は鉄骨2階建、総床面積320㎡です。1階部分は4室（生態毒性部門のアクアトロ



試験棟3全景

ン室、環境調査部門の分析室、調査室、データ室）です。2階部分は4室（安全性評価技術研究所のデータ室、職員の休養室、予備室）です。予備室は今後予定されている業務に対応するためのもので、試験室仕様として2室準備しています。

大幅な建替えではありませんが、現行業務の効率化をほかり、より信頼性の高い業務を行っていきたいと考えております。このたびの建替えができましたのも関係各位のおかげと感謝しています。

（佐藤）

化学物質 GLP への対応状況

1997年にOECD（経済協力開発機構）において、安全性試験におけるGLP（優良試験所規範）原則の改訂があり、OECD加盟国として、この原則に基いた国内GLP基準の見直しが必要となりました。化学物質GLPにおいても、通商産業省及び厚生省の両省において改訂作業が進められ、平成11年8月にGLP改正案が提示され、関係機関からのコメントに基く見直しが行われた後、平成12年3月1日に正式に改正化学物質GLP基準（環境庁、厚生省、通商産業省局長連盟基準）として公表されました。今年の8月末までは周知期間ということで新旧両GLPが適用されることとなっています。

今回の主な改正点としては、（1）試験開始日・終了日、実験開始日・終了日、試験計画書の変更・逸脱の定義の明確化、（2）複数試験場所の概念の導入、（3）試験責任者の試験実施に対する責任の強化、（4）逸脱操作における試験責任者の責務の明確化、（5）試験担当者の責務の明確化、（6）信頼性保証の標準操作手順において、信頼性に係る過程を主とした監査又は査察について規定することを明確化、（7）コンピュータ化されたシステムについての運営管理者及び試験責任者の責務の明確化などがあります。総じて、用語の定義並びにGLP組織及び関係者の責務がより明確になっています。一方、GLP基準は1つでも、細部の運用、解釈が通商産業省と厚生省で異なるところもあり、

試験施設としては対応の難しい部分も残っています。最後まで問題になったのが信頼性保証書の作成、資料保管庫の入退室基準などで、まだ各試験施設で対応の検討が行われているものと推測されます。

GLP制度の効率化及び透明性の確保という観点から、ホームページ上でも広くパブリックコメントが求められ、通商産業省においては同時に運用方針が初めて公開され、GLP検討会が開催され、公開で訂正や回答がなされるなど積極的に民意を取り入れる動きがありました。これまで、「化審法GLP」または「化学物質GLP」の用語が場合によって使われてきましたが、「化学物質GLP」に統一されました。また、査察官が規範とする「試験施設確認マニュアル」及び試験施設が自主的に点検するための「GLP試験施設自主点検マニュアル」も初めて公開、改正されるなど透明性が一段と進んだ感があります。厚生省においても、GLPチェックリストの改正のコメント募集及び説明会等が開催されるなど、情報公開を意識した対応がなされています。情報公開により、問題点及び他のGLP基準との違いが浮き彫りになってきますが、結果的には徐々に調和の方向に進んでいくものと思われま。

当事業所においては、GLPの改正に際して検討会に参加し、積極的に意見の提出を行ってきました。同時に、新化学物質GLP基準に適合する試験体制の整備、確立に取り組んできました。新しく対応すべき内容として、試験責任者の責任の強化、信頼性保証の体制の変更などがあり、試験計画書、最終報告書の書式をはじめ、多くの標準操作手順書の新規作成、改訂を実施してきたところです。そして、本年6月1日に新化学物質GLP体制への移行を行いました。新しい体制としてはややぎこちない面も残っているかも知れませんが、GLP関係職員全員で周知徹底、確認を行いながら対応を行っているところです。また、現在、新しいGLP基準に従った試験施設適合確認をうけるために申請を行っており、適合確認をいただければ、当事業所が新化学物質GLPでの確認第1号となると伺っています。

(堀)

農薬GLPへの対応状況

本年3月22、23日の両日、当事業所において農薬の物理化学的性状試験を対象に農薬GLPへの適合性を確認する査察が農林水産省農薬検査所の4名の査察官により実施されました。初日は午後3時前に査察官が到着されて関係者一同と挨拶の後、当事業所所長(運営管理者)が確認申請書に従って概要説明を行いました。その後QA室、所長室、試料保管室等のラボツアーがありました。二日目は午前中に機器室、試験室のラボツアーが行われ、その間に蒸気圧及び密度の測定に関する試験実施状況の査察が行われまし

た。午後からは物理化学的性状11項目の試験についてスタディーオーディットが行われました。この後、5時前から査察官の方々の講評がありました。

全体としてGLP上問題となるような指摘はありませんでしたが、「気になる点」としていくつかコメントをいただきました。農薬の物理化学的性状は試験項目が多く、試験項目によって試験のボリュームが大きく異なるため、主計画表に物理化学的性状試験の種類を細かく記載することが望ましいこと、一部標準操作手順書の記載内容を追加することが望ましいこと、試験施設のより完全な分離が望ましいこと等が講評の場で挙げられました。

GLP査察から約2ヶ月後、平成12年5月18日付けで農林水産省農産園芸局長名の適合確認証を頂きました。同時に講評で述べられた内容の「改善を要する事項」5項目とともに、改善計画及び改善が完了した際には当該改善が完了したことを示す資料を提出する旨の農薬検査所長名の指導書を受け取りました。この「改善を要する事項」につきましては、GLP査察終了後から適合確認証を頂くまでの間に既に大部分が対応を完了しておりますが、残りの部分についてはどの様に対応するかを検討し、6月21日付けで改善計画を送付しました。

適合確認を受けて関係者一同ほっとしているところですが、今後、農薬の水産動植物への影響に関する試験を対象とした農薬GLP査察も予定されており、引き続き農薬GLPへの適合状況の改良・改善に取り組んでおります。今後、農薬GLPの査察は3年毎に受けることとなりますが、当該GLPの内容をより深く理解してより信頼性の高い試験を実施できるよう努力して行きたいと考えています。

(松元)

新濃縮度試験への対応状況

昭和48年に制定された「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(化審法)では、化学物質安全性審査の一つとして、「新規化学物質等に係る試験の方法について」(昭和49年7月13日環保業第5号、薬発第615号、49基局第392号通達)において「魚介類の体内における化学物質の濃縮度試験」を定めています。OECDにおける濃縮度試験法ガイドラインが改正されたことに対応し、平成10年10月8日より(猶予期間1年)この化審法の濃縮度試験が改正されました(以下、「新試験法」という)。

新試験法の主な特徴としては、コイ又はヒメダカの他に5種類の試験魚が推奨されている、コイのサイズが従来のものより小さい、試験期間は28日間又は定常状態に達するまで、濃縮倍率(BCF)を定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比(BCF_{ss})だけでなく、被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求める方

法（BCF_k）いわゆる加速法からも算出できる、BCFが定常状態に達していることの判断基準を明確にした、などがあげられます。

これらの特徴に対して、試験魚種など選択の巾のあるものはその選定、試験実施方法の変更等の対応が必要でした。以下は当事業所での対応状況です。



魚類での濃縮度試験

特徴 では、供試魚として従来のコイに加え、ヒメダカや他の魚種の使用も可能となりました。優先候補魚はコイ又はヒメダカであり、新魚種としてはヒメダカが筆頭に挙げられます。ヒメダカは生物学的知見が豊富で、種々の系統もあり、入手や飼育がしやすいため生態毒性試験で広く使用されている優れた実験魚種です。このため、濃縮度試験用の魚種として採用されたわけですが、ヒメダカを用いた濃縮性のデータはほとんどないのが現状です。ヒメダカとコイで試験結果は異なるのかという問題もあります。ヒメダカは小型の魚であるため通常成魚を用いますが、季節によって成熟の程度は異なり、また雌雄差もあることが予想され、結果的にコイより個体差が大きくなることも考えられます。コイでは従来のものより小型のものを用いますが、それでも魚体を頭部、魚肉部、内蔵などの各部位に分けて濃度を測定する部位別試験も今までどおり可能ですが、ヒメダカでは小型であるため困難です。これらの理由から、現在のところ当事業所では、過去との整合性がとれるコイを供試魚として使用しています。なお、当事業所では、ヒメダカでの試験もできるよう準備を整えています。

特徴 では、今まで体重20～40g、全長約14cmのコイでしたが、新試験法では、コイの場合では全長8cm前後とかなり小さいサイズとなりました。どちらのサイズも稚魚（未成熟魚）であり、大きさは異なるものの生理状態は同等であると考えられ、実際にサイズの違いによるBCFの違いがないことを、いくつかの既存物質を用いて確認し

ています。小型になったため、試験魚を周年供給するという面ではより難しくなり、新たな供給体制を整備しました。

特徴 では、8週間であったばく露期間が、低濃縮（BCFが100倍未満）の物質であれば、4週間で試験を終了でき、今までの試験法に比べて総試験期間から4週間の納期短縮が見込まれます。

特徴 については、BCF_kを求める試験設計では、物質によっては魚体中濃度の測定スケジュールが過密となり実用的でない場合があります。また、取込及び排泄の速度定数が一次式で成立する場合を除いて、BCF_kの計算が複雑になることも考えられます。そこで、定常状態におけるBCFが実測可能なBCF_{ss}を求める方法を主に試験を実施しています。

特徴 については、得られたBCFについて、定常状態に達したかどうかを明確に判断できるため、濃縮性の認められる物質については、ばく露期間を延長するかどうかを今までより判断しやすくなっています。当事業所では、BCF_{ss}算出のための計算表プログラムを作成し対応しています。

コイで試験を実施するための、試験魚の生産、供給体制の整備、試験実施手順や飼育条件などの標準操作手順書の整備、計算表プログラムの作成、計画書、報告書の書式変更を平成11年9月までに終了させ、同年10月より全ての試験をコイによる新試験法で実施し、新規物質においては既に数十検体の実績を上げています。

ヒメダカでの試験に関しては、通商産業省からの委託研究において、飼育条件の検討、濃縮倍率の魚種間での違い、違いの原因のひとつと考えられる薬物代謝酵素活性の測定など基礎データの収集に取り組んでいます。（屋形）

魚類での内分泌攪乱化学物質評価試験法の開発

OECDでは1996年の合同会議において内分泌攪乱化学物質の評価の必要性を確認し、イギリスの専門家を中心にDetailed Review Paper(DRP)をとりまとめました。1997年6月の合同会議でOECDテストガイドラインの作成あるいは改良を各国の協力の下にワーキンググループを設置して進めることが決定されました。1998年3月には「内分泌攪乱物質の試験法及び評価に関する作業部会 A Task Force on Endocrine Disrupter Testing and Assessment (EDTA)」が結成され、内分泌攪乱化学物質に対する評価体系が提案され、この中で提案されている評価試験法の開発が加盟各国で進められています。

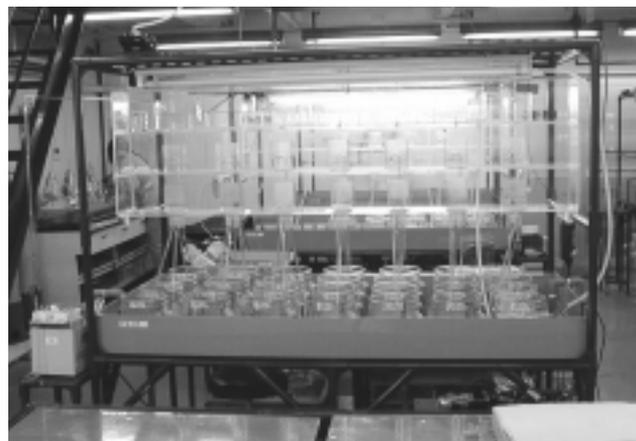
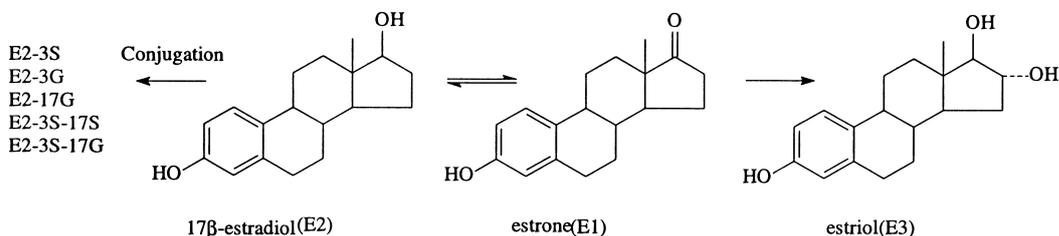
生態影響分野の中で魚類の試験法については、1998年10月にイギリスで第一回魚類専門家会議が開催され、今年2000年の3月に第二回目の会議が環境庁主催のもと日本で開催され、当事業所からも参加しました。第一回目の会

議では各国の研究者が取り組んでいる試験法が提案され、それら試験法の評価体系の中での位置付けが検討され、第二回の会議では各国から提案されていた試験法の検討結果について中間報告などが行われました。それらの中で検討がかなり進んでいる試験法としては、欧州で行われているピテロジェニン産生を検出指標にした試験、米国の繁殖試験、日本での性転換試験、繁殖試験及び全生涯試験等があります。会議の結論としてはスクリーニング段階の試験法としては、魚類延長試験及び成長試験のテストガイドラインをベースに、外観変化、ピテロジェニン産生、生殖腺組織検査を取り込んだ改訂を行うとともに、高次の段階の試験法としては、初期生活段階試験、繁殖試験、生涯試験を候補として更に研究開発を進めた後、プロトコルの初期バリデーションを行うことが合意されています。現在は検討されている魚種も各国で統一されていない状況ですが、今後各魚種毎の試験結果も出てくる中で調整されていくものと考えられます。

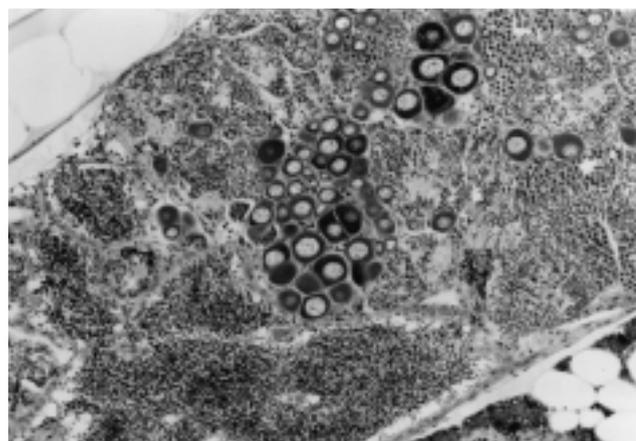
当事業所では環境庁のSPEED'98の一環として九州大学と共同研究でメダカを用いた繁殖試験や全生涯試験の開発に取り組んできました。その成果の一部は既に学会誌への投稿、国際シンポジウムなどの場で公表しております。特に全生涯試験は時間と労力を要する試験ですが、最終的な試験法と位置付けられている通り、作用の検出とともに作用濃度の算定が可能な試験です。すなわち、この試験を実施することによりどのような時期にどのような内分泌攪乱影響がどの程度の強さで現れるかを定量的に把握することができ、リスク評価での影響濃度の根拠となるデータが得られます。また、その他のスクリーニング試験法の有効性を明らかにする上においても非常に有用なデータになると考えています。我々が取り組んでいるメダカを用いた生涯試験は外国では行われておらず、近い将来国内のみでなく国際的な研究活動において貴重なデータとして利用されると考えています。我が国における生態影響評価はかなりの部分を国外の研究成果を利用してききましたので、このメダカによる内分泌攪乱物質の評価法開発によって日本が知的貢献できればと考えています。(前田)

LC/MS/MSによる環境中17β-エストラジオール、代謝物及び抱合体の同時分析法の開発

環境庁及び建設省は平成10年度から内分泌攪乱作用が疑われている化学物質について全国の河川、湖沼、下水処理場等における実態調査を



メダカ生涯試験



ビスフェノールAを暴露したメダカに出現した精卵巣

実施しています。当事業所も九州地区の建設省の調査に参加しています。その調査の中でフタル酸エステル類、ビスフェノールA、ノニルフェノール等が高い率で検出されましたが、予想以上に多くの地点から検出されたのは人畜由来の天然ホルモンである17β-エストラジオール(E2)でした。E2は内分泌攪乱化学物質と比較すれば低濃度でも非常に強いホルモン作用を持っているため、低濃度での正確な定量法の開発と環境実態調査は内分泌攪乱化学物質のリスク評価において重要な課題となっています。

現在、主としてE2フリー体のみが調査されていますが、E2はフリー体だけでなくグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体の形で放出され、それらが環境中で脱抱合して水生生物に影響を及ぼすことが懸念されています。また、E2の代謝物であるエストロンやエストリオールもエストロゲン活性があり、それらの調査も必要です。

環境水中のE2定量法としては、酵素抗体法(ELISA法)やガスクロマトグラフィー質量分析法(GC/MS法)があります。現在、その簡便さからELISA法が主に用いられていますが、これは本来臨床検査用の方法であり、環境試料中の妨害物質についてはよく分かっておらず、交差反応や酵素活性阻害などの影響で実際のE2濃度より高い濃度を示すことが懸念されています。一方、GC/MS法では誘導体化が必要であり、クリーンアップなどの前処理の煩雑さが問題としてあげられ、また抱合体はそのままの形では分析できません。

そこで、近年インターフェイス部分の開発や付随する技術の向上により、高感度な分析が可能となった高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計(LC/MS/MS)に着目し、E2の分析法を開発することとしました。LC/MS/MSによるE2の分析は尿や血漿での例はありますが環境実態調査への応用例はほとんどありません。まず、



LC / MS / MSによる内分泌攪乱物質の分析

通商産業省の委託研究によりLC/MS/MSによる環境中のE2の分析法を開発し、さらにそれらを発展させ、E2の代謝物であるエストロン及びエストリオール、E2の硫酸及びグルクロン酸抱合体5種を含む合計8物質の同時分析法を開発しました。また、開発した分析法を用い、河川水及び下水処理場放流水中のE2等の実態調査を行い、環境中でのE2の挙動の一部を明らかにする試みを行いました。これらの成果は第8回及び第9回環境化学討論会で発表し、一部は分析化学に投稿中です。今後は、さらに調査を進め、E2の環境動態を明らかにしていきたいと考えています。

(田嶋)

おわりに

化学物質の安全性評価の分野でのGLP改正や試験法改訂に対応し、実施体制をよりよいものにして行くための取り組み状況を紹介しました。また、研究面での取り組みとして、内分泌攪乱化学物質についての魚類での評価方法や環境分析方法の研究開発の状況を紹介しました。これらの方法は完全なバリデーションが済んでいない部分もありますが、実用段階に達しつつあると考えています。

これらの業務に加え、「既存化学物質安全性評価シート」やOECDで進められている高生産量物質の評価文書「SIDSレポート」の作成において、物理化学性状、分解、濃縮、生態毒性の部分については、現場技術者がそのまともに取り組んでいます。今後は試験研究の実務に加え、このような分野でもより技術レベルを向上させ、より良いサービスが提供できるよう努力して行きたいと考えております。

お知らせ欄

本機構ホームページから、無料クロマトセミナーの参加申し込みができるようになりました。参加をご希望される方は、ホームページにアクセスして必要事項を入力の上、お申し込み下さい。

編集後記

第30号夏季号をお届けいたします。本格的な夏の到来を迎え、暑い日が続いておりますが皆様いかがお過ごしでしょうか。

今回は、九州大学名誉教授吉村英敏先生から、ご多忙をも顧みず巻頭言を頂戴いたしました。誠にありがとうございました。

特集は、化学物質安全部門として久留米事業所を中心に掲載いたしました。

今回は、化学物質安全部門として日田事業所を特集する予定です。

日増しに暑さも厳しくなっております。くれぐれもご自愛くださいませ。

(企画部・小倉)

化学物質評価研究機構
ホームページ

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

CERI NEWS 第30号 夏季号 発行日 平成12年8月

編集発行 財団法人化学物質評価研究機構 企画部
(旧 財団法人 化学品検査協会)

〒112-0004 東京都文京区後楽1-4-25 日教販ビル7F Tel:03-5804-6132 Fax:03-5804-6140