

食品安全フォーラム  
食品安全に向けたレギュラトリーサイエンス

# レギュラトリーサイエンスにおける データの信頼性確保

社団法人日本薬学会 レギュラトリーサイエンス部会

平成15年9月29日

星薬科大学薬品分析化学教室

中澤 裕之

# 分析化学から分析科学へ

---

## 分析化学 Analytical Chemistry

- ・何が、どこに、どのくらい存在しているのか？
- ・新規分析法の開発・・・競争(闘い!) 戦闘機 + パイロット + 燃料

## 分析科学 Analytical Science

・方法論の開発

衛生化学分析

・分析値の解析

# 食品の衛生化学分析に要求される要件

---

- (1) 精度・・・分析値の信頼性
- (2) 感度・・・少量サンプル
- (3) 操作性・・・簡単・迅速
- (4) 汎用性・・・広範囲に使用
- (5) 経済性・・・豊富なデータの取得

# 要求される分析レベル

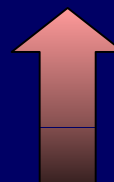
%

食品・環境・生体成分

ppm

残留農薬、毒素成分、  
環境汚染物質

現在までの要求  
分析レベル



ppb

内分泌攪乱化学物質

ppt

ダイオキシン

ppq

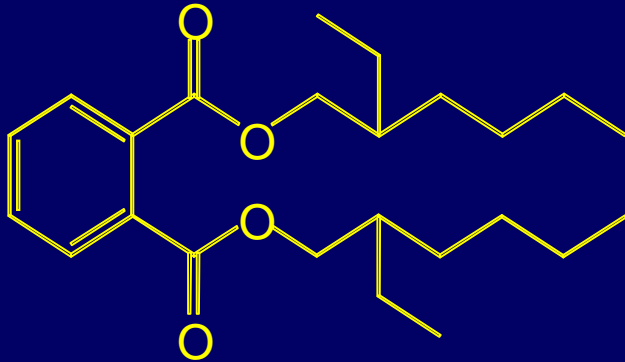
生体内活性ホルモン



# ポリ塩化ビニル製の食品用手袋



# DEHP



- ・最も生産量の多い可塑剤
- ・優先してリスク評価すべき物質としてリストアップ(環境省)
- ・塩ビ製おもちゃに使用禁止(厚生労働省)
- ・DEHP含有の調理用手袋の使用(厚生労働省)
- ・TDI : 40 ~ 140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$

## *In vitro*

- ・E-SCREEN Assay
  - ・Receptor Binding Assay
  - ・酵母 Two-Hybrid 法
- } Negative

## *In vivo*

- ・精巣毒性
- ・発生毒性
- ・催奇形性

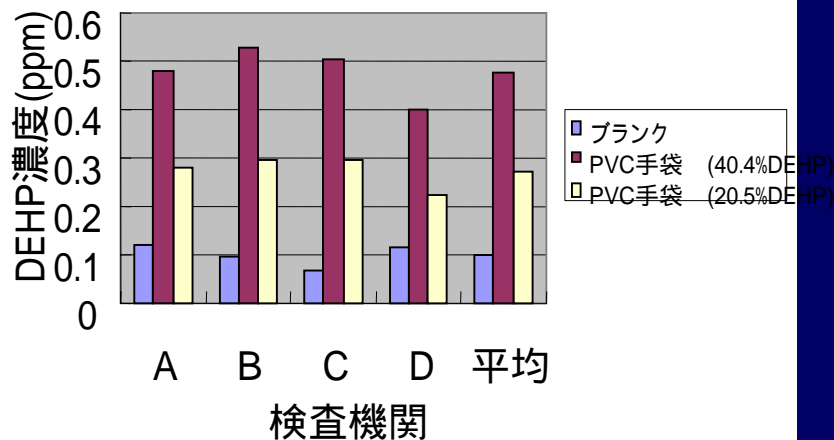
代謝物?

代謝物をE-SCREEN Assayで評価

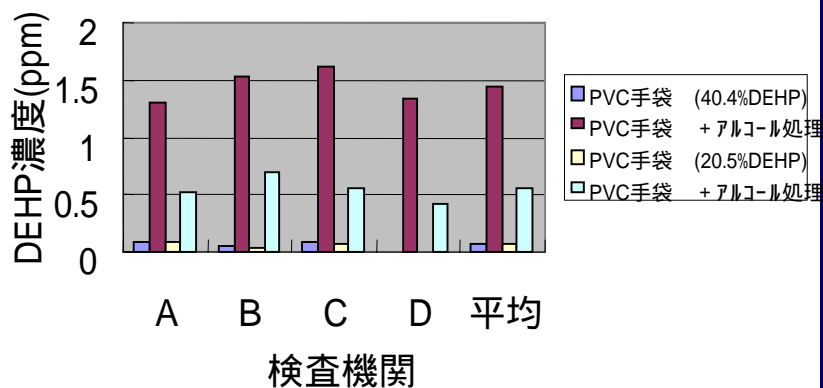
# PVC製手袋からのDEHP 食品への移行試験

## PVC製手袋DEHP含有量

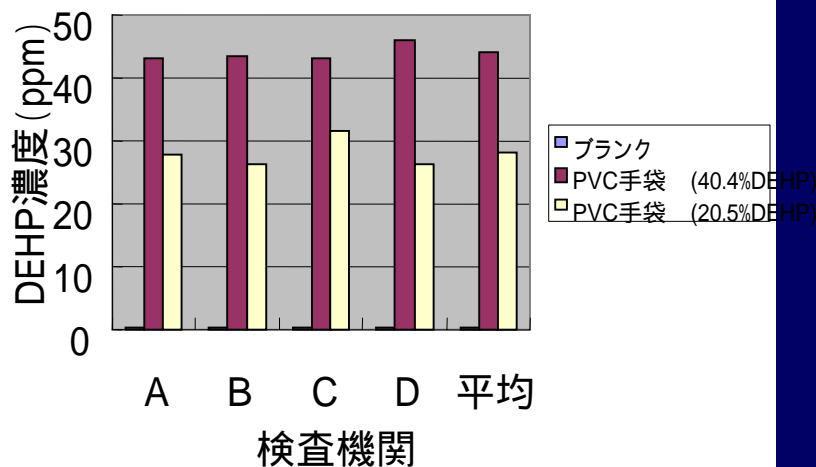
- ・40.4 % DEHP
- ・20.5 % DEHP



## コロッケへのDEHP移行

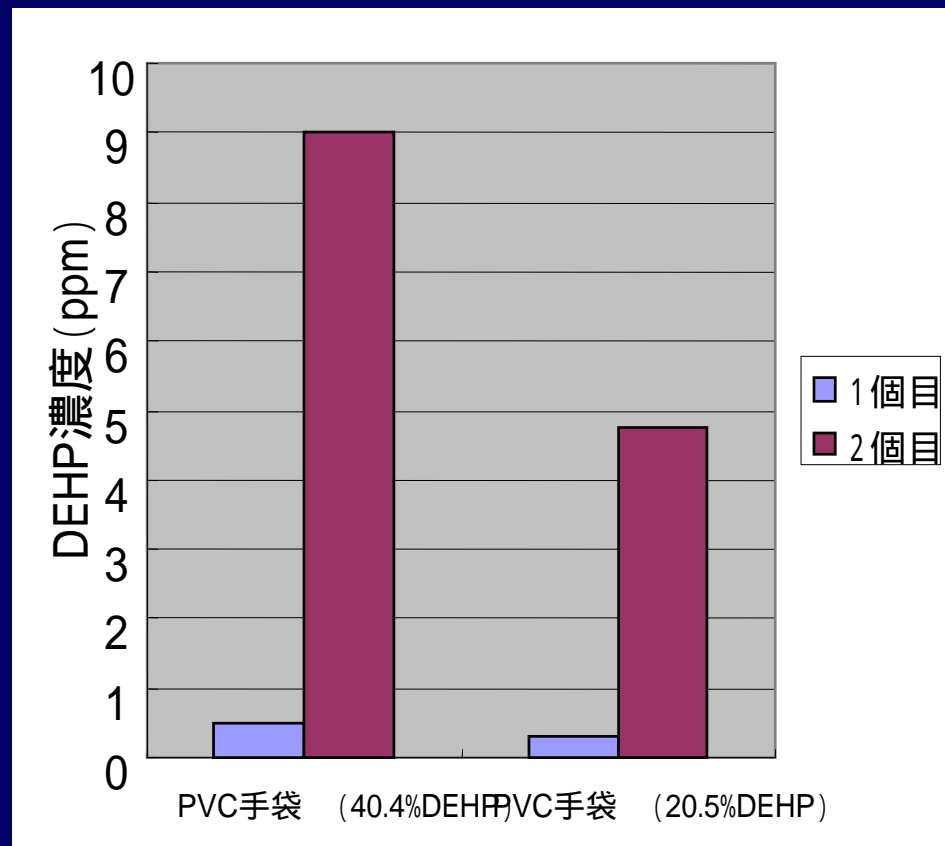
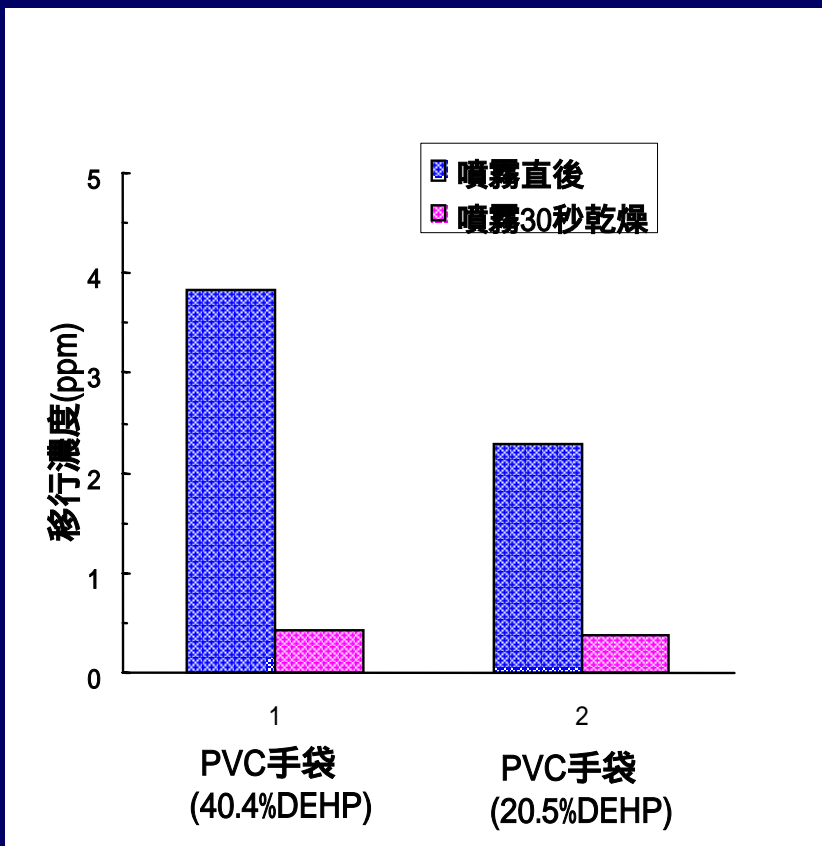


## おむすびへのDEHP移行



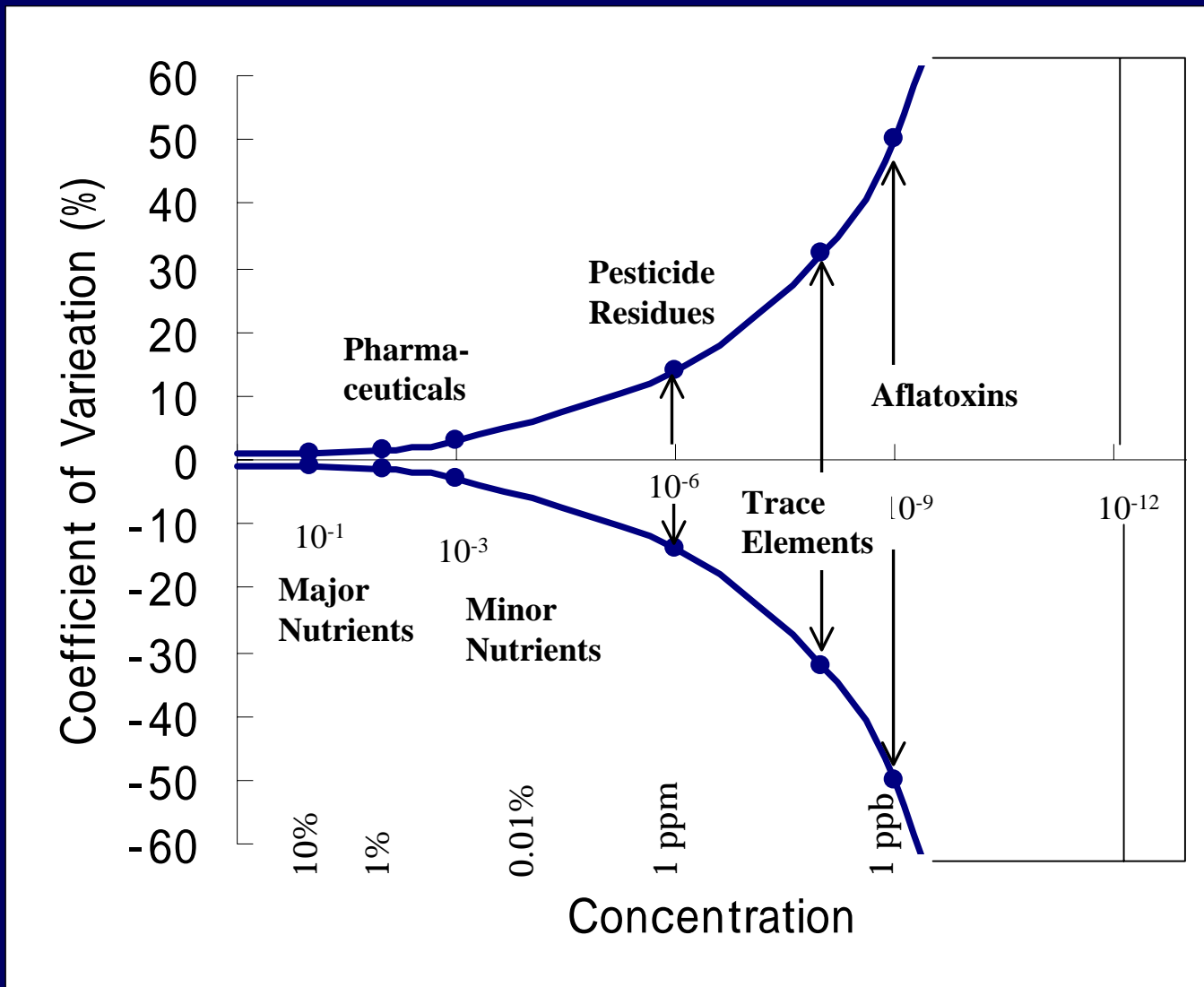
## 切り干しだいこんへのDEHP移行





アルコール噴霧のPVC手袋から  
おにぎりへのDEHP移行試験

PVC手袋のコロケ接触回数による影響

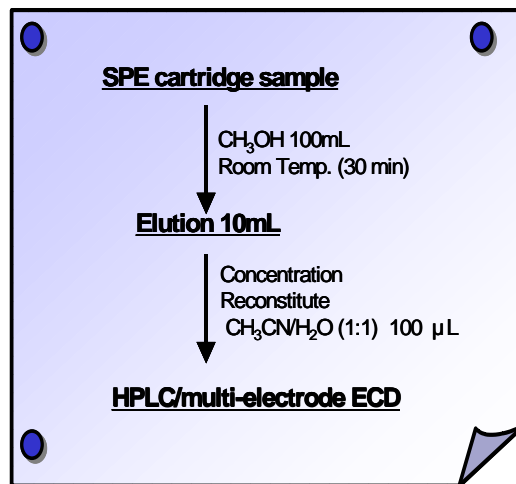
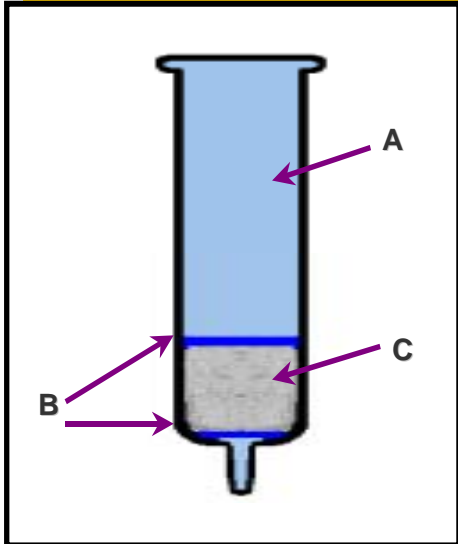


# 分析施設間の変動係数と測定対象物質の濃度

Horwitz, W. et al., *J. Assoc. off. Anal. Chem.*, **63**, 1344(1980)



# 電気化学検出高速液体クロマトグラフィーによるBPAの分析と前処理過程からの汚染排除



## 実験用精製水の汚染

試料	BPA濃度
A	0.020 ng/mL
B	0.050 ng/mL
C	0.018 ng/mL
D	ND
E	ND

ND < 0.01 ng/mL

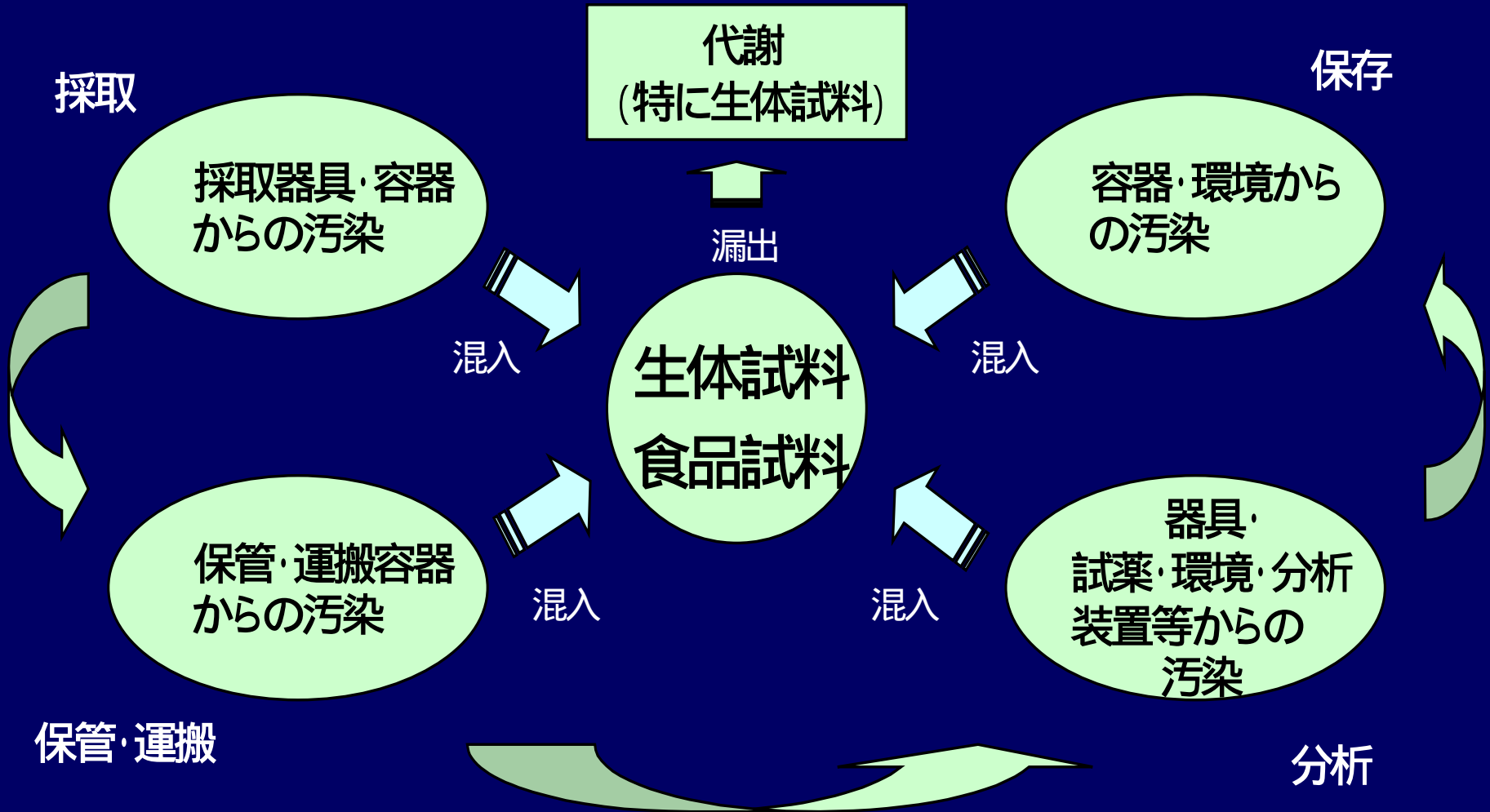
		BPA concentrations (ng/mL) [RSD %]		
		A	B	C
OASIS HLB	[60mg/3mL]	0.013 [33.8]	0.006 [33.3]	0.011 [20.0]
Bond Elut Certify	[130mg/2.8mL]	0.013 [27.5]	0.007 [35.2]	0.010 [42.4]
Empore SDB-RPS (Disk)	[Diameter 13mm, Membrane thickness 0.5mm]		0.011 [16.4]	

(N=6)

## Migration of BPA from SPE Cartridges and Disk

K.Inoue, H.Nakazawa, et al. J. Chromatogr. B (2014) 963-970  
and J. Chromatogr. A (投稿中)

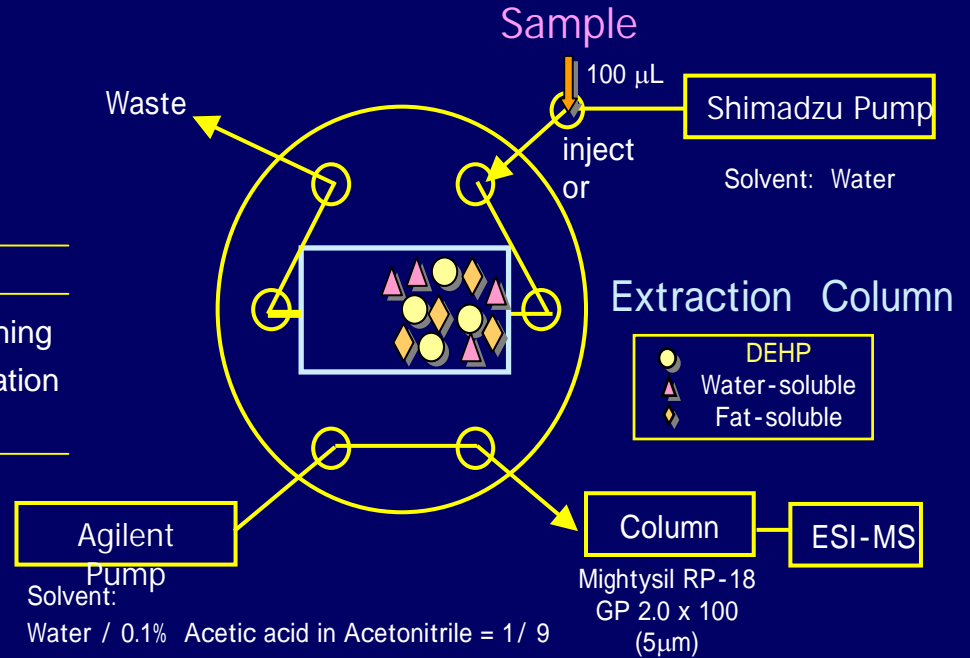
# コンタミネーション



# DEHP分析条件

## Time program of CS-LC/MS

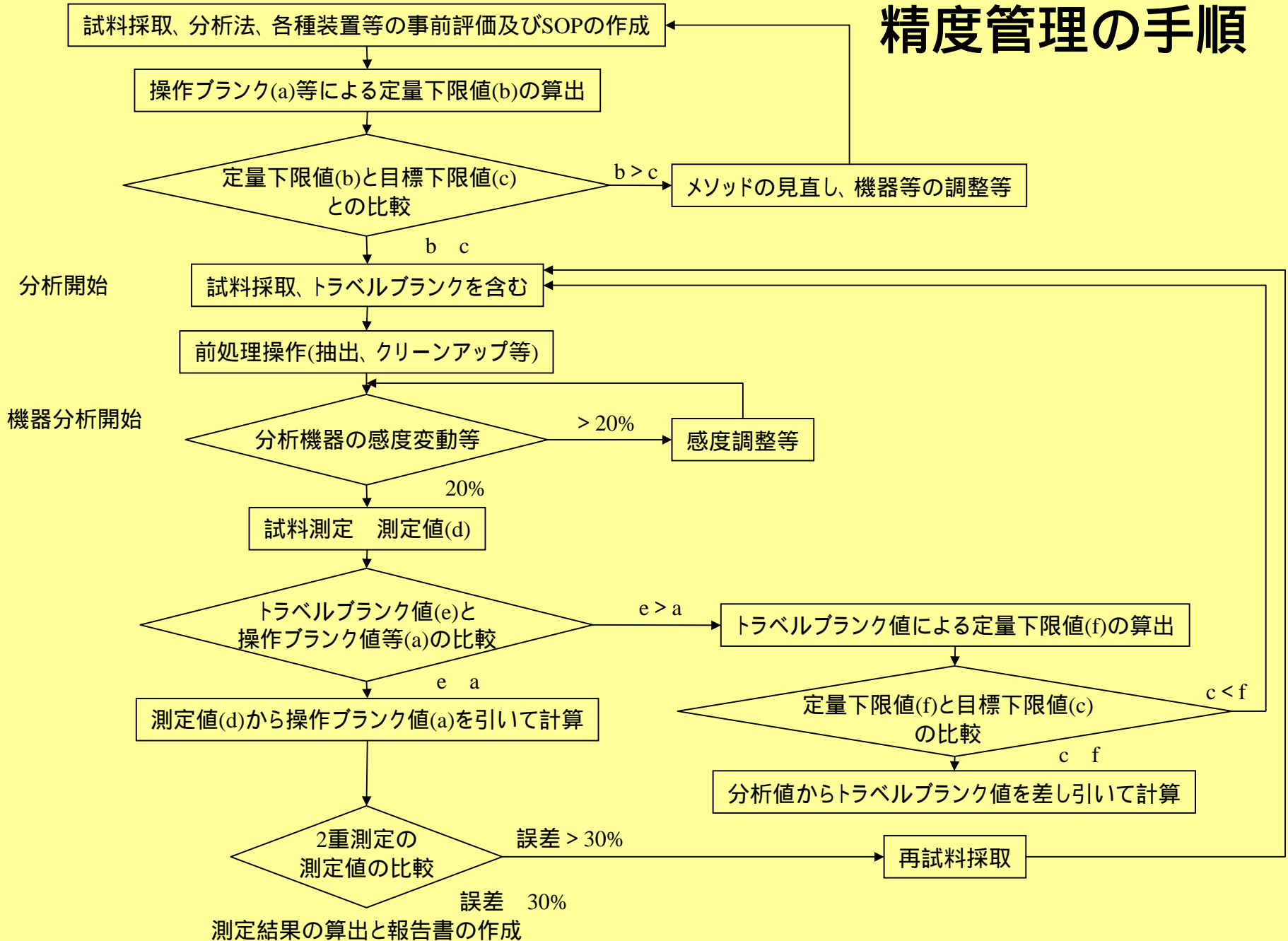
Time (min)	Solvent A(%)	Column
0	100	E Loading and Washing
5.0	0	E + A Eluting and Separation
20.0	0	E + A Conditioning
20.1	100	E



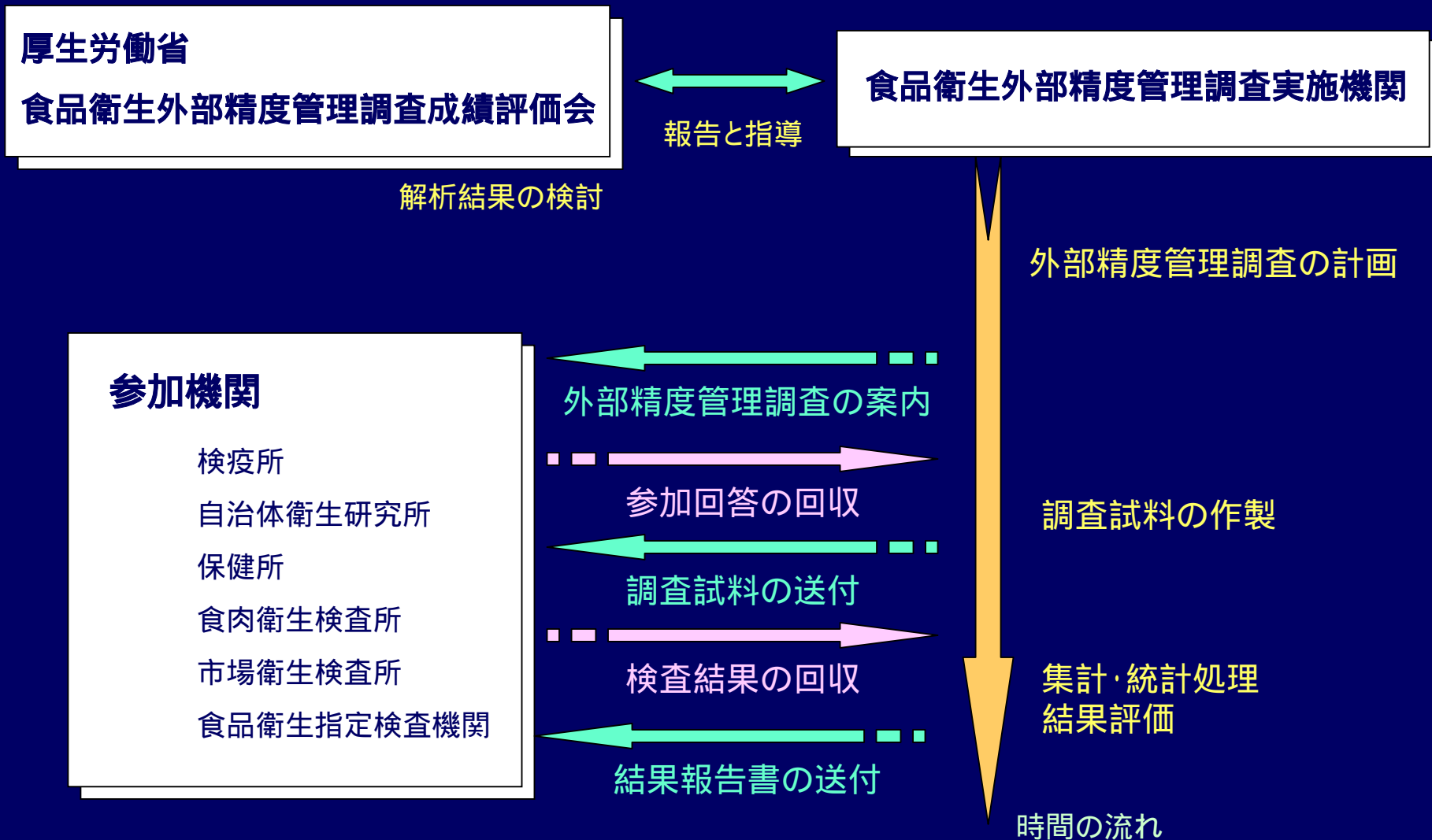
System of Column switching-Liquid Chromatography/Mass Spectrometry

HPLC Instrument	: Agilent 1100 Series & Shimadzu 10AS	MS Instrument	: Agilent 1100 MSD-SL
Analytical Column (A)	: Mightysil RP-18 GP (2 x 100 mm)	Ionization	: Electrospray
Mobile phase	: Solvent A; H <sub>2</sub> O	Nebulizer	: N <sub>2</sub> (35 psi)
	Solvent B; H <sub>2</sub> O / CH <sub>3</sub> CN (0.1 % AcOH) = 1	Drying gas	: N <sub>2</sub> (12 L/min, 350 °C)
/ 9 (v/v)		Fragmentor	: 110 V
Flow rate	: 0.2 mL/min	Mode	: Positive
Oven temp.	: 40	SIM(m/z)	: DEHP (m/z 391)
Injection vol.	: 100 µL		DEHP-d <sub>4</sub> (m/z 395)
Extraction Column (E)	: <b>OASIS HLB</b> (2.1 x 20 mm)		

# 精度管理の手順



# 食品衛生外部精度管理調査の流れ





# 食品衛生検査の信頼性確保のための精度管理の位置付け

## 外部精度管理

- ・検査技術レベルの確認
- ・技術精度の確認
- ・検査手法の確認

他検査機関との比較

## 内部精度管理

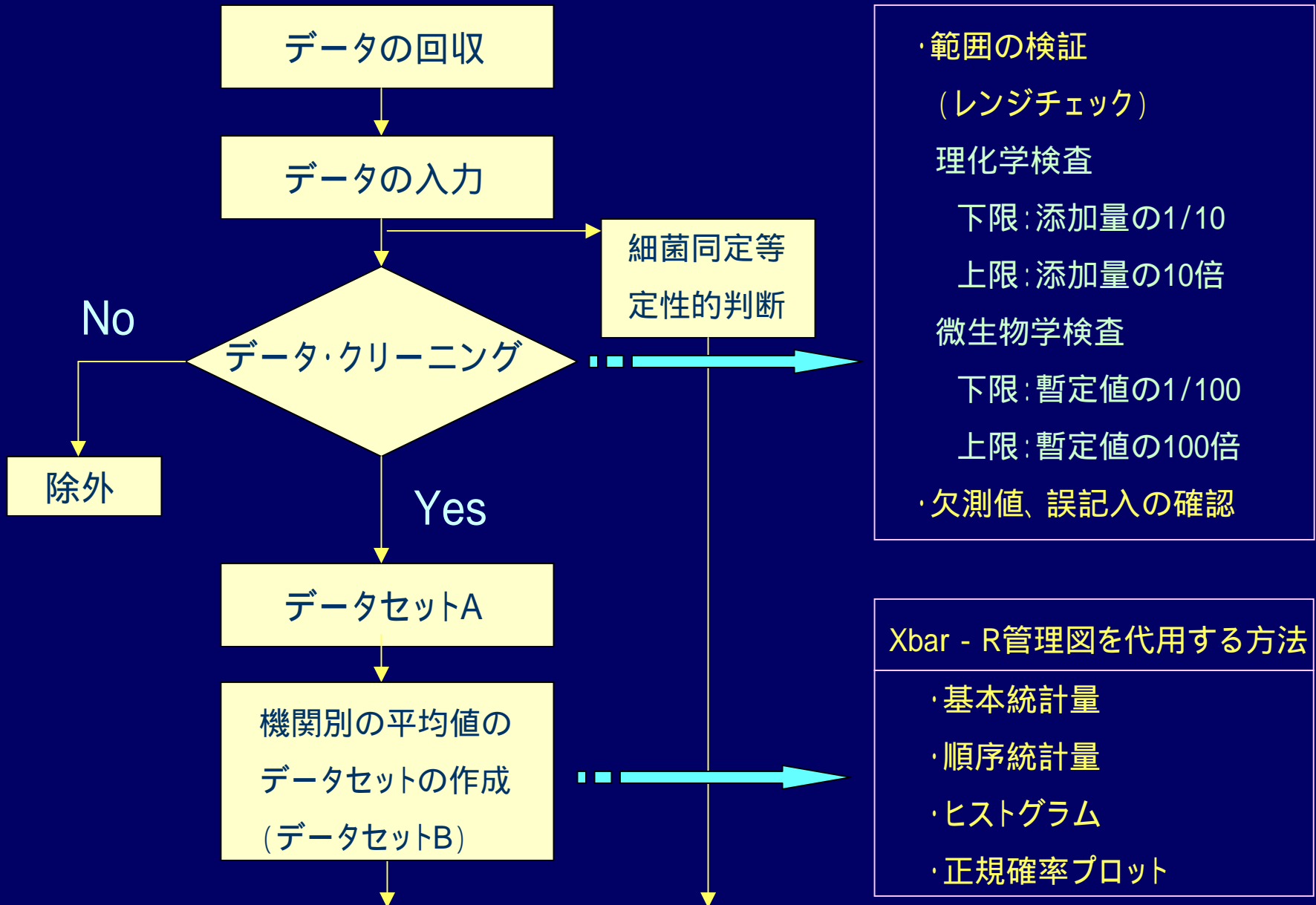
### 内部点検

実施状況の確認

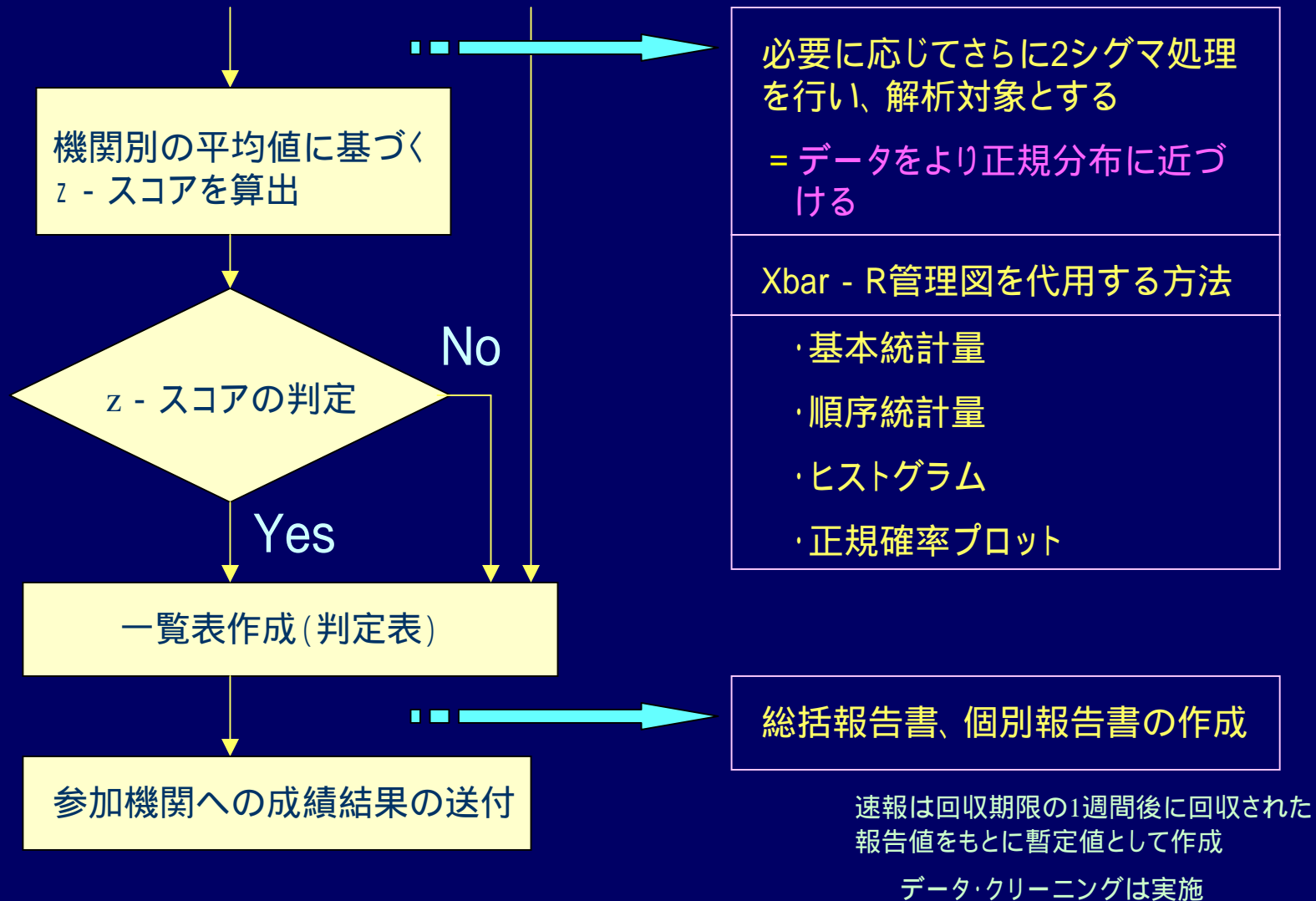
### 自己管理

- ・検査技術の研鑽、習得
- ・GLP実施に関する研修
- ・検査法のバリデーション
- ・機器の日常点検、整備

# 結果集計、統計処理および評価の流れ(1)



# 結果集計、統計処理および評価の流れ(2)



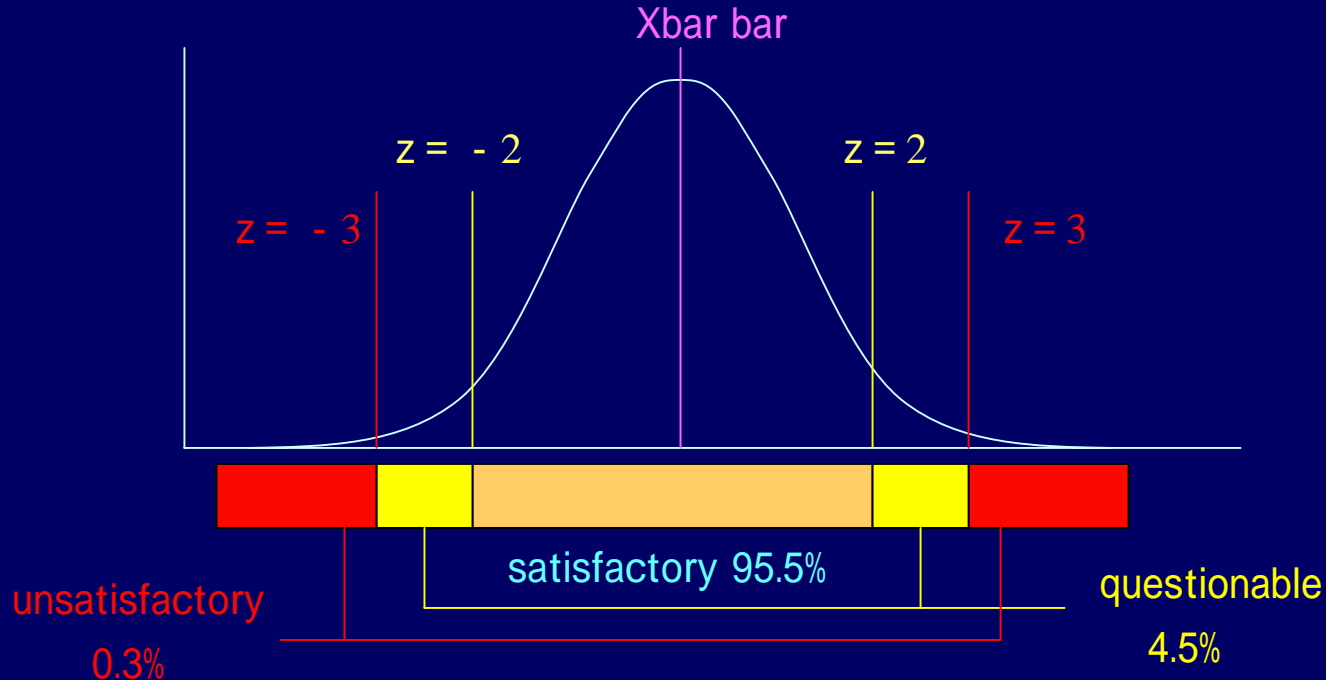
# Z-スコア

$$Z = ( \bar{X} - \bar{\bar{X}} ) /$$

$\bar{X}$  : result = 平均値 ( $\bar{X}$ )

$\bar{\bar{X}}$  : assigned value = 平均値 ( $\bar{X}$ ) の平均値 ( $\bar{\bar{X}}$ )

: target value for  
standard deviation = 平均値 ( $\bar{\bar{X}}$ ) の標準偏差



# Xbar - R管理図による評価法

## Xbar管理図

各機関の測定値の平均 ( Xbar ) について許容基準管理線により評価する。

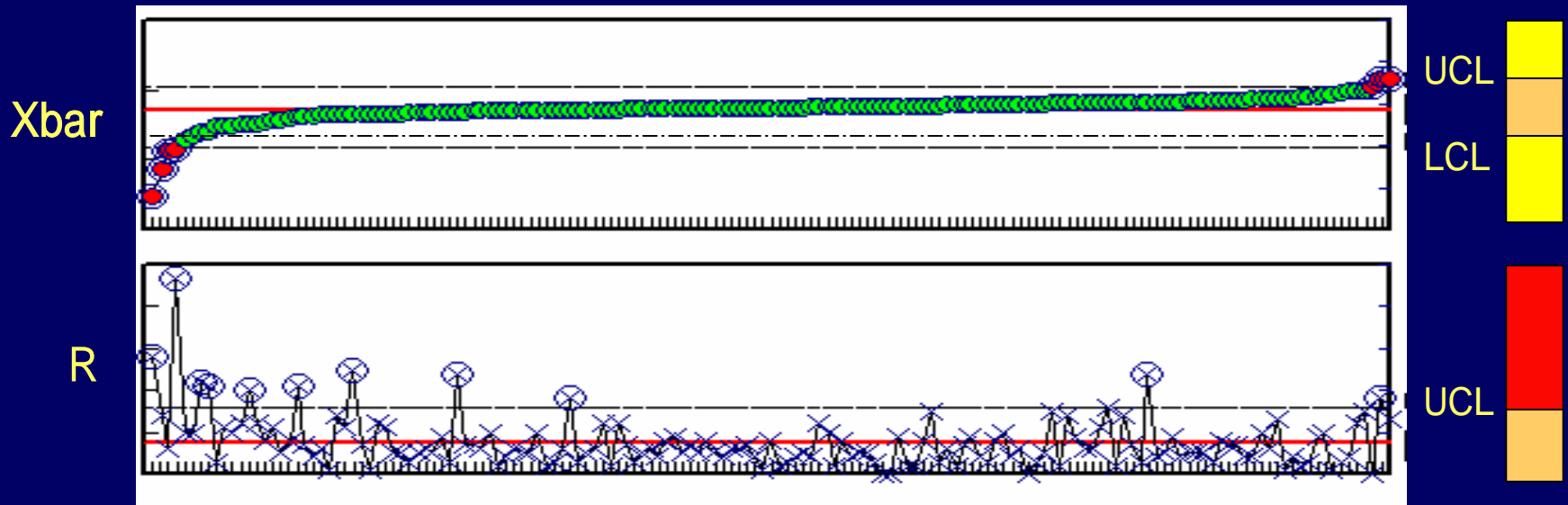
理化学検査 : 添加濃度の70 ~ 120%

微生物学検査 : 平均値の平均値 ( Xbar ) の30 ~ 300%

## R管理図

各機関の測定値間の範囲について指標管理線により評価する。

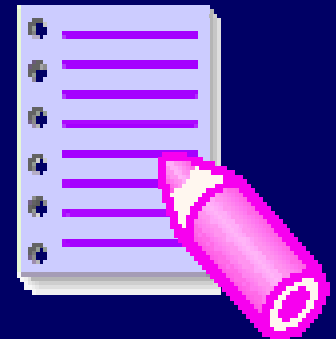
$R = \text{各機関の(最大値 - 最小値)の平均値} \times D$



# 分析値の信頼性確保



- (1) 標準書(SOP)の作成
- (2) 検査データ等すべての記録保存
- (3) 専門家の養成と確保
- (4) 精度管理
- (5) クロスチェック
- (6) ホウレンソウ
- (7) 必要経費の確保



# 試験検査の留意点

## 1. サンプルング

- ・採取段階でのコンタミネーション
- ・サンプルング部位の選定
- ・検体の保存

(細菌の増殖、保存容器からの汚染、物理化学的安定)

## 2. 試料溶液の調製(クリーンアップ、濃縮操作)

- ・損失 - (回収率の低下)
- ・汚染 - 蒸留水、試薬、溶媒等からのコンタミ
- ・操作ミス - 記録保存

## 3. 測定

- ・標準試薬の確保
- ・機器の保守管理(計測器の校正)
- ・データの解析
- ・分析法バリデーション

# 輸入食品の検査 民間にも開放を 推進会議が提言

政府の市場開放問題苦情処理推進会議(OTO推進会議、議長・大河原良雄世界平和研究所理事長)は18日、輸入や対日投資の障害と指摘された6項目について、改善措置を求める報告書をまとめた。現在、公益法人に限定されている輸入食品の検査機関を民間にも開放することや、家電リサイクル法に基づくリサイクル料金の適正化などを求めている。19日に小泉首相に提出する。

「朝目新聞」平成14年3月19日



# 化学物質のリスク・アナリシス

- ・有害性の確認
- ・用量－反応評価 (ADI)
- ・暴露評価
- ・リスク判定

リスク評価

リスク管理

リスク情報

- ・品質の改良
- ・規制・管理
- ・衛生管理
- ・ISOや自主規制

- ・インターネット情報
- ・書物
- ・ジャーナル
- ・行政的公示