

医薬品，食品，化学物質の安全性情報への取り組み

森川 馨[#]・山本美智子・中野達也・春日文子・山本 都

Safety Information Project on Drug, Food and Chemicals Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals National Institute of Health Sciences

Kaoru Morikawa[#], Michiko Yamamoto, Tatsuya Nakano,
Fumiko Kasuga, Miyako Yamamoto

Recent issues on BSE(Bovine Spongiform Encephalopathy) and health hazards caused by adverse reactions of medical drugs, have strongly emphasized the necessity for safety measures to secure public health. These issues have been attributed to the delay to obtain overseas information on safety and regulation, and the lack of an adequate system for acquirement and assessment of such information. In order to develop a system where domestic and international safety information is collected, analyzed, assessed and presented both scientifically and systematically, the Division of Chem-Bio Informatics of the National Institute of Health Sciences was reorganized to the Division of Safety Information on Drug, Food and Chemicals in April, 2003. Collection and evaluation of safety information on medical drugs, food and chemical substances is now centralized at the Division, which consists of 5 sections, the first, second and third sections being newly established. The first section assesses information on medical drugs, the second section deals with food microorganisms, and the third section focuses on chemicals in food. The fourth and fifth sections retain their previous functions, namely, chemical safety information research and information network infrastructure support within the institute, respectively.

The purpose of this paper is to describe how we will manage safety information on drug, food and chemicals, focusing on the role of the three new sections.

Key Words: safety information, adverse reaction of medical drugs, food microorganisms, chemicals in food, chemical safety, information system

1. はじめに

BSE(牛海綿状脳症)問題, 医薬品の副作用による健康被害等を契機として, 国民の健康確保のための安全対策がこれまでも増して強く求められている。これらの健康被害の問題点として, 外国からの安全性情報や規制情報の入手の遅れや情報の収集, 評価体制の不備が指摘されている。そのための対策として, 国内外の安全性情報の体系的な収集, 解析, 評価及び提供体制の整備の必要性から, 国立医薬品食品衛生研究所に医薬品, 食品, 化学物質の安全性に関する情報の一元的な収集, 解析, 評価を行うことを目的として安全情報部が新設された。

これまで, 医薬品, 食品, 化学物質に関する安全情報

は, 国や地方の行政当局や研究機関, 保健所, 関連法人などで個別に収集されている場合が多く, 特定の機関, 特に研究機関が, 国内外の専門誌などの学術情報や外国の規制機関から情報等を常時チェックし, 解析・評価して行政にフィードバックする仕組みはなかった。こうした現状から, 今後の医薬品, 食品, 化学物質の安全性に関する情報の科学的, 体系的な収集, 解析, 評価及び提供体制の重要性を踏まえ, 国立医薬品食品研究所に安全情報部を設置し, 医薬品, 食品, 化学物質の安全性確保に資することになった。これに伴い, 平成15年4月に化学物質情報部が改組されて安全情報部となり, 医薬品情報を扱う第1室, 食品微生物を扱う第2室および食品中の化学物質を扱う第3室が新設され, 第4室, 第5室がこれまでの化学物質安全性情報と所内の情報基盤の業務を継続することとなった。ここでは, 主に新設した3つの室の業務を中心に安全情報部で取り組む業務および研究内容について紹介する。

[#]To whom correspondence should be addressed:

Kaoru Morikawa; Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501,
Japan: Phone: +81-3-3700-1141; Fax: +81-3-3707-6950;
E-mail: morikawa@nihs.go.jp

2. 医薬品の安全性に関する情報

医薬品については厚生労働省において安全確保のためのさまざまな対策がとられ制度が整えられてきているが、それでも医薬品による健康被害の防止は必ずしも未だ十分とはいえず、安全対策のより一層の充実がもたれている。これら健康被害発生の要因のひとつとして、情報収集体制の未整備が指摘されている。こうした状況への対策として、国内外の主要な専門誌の医薬品副作用情報や外国機関の規制情報等を専門家が収集、解析、評価し、行政のリスク管理に反映させる医薬品の安全性確保のための科学的・体系的情報収集・評価体制の整備がもたれている。

2.1 医薬品による副作用

国内では、2002年の7月5日に新しいタイプの抗がん剤として、ゲフィチニブが承認されたが、間質性肺炎等の副作用で4月22日現在で246人が死亡し大きな社会問題となった¹⁾。また、インフルエンザに対するNSAIDs(非ステロイド性抗炎症剤)使用によるインフルエンザ脳炎・脳症との関連が示唆されている²⁾。海外では、閉経後の女性でのHRT(エストロゲン+プロゲステロン併用療法)による疾患発症対策の評価のために、Women's Health Initiative 試験が行われたが、乳がん、冠動脈疾患、脳卒中のリスクが増加したとして2002年に中止になった。さらに、2003年には、同試験で、HRTによる痴呆、認知障害のリスクも明らかにされた³⁾。抗精神病薬オランザピンに続きフマル酸クエチアピンでも糖尿病性ケトアシドーシスおよび糖尿病性昏睡が報告されている⁴⁾。また、繰り返し警告されているにもかかわらず、H2ブロッカーによる血液障害、塩酸チクロピジンによる血液障害や肝障害⁵⁾、高脂血症薬HMG-CoA還元酵素阻害剤による横紋筋融解症が報告されている⁶⁾。

医薬品は、臨床試験で有効性および安全性が確認されて承認されるが、臨床試験は比較的短期間で、少数の患者で行われる。したがって、稀な副作用や長期間服用後に現れる副作用は、市販後多くの人々に使われるようになってはじめて現れることが多く、市販後に報告される副作用事例に基づいて適切な対策を取ることが重要であると考えられる。

2.2 医薬品安全情報の収集・評価

国内外の医薬品関連学術文献等の総数は膨大なものであるが、ここで特に求められるのは重要な情報をできる限りもれなく収集し科学的に解析・評価することである。それには情報の収集にあたって、研究者が専門家の立場から国内外の主要な学術雑誌、国際機関や外国政府・研究機関の規制情報や医薬品の安全性に係わる最新情報を優先的にチェックすることが重要と考えられる。

また、外国政府や研究機関との情報交換・共同研究等の関係強化も迅速な情報収集・提供のために重要である。収集した学術情報等については、専門的立場から重要と思われる事例や疑わしい事例を抽出し、科学的に解析、評価を行う。具体的には、海外の原報データの詳細な検討、国内の状況や類似薬・関連医薬品情報の調査、海外の関連情報やデータベースの調査などを行う。さらにより専門的な検討を要すると思われる場合は外部の専門家の協力を得て検討を行う。これらの検討で得られた結果は厚生労働省に報告し行政施策に反映させる。現在は、海外の重要な副作用事例と規制情報を週報の形で厚生労働省に報告している。また、これらの情報をweb上でも公開するべく準備を進めている。こうして収集され抽出された情報や評価結果はデータベース化し、今後の検討あるいは施策に活用できる形で蓄積している。

こうした一連の医薬品副作用情報の体系的収集と科学的評価を支援するために、医薬品安全性情報システムの開発を同時に行っている。

安全情報の収集において、特に重要なのはFDAをはじめMHRA、EMAなどの海外規制機関の最新の安全性情報にアクセスし、それらの情報を評価していくことである。以下に主な海外の規制機関の医薬品安全情報のチェックサイトをまとめた。

- ・米国 FDA

<http://www.fda.gov/>

1) FDA (Food and Drug Administration), Talk Paper

2) FDA, CDER (the Center for Drug Evaluation and Research) 医薬品情報

3) FDA, CBER (the Center for Biologics Evaluation and Research) 製品安全性情報

4) FDA, MedWatch

医薬品等に関する安全性警告情報、安全性に関するラベリング変更、回収情報等

- ・英国 MHRA

<http://www.mca.gov.uk/aboutagency/regframework/csm/csmhome.htm>

MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, CSM (Committee on Safety of Medicines)

1) Important safety messages (ドクターレター)

2) Current Problems in Pharmacovigilance (安全性評価情報)

3) Black Triangle list (重点的なモニターの対象となる新薬 (ワクチン含む), 2年間モニター)

- ・オーストラリア TGA

<http://www.health.gov.au/tga/adr/index.htm>

TGA (Therapeutic Goods Administration, ADRAC (Adverse Drug Reaction Advisory Committee)

Australian Bulletin Adverse Drug Reactions (副作用報

告の解説)

・カナダ Health Canada

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_e.html

MHPD (Marketed Health Products Directorate), TPD (Therapeutic Products Directorate), BGTD (Genetic Therapies Directorate)

1) Canadian Adverse Reaction Newsletter

2) Advisories and Warnings

・WHO Drug Alert

<http://www.who.int/medicines/organizaion/qsm/activities/drugsafety/orgqsmalerts.shtml>

WHO (World Health Organization), EDM (Essential Drugs and Medicines Policy)

1) Drug Alert (各国から報告のあった警告情報)

2) WHO Adverse Reactions Database on-line システム (Uppsala Monitoring Centre で、加盟各国からの副作用報告をデータベース化し提供)

・EU EMEA

<http://www.emea.eu.int/>

欧州医薬品審査庁 EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), CPMP (the Committee for Proprietary Medicinal Products)

1) 公開医薬品審査報告書 (EPER)

2) ビジランス，安全性情報

2.3 医薬品安全情報システム

医薬品安全情報システムは，国際機関や外国政府・研究機関，国内外の主要な学術雑誌から，医薬品の安全性に関わる情報を迅速に収集・整理・抽出し，医薬品による重篤な副作用の発生を防止することを目的にシステム開発を行っている。

2.3.1 システムの概要

本システムは，下記の4つのサブシステムから構成される。

1) 医薬品情報収集システム (国際機関および外国政府・研究機関)

国際機関や外国政府・研究機関から報告された規制情報や医薬品の安全性に関わる情報を収集・整理しデータベース化を行う。

2) 医薬品情報収集システム (学術雑誌等)

学会発表や国内外の主要な学術雑誌に掲載された学術論文から医薬品の安全性に関わる情報を収集・整理しデータベース化を行う。

3) 医薬品名称データベースシステム

医薬品安全性情報データベースの基礎となる，日本薬局方 (JP) 名称データベース，日本医薬品一般的名称

(JAN) データベースおよびTIP紙のCAPSULEデータベースの開発を行う。

4) 医薬品安全情報解析システム

データベース化された医薬品安全性情報をもとに，統計学的解析手法を用いて医薬品の安全性に関わる情報の抽出・評価を行う。

2.3.2 システムの詳細

1) 医薬品情報収集システム (国際機関および外国政府・研究機関)

国際機関や外国政府・研究機関から報告された規制情報や医薬品の安全性に関わる情報を収集・整理しデータベース化を行う。本システムは所内内部でwebシステムとして使用する。データベースは2)で収集される情報も収録する。システムとして次の機能を実現する。

i) 情報収集半自動化機能

収集した情報を半自動化でデータベース入力のための情報へ変換する機能。

ii) データベース作成インタフェース機能

収集した情報をデータベースへ入力するためのインタフェース機能。

iii) データベース検索インタフェース機能

データベースに収録された情報を検索し表示する機能。検索に関しては，医薬品一般名 (日本名，英名)，専門用語 (副作用名) 等で検索可能な柔軟な検索機能を用意する。PDF，HTMLを全文検索する機能を含める。

ここで開発するシステム上のデータベースを構築するための情報収集対象機関の主なものは，2.2に示した機関である。

2) 医薬品情報収集システム (学術雑誌等)

学会発表や国内外の主要な学術雑誌に掲載された学術論文から医薬品の安全性に関わる情報を収集・整理しデータベース化を行う。データベース検索機能は1)で開発したシステムを使用する。

情報ソースより収集しデータベースへ入力するための情報整理を行い，データベースを作成する。必要な情報は，サイトの内容をダウンロードし全文検索可能なようにする。また，サイトの内容を自動ダウンロードするシステムを用意する。

1次検索対象について医薬品の安全情報を検索し収集する。その内容より参照される情報を2次検索対象としてオンラインジャーナル等より取得する。

医薬品情報収集システム (国際機関および外国政府・研究機関) および医薬品情報収集システム (学術雑誌等) のシステム構成を図1に示す。

3) 医薬品名称データベースシステム

医薬品安全性情報データベースの基礎となる，日本薬局方 (JP) 名称データベース，日本医薬品一般的名称

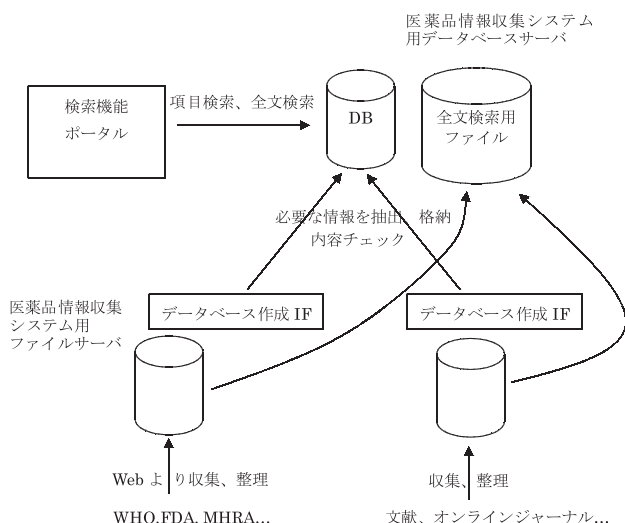


図1 医薬品情報収集システム（国際機関および外国政府・研究機関）および医薬品情報収集システム（学術雑誌等）のシステム構成概念図

(JAN) データベース, TIP (The Informed Prescriber) 紙のCAPSULEのデータベースから構成される。作成されたデータベースは外部に公開し, アクセスのためのweb機能を開発する。システムとして次の機能を実現する。

i) 名称情報の入力

日本薬局方, 日本医薬品一般的名称, CAPSULEより新規の情報の収集を行い, データベースを作成する。

ii) データベース作成インタフェース機能

収集した情報をデータベースへ入力するためのインタフェース機能

iii) データベース検索インタフェース機能

データベースに収録された情報を検索し表示する機能。検索結果の情報元のリンクがある場合はその項目をクリックすることにより表示を行う。

iv) アクセスログ機能

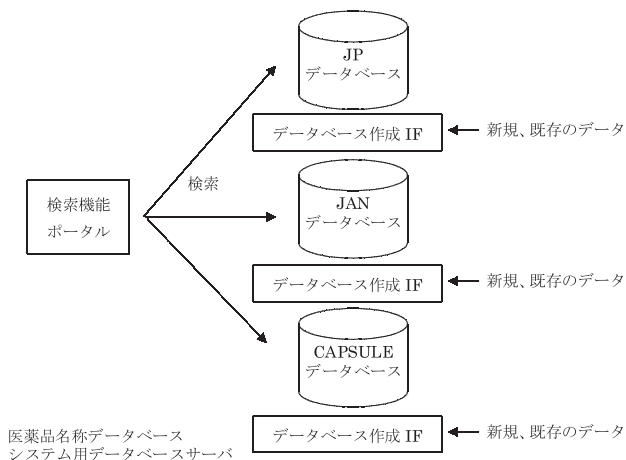


図2 医薬品名称データベースシステムのシステム構成概念図

データベースへのアクセス状況を収集, 表示する機能を作成する。

図2に, 医薬品名称データベースシステムの概念図を示した。

4) 医薬品安全情報解析システム

データベース化された医薬品安全性情報をもとに, 統計的手法等を用いて解析・評価し, 医薬品の安全性に関わる重要な情報の抽出を行う。SASなどの統計パッケージを用いて収集したデータを解析するシステムを開発する。

3. 食品の安全性に関する情報

3.1 食品の安全性に関する情報の収集, 解析, 評価及び提供

食品の安全性に関しては, ここ数年BSE(牛海綿状脳症), 外国産野菜の残留農薬, 無登録農薬や指定外食品添加物の違法使用, ダイエット用健康食品による健康被害など, 食の安全に係わる問題が多発し, 国民の食への信頼が大きく揺らいだ。こうした中で外国からの安全性情報や規制情報の入手の遅れや情報の収集, 評価体制の不備が問題点として指摘された。これまで, 食品中の残留農薬や有害化学物質, 食中毒情報, 国内外の食品添加物規制情報など食品の安全性に関するさまざまな情報を一元的に収集し, また国内外の関連機関や専門誌から, 食品の安全性に関する学術情報を専門的に評価している機関はほとんどなかった。こうした現状に対して, 食品の安全性を確保する上で食品安全性情報の重要性が指摘され, 国立医薬品食品研究所の安全情報部第2室, 第3室がこれらの課題に取り組むことになった。以下に現在進めている取り組みを示した。

1) 国内外の食品の安全性に関する情報の科学的収集・評価

国内外の文献, 学会記事, WHO, FAO, Codexなどの国際機関, 各国あるいはEUなどのwebページを定期的にチェックし, 食品安全に係わる緊急情報や新規情報を迅速に収集する。その中で重要と思われる情報についてさらに文献等を詳細に調査・評価する。

2) 収集情報及び評価結果のインターネット等による公開・提供, 行政への報告

収集した情報について重要性, 緊急性, 新規性等に関して一次判断を行い, 海外情報については必要に応じて簡略な翻訳を加える。その上で, 所のホームページ等を利用して, 情報を所内外へ発信する。わが国の情報を英訳して海外に紹介することも, 将来は業務としての比率が高まってくるものと思われる。緊急を要する情報については, 未確認の情報であっても, 速報という形で, 厚生労働省あるいは食品安全委員会へ通報する場合も想定される。

3) 収集情報及び評価結果のデータベース化

食品の安全に係わる問題が生じた時に迅速かつ適切に対応するためには、収集・評価した情報をデータベース化し、必要な時に目的の情報を容易に取り出せる形にしておくことが必須である。したがって、当部で収集し検討した情報はすべてデータベース化し、検索機能を付けてキーワードにより目的の情報を検索できるようにする。

安全情報部で行う食品の安全性情報の収集、解析、評価、提供に関する業務の概要を図3に示した。

食品安全に関する重要な新着情報やアラート情報が収載されている主な国際機関や外国機関のサイトを以下に示した。

- ・ WHO (世界保健機関)
WHO Food Safety : <http://www.who.int/fsf/>
WHO Communicable Disease Surveillance & Response (CSR): <http://www.who.int/csr/don/en/>
JEMRA (FAO/WHO 合同微生物学的リスクアセスメント専門家会議): <http://www.who.int/fsf/Micro/index.htm>
- ・ IPCS (国際化学物質安全性計画)
JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会): <http://www.who.int/pcs/jecfa/jecfa.htm>
JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議): <http://www.who.int/pcs/jmpr/jmpr.htm>

- ・ FAO (国連食糧農業機関)
Food and Nutrition : http://www.fao.org/es/ESN/index_en.stm
JECFA : http://www.fao.org/es/ESN/Jecfa/index_en.stm
JEMRA (FAO/WHO 合同微生物学的リスクアセスメント専門家会議): http://www.fao.org/es/ESN/food/risk_mra_jemra_en.stm
- ・ Codex Alimentarius (食品規格): <http://www.codexalimentarius.net/>
- ・ EU (欧州連合)
EU Food Safety: from the Farm to the Fork
http://europa.eu.int/comm/food/index_en.html
- ・ Food Safety Gov (米国政府の食品情報ページ): <http://www.foodsafety.gov/>
- ・ FDA (米国食品医薬品局): <http://www.fda.gov/>
CFSAN (食品安全応用栄養センター): <http://www.cfsan.fda.gov/list.html>
- ・ FSIS (米国農務省食品安全検査局): <http://www.fsis.usda.gov/index.htm>
- ・ CDC (米国疾病コントロールセンター): <http://www.cdc.gov/>
- ・ Food Standards Agency (英国食品基準庁): <http://www.food.gov.uk/>

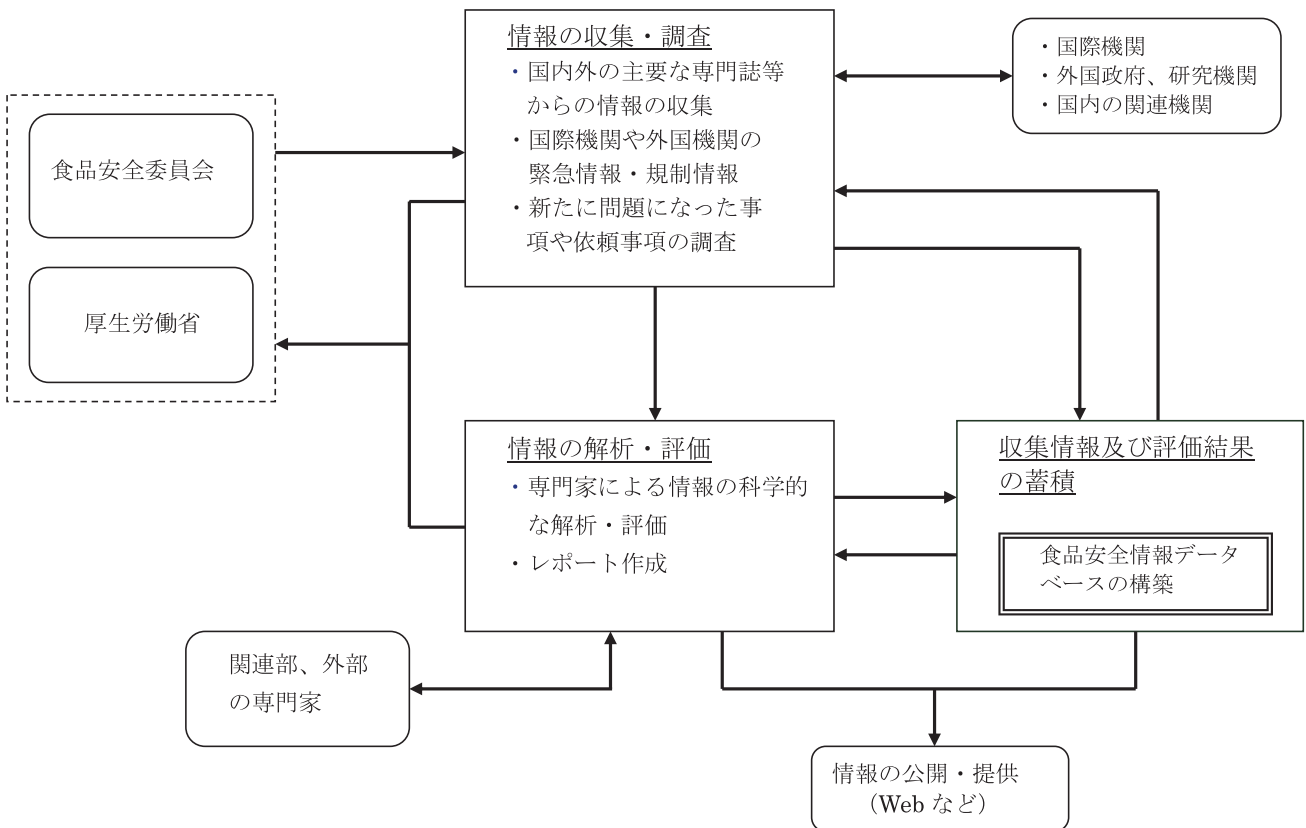


図3 食品の安全性に関する情報の収集，解析，評価

- ・ Health Canada (ヘルスカナダ, 健康に関する国の機関): <http://www.hc-sc.gc.ca/english/index.html>
- ・ Canadian Food Inspection Agency (カナダ食品検査局): <http://www.inspection.gc.ca/english/ops/secure/secure.shtml>
- ・ Food Standards Australia New Zealand (オーストラリア及びニュージーランドの食品安全に関する政府の機関): <http://www.foodstandards.gov.au/>
- ・ フランス食品衛生安全局 (AFSSA): <http://www.afssa.fr/>
- ・ Acrylamide Infonet (アクリルアミド情報ネットワーク): <http://www.acrylamide-food.org/>

食品の安全情報を収集するには、これらの情報サイトの他に、学術文献、学会報告、シンポジウム、様々な食品安全情報サイトなどで常に新しい情報をチェックしておく必要がある。またこうした情報をさらに検討し評価するためには所内外の専門家との協力・連携が不可欠である。

3.2 食品中の化学物質に関する安全情報

食品中の化学物質は、残留農薬、食品添加物、ダイオキシン、内分泌かく乱物質、重金属、その他の有害化学物質、遺伝子組換え食品、新開発食品、アレルギー原因食品、照射食品など幅広く、食品の安全に係わる問題も範囲が広い。ここ数年の間に、人への被害が問題になったもの、新聞やテレビなどで話題になったもの、事故・事件等の原因になったもの、違法行為で取締の対象になったもの、なんらかの行政措置がとられたものなどその数や種類は非常に多い。主な事例を以下に示した。

1) 農薬

外国産の野菜や冷凍野菜からの基準値を超えた残留農薬の検出(2002年, 2003年), 国内各地で果物等に無登録農薬(ダイホルタン, プリクトランなど)が違法使用・販売された(2002年)。

2) 食品添加物

指定外添加物を使用した違反食品が相次ぎ、回収その他の措置がとられた。例) 酸化防止剤t-ブチルヒドロキノン(TBHQ)を含む肉まん(2002年), n-プロパノール, n-ブタノール等を使用した香料を使用した食品(2002年), 「N-エチル-4-メンタン-3-カルボキサミド」を含む香料を使用した清涼飲料水や栄養飲料等(2003年)。

3) ダイオキシン

ベルギー産の鶏卵や鶏肉から高濃度のダイオキシン検出(1999年, ダイオキシンを含んだ油が混入した家畜飼料が使用されたのが原因とみられる)。

4) 内分泌かく乱物質

厚労省がポリ塩化ビニル製玩具等へのフタル酸エステ

ル類の一部の使用禁止について食品衛生法の規格基準改正を告示(2002年), 2003年8月より実施。規制対象となるのは、おしゃぶりや歯固め等に使われてきたフタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)とフタル酸ジイソノニル(DINP)だが、通常口にしなない玩具や調理用具, 食品保存容器などではDEHPのみが規制対象となる。

5) 遺伝子組換え食品

トウモロコシ加工品の原料として日本で安全性未審査の遺伝子組換えトウモロコシ「スターリンク」検出(2000年), 検疫所のモニタリング検査で輸入品から米国产遺伝子組換えパパイア検出(2002年)。

6) 中国製ダイエット用健康食品等

2002年, 中国製ダイエット用健康食品により, 肝機能障害や甲状腺障害による被害が多発, 当該健康食品の分析の結果, N-ニトロソフェンフルラミン等が検出された。

7) アレルギー物質

2001年厚生労働省の省令の一部が改正され, 食物アレルギーを引き起こすことが明らかになった食品のうち, 特に重要なものについてこれらを含む加工食品についての表示義務が定められた。

8) 重金属

メチル水銀などの有機水銀化合物が胎児の神経系の発達に悪影響を及ぼす可能性について疫学調査も含めたさまざまな研究が行われている^{7,8)}。

2003年6月厚生労働省は, 一部の魚介類に人の健康, 特に胎児に影響を及ぼす恐れがあるレベルの水銀が含有されているとして, 妊娠している女性またはその可能性がある女性に対して摂食に関する注意事項を出した。また2003年6月ローマで開かれた専門家会議(JECFA)で, メチル水銀, カドミウムについての評価が行われ, メチル水銀については暫定的耐容週間摂取量(PTWI)がこれまでの3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に引き下げられた。カドミウムについては新たに入手したデータからPTWIを修正すべき十分な根拠は見当たらないとして現在のPTWIである7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が維持された。

9) その他の有害物質

2002年スウェーデンの研究所がポテトチップ, フライドポテト, ビスケット, パン等高温で調理する食品中でのアクリルアミドの生成について報告した。アクリルアミドはIARC(国際がん研究機関)の発がん性分類で2A(人に対しておそらく発がん性がある)となっている。WHOなどの国際機関及び各国で, 生成の原因, 食品中からの分析, 人の健康に与えるリスク等について現在研究が進められている⁹⁻¹³⁾。

食品由来化学物質による健康危害は, 顕在化するまで長期間を要することも多い。そうした危害を未然に防ぎ, あるいは最小限に抑えるためには, 国内外の新しい情報

や知見，特に国外の関連機関や学術雑誌を常にモニターして最新情報や緊急情報を迅速にキャッチし，その結果を行政のリスク管理等に反映させることがきわめて重要である．それと共に，こうした最新情報や緊急情報，国内外の規制情報，特定のテーマに関する詳細な調査結果などをホームページ等を通じてよりわかりやすく伝えることが食の安全についての理解を高め，被害を防止する上で重要である．これらをふまえ，3.1に記載したデータベースやホームページ構築も含めて，食品安全情報の体制整備を進めている．

3.3 食品微生物に関する安全情報

食品汚染病原微生物に起因する健康被害は，残念なことに常に発生しており，その発生実態をより正確に把握し，原因微生物，原因食品，そして食品が汚染された経緯に関する情報を収集・分析し，これらのデータを健康被害の低減化のために必要不可欠な基礎データとして活用することが重要である．したがって，食品の微生物に関する情報としては，緊急情報，最新情報に加え，国内の食中毒発生状況に関する疫学情報を取扱うことが重要なポイントであり，これら食品の微生物汚染の疫学情報を効率よく収集・分析するためのシステムを開発することが，これからの食品微生物に関する安全情報部の重要な業務の一つである．

具体的な疫学的アプローチとして，実疾病発生数の把握，Diffuse Outbreaks（広域散発的集団食中毒）の迅速な探知，そして食中毒発生原因の分析を行なう．

実疾病発生数の把握は，食品衛生政策における優先度を検討する際に必要である．実疾病発生数把握の手段の1つとして，厚生労働省食品保健部監視安全課と協力し，食品衛生法に基づく食中毒報告，特に速報の監視を行う．保健所が食中毒として確定する以前に通報してくる情報であり，集団発生事例がほとんどであるが，疑われる健康被害状況をいち早く探知するために有効な手段である．一方，散発的な健康被害は，死亡例など被害が甚大であるか複数事例に関連が認められない限り，各保健所においても把握できないことが多い．散発的な健康被害の把握のためには，感染症法に基づいて集計が行われている病原体検出情報と感染症発生情報との連携を取ること，有効な手段と考えられるが，食品由来感染症の報告はそれほど多くないのが実情である．そこで，これら散発事例も含む食品汚染微生物に起因する被害実態を把握するために，欧米で先進的に取り入れられているActive Surveillance（能動的発生動向調査）に取り組む予定である¹⁴⁾．この調査は，対象地域内に設定した協力医療機関，ならびに協力検査機関に対し，調査者側から定期的に電話等による聞き取り調査を行い，病原微生物の検出事例数を集計し，その結果から当該地域全体の

住民当たり実発生者数を推計する方法であり，個々には保健所への届け出に上がってこない疾病の実発生状況を推定することが可能となる．実疾病発生数を把握することにより，集団食中毒事故を起こしやすい病原体がより多く報告されがちな食中毒統計の弱点を補うことが可能になると考えられる．

Diffuse Outbreaksは，食品流通の広域化と大型化に伴い，わが国でも増えつつある食中毒のタイプである．一つの地域内での発生は散発的あるいは小規模であっても，共通食品を原因とする患者が複数の自治体にまたがって発生する食中毒である．今年行われた食品衛生法の改正に当たっては，自治体の範囲を超えた広域集団食中毒発生に対して，国が調査や対応に主導権を持って当たれるような内容が盛り込まれた．迅速な対応ができるためには，このような広域型の食中毒発生をいち早く，正確に探知することが必要である．平成10年に7都府県で49名の感染者を出したイクラ醤油漬けによるE. coli O157食中毒¹⁵⁾，平成11年に乾燥イカ菓子へのSalmonella OranienburgとSalmonella Chesterの混合汚染により全国で1,505名もの患者が発生した事例¹⁶⁾，平成13年に関東各県で多数の被害者が発生した，牛タタキによるO157¹⁷⁾，和風キムチによるO157^{18, 19)}の感染事例は，各都県ではそれぞれ散発事例としての認識から始まり，最終的に共通原因食品の特定に至るまでには，大変な困難があった．特に和風キムチ事例と同一な遺伝子パターン¹⁸⁾のO157は，同時期全国でも多数検出されたが，ついに共通の原因は特定されなかった．実疾病発生数の調査によって，定常状態での実疾病発生動向（ベースライン）が把握できていると，各疾病の異常な集積を迅速に探知すること，さらにはそのことにより散発事例と共通原因による広域散発的集団発生との識別が可能となる．実疾病発生数の調査を将来的にはより広範な自治体に拡大することにより，Diffuse Outbreaksの迅速な探知を達成することを目標としている．

食中毒発生原因の分析は，具体的な食品衛生対策立案に役立ち，同様の原因による食中毒の再発防止のために重要である．食中毒事例の中には，過去の教訓を生かせば防げるものも多い．平成8年に福岡で，また平成9年に熊本で起きたSalmonella Enteritidisによる食中毒は，どちらも学校給食において，洗浄消毒したつもりの調理器具からの二次汚染により発生した．ミキサーの羽の基部に残った菌が，翌日以降に増殖したためであった．平成15年1月に，東京都と北海道で相次いで起きたパンに付着したSRSV（小型球形ウイルス）による食中毒は，当初パンが原因食品であることさえ考慮されにくかったが，同様の事例はすでに前年1月に福井県で起きていた．これらのケースのように，従来の常識では予測できなかった原因による食中毒が，繰り返り起こることがある．

それらを防ぐためには、担当した保健所の経験や知識が全国の担当者に一刻も早く共有されることが必要である。現在、各食中毒事例の調査、対応が終了すると、担当保健所によって食中毒詳細が作成され、厚生労働省に送付される。原因食品や食品が汚染された経緯に関する情報を、全国で食品衛生行政また研究に携わる人たちが共有し、各々の目的に応じて分析できるようにするために、食中毒詳細のデータベース化を行う。詳細を、個人情報を除いた上で電子ファイルとして送付してもらい、事後の集計や比較分析が可能な形態で保存し、データベース化し、それを、衛研のホームページで公開し、食中毒の予防に役立てる予定である。以上のような、食中毒発生状況に関する疫学情報の収集、解析業務に当たっては、本省食品保健部監視安全課との緊密な連携が必要であり、緊密な連携の基に新しい取り組みとして本業務を推進していくことになっている。

4. 化学物質に関する安全情報と情報基盤

4.1 化学物質に関する安全情報

化学物質の安全情報を扱う第四室では、化学物質の安全性に関する情報の収集、解析、蓄積、提供を行っている。主な業務のひとつは国際化学物質安全性計画(IPCS)の国際簡潔評価文書(CICAD)及び国際化学物質安全性カード(ICSC)の原案作成及び日本語への翻訳である。

1) CICAD(国際簡潔評価文書)について

CICADは、各国で既にリスク評価が行われている物質について、その成果を国際的に共有することを目的として、1998年から作成が開始されている。インターネット上にはこれまでに最終検討委員会(Final Review Board)で国際評価として承認された56物質と作成途上の24物質が公表されている。当部は日本の担当機関としてCICADの原案を作成のを行っている。

CICADの対象化学物質は医薬品、農薬を除き、工業化学物質、環境汚染物質などである。CICAD作成における対象化学物質は、(1)有害性が証明されていること、(2)国際的に関心が高いこと、(3)広範な暴露が予測されること、(4)国際的なリスク削減計画の対象になっているか、越境汚染が問題となっていること、(5)信頼性の高い安全性評価資料があることが、CICAD作成の優先基準となっている。CICADの目的は、対象物質の健康と環境への影響評価に関する研究データを要約するとともに暴露評価とを組み合わせリスク評価を行うことにある。当部が中心となりわが国が作成したCICADは13番のTriphenytin compounds、27番のDiphenylmethane diisocyanate(MDI)と52番のDiethylphthalateなどである。また、CICADの全訳およびIPCSで出版された評価文書である環境保健クライテリア(EHC)の要約を

翻訳し、当所のホームページに順次掲載している(<http://www.nihs.go.jp/hse/chemical/index.html>)。

2) ICSC(国際化学物質安全性カード)について

ICSCはIPCSが作成しているドキュメント類のひとつであり、EC委員会の協力の下に1989年から作成が開始されている。当部は日本の担当機関として、毎年他の十数カ国と共にICSC原案の作成を分担している。EHCやCICADが専門家や行政担当者を主な対象として作成されているのに対し、ICSCは工場、農業、建設業、その他化学物質を扱う作業場で働く人々や雇用者など化学や毒性の専門家でない人を対象に作成されている。したがって、内容は化学物質の安全性に関する特に重要な情報(物理的・化学的性質、短期及び長期の毒性影響、環境影響、急性症状、火災・爆発の危険性、貯蔵、漏洩物処理など)が分かりやすい表現で簡潔にまとめられている。これまで約1,300物質についてのICSCが作成されているが、新規物質の作成だけでなく既存のカードの更新作業も数年ごとに行われている。

ICSCは専門家でない人を利用対象としていることから、世界各国で利用されるためには各国語への翻訳が必須である。日本でも1992年より当部においてICSCの翻訳を開始し、ICSC日本語版として提供してきている。当初は印刷物だったが、印刷物は毎年追加・更新されるICSCへの迅速な対応が困難という短所があった。インターネットの普及により、現在は当所のホームページから提供しており、カードの追加・更新に随時対応している。現時点(2003年5月)でのICSC日本語版の物質数は1,303物質である。ICSCの記載項目はMSDS(化学物質等安全データシート)に近いことから、MSDS作成の参考資料としても広く利用されており、ICSC日本語版ホームページへのアクセス件数は現在、月約20,000件のぼっている(<http://www.nihs.go.jp/ICSC/>)²⁰⁾。

4.2 所内情報基盤とシステム開発

第5室は国立衛研における情報と計算のための基盤環境構築・維持・管理を担当し、全所的な研究情報ネットワーク基盤整備と活用のために、所外のインターネットへの接続、所外リソース活用支援、所内の大型プロジェクトにおけるネットワーク整備等で様々な支援を行っている。また、所内各所で開発した医薬品や食品関連データベース等のwebによる公開を支援してきた。研究情報ネットワークを介した蔵書管理システム利用や図書情報検索のweb利用等についても所内ユーザにサービスを提供している。ネットワークサーバ機器の維持管理・端末の登録・削除、所内ユーザ登録・削除等の管理等の業務についてヘルプデスクと連携しながら対応している。

また、所内外のネットワーク基盤を用いて生体に影響に影響を及ぼす化学物質についてのデータ・知識ベース

や関連するタンパク質の構造解析を行なっている。また、ミレニアムプロジェクト、メディカルフロンティアプロジェクト、トキシコゲノミクプロジェクト等、所内プロジェクトと連携して研究を進めている。

5. 健康危機管理に関する情報

1990年代半ば以降、松本及び東京地下鉄サリン事件、重油流出事故、和歌山毒物カレー事件及びその後続発した毒物混入事件など、化学物質に関連した大きな事故や事件が相次いで発生したことから、こうした化学物質が原因となる事故や事件、すなわちケミカルハザードへの対応において、行政面、研究面、情報面などさまざまな分野で危機管理の重要性が指摘されてきた。また、米国の同時多発テロを契機として、国際機関などを中心に化学テロへの国際的な取り組みも進められつつある。当所ではこれまで化学物質対策に関しては被害の未然防止のための対応が中心であったが、上記のような緊急の健康危害対策の観点から、事故や事件発生時の対応のための情報面での支援体制整備が重要となった。これをふまえ、化学物質による危害の防止や緊急時の対応に有用な知識情報基盤の構築をはかっている。

1) 化学物質による危害事例の調査・分析

化学物質に関しては、誤使用や物質に関する知識不足による同じような事故が毎年繰り返し起きており、過去の事例が教訓として十分に活かされていない。こうした事故の再発防止を目的として、消防や労働衛生などの資料を中心にこれまでの事故事例を調査し、事故発生の日時や場所、原因物質、被害者数、事故の概要を入力したデータベースを作成し、webページで提供している。また、和歌山のヒ素カレー事件を契機に有毒な化学物質による事件の防止及び発生時における適切な対応をはかるための対策の一環として、毒劇物等を用いた事件事例を調査・分析している²¹⁾。

2) 化学災害・化学テロに関する情報の調査と研究

事故事例の多い化学物質や被害の大きい化学物質、例えばクロルピクリンやフッ化水素酸等を中心に、各種毒性、物性、処理法、分析法など健康危機管理面で必要な詳細な情報を調査してまとめている。また神経剤、窒息剤、びらん剤などの化学剤についての情報を調査し、これらの情報をwebページから提供している²²⁾。

3) 情報利用のための基盤構築

当所で作成した健康危機管理情報やデータベースの活用をはかるためwebページを構築すると共に、当所で作成した情報だけでなく、緊急時に必要な情報を迅速に効率よく探し出せるよう国内外の危機管理に関する機関や情報のwebガイドを作成している。

4) 薬毒物分析シミュレータ

化学物質が原因と疑われる事故や事件が発生した時に

基本的な薬毒物の分析を迅速に行うためには、分析関係者間における普段からの分析方法の周知と演習が不可欠である。これをふまえ広島大学医学部法医学教室と協力して、当教室が開発した薬毒物分析法のシミュレーションシステムの構築を進めている。

5) 化学物質による緊急危害対応のための情報に関する専門家会合

化学物質等による事故・事件発生時に適切に対応するためには、広い範囲の関係者や専門家の分野横断的な連携がきわめて重要であり、関係者が平素から緊急時対応に関するさまざまな問題について具体的に検討しておく必要がある。こうしたことから、救急医療、薬毒物分析、中毒情報等の専門家及び行政関連部署の担当者から成る専門家会合を開催し、さまざまな状況下における緊急時の対応等について検討している。

化学物質による事故・事件の発生時に迅速かつ適切に対応するためには、その化学物質に関する情報（毒性、物性、反応性等）および緊急時の対応に必要な情報（治療法、分析法、除染等）がタイムリーに提供されなければならない。また、化学物質による事故の多くは知識不足や誤使用によるものであり、化学物質を取り扱う人にその性質に関する正しい知識や適切な取扱い方法をいかに伝達するかが、事故防止のために重要である。化学物質に関する各種の情報は、国内外のさまざまな機関で調査・研究されており、その結果が公表されているものも多い。だが現実には、どこにあるかわからない、通常の検索システムでは抽出されない、検索に時間を要する、などさまざまな理由で、緊急時に迅速に入手できない例が非常に多い。当部の健康危機管理情報ホームページを含む基盤構築は、こうした状況の改善を目指して調査研究を行っている。

6. おわりに

国立医薬品食品衛生研究所では、平成14年度まで情報を扱う部門として化学物質情報部があり、化学物質の安全性情報に係わる仕事を行ってきたが、医薬品及び食品の安全性に係わる情報についてはこれまで組織的な対応はなされてこなかった。食品、医薬品の健康被害を契機として、医薬品、食品、化学物質を扱う研究所として、医薬品、食品、化学物質に関する安全性情報に関連する業務に専門的な立場から取り組むため安全情報部を新設し、国立医薬品食品衛生研究所として体制を整備し、医薬品、食品、化学物質の安全性情報に対する社会のニーズに応えることとなった。特に研究機関が、これから医薬品、食品の安全性に関する内外の学術情報等を常時チェックし専門的立場から評価を行い行政支援を行うことは、大きな意義があると言える。また、昨年発生した健康食品問題など食品及び医薬品の境界領域にあたるもの

に関する問題への対処の必要性など、安全性に係わる情報に関しては医薬品、食品、化学物質それぞれの区分を越えて学際的かつ分野横断的に科学的観点から対応することが必要である。医薬品、食品、化学物質の安全性に関する情報、そして健康危機管理（特に、当所では化学物質による危害の防止や緊急対策）に関する情報も含めて、安全情報の一元的な収集・評価体制を整備することは、リスク管理の観点から重要かつ効果的であり、またこれがリスク管理の基本的考え方でもある。

地球規模の情報化時代を迎え、世界で発信される大量の安全情報から、国の研究機関として、国民に真に役立つ安全情報を抽出し、科学的評価を加えて情報を発信することは重要な使命であり国民の健康に直接係わる重い仕事である。この重い責務に対して、所内また所外の多くの方々の協力を得て、この重要な分野を切り開いていきたいと願っている。社会に役立つ新しい科学を目指して、安全情報部のスタッフ一同協力して、この仕事に地道に取り組んでいきたいと考えている。

謝辞

本稿を執筆に当たり、ご協力頂いた安全情報部の石光進、中田琴子、窪田邦宏氏、および安全情報部の皆さんに深く感謝致します。

文 献

- 1) 厚生労働省 報道発表資料 ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎についての「緊急安全性情報」の発出について / 緊急安全性情報 ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎について（製薬会社）（2002.10.15）
- 2) 厚生労働省 報道発表資料 インフルエンザの臨床経過中に発症した脳炎・脳症の重症化と解熱剤（ジクロフェナクナトリウム）の使用について / 緊急安全性情報 インフルエンザ脳炎・脳症患者に対するジクロフェナクナトリウム製剤の使用について（2000.11.15）
- 3) Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 May 28; 289 (20): 2651-62.
- 4) Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Related Articles, Links Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. Ann Clin Psychiatry. 2002 Mar; 14 (1): 59-64. Review.
- 5) 厚生労働省 報道発表資料 塩酸チクロピジン製剤

- による重大な副作用の防止について / 緊急安全性情報 塩酸チクロピジン製剤による重大な副作用の防止について（製薬会社各社）（1999.6.30）（2002.7.23）
- 6) 医薬品情報提供ホームページ（医薬品機構） 副作用が疑われる症例報告に関する情報副作用報告一覧（1998-2002）
 - 7) Lyketsos, C.G.: Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles, Lancet, 361 (9370), 1667-1668, 2003
 - 8) Gary J M, et al.: Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study, Lancet, 361 (Issue 9370), 1686-1692, 2003
 - 9) Mottram, D.S., Bronislaw, L.W. and Dodson, A.T.: Acrylamide is formed in the Maillard reaction. Nature, 419, 448-449, 2002.
 - 10) Stadler, R.H. et al.: Acrylamide from Maillard reaction products. Nature, 419, 449-450, 2002.
 - 11) Mucci, L.A. et al.: Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: Absence of an association in a population-based study in Sweden, British Journal of Cancer, 88, 84-89, 2003.
 - 12) Shaw, I. and Thomson, B.: Acrylamide food risk, Lancet, 361 (9355), 434. 2003.
 - 13) Sharp, D.: Acrylamide in food, Lancet, 361 (9355), 361-362, 2003.
 - 14) CDC: Preliminary FoodNet data on the incidence of foodborne illnesses-selected sites, United States, 2002. CDC Morb Mortal Wkly Rep. 52, 340-343 (2003)
 - 15) 北海道立衛生研究所食品科学部：イクラ醤油漬の腸管出血性大腸菌O157汚染に関する調査 - 北海道，病原微生物検出情報，19，225-226（1998）
 - 16) 辻英高，浜田耕吉，増田邦義：イカ菓子による全国的サモネラ流行がSalmonella OranienburgとSalmonella Chesterとの混合感染である確証 - 兵庫県，病原微生物検出情報，20（1999）
 - 17) 厚生労働省食品保健部監視安全課：腸管出血性大腸菌による食中毒の対策について，薬事・食品衛生審議会食中毒部会，平成13年4月27日（2001）
 - 18) 埼玉県衛生研究所 斎藤章暢，大塚佳代子，倉園貴至，尾関由姫恵，山口正則，岸本 剛，青羽信次，埼玉県中央保健所，埼玉県大宮保健所，埼玉県鴻巣保健所：「和風キムチ」を原因食品とする腸管出血性大腸菌O157集団感染事例 - 埼玉県，病原微生物検出情報，22，290-291（2001）
 - 19) 田崎達明：和風キムチによるEHEC食中毒事例 - 東京都，病原微生物検出情報，23，139-141（2002）
 - 20) 山本都，横手規子，森田真理子，中野達也，石川恵

- 司，神沼二眞：WWWによる国際化学物質安全性カード（ICSC）日本語版の提供，国立医薬品食品衛生研究所報告，115. 161-165（1997）
- 21) 山本 都，神沼二眞：過去の毒劇物事件等に関する調査と分析，国立医薬品食品衛生研究所報告，118, 37-44（2000）
- 22) 平成 11 年度厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）「化学物質による緊急健康危害対応のための情報に関する研究」（主任研究者：山本都）