

kju:

SCAS NEWS 2020 - II

(通巻52号)

テーマ

化学物質のリスク評価

提言 P.1

分析力は国力・人類力に繋がる

東京理科大学 中村 洋 先生

未来へ繋ぐ P.3

労働環境における粒子状化学物質のばく露管理と
測定・分析技術

労働安全衛生総合研究所 鷹屋 光俊 先生

FRONTIER REPORT P.7

- 化学品を安全に使用するための分析法開発

規制&標準化の潮流 P.12

- リスクアセスメント支援ツールを用いた
化学物質のリスクアセスメント
- 化学物質管理から見たリスク評価の重要性
－ 医療機器の安全性評価と労働者の安全性評価を例に－

SCAS NOW P.17

- 貼付剤の安定性試験を含む品質試験
～ 貼付剤特有の試験技術及び
データインテグリティの対応 ～
- オートパッチクランプシステムを用いた
心筋イオンチャネル評価

TOPICS P.19

- 無菌試験用アイソレーター増設
- 形状の影響を受けない粒子径測定サービスの紹介
- 大きなサンプルを加工せずに観察できる
元素分析機能付きSEMの紹介
- 自動化装置を用いたバイオ医薬品の迅速・高精度な
測定への取り組み

PICKUP! TOPICS 巻末

- 「感性評価」サービス開始のお知らせ



分析力は国力・人類力に繋がる

昨年12月、中国・武漢市で検出された¹⁾新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、本稿を執筆の時点では収束の目途も立たないまま、医療面でも経済面でも想像以上の被害を全世界に与えつつある。緊急事態宣言の発出にまで至った今回の騒ぎで、国民に一躍知れ渡ったのがPCR検査である。このようなグローバルな事象に限らず、和歌山毒カレー事件、地下鉄サリン事件などを引き合いに出す迄もなく、人々の関心を集める様々な社会的出来事の理解や解決に不可欠なツールが分析技術である。分析技術の学問的な裏付けは分析化学（分析科学）であるが、とにかくこの学問領域には“縁の下の力持ち”、“裏方”などのイメージが未だに強い。企業においても、分析部門の位置付けは残念ながら余り高くない場合もあると聞く。しかし、分析力が企業力、企業力が産業力、産業力が国力、国力が人類力をそれぞれ支えているという、階層的なカスケードの存在に気が付けば、分析化学（者）、分析技術（者）、分析機器など、分析ファミリーに関する評価にはパラダイムシフトが必要であることに疑いを挟む余地は無い。

従って、ピラミッドの土台と同じく、カスケードの源流となる分析技術力や分析力を高める努力は誠に重要で、大いにやり甲斐がある仕事である。分析力の根幹となるのは新規分析法の開発であり、これは主に大学や研究所の仕事であるが、その実証・実用化はもっぱら産業界の役割である。この様な視点に立つと、分析技術者の育成とクオリティーの維持・向上は不断の注力が必要な課題であることが分かる。分析技術者のスキル向上には日々の研鑽が欠かせないが、evidence based scienceとしてのスキルやクオリティーに関する客観的な指標も必要である。そのための公的な資格としては、技術士法に基づく技術士（Professional Engineer）（国家資格、21部門）があり、この他にも独自の認定制度を持つ学協会や企業もある。一例として、日本分析化学会が2010年に創設した分析士認証制度に基づく分析士（Professional Analyst）の概要を紹介する。本制度の最大の特徴は、分析手法ごとに専門知識と技能を初段から五段に分けて認証するものであり、現在までに液体クロマトグラフィー（LC）分析士、LC/MS分析士、イオンクロマトグラフィー（IC）分析士の3分野で約2700名の分析士が誕生している。本資格の初段から三段までには、50問4択のマークシート方式の試験がある。分析機器メーカー、受託分析企業、派遣会社などからの受験者が多く、学生も在学中に資格を取得できる利点がある。四段の試験内容は経歴・経験年数に加えて小論文と英語、更に五段では人物の確かさを社会に保証するため、面接試験が課せられる。一般に、資格を取得する動機付けとしては、自己評価、自己啓発、第三者評価への対応などがあるが、分析士資格は、分析法に特化された資格であるため、受託分析業界においては顧客からの例えば、『この試料の分析は、LC/MS分析士三段以上の方をお願いします』などの要求に応える対策にもなる。

本稿の冒頭で、分析化学に対してややネガティブな評価があることを紹介した。しかし、分析化学は科学の共通基盤であると同時に、その本来の役割が、分析法の開発にあることを以って、筆者は“分析科学は科学のフロンティアツール”と評した²⁾。即ち、分析化学は他分野の進歩が方法論の飽和によって停滞している状況に、新たな方法論を提供しブレイクスルーの契機を与える学問領域である。見方を変えれば、ブレーキが掛かった科学に、方法論というアクセルを持った分析化学が進歩の後押しをしているのである。このことを強く意識して、分析技術者は日々の研鑽に励んで欲しいものである。

一方、分析技術者育成の観点からは、技術者の教育と継続的な育成システムの確立が重要である。現状は、大学・高専等で基礎を習った新人を大学の研究室、企業等で技術者として育成する方式の中で、必要に応じて当該分野の業務遂行に必要な資格を取得することが行われている。最近の若年層は上昇志向が余り高くないとされるが、個人に資格取得の意欲を刺激し取得後には満足感が得られるよう、褒賞・栄誉的な処遇が所属機関に望まれる。筆者は、様々な分野をカバーする受託分析企業の分析値が産業を支えている実態に鑑み、関連企業が社会から一層大きな信頼を得ることを志向して、2013年に分析化学会に受託分析研究懇談会を創設した³⁾。当時は、談合事例の影響もあり、コンプライアンス上の懸念があるとして加入してもらえなかった大手企業もあったが、この懇談会の実態には危惧される要素は全くなく、技術的な討論をする集まりであるので、大手企業にも指導的なメンバーとして是非参加して欲しいと希望している。

分析技術の不連続的な進歩は天才によってもたらされるが、誰も天才の出現を予想できない。そこで、天才や技術革命が出現するまでの期間は、技術者集団が時間依存的に集団の技術的な平均値を漸増的に上昇させる努力が不可欠である。そこで、如何にして平均力を効率的に上げられるかが課題となる。その解の一つは、分析技術者と所属企業の価値観の共有にあるのではないだろうか。このような観点から、筆者が長を務める（公社）日本分析化学会液体クロマトグラフィー研究懇談会（LC懇）では、2018年から“優良企業認定”事業を開始した。製品評価に加えて、社員教育、社会貢献など、企業のCSRに対する姿勢を重視して優良企業を認定するものである。日本の企業には、分析技術者に自信と希望を与える存在であって欲しいと切望する。

文 献

- 1) WHO ホームページ, available from (<https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>), (accessed 2020-4-21).
- 2) 中村 洋：フロンティアツールとしての分析科学, *ファルマシア*, **37**, 981 (2001).
- 3) 受託分析研究懇談会設立総会, available from (<https://www.lckon.org/event/event011.html>), (accessed 2020-4-12).

略 歴	1968年	東京大学薬学部製薬化学科卒業
	1970年	東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了
	1971年	東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退
	1971年	東京大学薬学部教務職員
	1973年	東京大学薬学部助手
	1974年～1976年	米国NIH留学, 帰国後復職
	1979年度	日本分析化学会・奨励賞受賞
	1986年	東京大学薬学部助教授（薬品分析化学教室）
	1992年～	液体クロマトグラフィー研究懇談会委員長
	1994年	東京理科大学薬学部教授（薬品分析化学研究室）
	1998年度	日本分析化学会・学会賞受賞
	2009年度～2012年度	日本分析化学会・会長
	2012年～	日本分析化学会・分析士会会長
	2015年	東京理科大学名誉教授

主な研究領域 分析化学, 分離科学, 検出科学, 生理活性物質探索科学, 分析技術者教育



労働環境における粒子状化学物質のばく露管理と測定・分析技術

独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所
化学物質情報管理研究センター ばく露評価研究部長

たかや みつとし
鷹屋 光俊

産業現場で使用される化学物質の種類は6万種類にも及ぶとされ、さらに増加傾向にある。これらすべての化学物質の取り扱いについて細かい規制を法令で規定することはできないため、現在の労働安全衛生法では、使用者が取り扱う化学物質に関してリスクアセスメントを行い様々な対策を行う事とされている。リスク評価には、有害性とばく露の2つを正しく知る必要があるが、ばく露の評価には、分析化学に加えて様々な物理計測や生物学的な知見・技術を組み合わせることが肝要である。

本稿では、職場の空气中に存在する化学物質のうち、様々な形の粒子として存在する物質の環境管理・ばく露評価にはどのような技術が必要なのか、またそれに関して労働安全衛生総合研究所で行っている研究について紹介する。



1 はじめに

厚生労働省によれば産業現場で使用されている化学物質は約6万物質あると言われている。それらの化学物質の中には取扱う労働者に深刻な健康影響を与えることが知られているものもあり、健康障害を防止するため、労働者がどの程度化学物質にばく露しているのかを正確に評価して、ばく露防止対策を立てる必要がある。

化学物質の濃度測定には、分析化学の知見・技術を利用することとなるが、労働環境管理および労働者へのばく露管理においては、分析化学に加えて様々な物理計測や生物学的な知見・技術を組み合わせることが必要となる。本稿では、職場に存在する化学物質のうち、エアロゾル状態で労働者にばく露する「粒子状化学物質」の、ばく露管理を行うためにどのような技術が必要とされているかを、「労働安全衛生総合研究所（以下、安衛研とする）」の研究成果・今後の研究課題を交えて紹介する。

2 粒子状物質の形と大きさ

ガス・蒸気にはなくて粒子にあるもの、それは形と大きさである。粒子の形と大きさは、体内に取り込まれた後に生体と与える作用および環境中の挙動に影響を与えるため、粒子

状化学物質ばく露の評価には、粒子の成分・濃度を知るという化学分析の技術に加えて、粒子の形・大きさの情報を得るために様々な物理計測の技術を組み合わせることになる。形の情報を知る重要性については、石綿の例を挙げるだけで十分と考えるため、詳しくは別の機会に譲るとして、本稿では主に粒子サイズの重要性について述べる。

粒子の大きさに関する情報を得るための技術のうち基本的なものは「粒子の粒径別サンプリング」である。図1左に示したのは、労働衛生分野で用いられる粒子状物質捕集装置の粒径別捕集効率に関するISO規格(ISO7708:2005)¹⁾である。ISO7708:2005では3種類の捕集対象粒子を規定している。このカーブはそれぞれ図1の右側に示す呼吸器内の場所への到達確率を示している。より小さな粒子ほど呼吸器の奥まで到達する。その理由は鼻から吸い込んだ空気が気道内で流れを変え変る際に、大粒子ほどその慣性から空気の流れに乗り切れず呼吸器の壁に衝突するためである。慣性が問題となるため、同直径の粒子であっても密度が異なれば気道内の挙動が違ってくる。図1で示す粒子径は空気動力学径と呼ばれ、粒子の空気中の動きが同じとなる密度が1 g/cm³の球形粒子の粒径を示している。密度が1 g/cm³以外の粒子は幾何学的な粒径を密度の平方根で

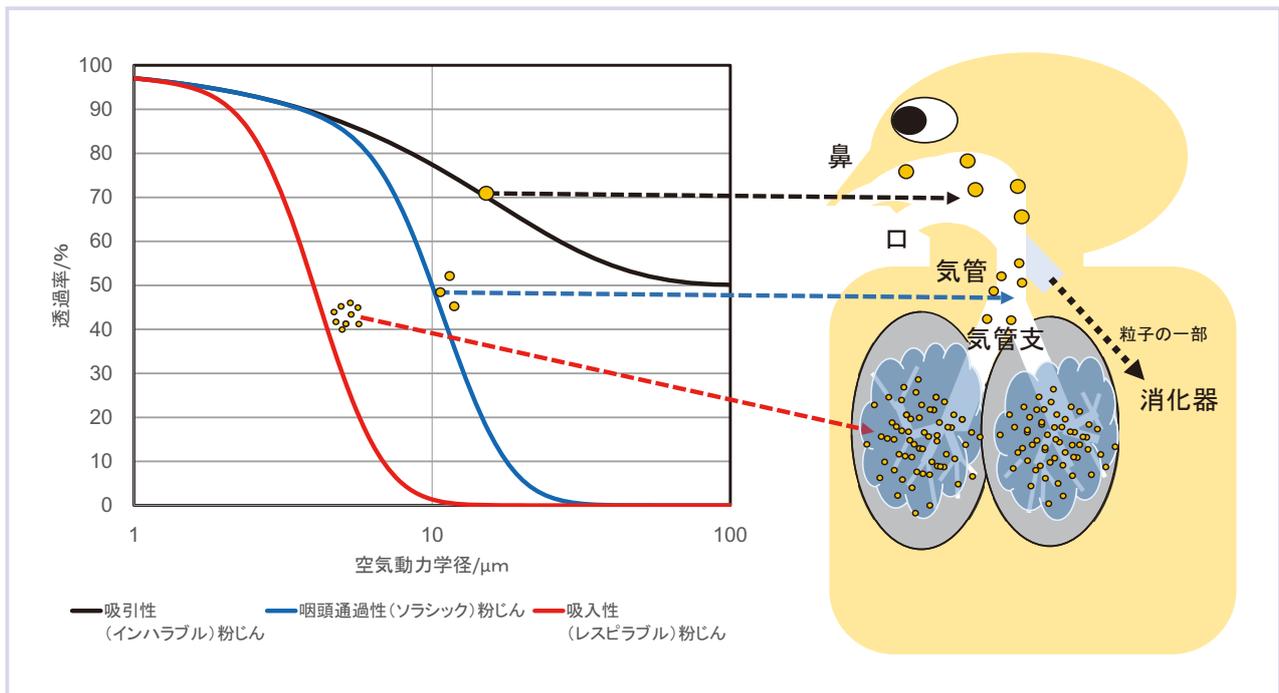


図1 粒子状物質のサンプラーの分粒装置の特性と粒子が到達する部位

割れば空気動力学径を求めることが出来る。ただ形状が球形から大きく外れると空気動力学径を求めることは容易ではない。

3種類の粒子のうち、最も大きな吸引性（インハラブル）粒子は、呼吸器の到達部位と健康影響の大きさに関連がない化学物質の評価に用いる。これらの化学物質は鼻の粘膜や痰に含まれて胃に流れることにより消化器等から体内に吸収されて健康に影響を及ぼす。中間サイズの咽頭透過性（ソラシック）粒子は気管支まで到達した際の健康影響が問題となる物質の評価に用いる。例えば職業性喘息の原因が疑われる金属微粒子を含む切削加工液ミストなどを評価する際には、ソラシック粒子の濃度測定を行うことになる。もっとも小さい吸入性（レスピラブル）粒子は、呼吸器の最も奥の肺胞まで到達する粒子である。吸入性粒子がもたらす職業病でもっともよく知られているのはじん肺であろう。じん肺は古くから職業病として知られるだけでなく患者数も多く、生活の質（Quality of Life いわゆる QOL）に与える影響も深刻であるため、永年その対策について研究されている。また吸入性の粒子についてはサンプリングだけではなく粉じん計に代表されるように物理計測の面でも多くの研究がなされている。

3 現在の粒子状物質評価に必要な研究

前項では、粒子状物質に関する大きさや形についておさらいした。それではそれらを踏まえてどのような研究が必要なのだろうか、安衛研で取り組んでいる研究を紹介する。

3.1 電子顕微鏡観察と粒子計測器の利用

作業環境空气中粒子について化学物質量以外の情報を知る方法が必要とされている。この目的において電子顕微鏡観察はとても有用である。我々の経験した例を一つ紹介すれば、カーボンナノチューブ（CNT）を含む染料で染色した糸を使用した織物工場で採取した気中粒子を、走査電子顕微鏡（SEM）観察したところ、繊維くずにCNTと思われる粒子が多数付着したものが含まれることを確認した例がある²⁾。このように電子顕微鏡観察の検出力は非常に高い。一方その定量性については改善の余地がある。顕微鏡観察による粒子の定量分析は、光学顕微鏡による気中の石綿粒子の測定が公定法として採用されていることなどからわかるように、十分に可能である。しかし、電子顕微鏡が必要となるほど観察対象粒子が小さいケースでは当然観察倍率が高くなりその結果、観察できる視野の面積は小さくなる。測定結果の代表性を担保するためにはより多くの視野数を観察する必要があり、画像解析技術などを応用した自動分析の方法を

確立する必要があるため、安衛研でも現在研究に取り組んでいる。

電子顕微鏡の活用として、もう一つ、物理計測装置の信頼性を向上させるという目的で研究を行っている³⁾。空気中の粒子を物理的な計測で測定する装置として、粒子がもつ電荷を計測する方法、粒子散乱する光を検出する方法などがある。これらの装置は、気中粒子を捕集 - 化学分析する方法に比べ感度が不足し、必ずしも十分な定量下限を得られない場合もあるが、リアルタイムに濃度情報が得られる。加えて光散乱を利用した装置では、粒径の情報も得られるものがあり、労働者のばく露リスク低減に非常に有用である。これらの装置は、ポリスチレンラテックス (PSL) と呼ばれる幾何学的粒径を厳密にそろえた球形粒子で校正されている。しかし前項で述べたように実際の労働環境中に存在する粒子は様々な形状を持っている。そこで、電子顕微鏡観察で得た実際の粒子の形状・凝集状態に関する情報と各種の物理計測装置の応答の関係に関する情報を蓄積することにより、粒子計測器を職場の環境管理、労働者のばく露リスク管理により効果的に使用する事が出来ると考えている⁴⁾。

図2はPSL粒子(左図)と粉体取り扱い作業を模擬した粉じん発生装置⁵⁾で発生させた粒子(右図)の走査電子顕微鏡写真である。粉じんの発生には試験管に粉体を入れ振動させるボルテックス法や筒内に粉体を落下させる落下法などがあり、電子顕微鏡像の比較により、発生させた粒子を実際に各種の作業現場で採取した気中粒子の形状・凝集状態に

近いものとした上で、その状態で各種の測定装置の応答を評価する実験を行うこととなる。

3.2 大粒径粒子のサンプリング・測定

レスピラブル粒子より、粒径が大きいインハラブルやソラシック、特にインハラブル粒子の気中粒子サンプリングについては、方法が確立されているとは言いがたい。その理由の一つは、じん肺対策が非常に重要であったため吸入性の方が、粒子に関する測定・捕集・分析の研究の蓄積が進んでいるということがある。もう一つの理由は、直感的には小さい粒子の方が測定も捕集も難しいように思えるが、実際には大きな粒子の方が捕集も測定も困難だからである。物理的な測定についていえば、粉じん計や粒子カウンターの動作原理である光散乱の感度が高いのはサブミクロンからミクロンの粒径であり、光の波長より十分大きな10 μm程度より粒径が大きい粒子は散乱ではなく光を乱反射することになり、光学的な検出は難しくなる。

捕集に関し、大粒径粒子は沈降速度が速いという問題がある。また電動工具で切削・研磨する際に発生する粉じんなどでは、小粒径の粒子であれば、発生時の運動方向にかかわらず気流によって動くが、大粒径の粒子は慣性が大きく、気流の流れとは異なる方向に飛んで行く場合も多い。その結果として、気中濃度の空間変動・時間変動が大きくなり、作業者と発生源の位置や少しの姿勢の違いが捕集量のばらつきをもたらす事になる。

一方、化学物質の毒性評価に関する研究が進み、許容

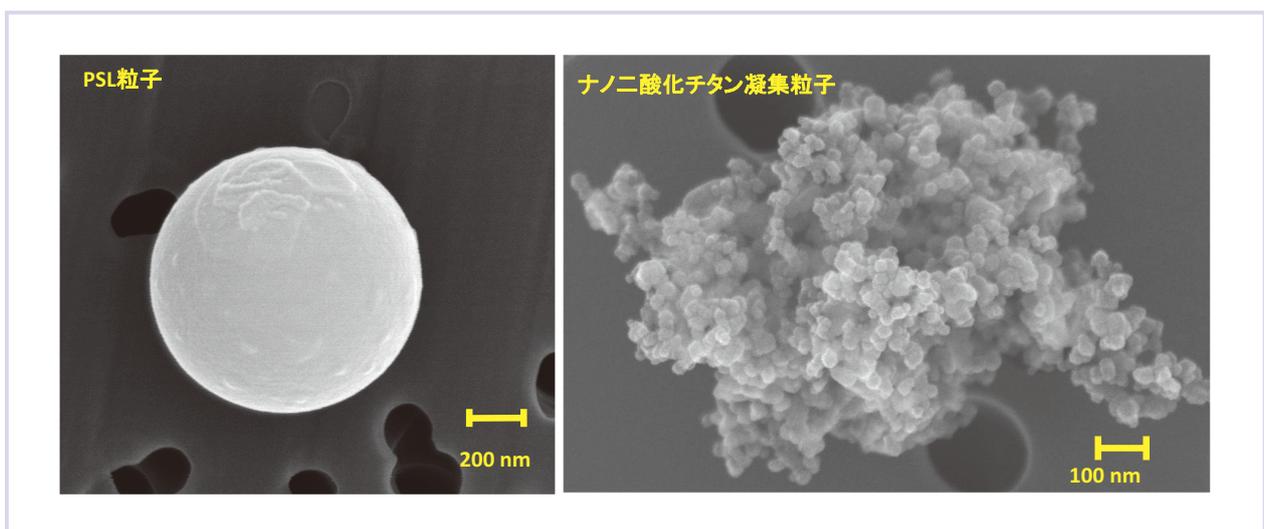


図2 標準粒子 (PSL) と職場の粉じんを模擬した粒子の例

濃度がより低く変更される傾向にあり、大粒径の粒子状物質のばく露リスク評価は難しくなっている。例えば六価クロムやベリリウムなどでは許容濃度が $\mu\text{g}/\text{m}^3$ オーダーに設定されている。その結果インハラブル粒子の捕集を行う場合、許容濃度に相当する物質質量から考えれば、粒径にもよるが数十個から数個、極端な場合は一個以下の粒子数になってしまう。すなわち粒子1個がサンプラー内に飛び込むかどうかという偶然によって測定結果が大きく左右されてしまう。捕集の均一性を保つのがより困難な大粒径の粒子ほど、粒子1個あたりの質量も粒径の3乗に比例して大きくなるためこの影響がより大きくなる。そこで低濃度領域でインハラブル粒子のサンプリングの正当性を担保するために、粒子の粒径分布も含めた挙動に関する知見を積み重ねることが必要である。また、より多くの空気を捕集することにより、分子が粒子の個数という離散量で表されてしまうという効果を消し去ることができるが、そのようなサンプラーを、労働者に装着可能な重量で実現するためには、さらなる技術開発が必要であり、これらは今後の研究課題である。

3.3 表面・溶解特性

粒子には大きさと形があると述べたが、もう一つ、ガスになく粒子にあるものとして表面がある。表面のミクロ的な形状（細孔の有無）の違いにより表面積が大きく異なれば表面で起きる生体内の物質との化学反応が異なる可能性が高い、また局所的に電気的中性が崩れていることにより表面に化学的活性が高い場所が存在する可能性がある。

筆者はかつて、希土類の酸化物粒子の肺内滞在時間に関する基礎的情報を得るための模擬実験を行った。試験管に、純水、生理食塩水、そして食塩、炭酸ナトリウム等に種々の有機酸を加えた肺泡模擬液をいれ、被験物質として希土類酸化物を加え、体温に近い 37°C で数日おいた後、溶液中の金属濃度をICP-MSで測定した。その結果、一部の金属酸化物で主成分の金属ではなく不純物由来の別の金属が高濃度で検出された⁶⁾。これは粒子からの物質の溶け出し速度が異なる可能性に加え、破碎により粉体を作製する際に不純物が存在している場所が割れやすく、表面に不純物が濃縮されている等の可能性等が考えられた。いずれにしても粒子全体の化学物質量と生体への溶け出し量に差が生じる可能性がある。これは、ばく露評価・生体影響評価の双方で、

生体内での条件に近い形で粒子状物質がどう溶解してゆくのかについて、改めて知見を集積する必要があることを示唆している。現在、ICP-MSがより塩濃度の高い溶液の測定が可能になるなど分析装置の性能が向上した事をうけ、改めて様々な金属化合物に対して肺胞液に限らず、汗を模擬した溶液などへの溶解実験に着手している^{7) 8)}。

4 おわりに

本稿では、労働環境における気中粒子状化学物質に関する測定の課題及びそれに関連した研究について紹介した。労働安全衛生総合研究所では、今後も化学物質の量に加え、大きさ、形、そして表面に着目して研究を続け、粒子状化学物質のばく露リスクを正確に評価し、リスクを下げる方法を提案して行きたいと考えている。

文 献

- 1) S07708 : Air quality -Particle size fraction definitions for health-related sampling.
- 2) M. Takaya, M. Ono-Ogasawara, Y. Shinohara, H. Kubota, S. Tsuruoka, S. Koda : *Ind. Health* **50**, 147 (2012) .
- 3) M. Yamada, M. Takaya, I. Ogura : *Ind. Health* **53**, 511 (2014) .
- 4) 山田丸, 加藤伸之, 鷹屋光俊, 篠原也寸志, 小野真理子, 小倉勇 : 平成30年度労働安全衛生総合研究所年報, 88 (2019) .
- 5) 山田丸 : 労働安全衛生研究, **11**, 73 (2018) .
- 6) M. Takaya, Y. Shinohara, F. Serita, M. Ono-Ogasawara, N. Otaki, T. Toya, A. Takata, K. Yoshida, N. Kohyama : *Ind. Health* **44**, 639 (2006) .
- 7) 韓書平, 鷹屋光俊 : 第59回日本労働衛生工学会講演要旨集, 60 (2019) .
- 8) 韓書平, 鷹屋光俊 : 日本分析化学会第68年会講演要旨集, 623 (2019) .

著者略歴

1987年3月 金沢大学理学部化学科卒業
 1987年4月 労働省入省 現勤務先の前身である産業医学総合研究所に配属
 以後現在まで 職場の粉じん・化学物質の環境管理・労働者のばく露リスク評価、化学物質に関わる労働災害調査等の業務に従事
 2019年4月 労働安全衛生総合研究所 作業環境研究グループ部長
 2020年4月 研究所に新設された化学物質情報管理研究センターに配属され現職

- 研究対象分野 金属類を中心とした粒子状物質の測定・管理方法の開発・評価
- 過去に従事した研究等
 - ・ナノ材料取り扱い職場のリスク管理
 - ・除染作業時における放射性セシウムを含む土壌由来粉じんの測定方法の検討
 - ・トンネル建設現場の粉じん測定方法の検討
 - ・高速道路延命工事中に発生した労働者の鉛中毒、化学物質製造工場における膀胱がん多発事例等の労働災害調査
- 検討会委員等
 - 厚生労働省 化学物質のリスク評価検討会委員
 - 厚生労働省 トンネル建設工事の切羽付近における作業環境等の改善のための技術的事項に関する検討会委員

化学品を安全に使用するための分析法開発

大分ラボラトリー 中須 崇之・古川 幸 / 千葉ラボラトリー 小谷 智弘 / 愛媛ラボラトリー 永野 裕紀

2016年6月の労働安全衛生法の改正に伴い、事業者は安全データシート（SDS）の交付義務対象である640種の化学物質（2020年7月現在では673種）について、危険性及び有害性の調査（リスクアセスメント）を行うことが義務化された。そこで本稿では、リスクアセスメント手法としてコントロールバンディング（SDSの情報を元にリスクを点数化してマトリクスで評価）やECETOC TRA等の無償で利用できる評価ツールと、実測定によるリスク評価の比較（メリット・デメリット）について紹介する。また、化学物質70成分の分析法開発について、加熱脱着ガスクロマトグラフ質量分析法、酸分解-誘導結合プラズマ発光分光分析法および溶媒抽出-高速液体クロマトグラフ法による3手法の事例についても紹介する。

1 はじめに

化学品はその有用性から時には夢の物質と呼ばれることもある反面、人への健康被害や環境負荷など大きなマイナスの影響が後日（あるいは使用中に）明らかになることがある。化学品を利用する場合には、有用性と同時に有害性が利用可否の判断基準として取り入れられており（いわゆる化学品の登録システム）、有害性を判断するために必要となるのがリスク評価である。

リスク = (毒性) × (ばく露量)

リスクは化学品の組成、性質の持つ特徴（毒性）と、その使用により人や環境に取り込まれる量（ばく露量）をかけた合わせたものとしてあらわされる。リスクの評価においては、有害な影響を示さないと考えられるばく露量の基準値を、安全データシート（SDS：Safety Data Sheet）や環境基準等から設定する。少量で影響を及ぼす恐れがある有害性が高い化学品や、有害性が十分に明らかでない化学品を使用する場合の適切なリスク評価のためには、微量の化学品を検出することが必要となる。また、多数の用途を持つ化学品の場合は、個々の使用場面に応じた評価が必要になることも想定される。例えば特別規則（特定化学物質障害予防規則・有機溶剤中毒予防規則・鉛中毒予防規則等）で個別規制されていなかった1,2-ジクロロプロパンが原因で、印刷機に付いたインクを洗浄する作業に従事していた作業者に胆管がんが発生した事例がある。このような背景もあり、作業者の健康を確保するために労働安全衛生法が改正（2016年6月）され、640種の化学物質（改正以降も対象物質は追加され、2020年7月現在673物質）のリスクアセスメントが義務化されることとなった。労働安全衛生法では化学物質などによる危険性・有害性を特定し、その特定された危険性・有害性に基づく作業員への健康リスクを見積もることに加え、リスクの見積もり結果に基づいてリスク低減措置

（リスクを減らす対策）の内容を検討する一連の流れが、リスクアセスメントと定義されている。

化学物質のリスクアセスメントの手法としては、シミュレーションを利用するものと実測定によるものの2種類がある。シミュレーションには、コントロールバンディング（SDSの情報を元にリスクを点数化してマトリクスで評価）やECETOC TRA（European Centre of Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals Target Risk Assessment）など無償で利用できる評価ツールが提供されている。コントロールバンディングには、専門的な知識がなくても簡便に実施できるメリットがあるが、リスクを高めに見積もる傾向があることが知られている。一方、ECETOC TRAは、実際の使用環境や作業状態等から作業員のばく露濃度を推定する評価ツールであり、条件を変更してシミュレーションができる等、コントロールバンディングよりも得られるデータの有用性は高い。しかし、信頼性のあるデータを得るには、専門的な知識やノウハウが必要である。実測定によるリスクアセスメントの手法としては、作業環境測定や個人ばく露測定があり、専門家による試料採取や微量域までの高精度な分析により、リスク評価としては最も信頼性の高いデータを得る事ができる。しかし、分析手法が存在していない物質も数多くあり、今すぐ全てのSDS交付義務対象の化学物質（673種の化学物質）について実測定が実施できる状態ではない。

本稿では、実測定における試料採取方法から分析方法までの手法開発・検討事例について紹介すると共に、リスクアセスメント手法であるコントロールバンディング、ECETOC TRA、作業環境測定、個人ばく露測定でのリスク評価の違いについて紹介する。

2 分析手法の開発

当社では、国内はもとより海外にも分析手法が無く、検知管等も市販されていない物質について、揮発性有機化合物（VOC：Volatile Organic Compounds）、不揮発性有機化合物、金属成分を対象に分析手法を開発した。作業環境測定法を参考に10分間の試料採取時間で、ばく露限界値等の1/10以下の定量下限値（ばく露限界値等が無いものは可能な定量下限値）を達成すると共に、複数の成分を同時に分析できる手法である。対象物質と各分析法の特徴を表1に示す。

2.1 分析手法

2.1.1 揮発性有機化合物（VOC）

SDS交付義務のある化学物質の中には揮発性を有する物質が多く含まれている。VOCは、一般的に液体または固体に捕集され、濃縮操作や溶媒抽出などの前処理を必要とする。しかし今回、この複雑な前処理を必要としない加熱脱着ガスクロマトグラフ質量分析法（TD-GC/MS法）を用いた分析法を開発した。

2.1.2 不揮発性有機化合物

不揮発性有機化合物の中でも、同じ色味でも同じ分析法が適用できない物質が多く存在する染料を中心に高速液体クロマトグラフ法（HPLC法）を用いた分析法を開発した。捕集方法はガラス繊維フィルターによるろ過捕集法とし、分析対象成分に適した抽出溶媒を選定した。

2.1.3 金属成分

SDS交付義務対象の化学物質に含まれる金属成分を対象に誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES法）を用いた分析法を開発した。金属成分には、金属元素だけでなく酸化物等の様々な形態があり、粒子サイズの小さな成分も捕集可能と

なるように、捕集方法はフィルターと捕集液の2段階捕集法とした。また、測定対象は無機元素であるため、酸による前処理を採用した。

2.2 検討内容

2.2.1 サンプルング条件の設定

分析対象成分に適した吸引流量、それぞれの装置感度を参考に目標定量下限値を満たす採気量とするための採取時間を設定した。

2.2.2 保存性の確認

遠方での試料採取となり速やかに分析着手できない場合を考え、採取した試料の保存性を確認した。採取に用いる捕集材に既知量の標準物質を添加した後、設定したサンプルング条件で室内空気を吸引した測定用試料を複数調製し、4℃で保管した。調製直後を0日目とし、回収率80%以上が確認できた日数を保存可能日数とした。

2.2.3 検出下限値および定量下限値の確認

目標定量下限値相当の標準物質を5回測定し、測定結果の標準偏差の3倍を検出下限値（LOD：Limit of Detection）、10倍を定量下限値（LOQ：Limit of Quantification）とした。この値をもとに気中濃度のLODとLOQを算出した。

2.3 検討事例

手法ごとの代表成分として硫酸ジメチル、ジナトリウム 4-[(2,4-ジメチルフェニル)アゾ]-3-ヒドロキシ-2,7-ナフタレンジスルホナート（ボンソーMX）、イットリウムの検討結果を表2に記載した。また、本手法開発により分析可能になった成分リストを表3～5に示す。

表1 対象物質と分析法

分析対象	分析法	分析対象の特徴	捕集材
揮発性有機化合物	TD-GC/MS法	雰囲気中に気体で存在する有機化合物	固体捕集剤
不揮発性有機化合物	溶媒抽出-HPLC法	雰囲気中に粒子として存在する有機化合物	フィルター
金属成分	酸分解-ICP-AES法	様々な形態 雰囲気中に粒子として存在	フィルター+捕集液

表2 各分析法の検討事例

分析法	対象成分	サンプルング条件	保存可能日数	検出下限値(LOD)	定量下限値(LOQ)	ばく露限界値(OEL)
TD-GC/MS法	硫酸ジメチル	0.1 L/min × 10 min	7日	0.0002 ppm	0.0005 ppm	0.1 ppm
溶媒抽出-HPLC法	ボンソーMX	10 L/min × 10 min	5日	0.0009 mg/m ³	0.003 mg/m ³	設定なし
酸分解-ICP-AES法	イットリウム	2 L/min × 10 min	7日	0.0005 mg/m ³	0.002 mg/m ³	1 mg/m ³

表3 TD-GC/MS法対象成分

政令No.	成分名	ばく露限界値	定量下限	政令No.	成分名	ばく露限界値	定量下限
4	o-トリジン	10 ppm	0.1 ppm	408	ナフタレン	10 ppm	0.001 ppm
35	α, α -ジクロロトルエン	設定なし	0.002 ppm	420	5-ニトロアセナフテン	設定なし	0.01 ppm
47	フルトラニル	10 mg/m ³	0.1 mg/m ³	435	ブチルグリシジルエーテル	0.25 ppm	0.001 ppm
63	エチリデンノルボルネン	2 ppm	0.01 ppm	462	4-ビニル-1-シクロヘキセン	0.1 ppm	0.001 ppm
66	エチルセカンダリベンチルケトン	10 ppm	0.002 ppm	477	1-ブタノール	20 ppm	0.2 ppm
69	2-エチルヘキサン酸	5 mg/m ³	0.05 mg/m ³	477	2-ブタノール	100 ppm	1 ppm
85	2-エトキシ-2,2-ジメチルエタン	5 ppm	0.003 ppm	477	iso-ブタノール	50 ppm	0.5 ppm
101	塩化ベンジル	1 ppm	0.001 ppm	488	2-ブテナール (クロトンアルデヒド)	0.3 ppm	0.004 ppm
114	2-オクタノール	設定なし	0.002 ppm	494	プロピルアルコール (n-プロピルアルコール)	100 ppm	0.005 ppm
125	o-フタロニトリル	0.01 mg/m ³	0.005 mg/m ³	501	プロモジクロロメタン	設定なし	0.002 ppm
141	o-クレゾール	20 mg/m ³	0.2 mg/m ³	508	1,2,3,4,5,6- ヘキサクロロシクロヘキサン	0.5 mg/m ³	0.005 mg/m ³
141	m,p-クレゾール	20 mg/m ³	0.2 mg/m ³	517	ヘキサメチル ホスホリックトリアミド	10 ppm	0.1 ppm
145	クロロアセトン	1 ppm	0.001 ppm	521	1-ヘキセン	50 ppm	0.002 ppm
162	4-クロロ-2-メチルアニリン	10 ppm	0.1 ppm	522	β -ブチロラクトン	10 ppm	0.1 ppm
181	酢酸n-ブチル	100 ppm	1 ppm	523	β -プロピオラクトン	0.5 ppm	0.005 ppm
181	酢酸イソブチル	150 ppm	1 ppm	537	ハロワックス	0.5 mg/m ³	0.05 mg/m ³
181	酢酸sec-ブチル	200 ppm	1 ppm	538	ペンタクロロニトロベンゼン	0.5 mg/m ³	0.0005 mg/m ³
184	酢酸ベンチル	50 ppm	0.001 ppm	539	ペンタクロロフェノール	0.5 mg/m ³	0.05 mg/m ³
184	酢酸イソアミル (イソベンチル)	50 ppm	0.001 ppm	557	メタクリル酸メチル	50 ppm	0.001 ppm
229	1,3-ジオキソラン	20 ppm	0.002 ppm	561	メタンスルホン酸エチル	設定なし	0.1 ppm
252	1,4-ジクロロ-2-ブテン	0.005 ppm	0.001 ppm	562	メタンスルホン酸メチル	設定なし	0.1 ppm
272	2,4-ジニトロトルエン	0.2 mg/m ³	0.005 mg/m ³	570	メチルエチルケトン	200 ppm	0.002 ppm
284	N,N-ジメチルアセトアミド	10 ppm	0.02 ppm	573	フェノブカルブ	5 mg/m ³	0.005 mg/m ³
334	ブプロフェジン	2 mg/m ³	0.1 mg/m ³	588	メチルビニルケトン	0.2 ppm	0.001 ppm
360	フサライド	10 mg/m ³	0.01 mg/m ³	616	硫酸ジメチル	0.1 ppm	0.001 ppm

表4 溶媒抽出-HPLC法対象成分

政令No.	成分名	ばく露限界値	定量下限
57	4,4'-(4-イミノシクロヘキサ-2,5-ジエニリデンメチル)ジアニリン塩酸塩(CIベジックレッド9)(パラローズアニリン塩酸塩)	設定なし	0.02 mg/m ³
119	オルト-アニシジン	0.5 mg/m ³	0.01 mg/m ³
208	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	設定なし	0.01 mg/m ³
269	ジナトリウム=4-[(2,4-ジメチルフェニル)アゾ]-3-ヒドロキシ-2,7-ナフタレンジルスルホナート(ボンソー-MX)(ボンソーキシリジン)	設定なし	0.003 mg/m ³
271	ジナトリウム=3-ヒドロキシ-4-[(2,4,5-トリメチルフェニル)アゾ]-2,7-ナフタレンジルスルホナート(ボンソー-3R)	設定なし	0.004 mg/m ³
286	[4-[[4-(ジメチルアミノ)フェニル][4-[エチル(3-スルホベンジル)アミノ]フェニル]メチリデン]シクロヘキサン-2,5-ジエン-1-イリデン](エチル)(3-スルホナトベンジル)アンモニウムナトリウム塩(ベンジルバイオレット4B)(アシッドバイオレット6B)	設定なし	0.009 mg/m ³
300	1-[(2,5-ジメトキシフェニル)アゾ]-2-ナフトール(シトラスレッドナンバー2)	設定なし	0.01 mg/m ³
439	パラ-アニシジン	0.5 mg/m ³	0.01 mg/m ³
446	パラ-フェニルアゾアニリン	設定なし	0.0002 mg/m ³
582	2-メチル-4-(2-トリルアゾ)アニリン	設定なし	0.0004 mg/m ³
589	1-[(2-メチルフェニル)アゾ]-2-ナフトール(オイルオレンジSS)	設定なし	0.01 mg/m ³

表5 酸分解-ICP-AES法対象成分

政令No.	成分名	ばく露限界値	定量下限
54	イットリウム	1 mg/m ³	0.002 mg/m ³
129	カドミウム	0.05 mg/m ³	0.001 mg/m ³
313	ジルコニウム	5 mg/m ³	0.01 mg/m ³
337	タングステン	1 mg/m ³	0.01 mg/m ³
379	銅	0.2 mg/m ³	0.01 mg/m ³
418	ニッケル	1 mg/m ³	0.01 mg/m ³
449	バリウム	0.5 mg/m ³	0.01 mg/m ³
603	モリブデン	10 mg/m ³	0.01 mg/m ³

3 リスクアセスメント手法によるリスク評価の違い

コントロールバンディング, ECETOC TRA, 作業環境測定, 個人ばく露測定でのリスク評価の違いについて検証した事例を紹介する。検証では, 天秤による秤量作業での n- ブチル -2,3- エポキシプロピルエーテル (ブチルグリシジルエーテル) の取り扱いについてリスク評価を行った。

コントロールバンディングでは, ブチルグリシジルエーテルの SDS に記載されている GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) 分類区分の有害性および揮発性ならびに取扱量を入力する事でリスクレベルが決定される。結果は, 図 1 に示す通り高いリスク評価となった。

次に ECETOC TRA では, 作業の種類, 換気条件, 作業形態, 作業時間, 保護具の使用状況およびブチルグリシジルエーテルの SDS から物質の性状と揮発性, 対象物質の含有量, ばく露限界値 (日本産業衛生学会の勧告する許容濃度値: 0.25 ppm) などを入力する事で, 推定ばく露濃度とリスク判定結果が計算される。リスク判定結果は, リスク特性値 (Risk Characterisation Ratio) として表示され, 1 以上でリスク有りの判定結果となり, ピンク色で表示される。結果は表 6 に示す通り, 換気設備なしの条件ではリスク有りの判定となったが, 換気設備有りの条件では, 許容濃度値を下回る推定ばく露濃度となり低いリスク判定となった。

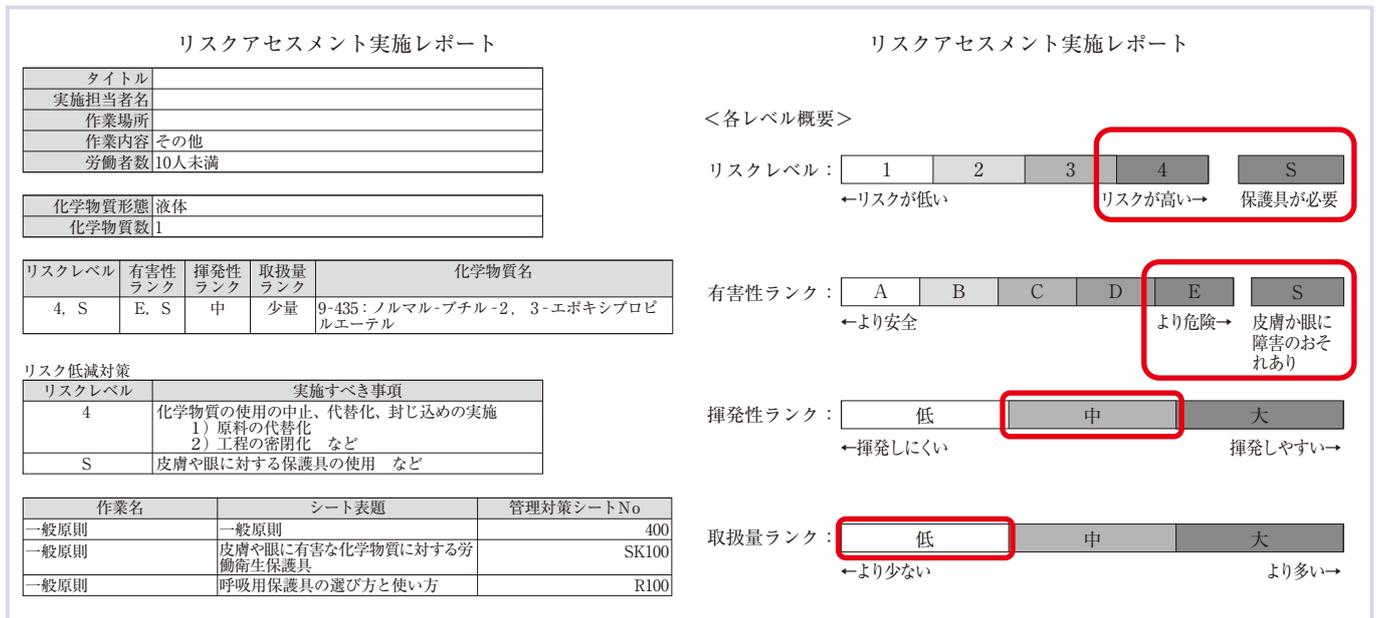


図1 コントロールバンディングによる評価結果

表6 ECETOC TRAによるリスク評価結果

	曝露濃度の推定						リスク判定					
	Long-term Inhalative Exposure Estimate (ppm for volatiles) / (mg/m ³ for solids)	Long-term Inhalative Exposure Estimate (mg/m ³)	Long-term Dermal Exposure Estimate (mg/kg/day)	Short-term Inhalative Exposure Estimate (mg/m ³)	Local Dermal Exposure Estimate (μg/cm ²)	Notes/comments on exposure estimates :	Risk Characterisation Ratio - Long-term Inhalation (吸入)	Risk Characterisation Ratio - Long-term Dermal	Risk Characterisation Ratio - Long-term Total Exposure (経皮)	Risk Characterisation Ratio - Short-term Inhalation	Risk Characterisation Ratio - Local Dermal	
秤量作業: 15~60 min 呼吸保護具なし	換気設備なし 手袋なし	6.00E-01	3.25E+00	6.86E-01	6.50E+01	2.00E+02		2.45E+00	No Dermal DNEL	2.45E+00	No short-term DNEL	No Local Dermal DNEL
	換気設備なし 手袋なし	6.00E-02	3.25E-01	6.86E-01	6.50E+00	2.00E+02	LEV efficiency inhalation [%]: 90, LEV efficiency demal [%]: 0,	2.45E-01	No Dermal DNEL	2.45E-01	No short-term DNEL	No Local Dermal DNEL
	換気設備あり 手袋あり	3.00E-03	1.63E-02	3.43E-02	3.25E-01	1.00E+01	LEV efficiency inhalation [%]: 90, LEV efficiency demal [%]: 0,	1.22E-02	No Dermal DNEL	1.22E-02	No short-term DNEL	No Local Dermal DNEL



図2 作業環境測定および個人ばく露濃度測定での測定状況と結果

最後に実測定では、天秤による秤量作業を換気設備のない状態で実際に行い、作業環境測定方法におけるA・B測定点での測定結果と、個人ばく露濃度の測定結果を用いて、ブチルグリシジルエーテルの許容濃度値と比較した。その結果、作業環境測定でのA測定点では0.001～0.048 ppm、B測定点では0.054 ppmであり、個人ばく露測定では0.068 ppmの結果であった(図2参照)。実測定では、どちらの測定方法においても許容濃度の0.25 ppmを下回る結果となり、換気設備のない状態でも低いリスク判定となった。

4 おわりに

専門的な知識がいらす簡便に実施できるコントロールバンディングではリスクが高く見積られるため、作業条件や環境条件に過剰な対策が必要となる。ECETOC TRAでは作業実態を反映することができるため使用環境におけるリスクを適切に評価できること、使用条件を変更してシミュレーションすることで、より好適な作業条件や環境条件を求めることができる利点がある。実測定による評価では対象物質に適した分析手法により確定的な数値が得られるため信頼性が高く、複数の化学製品を同時に扱うような複雑な状態でのリスク評価が可能である。また基準値を上回るのか下回るのかを数値で比較することでより客観的な評価データとなる。化学物質を安全に使用するためには、本稿で紹介したような分析手法の開発・検討を経た実測定が重要と考える。

当社ではECETOC TRAや実測定によるリスク評価を行うことで、お客様にとって最も適切なリスクアセスメントをご提案・ご提供することが可能である。お客様のより良い作業環境整備への手助けをし、従業員の安全確保と健康障害防止に貢献できると考えている。



中須 崇之
(なかす たかゆき)
大分ラボトリー



古川 幸
(ふるかわ さち)
大分ラボトリー



小谷 智弘
(こたに ともひろ)
千葉ラボトリー



永野 裕紀
(ながの ゆうき)
愛媛ラボトリー

リスクアセスメント支援ツールを用いた化学物質のリスクアセスメント

安全性評価部 平 敏和

1 はじめに

2012年に発生した印刷会社における「職業性胆管がん」の問題を発端に、厚生労働省は労働安全衛生法（以下、安衛法と記載）において化学物質のリスクアセスメント※を義務付けました。2016年6月施行の改正安衛法は、SDS（安全性データシート）交付義務の化学物質（2020年7月時点で673物質）について、これらを取り扱う全事業場にはリスクアセスメントの実施を義務付けるとともに、これら673物質以外についてもリスクアセスメントの実施を努力義務としました。本稿では、支援ツールとしてコントロールバンディング（以下CBと記載）、ECETOC TRA及びCREATE-SIMPLEを用いたリスクアセスメントの例をご紹介します。

※化学物質のリスクは、化学物質の持つ有害性とその化学物質にさらされる量（ばく露量）で決まります。すなわち、有害性の弱い物質でもばく露量が多いとリスクは大きくなり、有害性の強い物質でもばく露量を極めて少なく管理できればリスクは小さくなります。このように有害性とばく露量を調べて、ヒト健康に影響が生じるかどうかを明らかにすることをリスクアセスメントと言います。

2 リスクアセスメント支援ツールについて

リスクアセスメントを実施する際、ばく露量は作業環境中の化学物質濃度を実測することが望ましいですが、費用や時間をかけずにリスクを見積もりたい、ばく露量を推定したい場合にはリスクアセスメント支援ツールを用いることが可能です。厚生労働省からリスクアセスメントの支援ツールとして提示されている代表的な化学物質のリスクアセスメントの方法と特徴を表1に示します。簡単にリスクの見積もりが可能なツールから専門的な知識が必要なツールまでありますが、ECETOC TRAやCREATE-SIMPLEはリスクアセスメント実施の際にどのような対策をとればリスクを低減できるか簡単にシミュレートできる特徴があります。

ECETOC TRAやCREATE-SIMPLEでは、取扱い条件（取扱量、含有率、換気条件、作業時間・頻度、保護具の有無等）から推定したばく露濃度とばく露限界値（日本産業衛生学会が勧告する許容濃度、米国産業衛生専門家会議（ACGIH）で示された作業許容濃度等）を比較する方法でリスクを評価します。支援ツールでリスクを見積もった後は、結果に基づいてリスク低減措置を検討する必要があります。

表1 代表的な化学物質のリスクアセスメントの方法と特徴

方法	特徴
コントロールバンディング	ILO（国際労働機関）が作成した作業者の安全管理のための簡易リスクアセスメントツールを厚生労働省が改良
ECETOC TRA	欧州化学物質生態毒性および毒性センター（ECETOC）が開発した、欧州REACHに基づく化学物質の登録を支援するために開発された定量的なリスクアセスメントが可能なリスクアセスメント支援ツール（専門的な知識が必要）
CREATE-SIMPLE	厚生労働省が作成した、主にサービス業や試験・研究機関などの化学物質取扱事業者に向けた簡易なリスクアセスメントツール
検知管を用いたリスクアセスメント	簡易な化学物質の気中濃度測定法のひとつである検知管を用いたリスクアセスメント手法
作業別モデル対策シート	主に中小規模事業者など、リスクアセスメントを十分に実施することが難しい事業者を対象に、分かりやすさや簡潔さを優先させた対策を記載したシート

表2 化学物質Aのリスクアセスメント（吸入）※1

分子量	100	蒸気圧	0.37 hPa (20°C)
ACGIH TLV-TWA	1 ppm	CAS No.	*****
コントロールバンディング（CB）法によるリスクアセスメント結果 有害性ランク：E、S（有害性：A<B<C<D<E、S：腐食性・刺激性） リスクレベル：4（リスク：1<2<3<4；最も健康リスクが高い評価結果） リスク低減対策：必要 対策例：化学物質の使用の中止、代替化、封じ込めの実施			
ECETOC TRAによるリスクアセスメント結果※2 リスクレベル：Risk Characterization Ratio (RCR) = 0.20 (RCRが1を下回ることから、現状でリスクが適切に管理されているという評価) リスク低減対策：不要			
CREATE-SIMPLEによるリスクアセスメント結果※3 推定ばく露濃度：～0.005 ppm リスクレベル：I（リスク：I<II<III<IV；許容濃度1 ppmに対し、推定ばく露濃度は0.005 ppmを下回り、現状で健康リスクは低いという評価） リスク低減対策：不要			

※1 ECETOC TRA及びCREATE-SIMPLEでは吸入による健康リスクだけでなく、経皮吸収による健康リスクを見積もることが可能（CBは吸入のみ）。

※2 ECETOC TRA 算出条件
プロセスカテゴリ：PROCI5（小規模の研究施設での試薬用途）
作業形態：Professional（専門業者使用）、作業時間：15分～1時間
換気状態：屋内で局所排気装置あり、呼吸用保護具：捕集効率90%未満、対象物質含有量：純物質

※3 CREATE-SIMPLE 算出条件
取扱量：10 mL以上～100 mL未満、作業時間：30分超～1時間以下、取扱頻度：週1回未満、3日/月、換気状況：換気レベルE（囲い式局所排気装置）、呼吸器用保護具：なし、対象物質含有量：25%以上、スプレー作業の有無：なし、化学物質の塗布面積が1㎡以上か：いいえ

3 化学物質のリスクアセスメントの実際

CB、ECETOC TRA及びCREATE-SIMPLEを用いて化学物質Aのリスクを見積もった結果を表2に示します。いずれのツールでも化学物質Aの有害性は変わりませんが、CBの結果では、ばく露量の推定が正確ではないためリスクが最も高い化学物質に分類され、作業環境の対策も必要とされました。一方で、ECETOC TRA及びCREATE-SIMPLEを用いた場合では、作業現場における実際の作業状況を反映した算出条件を入力することで、ばく露量の推定がより正確になり、結果として化学物質Aが適切に管理されているとみなされ、現状以上の対策は必要ないとの結論が得られました。

このように、使用する支援ツールで結果が異なる場合もあることから、各ツールの特色や作業内容、事業場の状況などを考慮した上で、適切なツールを選択することが必要になります。また、CBよりもECETOC TRA等の支援ツールを用いた方がより実際の使用状況に近づけたリスクを見積もることができると考えられます。

4 まとめ

化学物質の適切なリスク管理は各企業において非常に重要な取組みであり、ひとたび労働者に化学物質による健康被害が出た場合には大きな社会問題となると同時に企業の重大なイメージダウンにつながります。

当社では、作業環境中の化学物質の濃度測定をはじめ、支援ツールを用いたばく露濃度の推定、ばく露限界値が設定されていない化学物質についてのリスクアセスメントのご相談も承っており、お客様のより安全な職場づくりを支援してまいります。

参考資料

- ・ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists): available from <<https://www.acgih.org/>> (accessed 2020-05-28)
- ・厚生労働省：職場のあんぜんサイト、化学物質のリスクアセスメント実施支援：available from <<https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/ankgo07.htm>> (accessed 2020-05-28)



平 敏和
(たいら としかず)
安全性評価部

化学物質管理から見たリスク評価の重要性 — 医療機器の安全性評価と労働者の安全性評価を例に —

健康・安全事業部 山口 孝明・長谷川 誠二・田中 佑子

1 はじめに

本年2020年は、2002年に「持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD: World Summit on Sustainable Development）」で宣言された「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・生産されることを達成する」という、いわゆる「2020年目標」の最終年にあたります。この目標達成のための取り組みとして国際化学物質管理会議（ICCM: International Conference on Chemical Management）が開催され、2006年には、「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM: Strategic Approach to International Chemicals Management）」が採択されました。

これらの動向を踏まえ、各国で化学物質の適正な管理を促す取り組みが進められてきました。特に先進的なケースとして、EUでは化学物質の登録・評価・認可・制限に関するEU規則であるREACHが強力に進められてきました。REACHでは、従来のような「危ない・危なそうな」特定の化学物質を政府が指定して個別に規制する方策が転換され、それまで規制の緩かった既存物質についても包括的・網羅的にその対象とし、さらには化学物質を取り扱う事業者自身の責任の強化が図られています。REACH規則における当局への「登録」の内容は、単に毒性や環境影響のハザード・データ（有害性・危険性）を報告することにとどまらず、その物質を「だれが、どのように使うのか」「どれだけ量が環境に出ていくのか、廃棄されるのか」を把握し、その使用状況（ばく露量）に基づくリスクの評価を行い、「影響を最小化するための方策を含めた評価」を事業者自らが行って報告することが求められています。また、評価の対象とすべき「使われ方・場面」として、サプライチェーンの上流に位置する物質や混合物の製造現場に関するリスク評価はもちろん、サプライチェーンの川下側での使われ方についても、一般消費者の使用に関するリスク評価を含めて必要となります。さらには、こうしたリスク評価の結果や有害性・危険性の危惧される物質の含有量などの情報はサプライチェーンを通じて適切に伝達することが求められ、サプライチェーンの川下側の関係者もまたその情報を利用して実際の使用に際してのリスク低減策を講じることが求められています。

一方、発展途上国などはEUのような網羅的・包括的で複雑な規制を一気に進めることは難しいこともあり、国連が進めてきた「化学品の分類および表示に関する世界調和システム（GHS: Globally Harmonized System）」にみられるようなハザード情報の把握と使用者への情報の周知をベースに、特に有害性・危険性の高い物質への対応から段階的に進めている状況です。最近では、各国でこれらへの取り組みの必要な対象物質を拡大させる動きも活発化してきています。また、伝達すべき情報についても、ハザード情報に加えて、使用場面やその条件の規定を含むリスク低減措置の記述の充実が求められるようになってきており、こうした流れはますます強化されています。

以上のように、化学物質の適切な管理と使用を実現するためには、当局への届け出や登録といった法規制対応と同時に、実際の使用者自らが取り扱っている化学物質の特性をよく理解し、そのリスクを最小化する取り組みを進めていくことが重要です。規制当局側が個々の事業場や製品の使われ方を個別詳細に把握することには限界があります。取扱い事業者自身が「使用状況」や「製品」についての情報を的確に把握し、リスクの評価を求める動きも加速しており、労働者ばく露や環境残留性のある物質の規制などこれまでもたびたび課題として取り上げられるものに加えて、成形品の中の化学物質の管理についても各国で取り組みが強化されています。本稿では、こうした個別規制や事業者の対応拡充の動向と事例の中から、我が国における医療機器の安全性評価と作業者の安全性確保についてとりあげ、お客様を支援する当社のサービスを紹介します。

2 医療機器の生物学的安全性評価

医療関係の規制は、医薬品の製造承認申請にみられるように、きわめて厳しい審査によってその製造や使用が許可されることはよく知られていますが、医療に使われる「機器」に関しても、その安全な使用のための取り組みが求められ、各国で様々な規制が強化されています。

わが国では、2020年1月に「医療機器の製造販売承認申請等に必要とする生物学的安全性評価の基本的考え方（国内ガイダンス、薬生機審発0106号第1号）」及び関連する日本産業規格で

ある JIS T 0993-1 が改正されました。これらのベースとなる国際標準規格 ISO 10993-1 は 2018 年 8 月に改訂されています。改訂の主なポイントは以下の 2 点です。

- ① 医療機器の生物学的評価項目 (Biological endpoints) の見直し (付属書 A)
全カテゴリーの医療機器に関して、事前の評価項目として「物理的・化学的情報」が追加されました。材料の物理的・化学的情報は、既存製品との同等性評価や、材料に起因する潜在的なハザードとリスクを特定するリスク分析の重要な 1st step と位置付けられています。
- ② リスクマネジメント・プロセスにおける生物学的評価の指針 (付属書 B)
リスクの評価に基づく生物学的評価プランの立案と実践の重要性が示されています。製造者は、リスクの評価を計画的に実施し、生物学的試験の追加の要否や既存製品との同等性を含む生物学的評価を論理的に説明し、実施することが重要になります。

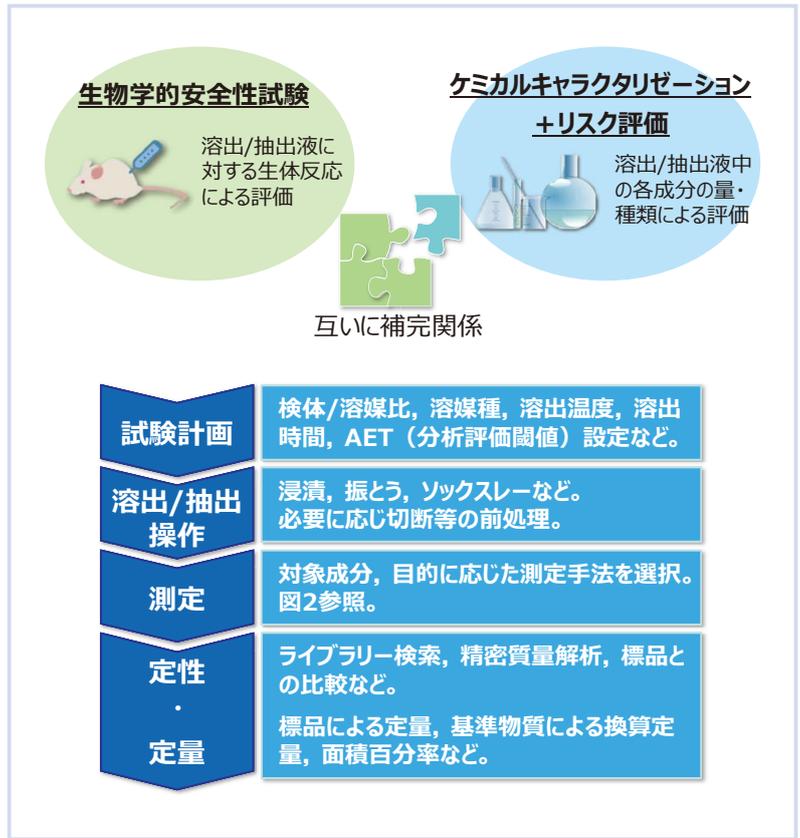


図1 溶出物試験の流れ

2.1 ISO 10993-18 に基づく化学的キャラクタリゼーションの重要性

ISO 10993-1 : 2018 の改訂に続き、医療機器に由来する溶出物 (Extractables / Leachables : 抽出物/浸出物) の評価 (Chemical Characterization : 化学的キャラクタリゼーション) を規定した ISO 10993-18:2020 が発行されました。医療機器の各部材に由来する溶出物は生体に影響を及ぼすリスク因子であることから、化学的キャラクタリゼーションは生物学的安全性の評価における不可欠な項目に位置付けられています。

医療機器に対する定性的・定量的な溶出物試験は、溶出した化学物質の有害性評価と組み合わせることによって、機器から浸出する恐れのある物質のリスクの評価 (毒性学的閾値又は許容ばく露量に基づく安全性評価) を可能にし、新たな生物学的安全性試験の実施の要否を決定するための判断材料とすることができます。

2.2 化学的キャラクタリゼーションからリスクの評価まで

実際の溶出物試験では、試験計画から始まり、溶出操作、測定、定性・定量へと進めますが (図 1)、溶出操作によって得られる溶出物は多種多様な化学物質であることから、当社では各物質の性質に合った測定手法を駆使した定性・定量を行っています (図 2)。このようにして得られた試験結果をもとに推定した

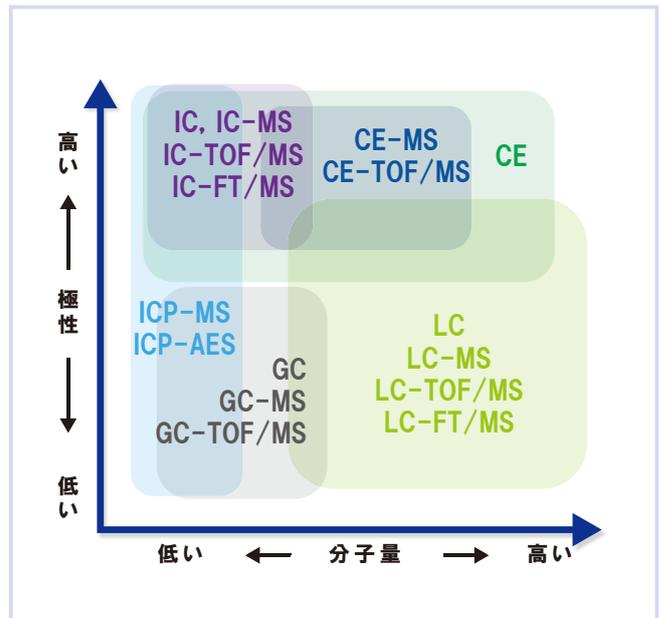


図2 対象成分の特性と測定手法の対応図

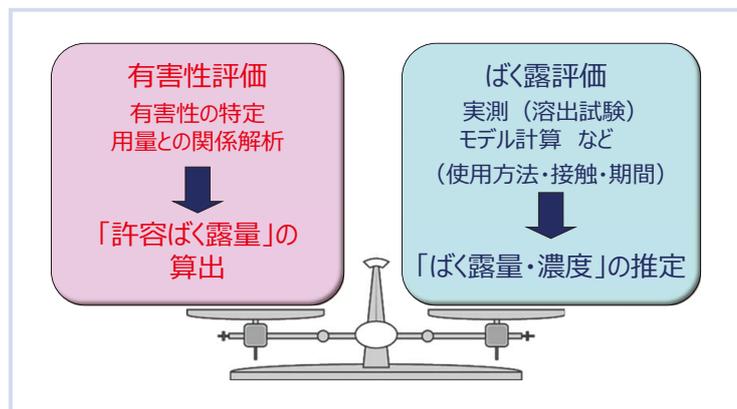


図3 溶出物の定量的リスクアセスメント

溶出物のばく露量と、溶出物の毒性情報調査結果をもとに算出した許容ばく露量を比較することでリスクの評価を実施するサービスを提供しています（図3）。

医療機器は、その用途や用法により多種多様な製品が開発されています。また改善・改良品の開発も多く、製品のライフサイクルが短いことも特徴の一つであり、開発初期から法規制と承認・認証申請（薬事申請）を見据えた戦略的な取組みが不可欠となります。当社は、試験・分析と規制コンサルティングの両面から、医療機器の初期研究段階から承認・認証申請に至るまでのサポートサービスをワンストップで提供し、お客様の医療機器開発を支援してまいります。

3 労働者の安全確保についての規制（労働安全衛生法；安衛法の改正）

化学物質の適正な管理において重要な課題のひとつに労働者の安全・健康を守ることが挙げられます。わが国では、2016年6月1日に「労働安全衛生法の一部を改正する法律」及び関連法令が施行され、安全データシート（SDS：Safety Data Sheet）の交付が義務づけられていた一定の危険性又は有害性のある化学物質（対象物質）について、事業者が下記の対策を講じることが規定されました。

- ①譲渡又は提供する際の容器又は包装へのラベル表示（対象物質の範囲拡大）
- ②化学物質等を取り扱う際の危険性又は有害性等の調査（リスクの評価）の実施（義務化）

これによって、特定化学物質障害予防規則（以下特化則）や有機溶剤中毒予防規則等の特別規則では対象外の未規制物質も、事業者及び労働者が危険有害性を認識し、リスクに基づく必要な措置を検討・講じる仕組みが創設されました。本稿では、②の改正内容を紹介いたします。

3.1 改正の背景

厚生労働省は「化学物質による健康被害が問題となった胆管がん事案など最近の労働災害の状況を踏まえ、労働災害を未然防止するための仕組みを充実するため」と述べています。これは2012年以降の「職業性胆管がん事件」がきっかけとなっています。原因と推定されたのは印刷機械インクの洗浄剤に含まれる「1, 2-ジクロロプロパン」「ジクロロメタン」でした。全国の印刷事業場で89名が労災申請する社会問題となりました。これを受け、この二化合物は発がん物質として特化則で規制されました。また、世界保健機関（WHO）国際がん研究機関（IARC）の発がん性根拠に基づくグループ分類も引き上げられました。反省点としては、事業者が取り扱う物質のリスクが明確でなく十分な対策が行われなかったことがあげられました。

3.2 改正の概要

業種、規模にかかわらず、対象物質を製造・取扱うすべての事業場が対象となります。対象物質は、改正時の640物質から増加し、2020年7月現在673物質及びこの混合物（物質ごと裾切値あり）です。但し主に消費者製品（医薬品、医薬部外品、化粧品、農薬、食品等）は除きます。

具体的には総括安全衛生管理者の業務、安全・衛生委員会の付議事項に、リスクの評価及び結果に基づく措置を追加する必要があります。リスクの評価は「化学物質等による危険性又は有害性等の調査等に関する指針（以下指針）¹⁾」に記載されている通り、下記の時期に行います。

- ①化学物質等を原材料等に新規採用した時・変更した時
- ②作業方法又は手順を新規に採用した時・変更した時
- ③危険有害性に変化が生じる、又は恐れがある時（SDS内容変更等）

また、努力義務として下記の時期も示されており、安全衛生計画に盛り込んでの計画的な実施が推奨されます。

- ①労働災害が発生し過去のリスク評価に問題がある場合
- ②機械の経年劣化、労働者の知識経験の変化、新たな知見集積があった場合
- ③対象物質として追加され、リスク評価未実施の場合

3.3 リスク評価の基本的な手順

指針には5つのステップが示されています（図4）。事業者は実施体制を確立し、リスク低減措置として、優先順位に応じた方法選択が可能です。罰則はありませんが、要件に該当するのに実施しなければ行政指導対象となります。

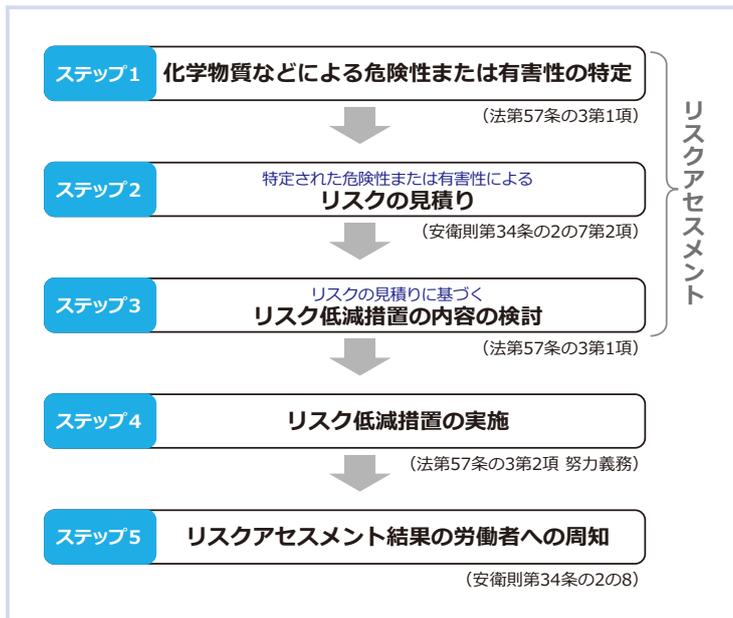


図4 リスクアセスメントの流れ（厚生労働省発表資料²⁾より転載）

リスクアセスメント

するためのサービスを紹介しています（7ページ）。
ご利用いただければ幸いです。

4 おわりに

WSSDの「2020年目標」の最終年を迎えて、本年、第5回目のICCM開催が予定されており、その予備会議では、今後10年の「2030年目標」に向けてポストSAICMの骨格を定める議論が行われています。その議論では、引き続き「ライフサイクルを通して化学物質による被害を最小化または予防する」ことがあげられています。また、「廃棄物」に関しても、重点的な取り組み課題としてあげられていることも注目されます。個々の事業場における作業リスクの把握と低減対策にとどまらず、事業者間の情報の伝達、川下の消費者・使用者の安全の確保、環境への影響評価がより一層求められ、各国も取り組みを加速するものと考えられます。そしてなにより、化学物質を取り扱うすべての関係者・事業者自らが自主的にこれらの課題の解決に取り組むことが求められていくと考えられます。こうした国内外の動向を把握し、ぬかりなく対応していくことがお客さまの着実な事業展開に結びつくと考えます。当社では法規・技術の専門知識と経験を活かし、お客様の事業を支援してまいります。

3.4 海外の動向

安衛法は単一物質が対象なのに対し、国際機関や欧米のWHO/IPCS（国際化学物質安全性計画）フレームワーク³⁾やEuroMix(<https://www.euromixproject.eu/>)などのプロジェクトにおいては、複数物質の単一経路、複数経路からのばく露による累積影響など、複合影響評価の概念が検討されています。

3.5 事業者の取り組みの重要性

安衛法改正でのリスク評価の義務化によって、取り扱っている化学物質のリスクが明確になり、職場での結果の共有や安全を確保するための措置の優先順位の決定が促進されます。多数の化学物質を扱う事業場や、化学物質への知見が十分でない事業場には負担が多い取り組みですが、メリットも大きいので、外部のリソースを活用しながら着実に対応されることをお勧めします。また、法律で「義務化された物質」のみでなく、自社の事業場で取り扱われている物質をより安全に使用できるように自主的に評価し、リスクを低減する適切な措置を講ずることが望まれています。本号ではリスク評価を実施するうえで困りの事を解消



山口 孝明
(やまぐち たかあき)
健康・安全事業部



長谷川 誠二
(はせがわ せいじ)
健康・安全事業部



田中 佑子
(たなか ゆうこ)
健康・安全事業部

文 献

- 1) 厚生労働省：“化学物質等による危険性又は有害性等の調査等に関する指針” available from <<https://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/roudou/gyousei/anken/dl/0603-1.pdf>>, (accessed 2020-5-25) .
- 2) 厚生労働省：“化学物質を取扱う事業場の皆さまへ「労働災害を防止するためリスクアセスメントを実施しましょう」” available from <<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11300000-Roudoukijunkyoukuanzeniseibu/0000099625.pdf>>, (accessed 2020-5-25) .
- 3) M.E. (Bette) Meek, Alan R. Boobis, Kevin M. Crofton, Gerhard Heinemeyer, Marcel Van Raaij, Carolyn Vickers : *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **60**, S1-S14 (2011) .

貼付剤の安定性試験を含む品質試験 ～貼付剤特有の試験技術及びデータインテグリティの対応～

大分ラボラトリー 松本 和樹

1 はじめに

貼付剤は皮膚に貼付する製剤であり、国内では鎮痛用途で広く用いられています。さらに、近年では貼付剤の特徴である徐放性、服薬確認性を生かした新たな需要が高まっています。

例えば、有効成分を体内に持続的に安定して送ることができる徐放性は、パーキンソン病のような神経系疾患の患者の症状を一定に保つことが可能です。また、使用していることを目視で確認できる服薬確認性は、認知症患者等の服用忘れの防止に有効です。

一方、貼付剤は製造販売承認申請をする上でその特徴に合わせ、皮膚への粘着性を測定する粘着力試験と成分の放出性を確認する放出試験といった、安定性試験を含む品質試験として特有の試験を実施する必要があります。欧州薬局方¹⁾では放出試験、米国薬局方²⁾では粘着力試験及び放出試験の両方の規格に適合することが求められています。日本では2016年に第十七改正日本薬局方³⁾において皮膚に適用する製剤の粘着力試験法及び放出試験法が新たに収載されました。

2 貼付剤特有の試験技術

(1) 粘着性能に関する試験

貼付剤の評価に用いられる主な手法として、改正薬局方に記載されたタック試験とピール試験、さらにリリースライナー試験とシア試験の4種類があります。

タック試験は主に2種類の手法があります。斜面からボールを転がして粘着面で止まった距離を測定する方法（ローリングボールタック試験法）と、傾斜板でボールを転がし停止するボールの最大の大きさを測定する方法（傾斜式ボールタック試験法）です。

ピール試験は皮膚への粘着力、リリースライナー試験はライナー（粘着面保護用の剥離フィルム）への粘着力を測定する試験で、どちらも引張試験機を使用し、粘着力（N）を測定します。

ピール試験を実施する様子を図1に示します。試験板に粘着面を貼りつけた貼付剤を引張試験機で引っ張ることで粘着力（N）を測定します。

シア試験は保持力を確認する試験で、試験板に貼りつけた貼付剤におもりを吊るしてはがれるまでの時間を計測する試験です。

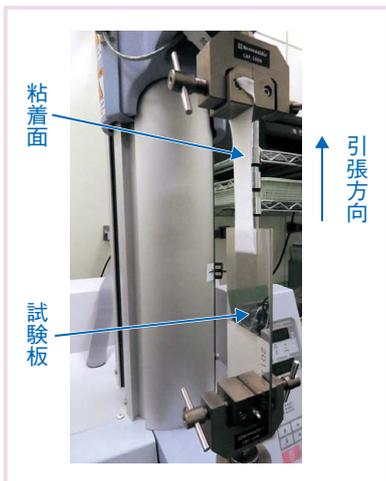


図1 引張試験機によるピール試験



図2 放出試験（シリンダー法）

(2) 放出試験

放出試験は溶出試験機を用いて、貼付剤から有効成分の放出性を測定する試験です。

有効成分を放出させるために使用する部品によって、主にパドルオーバーディスク法とシリンダー法の2種類に分類されます。

パドルオーバーディスク法ではディスクに貼付剤を貼りつけて底に沈め、その上のパドル（羽根）を回転させて放出させるのに対して、シリンダー法では回転するシリンダーに直接貼付剤を貼りつけることで放出させるという違いがあります。

図2に示すのはシリンダー法の様子です。貼付剤を貼りつけたシリンダーを溶出液に沈めて回転させることにより水流ができ、貼付剤の成分が放出されます。放出液はUV計又はHPLCに供して有効成分を定量します。

3 データインテグリティへの対応

当社では、上述いずれの試験も実施可能であり、特に粘着力試験で使用する引張試験機は監査証跡機能を有する機種を使用し、データインテグリティの確認手順を整備しています。放出試験においても有効成分を定量するUV計、HPLCも同様に監査証跡機能とその手順を備えています。

また、これらの試験以外の貼付剤の製造販売承認申請及び上市後の出荷試験に必要な定量法、純度試験等の試験についてもデータインテグリティ対応が可能です。

4 おわりに

当社では複数社から受託実績があり、ご要望に合わせて分析法バリデーションも実施可能です。貼付剤の製造販売承認申請及び上市後に必要な安定性試験を含む様々な試験においても、データインテグリティ対応も含めて国内外の規制対応のもと、各種品質試験を実施することができます。また申請に必要な資料（CTD）の作成も承っておりますので、当社の技術を是非お役に立て下さい。

文献

- 1) European Pharmacopoeia 10.0, Dosage forms, PATCHES, TRANSDERMAL (2019)
- 2) USP 42-NF 37, TOPICAL AND TRANSDERMAL DRUG PRODUCTS-PRODUCT QUALITY TESTS (2019)
- 3) 第十七改正日本薬局方 : available from <<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-lyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>>, (accessed 2020-5-19) .



松本 和樹
(まつもと かずき)
大分ラボラトリー

オートパッチクランプシステムを用いた 心筋イオンチャンネル評価

大阪ラボラトリー 本田 弥生

1 心筋イオンチャンネル評価の意義

医薬品に起因する心毒性の副作用は患者に重篤な影響を及ぼし、中でも薬剤誘発性の致死性不整脈であるTdP (Torsade de Pointes) は最もクリティカルな毒性に位置づけられています。TdP誘発により医薬品が相次いで市場から撤退したことを受け、2005年に日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) は催不整脈リスク評価に対するガイドラインを制定しました。本ガイドラインでは催不整脈の原因となる心筋イオンチャンネルの1つであるhERG (human *Ether-a-go-go* Related Gene) カリウムチャンネルへの影響を評価するために、非臨床試験において *in vitro* hERG試験および *in vivo* 心電図試験 (QT延長^{*1}、TdP検出など) が義務付けられました。さらに、近年ではアメリカ食品医薬品局 (FDA) 主導で本ガイドラインの見直しが進められており、新しい *in vitro* 催不整脈リスク評価法としてhERGを含む複数の心筋イオンチャンネルに対するデータを *in silico* で総合的に評価する方法が提案されています。

そこで当社では、非臨床初期の段階で心毒性 (催不整脈リスク) を評価できるサービスを提供することに致しました。

2 オートパッチクランプシステムを用いたhERG試験の構築

当社は種々の心筋イオンチャンネルへの影響を正確かつ高速に評価できる全自動オートパッチクランプシステムQube384 (Sophion



図1 Qube384 (Sophion Bioscience社製)



Qube384 内ワークテーブル

Bioscience 社製) を導入しました (図1)。Qube384では心筋や神経などの興奮性細胞のイオンチャンネル電流をホールセルパッチクランプ法^{*2}で測定することができます。

本システムを用いて、心筋の活動電位を構成し、催不整脈の誘発に関与するhERGチャンネルを発現させた細胞を用いて、その電流の阻害活性を指標とした心毒性のポテンシャル評価を行いました。図2にQube384で取得したhERG電流波形を示します。臨床でTdPを発現したシサプリドの添加により、hERG電流は濃度依存的に抑制されました。また、QT延長やTdPを誘発することが知られている種々薬剤を用いて社内バリデーションを実施した結果、公表データ^{1)~3)}と非常に高い相関が得られました (図3)。

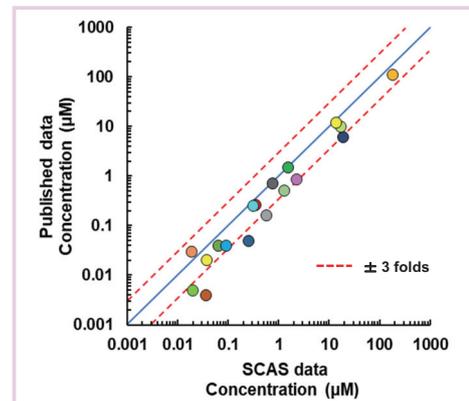


図3 社内データと公表データの比較 (IC₅₀値)

3 今後の予定

hERG試験の受託は2020年4月より開始しました。現在、ナトリウムチャンネル (Nav1.5) およびカルシウムチャンネル (Cav1.2) をそれぞれ発現させた細胞を用いたバリデーション試験を進めており、今後、総合的な心筋イオンチャンネル評価ができる体制を整備する予定です。

注 釈

- ※1 心電図上QT時間 (心筋の収縮時間) が延長している状態。この延長はTdPの発生要因となり得ます。
- ※2 細胞に接触させた微小電極に陰圧をかけ、細胞膜に穴を開けることで細胞全体の電気現象を記録する方法

文 献

- 1) J. Kramer, C.A. Obejero-Paz, G. Myatt, Y.A. Kuryshev, A. Burning-Wright, J.S. Verducci, A.M. Brown: *Sci. Rep.*, **3**, 2100 (2013)
- 2) T. Omata, C. Kasai, M. Hashimoto, T. Hombu, K. Yamamoto: *J. Pharmacol. Sci.*, **99**, 531 (2005)
- 3) B.R. Chaitman: *Circulation*, **113**, 2462 (2006)

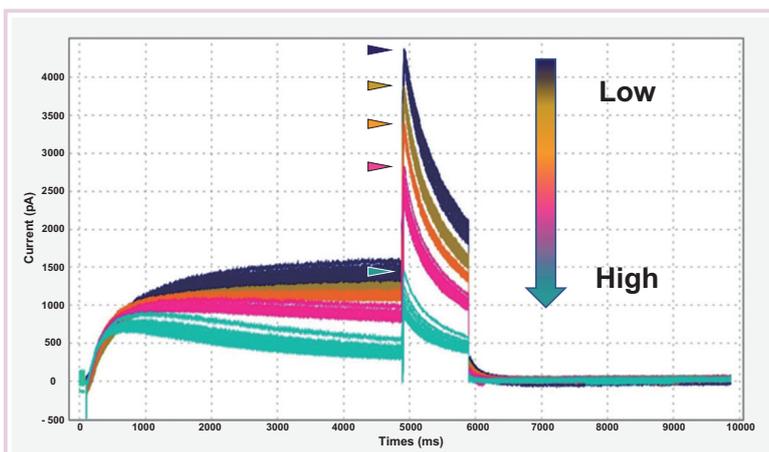


図2 シサプリド (3~100 nM) の累積適用によるhERG電流の抑制



本田 弥生
(ほんだ やよい)
大阪ラボラトリー

▶ 無菌試験用アイソレーター増設

当社では日米欧の3極調和法である無菌試験を受託し、低分子からバイオ医薬品、再生医療等製品などの、注射剤や点眼剤を含む無菌医薬品の無菌性を評価しています。無菌試験では、医薬品グローバルGMPにおいて試験環境の高度な清浄度管理が必要とされることから、2015年に無菌試験用アイソレーターを導入し運用を開始しております。

アイソレーターとは、外部環境及び人の直接介入から物理的に完全に隔離された無菌操作区域（グレードA）（表1、2を参照）を有する装置です。装置内に過酸化水素ガスを充填させて除染した後にHEPAフィルターでろ過したクリーンな空気を供給し、操作の際はグローブを介して作業することで、外部環境からの汚染リスクを防ぎながら連続して使用することができます。

また、当社ではグローブリークテスター及び過酸化水素ガス凝集センサーも導入するなど、PIC/S GMPをはじめとした

最新の規制に準拠しています。こうした、より高度な試験環境で試験実績を重ね、お客様から高い信頼と評価をいただいております。

この度、無菌試験用アイソレーターを増設し、受託体制を強化いたしました。これにより、一方の定期点検時期には他方でバックアップできるため、年間を通して安定して無菌試験を実施できる体制が整いました（図1）。

近年、再生医療等製品の治験（臨床研究及び臨床試験）が活発に行われておりますが、製品の保存安定性の観点から試験期間に制限がある場合には、無菌試験をタイムリーに実施する必要性があります。今回の体制整備により、こうしたお客様のご要望に沿って試験を行うことができるため、お客様になお一層安心してご満足いただけるサービスをご提供できるものと考えております。

表1 空気清浄度のクラス分類

清浄度区域	許容浮遊微粒子数（個/m ³ ）	
	微粒子径：0.5 μm 以上	微粒子径：5.0 μm 以上
グレード A	3520	20
グレード B	352000	2900
グレード C	3520000	29000
グレード D	3520000 *1	29000 *1

*1：グレードDは非作業時の管理値、他は作業時の管理値。

表2 環境菌のクラス分類

清浄度区域	浮遊菌 (CFU/m ³)	落下菌 (CFU/90 mm)	付着菌 (CFU/25 cm ²)	手袋 (CFU/5 指)
グレード A	< 1	< 1	< 1	< 1
グレード B	10	5	5	5
グレード C	100	50	25	—
グレード D	200	100	50	—



図1 無菌試験用アイソレーター（増設機）

▶形状の影響を受けない粒子径測定サービスの紹介

粒子を用いた製品は、セラミックスや顔料、電池材料、触媒、化粧品、食品、医薬品、工業化学品など、幅広い分野で用いられています。これらの性能を確保する上で、粒子径と状態を把握することは品質管理や研究・開発などの場面で重要な指標とされておりま

す。当社ではコールターカウンター（ベックマン・コールター社製 Multisizer4）を用いた粒子径の測定・解析サービスを提供しています。

本装置は、粒子径 0.4 ~ 600 μm の範囲で測定ができます。アパチャーチューブの内と外にある両電極間に電流を流して粒子懸濁液（測定試料）を吸引させ、アパチャー（穴）を通過する際に得られた電気抵抗の変化を電圧パルスとして感知し、その大きさを粒子体積、発生数を粒子数として計測します（図1）。電氣的測定法であるため、レーザー回折等の光学的測定法で見られる、粒子の色、屈折率、組成、温度の影響を受けません。さらに、様々な形の粒子体積を球相当径に変換することができ

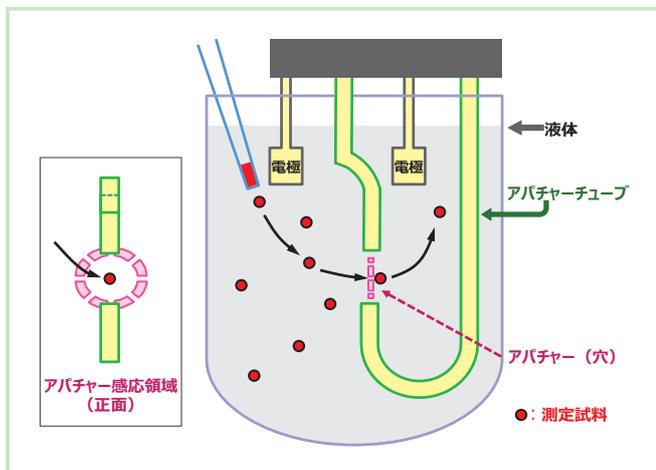


図1 測定原理

ることから、粒子の形状に影響されにくく、高い再現性が得られます。

また、粒度分布は一般的に体積分布として表示されますが、本装置では粒子数をカウントすることにより個数分布の表示も可能であることから、試料間の粒子数の差異も解析できます。この他、粒子径の測定範囲を自由に設定・分割できるため、お客様のご要望に応じた測定範囲の粒度分布結果を提供できます（図2）。

測定対象は、無機物・有機物の懸濁液体、海水・水・飲料水等の液体、粉末・樹脂・金属等の固体の他、ナノバブル・マイクロバブルのような超微細な特殊試料（気泡）も可能であるため、お客様の幅広いニーズにお応えすることができます。

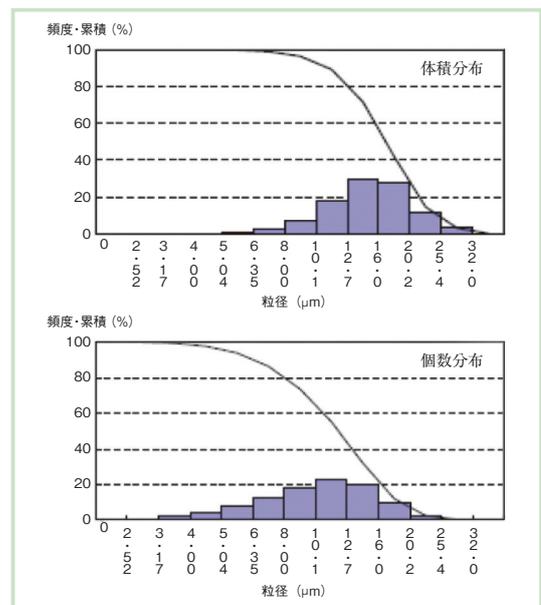


図2 測定結果（イメージ図）

▶大きなサンプルを加工せずに観察できる元素分析機能付き SEM の紹介

製品異常や異物などのサンプルを「加工せずに観察したい、元素組成も知りたい」といったご要望はございませんか？

当社では走査型電子顕微鏡（日立ハイテック社製 S-3700N）を用いた SEM 観察・元素分析サービスを提供しております（図1）。

本装置は、直径 300 mm、高さ 110 mm までのサンプルが入るチャンバーを備えており、直径 203 mm までの全域の SEM 像を観察できます（図2）。

さらに、低真空モードを搭載していますので、帯電しやすい非伝導性のサンプルでも金属コーティング（蒸着）処理を行わず、無蒸着で SEM 像を観察できます。そのため、搭載している

エネルギー分散型 X 線分析装置（EDS）による観察部分の元素分析も蒸着した場合に起きる金属の影響を受けることなく測定できます。

さらに、チャンバーが大きいので試料を切断することが不要で、貴重な試料を非破壊で回収できるため、証拠が保全できる、他の解析にも利用できる、迅速に結果が得られるなど様々なメリットがあります。

当社では、製品異常や異物解析に対して、お客様の幅広いニーズにお応えできるよう、本装置以外にも様々な解析技術を提供しております。

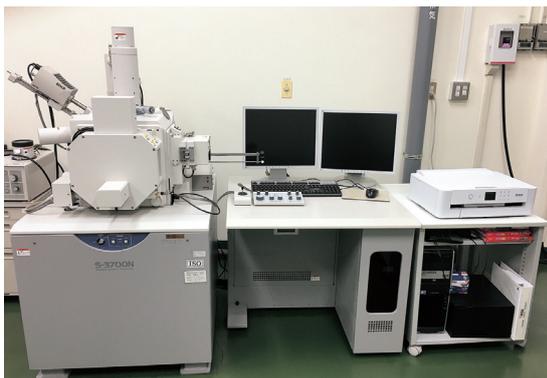


図1 走査型電子顕微鏡（SEM）装置の外観



図2 SEM大型チャンバーの外観

▶ 自動化装置を用いたバイオ医薬品の迅速・高精度な測定への取り組み

生体試料中のバイオ医薬品の濃度測定に汎用されるリガンド結合法 (LBA: Ligand-Binding Assay) は、アッセイバッチ・プレート・測定者間の差が比較的大きく、測定操作が煩雑な [図 1 (a)] ため試料の処理能力が限定 (数プレート/人/日) される問題があります。そこで当社では、これらの問題を解消するため、図 1 (b) に記載のように試料調製工程を除いて全自動で測定を実施できる LBA 装置である Gyrolab (Gyros Protein Technologies AB 社製) を 2019 年 10 月に導入いたしました。図 2 に外観を、図 3 に測定原理を示します。

Gyrolab 専用の反応ディスク [図 3 (a)] には微小流路が放射上に設計されており [図 3 (b)], 回転の遠心力により、試料・抗体・洗浄液が微小流路を経てアフィニティービーズカラム [図 3 (c)] に導入されます。ディスクに配置されたナノリッター容量のサンプルチャンバーによりピペッティング誤差が排除され、アフィニティービーズカラム中で自動かつ迅速 (1 時間/ディスク) に蛍光イムノアッセイが行われます [図 3 (d)]。

Gyrolab には、通常 1 箇月程度かかる測定法開発の所要時間が 1 週間程度に短縮される、試料 (数 μL) や抗体などの貴重な試薬の必要量が少ない、技術移管が容易、定量範囲が広いなどの利点があります。

加えて、試料希釈を含む試料調製工程に当社保有の自動分注装置を併せて用いることで、従来手作業で行っていた操作を、全て自動化することができます [図 1 (c)]。これにより迅速かつ高精度の全自動測定による申請用規制試験が提供可能となりました。

(a) 従来の操作手順 (手作業)



(b) Gyrolab 導入



(c) 自動分注装置 + Gyrolab



図1 分析工程の自動化



図2 Gyrolab外観

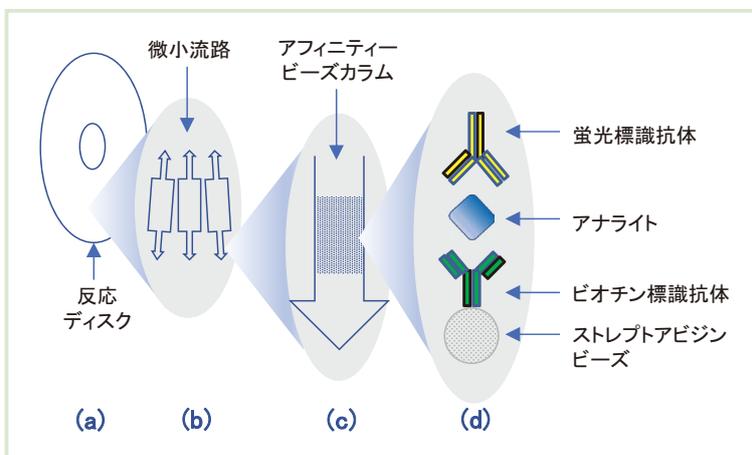


図3 Gyrolabの測定原理

編集後記

今号巻頭では、東京理科大学薬学部の中村先生に、分析力は国力・人類力を支える力であり、分析化学は科学に新たな方法論を提供しブレイクスルーの契機を与える学問領域であるとして、分析技術者一人ひとりへの期待と技術力を育む環境づくりについて提言をいただきました。

今年は、「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・生産されることを達成する」という「WSSD2020年目標^{*}」の最終年です。

従業員の安全確保と健康障害防止に取り組まれているお客様もいらっしゃると思います。

未来へ繋ぐでは、労働安全衛生総合研究所の鷹屋先生に職場の空气中に存在する様々な粒子状物質の環境管理や正確なばく露リスク評価にはどのような技術が必要なのかを解説いただきました。また、分析化学と物理計測や生物学的な知見・技術を組み合わせる取り組みや課題を紹介いただきました。

当社からは、お客様にとって最も適切なリスクアセスメントを提案・提供するために開発した分析手法を紹介しました。さらに、化学物質管理から見たリスク評価の重要性を医療

機器の安全性評価や労働者の安全性評価を例に詳しく紹介しております。また、リスクアセスメント実施にあたってどのような対策をとればリスクを低減できるかをシミュレートできる様々な評価ツールも紹介しました。そのほかにも、当社の新しい評価サービスや取り組みなどをお届けしました。

当社はこれからも、「すべては分析にはじまる」の志で日々研鑽を積み、お客様に寄り添ったサービスを提供してまいります。(M.K.)

^{*}持続可能な開発に関する世界首脳会議 (World Summit on Sustainable Development)

主な投稿論文・口頭発表等

2019.11→2020.4

投稿論文

【マテリアル分野】

電極合剤における各材料の分散状態の解析

末広省吾 (大阪ラボラトリー)
(書籍)「リチウムイオン電池の分析、解析と評価技術 事例集」(株式会社技術情報協会発行)、第3章 第3節、P181 (2019)
(書籍)「リチウムイオン電池の分析、解析と評価技術 事例集」(株式会社技術情報協会発行)、第3章 第3節、P181 (2019)
携帯端末用 LIB から不活性雰囲気内で電極をサンプリングし、走査電子顕微鏡 (Scanning Electron Microscope : SEM) および電子線マイクロアナライザ (Electron Probe MicroAnalyser : EPMA) 法で観察・分析する事で、各材料の特徴や合剤内での分散状態を解析した事例を紹介した。

Deterioration Analyses of CFRP Surface

小林秀雄、東 遥介、末広省吾 (技術開発センター)
[2019 LASTI Report] (兵庫県立大学高度産業科学技術研究所発行)、20号、P51 (2019)
放射光軟 X 線吸収分光分析 (XAS) によって表面状態の分析が進展した。特に分子配向性の評価を得意としているが、絶縁性の試料や構造が複雑な試料は不得意とされてきた。本稿では、BL10/NewSUBARU における XAS を利用した検討事例として、劣化にともなう CFRP 表面の変化を評価した事例について報告した。

Li イオン二次電池における合剤分散性評価及び in situ 顕微鏡観察(Liイオン拡散、膨張収縮、デンドライト発生)

木村 宏 (マテリアル事業部)
(書籍)「リチウムイオン二次電池用シリコン系負極材の開発動向」(株式会社シーエム出版発行) 第7章、P223 (2019)
リチウムイオン電池の負極に適用されるシリコン系材料は、高容量化のためのキーマテリアルである。当社では、負極合剤の分散性を可視化、数値化することで製造条件の最適化支援を行っている。本誌では、①負極断面におけるシリコン系合剤とバインダの分散性、② in situ 顕微鏡観察による負極の膨張収縮解析等を紹介した。

機器分析の発展と将来への期待

松岡康子 (技術開発センター)
機関紙「JAIMA Season 159号」(日本分析機器工業会発行)、P5-10 (2020)
日本分析機器工業会発行の機関紙「JAIMA Season」では、2020年オリンピックを一つの区切りと捉え、「機器分析に関する振り返り」と「将来展望」の記事掲載を企画しており、受託分析業から機器分析を概観する記事を寄稿した。

LISICON-Based Amorphous Oxide for Bulk-Type All-Solid-State Lithium-Ion Battery

○奥村豊旗*1、田港 聡*1、宮崎吉宣*2、喜多村行典*2、齋藤智浩*2、竹内友成*1、小林弘典*1 (*1 国立開発研究法人産業技術総合研究所、*2 株式会社分析センター)
ACS Appl. Energy Mater. (ACS Publications 発行)、3 (4)、P3220-3229 (2020)
アモルファス固体電解質 (LISICON-Li3BO3) をベースとして用いた全固体電池は、低温スパークプラズマ焼結により充放電特性が向上することが見いだされた。TEM 観察によって、この熱処理によりアモルファス電解質中に微細な LISICON 結晶相の存在が確認された。アモルファス電解質の密着性と微結晶の存在により性能向上が望めるものと考えられた。

【医薬分野】

Reference values for salivary cortisol in healthy young infants by LC-MS/MS

橋本有樹*1、Shoji F. Nakayama*2、Mayako Saito-Abe*3、Osamu Natsume*4、Tomonobu Hasegawa*5、Kiwako Yamamoto-Hanada*3、Maki Fukami*3、Yukihiro Ohya*3
(*1 国立環境研究所、(株)住化分析センター、*2 国立環境研究所、*3 国立成育医療研究センター、*4 浜松医科大学、

*5 慶應義塾大学)

学会誌「PEDIATRICS INTERNATIONAL」((公社)日本小児科学会発行) (2020)
ストレスマーカーとして唾液コルチゾールレベルの基準値を確立するため、健康児唾液コルチゾール濃度を LC/MS で分析した。

Generic MS-Based method for the bioanalysis of therapeutic monoclonal antibodies in non-clinical studies

村田和之*1、重山拓摩*1、橋井則貴*2 (*1 住化分析センター、*2 国立医薬品食品衛生研究所、その他: AMED 参加企業)
Bioanalysis (Future Science Ltd 発行)、12 (4)、P 231 (2020)
AMED の研究において、マウス血清中の抗体医薬品濃度を定量するための分析法を開発した。リツキシマブとトラスツマブをモデル抗体として使用した。6つの分析機関が同じ前処理法を用いてバリデーションを行い、判定基準を満たした。今回の分析法が有用であることが示された。

【医薬&環境分野】

医薬品および化粧品に混入した人毛・獣毛の分析鑑定

末広省吾、佐伯敦恵 (大阪ラボラトリー)
(書籍)「異物の分析、検出 事例集」(株式会社技術情報協会発行)、第3章 第6節、P264 (2020)
混入異物の中でもクリームになりやすい人毛・獣毛を対象にして、観察事例から分析・鑑定方法までを解説した。観察方法としては走査電子顕微鏡 (SEM) で、分析・鑑定方法としては電子線μアナライザ (EPMA)、小角 X 線散乱 (μ-SAXS) および顕微 FT-IR イメージング法を取り上げた。毛髪混入は消費者に与える印象が悪く、分析を通じて迅速な同定と原因の解明が不可欠である。

口頭発表等

【マテリアル分野】

事例から学ぶ FT-IR 分析の基礎と最新技術

末広省吾 (大阪ラボラトリー)
(株)サイエンス&テクノロジー主催セミナー (きゅりあん 東京)、2019年11月13日

化学プラントの定量的リスクアセスメント

菊池武史 (マテリアル事業部)
特定非営利活動法人 安全工学会主催 第41回安全工学セミナー「プラント安全講座」(化学会館会議室 東京)、2019年11月15日

ナノインデンターを用いた電極の機械特性評価事例

小國祐美子 (技術開発センター)
(公社)日本表面真空学会 関西支部主催 実用表面分析セミナー 2019 (神戸大学)、2019年11月18日

分析対象化合物の官能基に対するキラル固定相の分離能比較

西岡亮太 (大阪ラボラトリー)
液体クロマトグラフィー研究懇談会主催 第25回 LC & LC/MS テクノプラザ (横浜情報文化センター)、2020年1月21日

異物/ FT-IR 分析セミナー

末広省吾 (大阪ラボラトリー)
(株)情報機構主催セミナー (おおきに御堂筋瓦町ビル 大阪)、2020年2月25日

【医薬分野】

ICH-M10: JBF Workshop Report -Consideration from JBF

山口 建 (大阪ラボラトリー)
12th EBF Open Symposium (Hesperia Hotel (JULセロナ))、2019年11月20日

ADME スクリーニング概説

堤 靖 (大阪ラボラトリー)
安全性評価研究会 第25回 冬のセミナー (星薬科大学)、2019年12月7日

バイオアナリシスにおけるキャリアオーバーとその対策

松井誠一 (大阪ラボラトリー)
第343回 液体クロマトグラフィー研究懇談会 (東ソー(株)本社 (東京都))、2020年1月29日

非結合型薬物濃度測定

重山拓摩 (住化分析センター)、新井浩司 (株)LSI メディエンス)、井手亮佑 (田辺三菱製薬(株))、佐々木佳寛 (日本新薬(株))、野田 巧 (小野薬品工業(株))、吉松宏倫 (科研製薬(株))
第11回 JBF シンポジウム (JBF ホームページ (http://bioanalysisforum.jp/)) /ポスター
※中止のため資料を web 公開、2020年4月27日

ADA 分析の道しるべ分析法開発および非臨床・臨床試験実施における留意点

大岡香織 (住化分析センター)、酒井和明 (帝人ファーマ(株))、小田祐輝 (小野薬品工業(株))、中沢庸徳 (第一三共(株))、横田喜信 (株)新日本科学)、若松 明 (グラクソ・スミスクライン(株))、羽成 優 (シミックファーマサイエンス(株))、

早田洋平 (株)新日本科学)

第11回 JBF シンポジウム (JBF ホームページ (http://bioanalysisforum.jp/)) /ポスター
※中止のため資料を web 公開、2020年4月27日

LC-MS/MS を用いた内因性化合物の一斉分析

文本英隆 (大阪ラボラトリー)
第11回 JBF シンポジウム (JBF ホームページ (http://bioanalysisforum.jp/)) /ポスター
※中止のため資料を web 公開、2020年4月27日

ICH-M10: JBF ワークショップ報告 - JBF からの提案

山口 建 (大阪ラボラトリー)
第11回 JBF シンポジウム (JBF ホームページ (http://bioanalysisforum.jp/)) /口頭
※中止のため資料を web 公開、2020年4月27日

【健康・安全分野】

世界の化学規制の潮流-欧州・アジア・米国を中心に
林 まき子 (健康・安全事業部)
2019年度 潤滑油製造業地方研修会 (神戸国際会館)、2019年12月18日

(株)住化分析センター主催セミナー

【健康・安全分野】

GHS/SDS の基礎知識を通じて学ぶ化学物質管理
○山口孝明*1、○土屋好弘*2、○中谷圭吾*3 (*1 健康・安全事業部、*2 マテリアル事業部、*3 安全性評価部)
(ワイルド会議室お茶の水 東京) /口頭、2019年11月14日

▶「感性評価」サービス開始のお知らせ

2020年4月1日より当社は、「感性評価」サービスを開始いたしました。

近年、ハードからソフトの時代への移り変わりとともに、人への優しさが求められ、「感性価値」が非常に注目されています。製品の開発には、性能面、機能面の向上と併せて、消費者の感性に寄り添った設計が重要なポイントとして位置づけられるようになりました。

感性評価技術は、感性工学・心理学・統計学などの「科学」に基づき、製品やサービスに対する漠然とした人の気持ちや感じ方（感性）について、客観的な尺度（ものさし）を作成すること、それを用いて感性を数値化・可視化すること、

さらには、製品やサービスに感性的な価値を与えることを可能にします（図1）。

本技術により、あらゆるモノからコトまでの“感性価値”を測ることができます。

当社が得意とする化学分析、物性評価と組み合わせることにより、お客様製品の価値を一段と高めることに貢献いたします。

このようなご要望はありませんでしょうか。

- ・自社製品が消費者の感性にどう受け入れられているのか知りたい。
- ・自社製品と他社製品の感性的な位置づけを知りたい。
- ・ある製品やサービスを使用する時、何が消費者の満足や感動につながるのか知りたい。
- ・自社製品を感性的な観点から高付加価値化したい。
- ・特定の消費者層向けの開発方針づけのための情報が欲しい。
- ・自社製品の「使い心地」「快適性」を評価したい。
- ・勘と経験が必要な技術・技能を指標化したい。

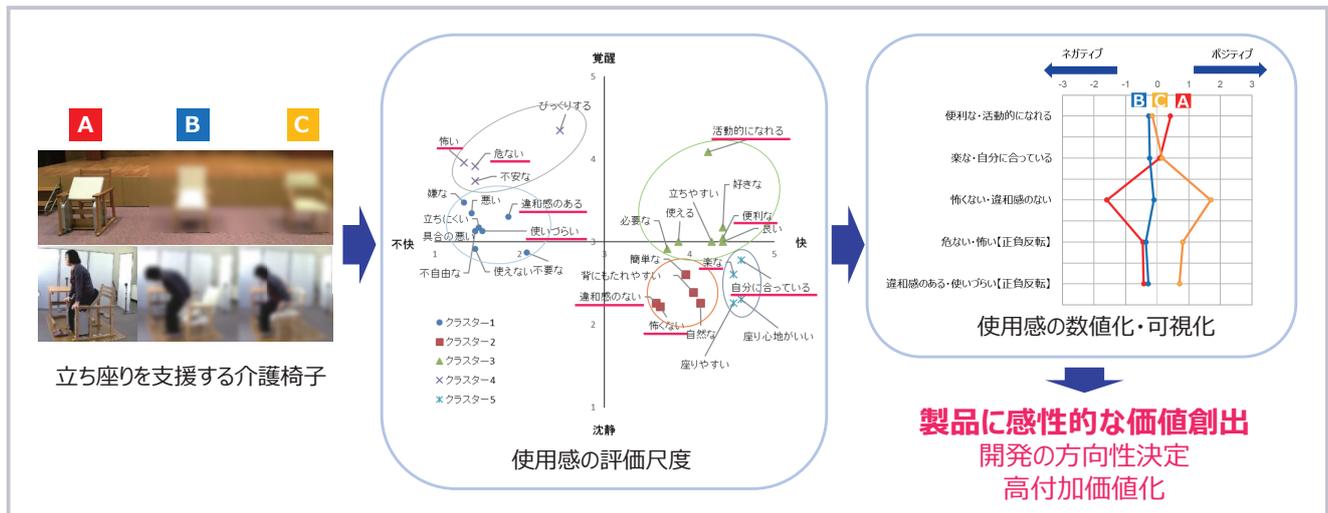


図1 高齢者を対象とした介護椅子使用感（立ち座り動作時）の感性評価例^{1) 2)}

文献

- 1) 大図佳子, 杉本匡史, 長田典子: 日本感性工学会春季大会, 3E04 (2019).
 2) 杉本匡史, 大図佳子, 長田典子: 電子情報通信学会技術研究報告, 118 (493), 57 (2019).

感性評価サービスは、関西学院大学感性価値創造インスティテュート（所長：長田典子理工学部教授 URL:<https://ist.ksc.kwansei.ac.jp/~nagata/kvc/about/index.html>）が研究・開発した手法を使用しています。

お問い合わせ先

株式会社住化分析センター クライアントサービス本部
 健康・安全事業部（東京） TEL 03-5689-1213
 健康・安全事業部（大阪） TEL 06-6202-1000

分析サービス・製品に関するお問合せ

Web <https://www.scas.co.jp/contact/>
 ■ お問合せフォーム ■ 依頼票ダウンロード

電話 03-5689-1219

FAX 03-5689-1222

メール marketing@scas.co.jp

企業情報

Web <https://www.scas.co.jp/company/>
 ■ 所在地案内 ■ 会社概要 など

SCASNEWS誌に関するお問合せ

メール scasnews@scas.co.jp

電話 03-5689-1212 FAX 03-5689-1222

SCAS NEWS 2020-II (通巻52号)

発行 2020.8.27

発行者 株式会社住化分析センター

〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-6-17 住化不動産横堀ビル

編集担当 技術・経営戦略室

SCAS Sumika Chemical
 Analysis Service

はインシュタインの疑問符です。彼のあくなき好奇心と探求心こそが、宇宙真理発見の原動力だったのかもしれない。

〔無断転載禁止〕