

厚生労働行政推進調査事業費補助金

化学物質リスク研究事業

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

令和四年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 河上強志 国立医薬品食品衛生研究所

令和 5 (2023) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 1
--------------------------------	-------------

II. 分担研究報告

1. 家庭用品中の揮発性有機化合物類の試験法及びその実態に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 11
2. 家庭用品中の有機リン系防炎加工剤の試験法及びその実態に関する研究 大嶋 智子	・ ・ ・ ・ ・ 21
3. 家庭用品中の多環芳香族炭化水素類の試験法及びその実態に関する研究 西 以和貴	・ ・ ・ ・ ・ 33
4. 家庭用品中の有害元素の試験法及びその事態に関する研究 久保田 領志	・ ・ ・ ・ ・ 45
5. 家庭用品中の TDBPP 及び BDBPP 化合物試験法の妥当性に関する研究 河上 強志	・ ・ ・ ・ ・ 69
6. ヘリウム不足に対応した有害物質試験法に関する研究 田原 麻衣子	・ ・ ・ ・ ・ 87
7. 家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究 井上 薫	・ ・ ・ ・ ・ 109

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	・ ・ ・ ・ ・ 151
---------------------	---------------

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
総括研究報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

研究代表者 河上 強志（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長）

本研究では、現行の家庭用品規制法における有害物質の改正試験法の開発や未規制物質の実態解明、ヘリウムを使用しないガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS）の代替試験法の開発、及び規制基準値設定のためのハザード情報の収集を目的としている。改正試験法では、噴射剤（塩化ビニル: VC）、防炎加工剤 3 種類（トリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト[TDBPP]、ビス（2, 3-ジブロムプロピル）ホスフェイト[BDBPP]化合物、トリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド[APO]）、木材防腐・防虫剤及び有機水銀化合物を対象としている。本年度は TDBPP 及び BDBPP 化合物について、昨年度までに開発した試験法について 6 機関による妥当性評価試験を実施し、その妥当性を確認した。APO について現行試験法よりも、感度及び精度の向上した試験法が開発できた。木材防腐・防虫剤では、ベンゾ[a]アントラセン-d₁₂ 及びクリセン-d₁₂ を保持指標に用いることで、SLB-ILPAH カラムでの分析時に保持時間がずれる現象が生じても定性・定量分析が可能であることを明らかにした。有機水銀化合物では、現行法の有害な抽出溶媒（四塩化炭素）の代わりにシクロヘキサン-酢酸エチル混液を用いる前処理方法を開発した。ヘリウム不足に対応した試験法では、DTTB 及びディルドリンについて、水素及び窒素ガスをキャリアガスに使用可能であることを確認した。未規制物質に関する調査では、9 種類の揮発性有機化合物についてエアゾール製品 56 試料を対象に調査を行い、ジクロロメタンやトルエン等が検出されることを確認した。木材防腐・防虫剤では、クレオソート油や処理木材の一部から、我が国で未規制の多環芳香族炭化水素類が検出されることを明らかにした。未規制有害元素では、家庭用塗料、ワックス等 19 製品について 9 種類の有害金属を調査し、Cr、Ni、Sb 等が検出されることを確認した。今後、これらの物質について曝露評価等を実施する必要があると考えられる。基準設定に関する研究では、有機水銀化合物について 5 物質の有害性情報を収集し、情報を得ることができたのは酢酸フェニル水銀のみで、一部の毒性項目ではヒト影響に関する情報は得ることができたが、定量的評価に資する情報は無かった。動物の慢性曝露影響では経口経路の情報があり、米国 EPA IRIS が設定した腎毒性を根拠とした Reference Dose (RfD) を基に有害性評価値案を検討した。

研究分担者: 大嶋智子 (大阪健康安全基盤研究所 主幹研究員)、西以和貴 (神奈川県衛生研究所 主任研究員)、久保田領志 (国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官)、田原麻衣子 (国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官)、井上薫 (国立医薬品食品衛生研究所 室長)

研究協力者: 菅谷なえ子 (横浜市衛生研究所 専門研究員)、吉富太一 (神奈川県衛生研究所 主任研究員)、高居久義 (川崎市健康安全研究所 主任)、若山貴成 (名古屋市衛生研究所 研究員)、大野浩之 (名古屋市衛生研究所 部長)、小峯宏之 (東京都健康安全研究センター 主任研究員)、五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所 部長)

A. 研究目的

我が国では、家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (家庭用品規制法)」(昭和 48 年法律第百十二号) が存在する。家庭用品規制法では指定家庭用品に含まれる有害物質の含有量や溶出量について基準を定めており、現在までに 21 種類の有害物質が指定されている。この 21 種類の有害物質のうち、17 種類が法律制定時から昭和 58 年までに指定され、残り 3 種類が平成 16 年に、1 種類が平成 27 年にそれぞれ指定された。これら 17 種類の有害物質のほとんどは、指定当初から試験法が改正されていない。そのため、家庭用品規制法に基づく検査時に、現在の分析技術水準から乖離した分析機器や有害な試薬を使用しなければならないことが問題となって

いる。そのため、現在の分析水準等に合わせた試験法の改正は喫緊の課題となっている。また、試験法の改正に伴い、「検出されないこと」等の現行基準値について、基準値の改正が必要になる。このような背景から、先行研究 (H29-化学-指定-002) では溶剤、防炎加工剤及び防虫剤について改正試験法の開発や基準値の検討、並びに現行では対象外の家庭用品及び有害物質に対する規制基準設定に資する情報収集を実施した。溶剤及び防虫剤では試験法開発と妥当性評価を実施すると共に、その基準値は改正の必要が無いことを示した。防炎加工剤では、2 種類について試験法の大枠が開発できた。

本研究では、先行研究から引き続き防炎加工剤について試験法開発及び妥当性評価並びに基準値設定に関する研究を継続して実施している。また、先行研究では対象外で改正試験法の開発が必要とされている有害物質及び未規制物質として、噴射剤及び揮発性有機化合物 (VOCs)、木材防腐・防虫剤、有機水銀化合物及び有害元素について検討を行った。また、一部の有害物質については、基準値改正に資するハザード情報や曝露情報の収集を実施した。さらに、分析に用いるガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) で使用するヘリウムは世界的に供給不足となっており、ヘリウムを使用しない代替試験法の実施も実施した。なお、改正試験法の実施では、はじめに対象化合物の測定条件や前処理方法を検討して試験法を開発し、その後、研究代表及び分担者並びに協力地方衛生研究所が連携して、妥当性評価を実施することとしている。

B. 研究方法

B.1 有害物質の改正試験法の開発及び未規制物質調査

先行研究から引き続き、有害試薬を使用せず分析操作を効率化及び高精度化した試験法の開発を目指す。対象は、先行研究から継続する防炎加工剤 3 種類 [トリス (1-アジリジニル) ホスフィンオキシド (APO)、ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (BDBPP) 化合物、トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (TDBPP)] に加え、エアゾール製品の噴射剤 (塩化ビニルモノマー: VC)、木材防腐・防虫剤及び有機水銀化合物を対象とする。このうち、防炎加工剤及び噴射剤は現行試験法よりも高精度の分析が可能なキャピラリーカラムを用いた GC-MS による試験法を開発する。また、木材防腐・防虫剤の現行試験法はキャピラリーカラムを用いた GC-MS 法であるが、有害物質の使用と妨害物質の存在が指摘されており、その問題点を考慮した改正試験法の開発を行う。有機水銀化合物については有害試薬を使用しない試験法を開発すると共に、より高感度及び高精度な誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) を用いた試験についても検討する。試験法の開発を効率よく行うために、用途別に各分担研究者が担当した。そのほか、ヘリウム供給不足問題への対策として、代替キャリアを用いた GC-MS 法等を検討した。

なお、昨年度までに VC、TDBPP 及び BDBPP 化合物、並びに木材防腐・防虫剤について改正試験法の開発は終了しており、本年度に妥当性評価試験を実施する

予定としていた。しかしながら、妥当性評価試験の参加予定機関における、ヘリウム供給の不安定さ、並びに COVID-19 対策業務支援等の状況から、これら全ての有害物質の妥当性評価試験の実施は困難と判断した。そこで、先行研究から引き続き改正試験法を検討した TDBPP 及び BDBPP 化合物のみ妥当性評価試験を実施した。

揮発性有機化合物類 (VOCs): 先行研究で実施した VOCs に関する諸外国での規制状況調査に基づき、欧州の Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical (REACHs) で規制対象物質とされ、家庭用品規制法の規制対象外の 1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンの 9 物質を選定した。そして、昨年度に VC 濃度を測定したエアゾール式塗料 23 製品、並びに今年度購入した消臭剤及び剥離剤等 33 製品の計 56 製品について実態調査を実施した。分析は、先行研究で開発した家庭用品規制法のメタノール等の試験法と同様に、エアゾール製品の内容物をフラスコ内に噴射させ氷冷捕集後、ヘッドスペース GC-MS 法を用いて対象化合物を測定した。

防炎加工剤: 昨年度に引き続き、APO の改正試験法を検討した。試料には APO が使用される可能性のある綿製品を主に選び、混紡品及び天然繊維を用いた防炎加工繊維製品 6 試料を用いた。無加工布に

相当する試料には、綿 100%乳幼児肌着および日本規格協会製、染色堅ろう度試験用添付白布の綿 100%、毛 100%、絹 100%を用いた。低濃度添加回収試験を実施するとともに、フロリジルカートリッジカラムによる精製を検討した。試料はメタノール還流し濃縮後、サロゲート物質として APO-d₁₂ を用い GC-MS にて測定した。また、アセナフテン-d₁₀ を内部標準物質として使用し、サロゲート物質を用いた場合と比較した。その他、液体クロマトグラフトンデム質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた測定も検討した。

木材防腐・防虫剤: 欧州では、我が国で有害物質に指定されているベンゾ[a]ピレン、ベンゾ[a]アントラセン及びジベンゾ[a,h]アントラセンの 3 種を含む、8 種類の多環芳香族炭化水素類 (PAHs) を規制対象としている。これらの内、クリセンは GC-MS での分析において、妨害物質であるトリフェニレンとの分離が困難であることが知られている。これまでに、イオン液体を担体に用いた SLB-ILPAH カラムを用いることでこれらの PAHs を分離できることを確認した。本年度は、SLB-ILPAH を用いたクリセンの定量法を検討した。また、本年度までに確立した分析法を用い、市場に流通するクレオソート油中 PAHs の実態調査を行った。

有機水銀化合物及び有害元素: 現行の有機水銀化合物の試験方法では、抽出溶媒に有害な四塩化炭素を使用しており、労働衛生上の安全性の観点からも、抽出溶媒の変更が求められている。本年度、代

替溶媒の有効性を検討した。抽出溶媒として、シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3:1, v/v) を用い、試料は昨年度の検討で用いた繊維製品 3 製品、家庭用接着剤 1 製品、家庭用ワックス 2 製品、家庭用塗料 2 製品、くつクリーム 2 製品の計 10 製品を用い、測定方法は加熱気化-金アマルガム法を採用し、各製品から日を変えて 3 回サンプリングし、各サンプリング試料について 1 回ずつ測定した。

また、本研究では、昨年度までに簡単な前処理で各金属を一斉に定量できる、マイクロ波分解-ICP-MS によるスクリーニング分析法を開発した。本年度、その試験法を用いて市販家庭用品中の有害金属として、As、Cd、Co、Cr、Hg、Ni、Sb、Sn 及び Pb の合計 9 種の実態を調査した。対象製品は、有機水銀化合物と有機錫化合物で規制対象家庭用品とされている家庭用塗料 6 製品、家庭用ワックス 3 製品、くつクリーム 3 製品、繊維製品 7 製品の計 19 製品とした。

妥当性評価試験: 昨年度、有機リン系防炎加工剤である TDBPP 及び BDBPP 化合物の試験法を確立した。今年度、開発した試験法の妥当性評価試験のために、現行試験法の測定下限付近を中心に各化合物を 3 段階 (4、8、20 µg/g) の濃度で 2 種類の繊維試料に添加した試料を作製し、その妥当性を 6 機関で評価した。

ヘリウム不足に対応した試験法に関する研究: 今年度は、繊維製品に防虫加工剤として過去に使用されていたヘキサクロロエポキシオクタヒドロエンドエキソジメ

タノナフタリン（別名：ディルドリン）および 4,6-ジクロロ-7-(2,4,5-トリクロロフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール（略称: DTTB）の 2 物質を対象とした。これら 2 物質の現行試験法は、2023 年 3 月末に先行研究において開発したキャピラリーカラムを用いた GC-MS を分析に用いる改正試験法が施行される。そこで本年度は、その改正試験法におけるヘリウム代替キャリアガスとしての水素及び窒素ガスの適用性を検討した。

B.2 家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究

今年度は以下の有機水銀化合物について、収集した有害性情報の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、有害性評価値案の導出を試みた。

- ・塩化フェニル水銀 (CAS 100-56-1)
- ・酢酸フェニル水銀 (CAS 62-38-4)
- ・硝酸フェニル水銀 (CAS 55-68-5)
- ・オレイン酸フェニル水銀
(CAS 104-60-9)
- ・ Phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate
(CAS 38565-43-4)

有機水銀化合物の毒性情報については、「政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版（Ver. 2.0）」の図表 3.1.2 「List1 の情報源リスト」に記載されている情報源を調査し収集した。情報が少ない場合には、上記ガイダンスの「List2 の情報源リスト」、EUECHA の REACH 登録情報(Reliability1 または 2)も情報源の対象とし、検索・収集した。入手した毒性情報は、一般毒性（反復投与）、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、その他（生体内

運命（体内動態）、急性毒性、刺激性・腐食性、感作性の毒性項目別に整理し、ヒト及び動物にみられた毒性影響について曝露経路（経口、経皮、吸入）毎にまとめた。

C. 研究結果及び考察

C.1. 有害物質の改正試験法の開発及び未規制物質調査

VOCs：測定対象物質は REACH 規制により基準が設けられているが、今回分析した試料から 1,1-ジクロロエチレン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンは検出されなかった。ジクロロメタンは 19 製品、クロロホルムは 2 製品、シクロヘキサンは 41 製品、ベンゼンは 33 製品、トルエンは 50 製品から検出された。ジクロロメタン、クロロホルム及びベンゼンは検出されたが、REACH 規制の基準を満たしていた。一方、シクロヘキサンはクロロプレンを基剤とした接着剤 1 製品、トルエンは接着剤 3 製品及び塗料 4 製品で REACH 規制の基準を満たしていなかった。今後、これらの化合物について曝露評価等を実施する必要があると考えられる。

防炎加工剤：APO 分析法に関する報告では、低濃度での情報が少ないことから、試料には APO が使用される可能性のある綿製品を主とし、低濃度での回収率を検討した。その結果、APO-d₁₂ 補正回収率は良好であった。また、ほとんどの試料では、内標補正回収率及び APO-d₁₂ 自体の回収率も良好であった。しかし、綿 100%防炎加工エプロンでは、アセトン置換で APO 及び APO-d₁₂ が不検出となり、精製するこ

とで検出される結果となった。これは、APO 及び APO-d₁₂ が試料中の種々の含有物質と何らかの結合をしたため GC-MS で不検出となったが、フロリジル精製により、APO 及び APO-d₁₂ 部分がフロリジルと強固に結合し、含有物質部分が精製過程で除去され、最終的にメタノールで APO 及び APO-d₁₂ が溶出され検出したと推察された。LC-MS/MS 測定では GC-MS 分析と同様の結果が得られ、防災加工繊維製品中の APO 分析では、メタノール還流抽出後、アセトンに置換し、精製する必要があることがわかった。そうすることで、いずれの試料も APO-d₁₂ 補正回収率は良好で十分定量可能なことを確認した。また、APO-d₁₂ の回収率は試料により変動するが、GC-MS による低濃度分析が可能なことを考慮すると、内部標準補正及び絶対検量線法でもスクリーニング分析法として有用と考えられた。有害な溶剤を用いずに、分析者の健康に配慮した APO の GC-MS による微量分析法を開発した。

木材防腐・防虫剤：これまでに、SLB-ILPAH カラムはクリセンとトリフェニレンを良好に分離する一方で、試料中夾雑物の影響等により、保持時間のずれが起き、定性に支障をきたすことが明らかとなっている。そこで本年度は、保持指標を用いた定性法を検討し、ベンゾ[a]アントラセン-d₁₂ 及びクリセン-d₁₂ を保持指標として用いる方法でこの欠点を解消できることを見出した。また、この方法でクリセンを分析したところ、十分な感度及び精度のある分析が可能なことを示した。

さらに、市場に流通するクレオソート

油及びそれらで処理された木材の実態調査を行った。その結果、クレオソート油 6 検体中 2 検体から現行規制対象のベンゾ[a]アントラセンが検出された。また、木材製品からは分析した 5 検体すべてからベンゾ[a]アントラセンが検出され、その内 1 製品からは分析対象の 8 種 PAHs がすべて検出された。これらの検出された濃度はすべて現行基準値を下回っていた。

有機水銀化合物及び有害元素：現行試験法の抽出溶媒をシクロヘキサン-酢酸エチル混液に替えて、添加回収実験を実施した。添加用標準液のみを用いた場合には、現行法と同等の回収率が得られた。一方、10 製品の平均回収率は 13.7~87.4%であった。平均回収率が低い試料は、抽出液による液々分配の際に材質の問題で抽出液が十分に浸透しなかったり、抽出液に着色やエマルジョンが生じ抽出液の回収が困難となったりしたことが原因と考えられた。現行法と代替法とで得られた回収率を比較した結果、代替法において 2 製品（繊維製品及び家庭用接着剤）で現行法より回収率が大きく低下したが、その他の 8 製品では現行法と同等もしくは良好な回収率であった。

有害元素の実態調査では、家庭用塗料で全般的に高濃度の傾向が認められたが、家庭用塗料以外でも、おむつカバーの Sb や靴クリーム of Cr 等の特異的に高濃度な傾向も認められ、今後特徴的な傾向が認められた製品カテゴリーを中心に試料を拡充して調査する必要があると考えられた。本分析によって、Hg は全てで、Sn も 19 試料中 15 製品で基準値未満との判

定ができた。Sn で基準超過した 4 製品では現行法で再調査する必要はあるものの、本法により、迅速・簡便に有機水銀化合物と有機錫化合物の基準超過判定及びその他の対象金属類の網羅分析が可能となり、基準値超過時のみ現行法で再判定することで試買調査の効率化及び今後の規制対象の可能性のある金属類の基礎情報の収集に期待できると判断できた。

妥当性評価試験:低濃度試料を中心に、GC 注入口における夾雑物質によるマトリックス効果が認められた。一方、現行の TDBPP 及び BDBPP 化合物試験法の検出下限値 (8 µg/g 及び 10 µg/g) レベルは十分な精度で定量可能であり、現行法よりも安全かつ精度及び感度が高い試験法であると考えられ、本法は改正試験法として有効であると考えられた。

ヘリウム不足に対応した試験法に関する

研究: 注入方法はスプリットレス法とパルスドスプリットレス 法を比較すると、後方で感度が高いことが確認できた。いずれのキャリアガスを用いても、カラム、オープン昇温条件等を変更することなく、ガス流量のみを変更するだけで、ディルドリン及び DTTB は基準値濃度 (30 µg/g) の分析が可能であった。そのため、繊維製品中の防虫剤類の分析に、ヘリウムの代替キャリアガスとして水素もしくは窒素が利用可能であることが明らかになった。

B.2 家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究

対象とした 5 化合物の有害性情報を取

集した結果、情報を得ることができたのは酢酸フェニル水銀のみであった。酢酸フェニル水銀のヒトへの影響に関する情報は、一部の毒性項目で得ることができたが、定量的評価に資する情報は無かった。また、動物への慢性曝露による影響 (反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性) については、経口経路の情報があり、米国 EPA IRIS が設定した腎毒性を根拠とした Reference Dose (RfD) 8×10^{-5} mg/kg bw/day (酢酸フェニル水銀として) が、唯一の既存の有害性評価値であった。限られた体内動態の情報から、酢酸フェニル水銀による腎毒性の原因が無機二価水銀であると予想されたため、酢酸フェニル水銀の体内動態に関する追加調査と無機水銀 (主に塩化水銀 (II)) に関する有害性評価値とその根拠に関する調査、さらに、他の懸念すべき毒性影響 (神経系への影響) に関する調査を追加的に実施した結果、酢酸フェニル水銀による腎毒性は、本物質が代謝され無機二価水銀となり腎臓に分布・蓄積した結果であること、塩化水銀 (II) に関する他機関の評価値は、いずれも腎臓の非発がん影響を根拠としていたこと、メチル水銀の毒性影響として知られる発達神経毒性については、得られた水銀としての評価値の比較から、上記 RfD を採用すれば酢酸フェニル水銀により誘発する懸念はないと考えられたことから、最終的に、酢酸フェニル水銀の有害性評価値案として 8×10^{-5} mg/kg bw/day を提案することとした。

D.まとめ

改正試験法関連では、TDBPP 及び

BDBPP 化合物について、昨年度までに開発した試験法について 6 機関による妥当性評価試験を実施し、その妥当性を確認した。APO は現行試験法よりも、感度及び精度の向上した試験法が開発できた。木材防腐・防虫剤では、ベンゾ[a]アントラセン-d₁₂ 及びクリセン-d₁₂ を保持指標に用いることで、SLB-ILPAH カラムでの分析時に保持時間がずれる現象が生じても定性・定量分析が可能であることを明らかにした。有機水銀化合物では、現行法の有害な抽出溶媒の代わりにシクロヘキサン-酢酸エチル混液を用いる前処理方法を開発した。ヘリウム不足に対応した試験法では、DTTB 及びディルドリンについて、水素及び窒素ガスをキャリアガスに使用可能であることを確認した。未規制物質に関する調査では、揮発性有機化合物では 9 物質についてエアゾール製品 56 試料を対象に調査を行ったところ、ジクロロメタンやトルエン等が検出された。木材防腐・防虫剤では、クレオソート油 6 製品を調査し、未規制 PAHs が 2 製品から検出されることを明らかにした。未規制有害元素では、家庭用塗料、ワックス等 19 製品について 9 種類の有害金属を調査し、Cr、Ni、Sb 等が検出されることを確認した。基準設定に関する研究では、有機水銀化合物として 5 物質の有害性情報を探索し、情報を得ることができたのは酢酸フェニル水銀のみで、一部の毒性項目ではヒト影響に関する情報は得ることができたが、定量的評価に資する情報は無かった。動物の慢性曝露影響では経口経路の情報があり、米国 EPA IRIS が設定した腎毒性を根拠とした Reference Dose

(RfD) 8×10^{-5} mg/kg bw/day (酢酸フェニル水銀として) が、唯一の既存の有害性評価値であった。最終的に、酢酸フェニル水銀の有害性評価値案として 8×10^{-5} mg/kg bw/day を提案した。

E. 健康危害情報

なし

F. 研究発表

F.1. 論文発表

- 1) 河上強志: 繊維製品に含まれるアレルギー物質, *Visual Dermatology*, 21, 1138-1144, 2022.
- 2) Sugaya N., Inoue K., Tahara M., Kawakami T.: Analysis and risk assessment of vinyl chloride emitted from aerosol products, *J Environ Sci Health Part A*, 58, 284-294, 2023.

F.2. 学会発表

- 1) 田原麻衣子・河上強志・五十嵐良明 ヘリウム代替キャリアガスを用いたエアゾール製品中のメタノール、トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレンの GC-MS 分析, 第 30 回環境化学討論会(環境化学物質 3 学会合同大会), 富山, 2022 年 6 月 14 日
- 2) 久保田領志・小峯宏之・鈴木俊也・河上強志・五十嵐良明 マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中水銀試験法の検討, 第 30 回環境化学討論会(環境化学物質 3 学会合同大会), 富山, 2022 年 6 月 15 日.
- 3) 河上強志・田原麻衣子・石原三枝・五十嵐良明 家庭用品中のアレルギー性染

- 料に関する調査, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 4) 河上強志・井上薫・田原麻衣子・五十嵐良明 家庭用品規制法における有害物質候補の順位付け方法に関する検討, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 5) 萱谷なえ子・井上薫・田原麻衣子・河上強志 家庭用品規制法におけるエアゾール製品中塩化ビニルモノマー試験法の検討, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 6) 大嶋智子・角谷直哉・河上強志 家庭用品規制法における防炎加工剤の試験法の検討 (V), 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 7) 西以和貴・吉富太一・田原麻衣子・河上強志 クレオソート油及びその処理木材中多環芳香族炭化水素類試験法の検討—精製法及び改正試験法の添加回収試験—, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 8) 田原麻衣子・河上強志・五十嵐良明 家庭用品規制法におけるヘリウム不足に対応した繊維および革製品中のアゾ化合物試験法に関する検討, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 9) 久保田領志・河上強志・五十嵐良明 マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中水銀スクリーニング法の検討, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 10) 田原麻衣子: 家庭用品の規制に係る試験法へのヘリウム代替ガスの適用, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 11) 西以和貴・上村仁: 地方衛生研究所の状況報告—神奈川県の記事—, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 12) 河上強志: ヘリウム代替ガスの使用の利点と欠点の整理, 第 59 回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022 年 11 月 1 日.
- 13) 河上強志・田原麻衣子・五十嵐良明 家庭用品等に含まれる感作性物質の実態調査—家庭用マスク中のホルムアルデヒド、紫外線吸収剤及び分散染料—, 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 名古屋, 2022 年 12 月 16 日.
- 14) 久保田領志・河上強志・五十嵐良明 マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中金属類スクリーニング分析法の検討, 日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2023, 3 月 26 日.
- 15) 田原麻衣子・河上強志・石原三枝・五十嵐良明 家庭用品に含有されるビスフェノール類の実態調査 日本薬学会第 143 年会, 札幌, 2022, 3 月 26 日.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R4 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品中の揮発性有機化合物の実態に関する研究

研究分担者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長

研究協力者 菅谷 なえ子 横浜市衛生研究所 理化学検査研究課 専門研究員

要旨

家庭用品において有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律で規制されていない揮発性有機化合物の実態調査を行った。欧州の **Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)** 規制を参考に 1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンを分析対象物質とし、エアゾール式消臭剤 9 製品、抗菌剤 2 製品、剥離剤 13 製品、接着剤 9 製品及び塗料 23 製品の合計 56 製品の分析を行った。

日本薬局方の残留溶媒試験法を参考に、ヘッドスペースガスクロマトグラフ質量分析法を用いて分析を行った結果、1,1-ジクロロエチレン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンはいずれの試料からも検出されなかった。ジクロロメタンは 19 製品、クロロホルムは 2 製品、シクロヘキサンは 41 製品、ベンゼンは 33 製品、トルエンは 50 製品から検出されたが、ジクロロメタン、クロロホルム及びベンゼンは REACH 規制の基準を満たしていた。シクロヘキサンはクロロプレンを基剤とした接着剤 1 製品（接-3）、トルエンは接着剤 3 製品（接-3、6、8）及び塗料 4 製品（塗-10、11、19、22）で REACH 規制の基準を満たしていなかった。今後、これらの化合物について曝露評価等を実施する必要があると考えられる。

A. 研究目的

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）¹⁾ では、現在エアゾール製品において揮発性のある溶剤 3 種、メタノール、トリクロロエチ

レン及びテトラクロロエチレンが規制されている。一方、欧州では **Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH)** 規制²⁾ により上記 3 種以外にクロロホルムやジクロロメタ

ンを含む塩素系の溶剤やシクロヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの非塩素系溶剤が規制されている。

本研究では REACH 規制を参考に、日本で流通している家庭用品における未規制の揮発性有機化合物の測定を行い、実態を把握することを目的とする。

本年度は測定対象物質として 1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンを選定し、エアゾール製品の分析を行ったので報告する。

B. 研究方法

B1. 試料及び試薬類

試料は 2022 年に小売店から購入したエアゾール式消臭剤 9 製品、抗菌剤 2 製品、剥離剤 13 製品、接着剤 9 製品、及び 2021 年に小売店から購入したエアゾール式塗料 23 製品の合計 56 製品であった(表 1)。

エタノールは関東化学製の残留農薬試験・PCB 試験用 300 倍濃縮検定品を、水はナチュラルミネラルウォーター(採水地:ボルヴィック)を用いた。標準物質として 1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンは AccuStandard 製 2.0 mg/mL (メタノール溶液)を、1,4-ジクロロベンゼンは関東化学製 1 mg/mL (メタノール溶液、水質試験用)を用いた。内部標準物質としてベンゼン-d₆は東京化成製 99.6 atom%D を、トルエン-d₈は富士フィルム和光純薬製 99.5%

を用いた。

B2. 試験方法

日本薬局方の残留溶媒試験法を参考に、ヘッドスペースガスクロマトグラフ質量分析法を用いて表 2 の条件で分析を行った。

標準溶液は、ヘッドスペースバイアル(容量: 20 mL)に水 5 mL を入れ、ベンゼン-d₆・トルエン-d₈ 混合内部標準液(2 µg/mL) 50 µL を添加後、0.01~10 µg/mL の各混合標準液(エタノール溶液) 1 mL を加えて PTFE 付きアルミキャップで密封し分析した。

試料は現行のメタノール、トリクロロエチレン及びテトラクロロエチレンの試験法と同様に、200 mL 三角フラスコを氷冷し、エアゾール製品の内容物をフラスコ内に噴射させ捕集した。この捕集した試料 0.50 g を試験管にとり、エタノールで 10 mL とし、その 1 mL を標準溶液と同様に操作した。

1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、シクロヘキサン及びベンゼンはベンゼン-d₆を内部標準物質とし、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンはトルエン-d₈を内部標準物質として補正を行った。

定量下限値は 1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンで 0.2 µg/g (溶液濃度: 0.01 µg/mL)、1,1,2-トリクロロエタンで 1 µg/g (溶液濃度: 0.05 µg/mL)とした。測定対象物質が検量

線を超えて検出された場合は、検量線の範囲内 (0.01~10 µg/mL) になるよう試料を希釈して測定し、定量には 0.01~1 µg/mL と 1~10 µg/mL の2つの検量線を用いた。

C. 結果及び考察

C1. 検量線の検討

標準液濃度 0.01~10 µg/mL (1,1,2-トリクロロエタンについては0.05~10 µg/mL) の検量線について検討した結果、すべての物質で相関係数 0.9994 以上の良好な検量線が得られた。しかし、低濃度の定量性の精度を高めるため、試料の測定においては 0.01~1 µg/mL と 1~10 µg/mL の2つの検量線で定量を行った。

C2. 試料の分析

測定対象物質は REACH 規制により基準が設けられているが (表 3)、今回分析した試料から 1,1-ジクロロエチレン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンは検出されなかった。ジクロロメタンは 19 製品、クロロホルムは 2 製品、シクロヘキサンは 41 製品、ベンゼンは 33 製品、トルエンは 50 製品から検出された (表 4)。塗料の 2 製品 (塗-2 及び 7) は同ロットであり、2 製品ともシクロヘキサン、ベンゼン及びトルエンが同程度検出されたことから、本分析方法は頑健性が高いことが示唆された。

ジクロロメタン、クロロホルム及びベンゼンは検出されたが、REACH 規制の基準を満たしていた。シクロヘキサンはクロロプレンを基剤とした接着剤 1 製品 (接

-3)、トルエンは接着剤 3 製品 (接-3、6、8) 及び塗料 4 製品 (塗-10、11、19、22) で REACH 規制の基準を満たしていなかった。今後、これらの化合物について曝露評価等を実施する必要があると考えられる。

D. まとめ

エアゾール式消臭剤、抗菌剤、剥離剤、接着剤及び塗料の 56 製品について、家庭用品規制法で規制されていないが REACH 規制で規制されている 1,1-ジクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンの分析を行った。

1,1-ジクロロエチレン、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジクロロベンゼン及び 1,2,4-トリクロロベンゼンはいずれの試料からも検出されなかった。ジクロロメタン、クロロホルム及びベンゼンは検出されたが、REACH 規制の基準を満たしていた。シクロヘキサンはクロロプレンを基剤とした接着剤 1 製品 (接-3)、トルエンは接着剤 3 製品 (接-3、6、8) 及び塗料 4 製品 (塗-10、11、19、22) で REACH 規制の基準を満たしていなかった。今後、これらの化合物について曝露評価等を実施する必要があると考えられる。

E. 研究発表

E1. 論文発表

1) Sugaya N., Inoue K., Tahara M., Kawakami T.: Analysis and risk assessment of vinyl chloride emitted from aerosol products, J

Environ Sci Health Part A, 58, 284-294, 2023.

E.2 学会発表

- 1) 菅谷なえ子・井上薫・田原麻衣子・河上強志 家庭用品規制法におけるエアゾール製品中塩化ビニルモノマー試験法の検討, 第59回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律、昭和四十八年法律第一百十二号
- 2) REGULATION (EC) No 1907/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC

表1 試料リスト

No.	製品	容量・重量	成分	噴射剤	備考(色等)
消-1	トイレ用消臭剤	330 mL	植物抽出消臭剤、除菌剤、エタノール	LPG	
消-2	トイレ用消臭・芳香剤	280 mL	両性界面活性剤消臭剤、植物抽出物、エタノール	LPG	
消-3	トイレ用消臭・芳香剤	350 mL	イオン系消臭剤、植物抽出物、エタノール、イソプロピルメチルフェノール(IPMP)、香料	LPG	
消-4	室内用消臭・芳香剤	275 g	消臭成分、香料、保存料、水、エタノール	窒素ガス	
消-5	室内用芳香剤	85 g	天然果皮抽出オイル	圧縮空気	
消-6	室内用消臭・芳香剤	160 mL	消臭成分、オーガニックエキス、香料、エタノール	LPG	
消-7	消臭剤	420 mL	植物抽出物	DME	
消-8	消臭剤	230 mL	消臭有用菌	DME	
消-9	室内・生ごみ用消臭剤	280 mL	エタノール、緑茶抽出消臭剤、グレープフルーツ種子エキス、無機系抗菌剤(Ag ⁺ 配合)	LPG	
抗-1	抗菌コーティング剤	200 mL	酸化チタン	DME	
抗-2	抗菌コーティング剤	200 mL	光触媒(酸化チタン)、水	DME	
剥-1	塩ビフィルム剥離剤	420 mL	メチルエチルケトン(60~65%)	LPG	
剥-2	有機溶剤系クリーナー	220 mL	天然オレジンオイル、	LPG	
剥-3	らくがき消し	180 mL	ミネラルスピリット、アルコール系溶剤	LPG	
剥-4	シールはがし	180 mL	酢酸ブチル、ミネラルスピリット、シクロヘキサン	LPG	
剥-5	シールはがし、落書き消し、のり落とし	50 mL	IPA、ミネラルスピリット、界面活性剤	LPG	
剥-6	シール・テープ・接着剤はがし	220 mL	天然オレジンオイル	DME	
剥-7	ラベルはがし	220 mL	石油系溶剤(48%)	LPG	
剥-8	非ジクロロメタン水系塗料剥離剤	420 mL	記載なし	DME	業務用
剥-9	粘着シール剥離剤	420 mL	有機溶剤(キシレン、エチルベンゼン含む)	LPG	業務用
剥-10	落書き落とし	400 mL	有機溶剤、アミン	DME	
剥-11	強力落書き落とし	420 mL	アルコール類、リモネン	DME	
剥-12	塗膜剥離剤	300 mL	有機溶剤、界面活性剤、増粘剤	DME	
剥-13	塗料剥離剤	300 mL	有機溶剤、界面活性剤、水	DME	

表1 試料リスト(つづき)

No.	製品	容量・重量	成分	噴射剤	備考(色等)
接-1	溶剤型接着剤	430 mL	アクリルゴム(5%)、有機溶剤(45%)：ノルマルヘキサン、アセトン、イソヘキサン、 噴射剤(50%)：LPG	LPG	
接-2	溶剤型接着剤	430 mL	スチレン・ブタジエンゴム(20%)、有機溶剤(43%)：ノルマルヘキサン、イソヘキサン、 噴射剤(37%)：DME	DME	
接-3	溶剤型接着剤	430 mL	クロプレンゴム(15%)、有機溶剤(43%)：アセトン、シクロヘキサン、ノルマルヘキサン、 イソヘキサン、噴射剤(42%)：DME	DME	
接-4	溶剤型接着剤	430 mL	アクリル樹脂(10%)、有機溶剤(54%)：イソヘキサン、アセトン、ノルマルヘキサン、 噴射剤：DME(36%)	DME	
接-5	溶剤型接着剤	430 mL	スチレン・ブタジエンゴム(25%)、有機溶剤(35%)：ノルマルペンタン、アセトン、 噴射剤(40%)：DME	DME	
接-6	溶剤型接着剤	430 mL	スチレン・ブタジエンゴム(10%)、有機溶剤(40%)：ノルマルペンタン、アセトン、トルエン、 噴射剤(50%)：DME	DME	
接-7	溶剤型接着剤	430 mL	スチレン・ブタジエンゴム(20%)、有機溶剤(43%)：ノルマルヘキサン、イソヘキサン、 噴射剤(37%)：DME	DME	
接-8	溶剤型接着剤	430 mL	アクリルゴム(8%)、有機溶剤(51%)：ノルマルヘキサン、噴射剤(41%)：DME	DME	
接-9	溶剤型接着剤	430 mL	記載なし	DME	業務用
塗-1	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	100 mL	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	白
塗-2	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	100 mL	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	マスタードイエロー (塗-7と同ロット)
塗-3	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	100 mL	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	白
塗-4	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	100 mL	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	赤
塗-5	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	100 mL	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	青
塗-6	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	100 mL	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	黒
塗-7	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	100 mL	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	マスタードイエロー (塗-2と同ロット)
塗-8	ラッカー塗料	100 mL	アクリル樹脂、ニトロセルロース、顔料、染料、有機溶剤	DME	白
塗-9	ラッカー塗料	100 mL	アクリル樹脂、ニトロセルロース、顔料、染料、有機溶剤	DME	赤

表1 試料リスト(つづき)

No.	製品	容量・重量	成分	噴射剤	備考(色等)
塗-10	合成樹脂塗料	300 mL	合成樹脂、有機溶剤	DME	透明
塗-11	合成樹脂塗料(プライマー)	400 mL	塩素化ポリオレフィン、有機溶剤	DME	透明
塗-12	水性合成樹脂塗料	150 mL	シリコン変性アクリル樹脂、顔料、有機溶剤、水	DME	白
塗-13	ワッカー塗料	300 mL	ニトロセルロース、アクリル樹脂、顔料、有機溶剤	DME	白
塗-14	ワッカー塗料	300 mL	ニトロセルロース、合成樹脂、顔料、有機溶剤	DME	白
塗-15	合成樹脂塗料	300 mL	石油樹脂、顔料、有機溶剤	LPG	ゴールド
塗-16	水性合成樹脂塗料	300 mL	アクリル樹脂、顔料、水、有機溶剤	DME	白
塗-17	合成樹脂塗料	100 mL	アクリル樹脂、顔料、有機溶剤	DME	白
塗-18	ワッカー塗料(木用プライマー)	100 mL	ビニル樹脂、ニトロセルロース、有機溶剤	DME	透明
塗-19	ワッカー塗料	300 mL	ニトロセルロース、シリコン変性アクリル樹脂、顔料、有機溶剤	DME	白
塗-20	合成樹脂塗料	300 mL	アクリル樹脂、顔料、有機溶剤	DME	白
塗-21	合成樹脂塗料	300 mL	シリコン樹脂、顔料、有機溶剤	DME	黒
塗-22	ワッカー塗料	300 mL	ニトロセルロース、アルキド樹脂、顔料、有機溶剤	DME	白
塗-23	プリント回路基板用コーティング剤	290 mL	ポリビニルブチラール樹脂、有機溶剤、二塩基性エステル	DME	透明

表2 分析条件

ヘッドスペースオートサンプラー	
加熱温度及び時間	30°C、30分
注入方式	ループ法 (1 mL)
バルブブロック及びトランスファー温度	200°C、200°C
ガスクロマトグラフ質量分析計	
オープン温度	35°C (5分) → 5°C/分 → 170°C → 20°C/分 → 240°C (5分)
注入口温度及び注入法	200°C、スプリット (1:5)
キャリアガス	ヘリウム 2 mL/min (定流量モード)
イオン化法及びイオン化電圧	EI、70 eV
インターフェース及びイオン源温度	200°C、230°C
スキャンレンジ	m/z 30–250

表3 REACH規制における家庭用品に関する規制内容

測定対象物質	Cas No.	規制内容
1,1-ジクロロエチレン	75-35-4	0.1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない
ジクロロメタン	79-09-2	塗料剥離剤において、0.1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない
クロロホルム	67-66-3	0.1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない
シクロヘキサン	110-82-7	ネオプレン(クロロプレン)を基剤とした350 g以上の製品の接着剤において、0.1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない
ベンゼン	71-43-2	0.1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない
トルエン	108-88-3	接着剤またはスプレー塗料において、0.1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない
1,1,2-トリクロロエタン	79-00-5	0.1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない
1,4-ジクロロベンゼン	106-46-7	室内の芳香・消臭剤において、1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない
1,2,4-トリクロロベンゼン	120-82-1	0.1 wt%以上含有する製品を流通または使用させない

表4 分析結果 (µg/g)

No.	ジクロロメタン	クロロホルム	シクロヘキサン	ベンゼン	トルエン
消-1	ND	ND	2.3	2.5	1.4
消-2	ND	ND	ND	ND	ND
消-3	ND	ND	ND	7.4	4.0
消-4	ND	ND	ND	ND	ND
消-5	ND	ND	ND	ND	0.53
消-6	ND	ND	8.9	2.5	0.76
消-7	ND	ND	ND	ND	ND
消-8	ND	ND	ND	ND	ND
消-9	ND	ND	2.8	0.61	ND
抗-1	ND	ND	ND	ND	23
抗-2	ND	ND	ND	ND	ND
剥-1	ND	ND	ND	0.30	50
剥-2	ND	ND	ND	ND	0.52
剥-3	ND	ND	ND	0.25	9.2
剥-4	ND	ND	360000 (36 wt%)	0.34	1.1
剥-5	0.33	ND	30	0.88	130
剥-6	ND	ND	8.7	ND	0.44
剥-7	ND	ND	860	1.9	1.1
剥-8	2.7	ND	ND	0.32	6.0
剥-9	ND	ND	4.3	0.85	140
剥-10	7.2	ND	4.7	ND	23
剥-11	ND	ND	3.0	ND	60
剥-12	150	ND	7.7	ND	73
剥-13	3.4	ND	5.5	0.37	70
接-1	ND	ND	12000 (1.2 wt%)	0.90	1.9
接-2	ND	ND	1400 (0.14 wt%)	ND	16
接-3	ND	ND	<u>290000 (29 wt%)</u>	0.21	<u>2400 (0.24 wt%)</u>
接-4	ND	ND	8.1	0.61	990
接-5	1.0	1.2	180	0.27	26
接-6	ND	ND	0.79	20	<u>280000 (28 wt%)</u>
接-7	ND	ND	1100 (0.11 wt%)	ND	12
接-8	ND	ND	160	4.5	<u>28000 (2.8 wt%)</u>
接-9	ND	ND	160	ND	61
塗-1	0.38	ND	1.1	ND	74
塗-2	ND	ND	2.4	0.85	480
塗-3	ND	ND	1.2	0.32	12

表4 分析結果 (μg/g) (つづき)

No.	ジクロロメタン	クロロホルム	シクロヘキサン	ベンゼン	トルエン
塗-4	ND	ND	1.8	ND	24
塗-5	ND	ND	1.5	ND	30
塗-6	0.27	ND	7.0	0.46	110
塗-7	ND	ND	2.3	0.76	510
塗-8	2.0	ND	28	ND	68
塗-9	0.39	ND	2.3	ND	59
塗-10	2.0	ND	1.3	9.9	<u>180000 (18 wt%)</u>
塗-11	ND	230	97	66	<u>630000 (63 wt%)</u>
塗-12	1.3	ND	3.5	ND	170
塗-13	0.20	ND	5.1	34	84
塗-14	3.3	ND	8.6	ND	140
塗-15	ND	ND	ND	0.66	750
塗-16	ND	ND	ND	200	110
塗-17	ND	ND	ND	ND	110
塗-18	1.3	ND	11	0.25	370
塗-19	0.46	ND	53	92	<u>1100 (0.11 wt%)</u>
塗-20	3.1	ND	3.1	140	590
塗-21	0.4	ND	1.0	12	870
塗-22	1.3	ND	13	23	<u>170000 (17 wt%)</u>
塗-23	ND	ND	3.5	0.24	34

ND: 定量下限値未満

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R4 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品中の有機リン系防炎加工剤の試験法及びその実態に関する研究

研究分担者 大嶋智子、大阪健康安全基盤研究所、主任研究員

要旨

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律「（家庭用品規制法と略す）によって、有害物質として規制される有機リン系防炎加工剤のトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（APO）の分析法について、本研究では汎用性の高い GC-MS の SIM による分析法を検討した。

今年度は、種々の防炎加工繊維製品について、メタノール還流抽出後、アセトン置換して精製する方法について添加回収試験を行い、データの蓄積を行った。その結果、前処理時間を短縮することができ、概ね良好な結果が得られた。しかし、綿 100% 防炎加工エプロンでは、アセトン置換で APO 及び APO-d₁₂ が不検出となり、精製することで検出される結果となった。これは、APO 及び APO-d₁₂ が試料中の種々の含有物質と何らかの結合をしたため GC-MS で不検出となったが、フロリジル精製により、APO 及び APO-d₁₂ 部分がフロリジルと強固に結合し、含有物質部分が精製過程で除去され、最終的にメタノールで APO 及び APO-d₁₂ が溶出され検出したと推察された。LC-MS/MS による検証を行ったところ、GC-MS 分析と同様の結果が再現された。これらより、防炎加工繊維製品中の APO 分析では、メタノール還流抽出後、アセトンに置換し、精製する必要があることがわかった。そうすることで、いずれの試料も APO-d₁₂ 補正回収率は良好で十分定量可能なことを確認した。また、APO-d₁₂ の回収率は試料により変動するが、GC-MS による低濃度分析が可能なことを考慮すると、内部標準補正及び絶対検量線法でもスクリーニング分析法として有用と考えられた。有害な溶剤を用いずに、分析者の健康に配慮した APO の GC-MS による微量分析法を開発した。

A. 研究目的

有機リン系防炎加工剤のトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（APO）は

綿製品の耐久性防炎加工剤として昭和 40 年代に用いられてきた¹⁾が、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律²⁾

(家庭用品規制法と略す)によって、有機リン系防炎加工剤の APO (図 1) に動物実験で経口・経皮毒性及び造血機能障害が確認されたことから、有害物質に指定され、寝衣、寝具、カーテン及び床敷物への使用が禁止された(昭和 53 年施行)。すでに 40 年以上経過した規制は、前処理に有害な溶剤ジクロロメタンを使用し、分析には充填カラムによる炎光光度検出器 (FPD) 付き GC 法が用いられており、分析技術や現在汎用性の高い GC-MS 等の機器のレベルに沿わなくなっていることが問題とされている状況にある。

そこで、選択イオンモニタリング (SIM) による GC/MS 分析法を検討した。まず、検量線は 0.01-2.0 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で良好な直線性が得られ^{3,4)}、公定法の APO の検出限界 0.4 $\mu\text{g/g}$ 、定量限界 0.8 $\mu\text{g/g}$ ^{1,5)} を十分下回る 0.04 $\mu\text{g/g}$ の定量下限値が得られた。検出限界は S/N=5 で 0.008 $\mu\text{g/g}$ となり、公定法の検出限界の 1/50 も低値であった^{3,4)}。このことから低濃度分析が可能と考えられた。APO の公定分析法¹⁾は、昭和 53 年(1978 年)に施行されたもので、酸化アルミニウムカラムを用いた開放系での精製の際に、有害なジクロロメタンを使用しており、充填カラム GC-FPD で分析する状況にある。すでに 1997 年、石橋ら⁶⁾によるメガボアカラムによる GC-FPD 分析が報告された。その添加回収試験では、APO を 12.5 μg 添加し、有害な溶剤やサロゲート化合物 APO-d₁₂ を使用せずに、Sep-Pak フロリジルによる精製を行った結果、絶対検量線法で 77% の良好な回収率が得られた。また、味村ら⁷⁾の報告は、前処理はほぼ石橋ら⁶⁾と同じであるが、

APO-d₁₂ を使用していること、GC-MS (SIM) 分析を検討していることが刷新であった。しかし、綿 100% 製品 2 試料の添加回収試験において、サロゲート補正回収率は概ね良好であったが、内部標準補正回収率は 2 μg という微量添加で良好な結果は得られていない⁷⁾。このように低濃度分析のデータが少ないことから、APO について GC-MS の SIM による微量分析法を開発することを目的とした。

B. 研究方法

B1. 試薬等

APO 及び APO-d₁₂ はトロントリサーチケミカル製を用いた。メタノール、*n*-ヘキサン、アセトン、エタノールは富士フィルム和光純薬製の残留農薬試験用を用いた。内部標準物質には、富士フィルム和光純薬製の環境分析用標準品アセナフテン-d₁₀ を用いた。精製には、Waters 製 Sep-Pak フロリジル Plus Long cartridge 910 mg, 50-200 μm (合成ケイ酸マグネシウムミニカートリッジカラム) を用いた。また、高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) による検証のため、超純水は富士フィルム和光純薬製の LC/MS 用を、酢酸アンモニウム (1 mol/L) はナカライテスク製の液体クロマトグラフィー用特製試薬を用いた。

B2. 試料

試料には APO が使用される可能性のある綿製品を主に選び、混紡品及び天然繊維を用いた防炎加工繊維製品 6 試料を用いた。無加工布に相当する試料には、綿 100% 乳幼児肌着および日本規格協会製、

染色堅ろう度試験用添付白布の綿 100 % (カナキン 3 号)、毛 100 %、絹 100%を用いた。

B3. 装置及び分析条件

GC-MS 装置は、Agilent 製 HP6890GC/HP5973 を用いた。カラムは、HP-5MS UI (30 m×0.25 mm×0.25 µm) を用いた。カラム昇温条件は、40°Cで2分間保持し、毎分 20°Cで 180°Cまで昇温し、さらに毎分 10°Cで 300°Cまで昇温後、10分間保持した。キャリアーガスにヘリウムガスを用い、1.0 mL/min で定流量モードにより分析した。注入口温度は、250°C、インターフェース温度 280°C、スプリットレス注入法で、1 µL を注入した。イオン源温度は 230°C、イオン化エネルギーは 70 eV であった。SIM 分析では、APO (131、90)、APO-d₁₂ (139、95)、アセナフテン-d₁₀ (164、162) を、定量/確認イオン (m/z) とした。

LC-MS/MS 装置は、エービーサイエックス社製の Triple Quad 4500 に Exion (LC 部) を装着したものをを用い、カラム及び分析条件は、国際標準化機構 (ISO) に収載の繊維製品についての有機リン系防炎加工剤分析法⁸⁾ に準拠し、大気圧エレクトロスプレーイオン化法のポジティブモード (ESI+) により分析した。イオン化最適条件は、精密質量より得た。

B4. 標準溶液の調製

APO は約 2 mg を、APO-d₁₂ は 1 mg をそれぞれ正確に秤量し、メタノールを加え、10 mL とし、各標準原液を調製した。各標準原液をアセトンで希釈し、それぞ

れ 10 µg/mL の標準溶液を調製した。

検量線用には、APO 標準溶液 10 µg/mL を段階的にアセトンで希釈して調製した。各段階 (0.1–2.0 µg/mL) の標準溶液 1 mL 中に APO-d₁₂ が 0.2 µg 含有するように APO-d₁₂ 標準溶液 (10 µg/mL) を添加した。また、内部標準溶液は、アセナフテン-d₁₀ の 10 µg/mL をアセトンで調製した。各濃度の標準溶液をそれぞれ 1 mL 分取して、内部標準溶液 10 µL を加え、GC-MS 用混合標準溶液とした。また、添加回収用には、APO 及び APO-d₁₂ の各 50 µg/mL 混合標準溶液をメタノールで調製した。

B5. APO の試験溶液の調製

細切 (1×1 cm 程度) した試料を正確に 0.5 g 採取し、APO-d₁₂ の標準原液 (100 µg/mL) を 20 µL 添加した後、メタノール 25 mL を加え、70°C30分還流抽出を行った。抽出溶液をガラスフィルターでろ過したものを受器に取った。還流に使用した容器をメタノール 5 mL で2回洗浄し、洗液も先の受器に合わせた。抽出溶液をロータリーエバポレーター (EV) により 40°C以下で、5 mL まで濃縮した後、アセトン 5 mL を加え混合してから、さらに EV で 1 mL 程度に濃縮した。この操作を再度行い、アセトンで 10 mL に定容し試験溶液とした。試験溶液 1.0 mL を、予めエタノール、アセトン各 10 mL でコンディショニングした Sep-Pak フロリジルカートリッジカラムに負荷し、アセトン 5 mL で精製後、メタノール 10 mL で溶出させて受器に取った。EV で濃縮し、アセトン溶液に置換した後、定容容器に移し替え窒素ガス気流下で 0.3 mL まで濃縮してか

らアセトンで 1.0 mL に定容した。内部標準溶液を 10 μ L 加え、GC-MS 用試験溶液とした。

C. 結果及び考察

C1. 検量線、検出限界および定量下限値

APO のマスキロマトグラムは良好な分離を示した (図 2)。GC-MS の SIM 分析で、APO の検量線は 0.01-2 μ g/mL の範囲で、乖離度 $\pm 20\%$ 以内の良好な直線性が得られたので、その範囲で定量することにした。公定法の APO の検出限界 0.4 μ g/g、定量限界 0.8 μ g/g^{1,5)} の 1/20 に相当する 0.04 μ g/g の定量下限値が得られた。また、検出限界は S/N=5 で 0.008 μ g/g となり、公定法の検出限界の 1/50 の低値であった。

C2. 低濃度の添加回収試験

APO 分析法に関する報告^{6,7)}では、低濃度での情報が少ないことから、今回、GC-MS (SIM) による微量分析法を確立するために低濃度の添加回収試験を実施した。試料には種々の防災加工繊維製品 6 試料及び無加工布 4 試料を用い、いずれも 3 試行で検討した。

各々の試料に APO 2.0 μ g を添加し、5 分間風乾後、家庭用品規制法に従いメタノールで還流抽出した。既報^{6,7)}に従いヘキサン溶液に置換して、まず、精製前の GC-MS 分析を行った。その結果、図 3 に示すように、APO-d₁₂ 補正回収率は無加工布の綿 100% (乳幼児肌着) では 89.3%、毛 100% 素材では 97.2% と良好で、内部標準補正回収率、APO-d₁₂ の回収率はいずれも 66.8-74.4% と概ね良好であった。一方、防災加工繊維製品では

APO-d₁₂ 補正回収率が 98.7-115.9% と良好であっても、内部標準補正回収率、APO-d₁₂ の回収率は 24.2-45.4% と低く、綿 100% 防災加工エプロンに至っては、APO 及び APO-d₁₂ も不検出となった。水溶性の高い APO がヘキサンに溶解していない可能性や種々の防災加工剤や染料等による分析妨害が示唆されたことから、メタノール還流抽出後、アセトンに置換した。その結果、図 4 に示すように綿 100% 防災加工エプロン以外の試料で、APO-d₁₂ 補正回収率は良好であり、内部標準補正回収率、APO-d₁₂ の回収率は、いずれもヘキサンに置換するより改善がみられ、絶対検量線法による定量も製品によっては可能なことがわかった。しかし、綿 100% 防災加工エプロンについては、ヘキサン置換の場合と同様に、APO 及び APO-d₁₂ は不検出となった。また、綿 50% アクリル 50% の防災加工毛布でも、ヘキサン置換の場合と同様、APO-d₁₂ 補正回収率は良好であったが、内部標準補正回収率、APO-d₁₂ の回収率、絶対検量線法では、いずれも 20% 程度の回収率となり、改善は見られなかった。

C3. 精製について

アセトン置換した試験溶液を、Sep-Pak フロリジルカートリッジカラムを用いて精製した。既報^{6,7)}では、ヘキサン置換溶液から精製を行うが、アセトン置換することで前処理時間を短縮することができた。図 5 に示すように、アセトン置換して精製することで、APO-d₁₂ 補正回収率はどの試料も 73.5-126.6% となり十分

分析できることを確認した。内部標準補正回収率、APO-d₁₂の回収率及び絶対検量線法による回収率は、製品によるばらつきがみられるものの、多くの試料で34.4-68.3%の回収率を示した。一方、綿100%防災加工エプロンでは、それぞれ12.6%、15.1%、10.4% (RSD 3.5-19.8%) と低い回収率であった。綿100%防災加工エプロンについては、精製しない場合に不検出であったため(図3、4)、精製する必要があることがわかった(図5)。また、綿50%アクリル50%の防災加工毛布でも精製により回収率の改善がみられた。これらのことから、溶媒置換する際に、APO及びAPO-d₁₂が、試料中の含有物質と何らかの結合をしたため検出されなかったと考えられた。精製を行うことで、APO及びAPO-d₁₂部分がフロリジルと強固に結びつき、精製過程で含有物質部分が除去され、最終溶離液のメタノールでAPOが溶離し検出されたと推察される。このように防災加工繊維製品の中には綿100%防災加工エプロンのように十分な回収率が得られないものもあるが、現行の定量限界の1/20まで定量可能なことから、アセトン置換して精製することで、いずれの方法においても規制対象物質のAPOを見逃すことがないため、スクリーニング分析法として有用と推察された。

なお、毛100%素材はAPO-d₁₂の保持時間付近に妨害ピークがみられたが、定量/確認イオンの存在比から同定や定量が可能であった。毛100%及び綿100%素材は、アセトン置換した際に、別の規制対象防災加工剤(TDBPP)の重水素化体

付近にコレステロール及び植物ステロール由来の妨害ピークがみられたが、精製により、いずれの妨害物質も除去できることが確認された。

C4. LC-MS/MSによる検証

綿100%防災エプロンについて、精製によるAPOの挙動について、C3にて推察したことをLC-MS/MSを用いて検証することにした。精製前後の試験溶液の一部をLC-MS/MSを用いて分析した⁸⁾。選択反応モニタリング(SRM)の最適分析条件は、各標準溶液0.1 µg/mLのメタノール溶液をMS部に直接導入し、精密質量より求めた。APOのプレカーサーイオン(Q1) > プロダクトイオン(Q3)は、174.0 > 131.0 (定量)、174.0 > 89.9 (確認)、APO-d₁₂は185.8 > 139.2 (定量)、185.8 > 95.0 (確認)が得られた。図6にAPO標準溶液0.02 µg/mL (0.016 µg/mLのAPO-d₁₂含有)についてLC-MS/MS分析におけるSRMクロマトグラムを示した。綿100%防災エプロンに関しては、精製前後のいずれも定容した試験溶液をそれぞれアセトニトリルで約10倍に希釈し、フィルター過したものをLC-MS/MSで測定した。図7には、APO定量イオン174.0 (Q1) > 131.0 (Q3)のSRMクロマトグラムのみを示した。図7に示すように綿100%防災加工エプロンは、アセトン置換した場合にAPOは不検出となり、精製後ではAPOが検出されることが確認された。APO-d₁₂もAPOと同様の挙動を示した(図示せず)。LC-MS/MSによる検証結果は、GC-MSの推察を裏付

けるものであった。

D. まとめ

有機リン系防炎加工剤 APO について、GC-MS 分析法を検討した。その結果、公定法の APO の検出限界 0.4 µg/g、定量限界 0.8 µg/g^{1,5)} を一桁以上下回る 0.04 µg/g の定量下限値及び 0.008 µg/g の検出限界が得られ、微量分析が可能であった。

防炎加工繊維製品の APO 分析では、メタノール還流抽出後、ヘキサン置換^{6,7)}からアセトン置換へ変更することで前処理時間を短縮することができた。GC-MS を用いた APO の微量分析法を検討した結果、アセトン置換後、精製することで、妨害物質の影響を省くことができ、いずれの試料も APO-d₁₂ 補正回収率は良好で十分定量可能なことを確認した。また、APO-d₁₂ の回収率は試料により変動するが、GC-MS による低濃度分析が可能なることを考慮すると、内部標準補正及び絶対検量線法でもスクリーニング分析法として有用と考えられた。有害な溶剤を用いずに分析者の健康に配慮した APO の GC-MS 微量分析法を開発した。

今回、LC-MS/MS 分析を GC-MS 分析の検証に利用したが、ヘリウムガスに頼らない分析法として、LC-MS/MS 分析法の有用性が示唆された。

E. 研究発表

E.1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

- 1) 大嶋智子・角谷直哉・河上強志：家庭用品規制法における防炎加工剤の試験法の検討 (V)、第 59 回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31-11.1) 川崎市
- 2) 高木総吉, 吉田仁, 大嶋智子, 山口進康：防水加工スプレー剤中 PFAS の分析法検討と実態調査, 第 59 回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10.31-11.1) 川崎市

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) 保健衛生安全基準家庭用品規制関係実務便覧 (加除式製本), 技術編, 2045 の 2-2045 の 14, 第一法規出版, 昭和 50 年
- 2) 厚生省令第 34 号：有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律施行規則, 昭和 49 年 9 月 26 日
- 3) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (化学物質リスク研究事業) 家庭用品中の有害物質の基準規制に関する研究、令和 2 年度 総括・研究報告書、令和 3 (2021) 年 5 月
- 4) 厚生労働行政推進調査事業費補助金 (化学物質リスク研究事業) 家庭用品

- 中の有害物質の基準規制に関する研究、令和3年度 総括・研究報告書、令和4(2022)年5月
- 5) 森謙一郎, 西田茂一, 原田裕文: 家庭用品の衛生化学的研究(第2報) 防災加工布に含まれる Tris (1-aziridinyl) phosphine oxide (APO) の分析法, 東京都衛生研究所年報, 28-1, 74-78, 1977
- 6) 石橋正博, 真鍋静子, 篠原純子, 江口征夫, 城戸浩三: 繊維製品中の有機リン酸エステル系防災加工剤の一斉分析—有害な有機溶媒を用いない方法—, 北九州市衛生研究所報告 25, 56-57, 1997
- 7) 味村真弓, 中島晴信, 河上強志, 伊佐間和郎: 繊維製品に含まれるトリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド(略称:APO)の分析法の改定に向けた検討, 大阪健康安全基盤研究所研究年報 1, 93-100 (2017)
- 8) ISO 17881-2:2016(E), Textiles—
Determination of certain flame retardants
—Part 2: Phosphorus flame retardants,
International Organization for
Standardization (ISO)

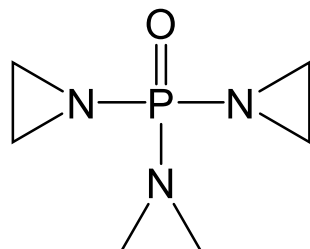


図1 トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド(APO)の構造式

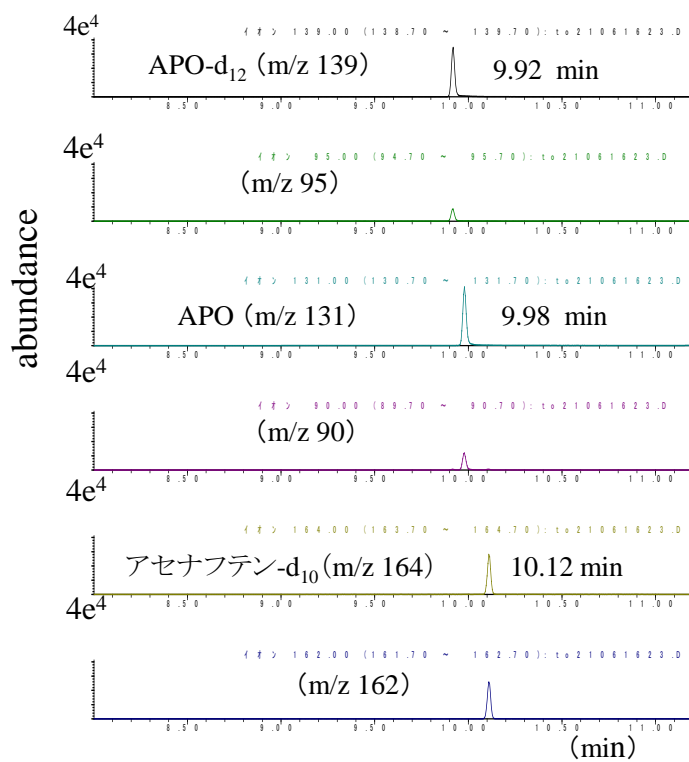


図2 APO、APO-d₁₂ 及びアセナフテン-d₁₀ のGC-MS クロマトグラム

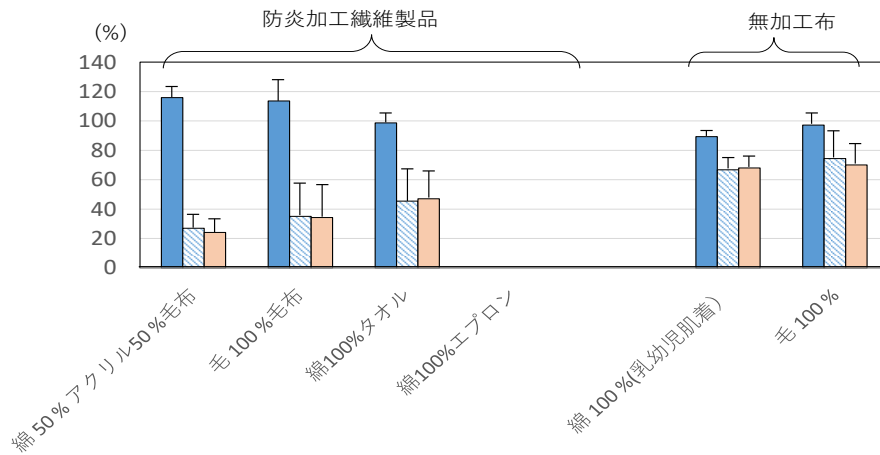


図3 メタノール還流抽出後、ヘキサンに置換した時のAPOの回収率

■ サロゲート補正 □ 内部標準補正 ■ APO-d12の回収率

添加回収試験は、試料にAPO及びAPO-d₁₂をいずれも2.0 µg添加。内部標準にアセナフテン-d₁₀を用い、試験溶液中0.1 µg/mLとなるよう添加。(n=3)

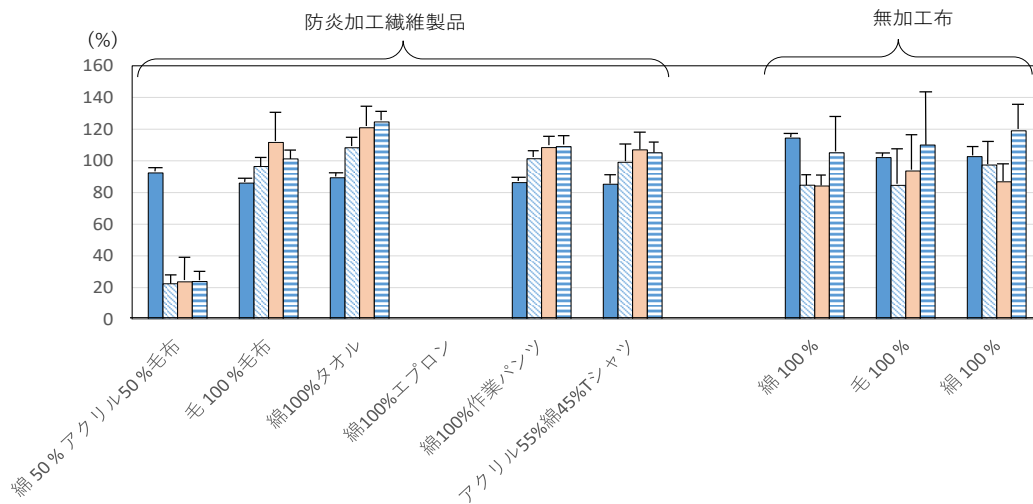


図4 メタノール還流抽出後、アセトンに置換した時のAPOの回収率

■ APO-d12補正 □ 内部標準補正 ■ APO-d12の回収率 ■ 絶対検量線法

添加回収試験は、試料にAPO及びAPO-d₁₂をいずれも2.0 µg添加。内部標準にアセナフテン-d₁₀を用い、試験溶液中0.1 µg/mLとなるよう添加。(n=3)

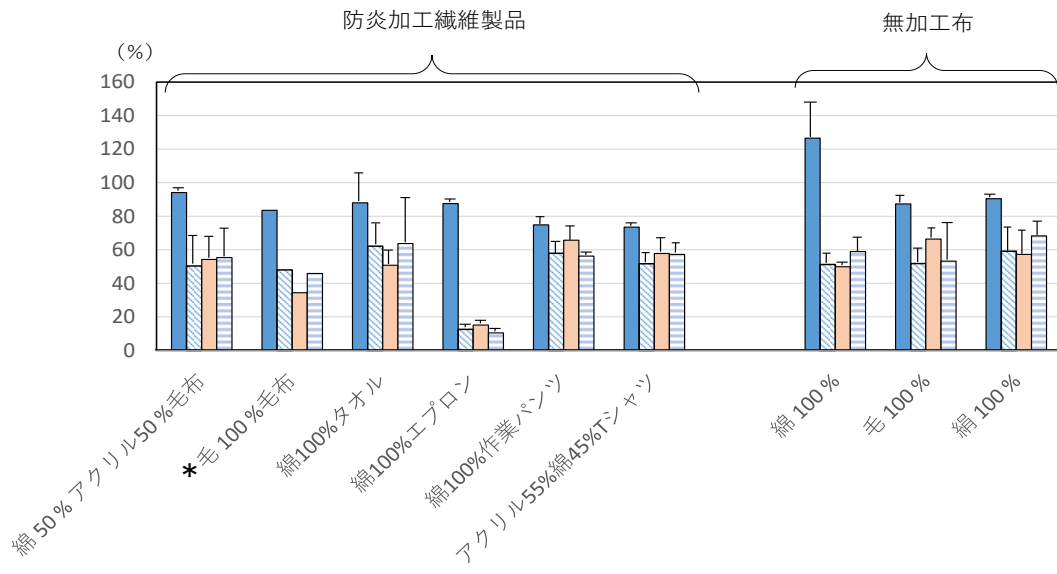


図5 メタノール還流抽出後、アセトン置換を行い、フロリジルによる精製をした時のAPOの回収率

■ APO-d12補正 □ 内部標準補正 ■ APO-d12の回収率 ▨ 絶対検量線法

添加回収試験は、試料にAPO及びAPO-d₁₂をいずれも2.0 μg添加。(n=3)

内部標準にアセナフテン-d₁₀を用い、試験溶液中 0.1 μg/mLとなるよう添加した。

* 毛100%毛布は、n=2の平均をグラフに示した。その各回収率(%)は、APO-d₁₂補正で82.9、84.1、内部標準補正で51.1、44.9、APO-d₁₂の回収率39.4、29.4、絶対検量線法で48.4、43.4であった。

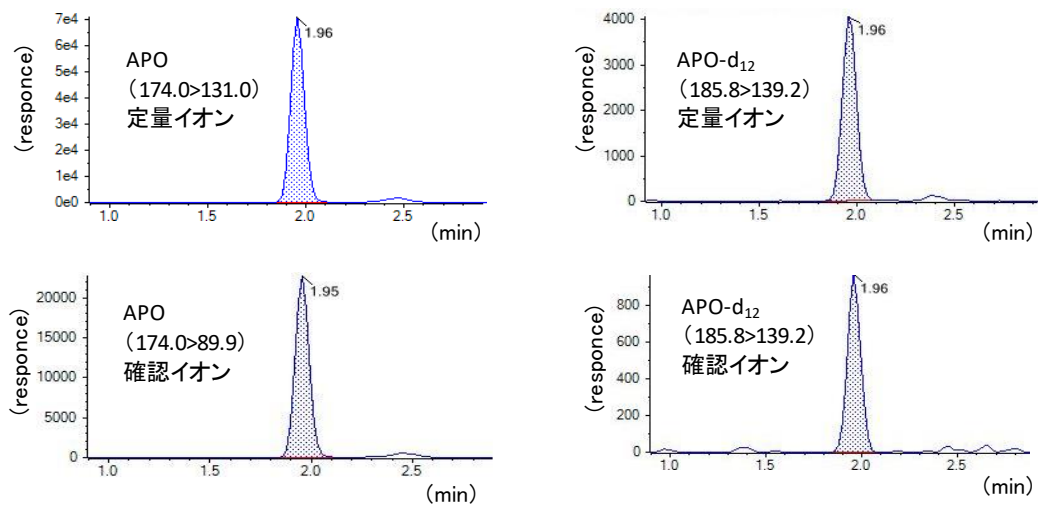


図6 APO標準溶液(0.02 µg/mL)及びAPO-d₁₂(0.016 µg/mL)のSRMクロマトグラム

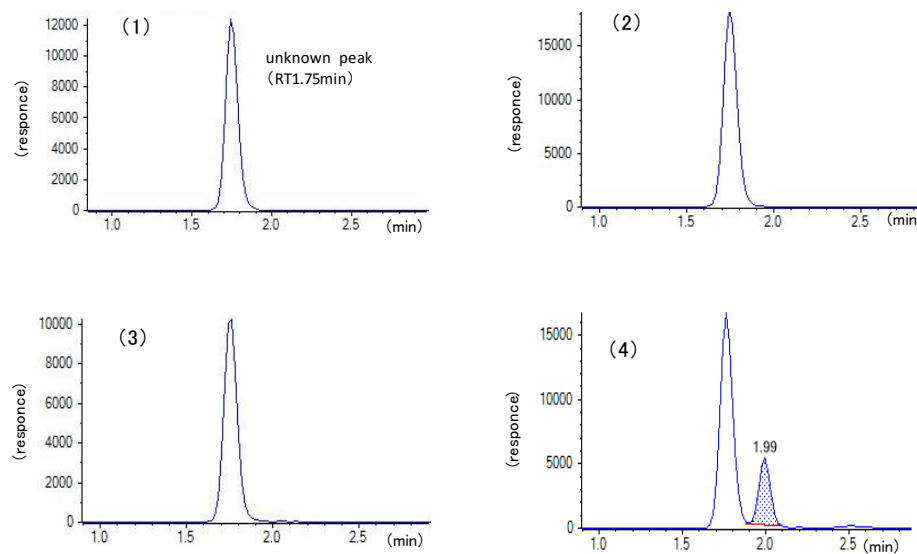


図7 綿100%防災加エエプロンについて精製前後のSRMクロマトグラム

(1)無添加-精製前、(2)APO添加-精製前、(3)無添加-精製後、(4)APO添加-精製後
 精製前試験溶液はアセトニトリルで10倍希釈して測定。精製後定容した試験溶液をアセトニトリルで10倍希釈して測定した。
 APOのプレカーサーイオン(Q1)>プロダクトイオン(Q3)、174.0>131.0(定量)についてのみ示した。
 RT1.75 minにunknown peakが検出され、白抜きで示した。APOは、RT1.96-1.99 minに検出され、網掛けで示した。

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R4 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品中の多環芳香族炭化水素類の試験法及びその実態に関する研究

研究分担者 西 以和貴 神奈川県衛生研究所 理化学部 主任研究員

研究協力者 吉富 太一 神奈川県衛生研究所 理化学部 主任研究員

要旨

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）ではクレオソート油及びその処理木材中の 3 種の多環芳香族炭化水素類（PAHs）を規制している。欧州連合（EU）では消費者向け製品に対し、わが国の規制対象 3 種に 5 種を加えた 8 種の PAHs を制限対象としている。これら 8 種の PAHs の中には GC-MS 分析において妨害物質との分離定量が困難なものが含まれており、これらを正確に定量する方法を検討する必要がある。

R2 年度の研究で、PAHs 分析用カラムである SLB-ILPAH が妨害物質との分離定量に有効であり、また、液相が公開されているという利点があることを見出した。しかし一方で、SLB-ILPAH は試料中夾雑物等の影響で保持時間がずれることがあるという課題も見つかった。本年度はベンゾ[a]アントラセン- d_{12} 及びクリセン- d_{12} の保持時間を基準として用い、この保持時間のずれを補正する方法を検討した結果、その有効性を確認できた。

また、これまでの研究で構築した試験法を用い、市場に流通するクレオソート油及びその処理木材の実態調査を行った。その結果、クレオソート油からは 6 検体中 2 検体から現行規制対象のベンゾ[a]アントラセンが検出された。また、木材製品からは分析した 5 検体すべてからベンゾ[a]アントラセンが検出され、その内 1 製品からは分析対象の 8 種 PAHs がすべて検出された。検出された濃度はすべて現行基準値を下回っていた。

A. 研究目的

わが国では、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（昭和 48 年 10 月 12 日法律第 102 号、以下「家庭用品規制法」）

により、クレオソート油及びクレオソート油で処理された木材に含まれる 3 種の多環芳香族炭化水素類（PAHs；ジベンゾ[a,h]アントラセン、ベンゾ[a]アントラセン、ベン

ゾ[a]ピレン)を規制している。

これらの現行試験法ではジクロロメタンの使用が規定されているが、ジクロロメタンは国際がん研究機関 (IARC) の発がんリスク分類で 2A (ヒトに対しておそらく発がん性を示す) に分類されており、有害性が高い溶媒である。¹⁾さらに、平成 26 年から特定化学物質予防規則 (昭和 47 年 9 月 30 日労働省令第 39 号) の対象物質に追加されたことから、同規則に則った健康障害防止対策をとることが義務付けられた。これらのことから、ジクロロメタンに代わる安全性の高い溶媒を用いた試験法への改正が望まれる。

また、現行試験法は試験溶液の精製をシリカゲルカートリッジで行うこととしているが、これでは精製が不十分であるとの指摘がある。クレオソート油は数千種もの化学物質が含有されており²⁾、さらに、クレオソート油処理された木材は油分等の汚染がある³⁾ため、単一の精製法のみでは夾雑物が十分に除去できない。したがって、より効果的な精製法の検討が必要である。

さらに、欧州連合 (EU) では REACH 規則にて皮膚などに直接接触する成形品中の PAHs 含量を規制しており、わが国で規制対象となっている 3 種に、5 種の PAHs (ベンゾ[e]ピレン、ベンゾ[b]フルオランテン、ベンゾ[k]フルオランテン、ベンゾ[j]フルオランテン、クリセン) を加えた合計 8 種を規制対象としている。⁴⁾これらの内、クリセンと規制対象外 PAHs のトリフェニレン、そしてベンゾ[b]フルオランテン、ベンゾ[k]フルオランテン、ベンゾ[j]フルオランテンが GC-MS の分析において分離が困難であることが良く知られている。今後わが国で

PAHs の規制対象の拡大を検討する上で、これらを分離定量できる方法を検討する必要がある。

昨年度までの研究で、ジクロロメタンに代わる安全な溶媒及び効果的に夾雑物を除去する精製法の検討を完了し、改正試験法の案を作成した。

本年度は当該試験法で用いる汎用 GC カラム (DB-17MS) では分離できないクリセン及びトリフェニレンについて、SLB-ILPAH を用いた分離定量法を検討した。また、これまでの研究で構築した試験法を用いて市場に流通するクレオソート製品の実態調査を行った。

B. 研究方法

B1. 試料

クレオソート油 (X) 及び A~F をインターネット通販にて購入し、試料とした。

また、クレオソート油で処理された枕木 (Y, Z) 及び杭 (WA~WE) をインターネット通販にて購入し、試料とした。木材表面およそ 1 cm を削り取った後、細かく刻み、以降の検討に用いた。なお、枕木 Y は「業務用」として販売されていたものである。

B2. 試薬類

PAHs の標準溶液として、AccuStandard 社の PAH Standard (Quebec Ministry of Environ. PAH Mix) を用いた。内部標準物質は Benzo[a]anthracene-*d*₁₂、Chrysene-*d*₁₂ 及び Perylene-*d*₁₂ をトルエンで 10 mg/L に調製し、内部標準溶液及び保持指標の基準として用いた。直鎖炭化水素混合標準液は GL サイエンス社の炭化水素混合試料 ヘキサン溶液 (各 50 µg/mL、C10,20,30,40 は 100 µg/mL)

を用いた。各種溶媒は富士フィルム和光純薬製の残留農薬・PCB 試験用のものを用いた。

試料前処理カラムはウォーターズ社の Sep-pak Silica (1 g)、GL サイエンス社の Inert Sep SAX (500 mg) を用いた。

B3. SLB-ILPAH の保持時間のずれに関する検討

直鎖炭化水素混合標準液は 10 µg/mL (C10,20,30,40 は 20 µg/mL)になるように調製し、SLB-ILPAH を装着した GC-MS で分析した。

また、枕木 Y の抽出液をアセトンで 10 mL に定容後、100 倍に希釈した試験溶液を SLB-ILPAH を装着した GC-MS で分析した。さらに、PAHs の混合標準液 (30~1000 ng/mL) を同様に分析した。これらの分析に際しては、試験溶液 1 mL に対して内部標準溶液を 50 µL 加えた。

B4. SLB-ILPAH を用いた時のクリセンの添加回収試験と定量下限値の算出

クレオソート油 X 0.5 g を 15 mL PP 製遠沈管にとり、1 µg/g となるように PAHs 混合標準液を添加し、一晩放置した。これにヘキサン 3 mL を加え、3000 rpm で 5 分間遠心処理した。この上清を、予めアセトン 5 mL 及びヘキサン 10 mL でコンディショニングした Sep-Pak Silica に負荷し、溶出液を採取した。ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 3 mL で遠沈管を洗いこんで Sep-Pak Silica に流し込み、さらにジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 3 mL で溶出した。溶出液を合わせ、ロータリーエバポレーターで 2 mL 以下まで濃縮した後、ヘキサンで 10 mL に定容

した。この溶液 1 mL を予めアセトン 5 mL 及びヘキサン 10 mL でコンディショニングした InertSep SAX に負荷した後、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 6 mL でカートリッジを洗浄した。続いてアセトン/ヘキサン(1/9 v/v) 6 mL で溶出し、この溶出液を窒素気流下で 1 mL 以下に濃縮後、ヘキサンで 1 mL とした。これに内部標準溶液を 50 µL 加え、SLB-ILPAH を装着した GC-MS で分析した。

クレオソート油処理木材に関しては、枕木 Z の試料 1 g に 0.3 µg/g となるように PAHs 混合標準液を添加し、一晩放置した。これにアセトン 20 mL を加え、37°C で 24 時間抽出した。抽出液をろ過後、1 mL 以下に濃縮し、以降クレオソート油と同様に操作して試験溶液を調製後、GC-MS で分析した。

定量下限値は添加回収試験の結果の 10 σ で算出した。

B5. 国内で流通するクレオソート製品の実態調査

クレオソート油 6 検体 (A~F) 及びクレオソート油で処理された木材 5 検体 (WA~WE) について、B4 と同様の操作で抽出・精製を行った。

得られた試験溶液はまず DB-17MS を装着した GC-MS で分析した。この分析でクリセセンが検出された試験溶液については、SLB-ILPAH を装着した GC-MS でさらに分析し、クリセセンを定量した。

B6. GC-MS 条件

装置はアジレント・テクノロジー社の 7890B GC/5977B MS を用いた。カラムは DB-17MS (アジレント・テクノロジー社、

Length 30 m, I.D. 0.25 mm, Film thickness 0.25 μm)または SLB-ILPAH (Merck 社, Length 20 m, I.D. 0.18 mm, Film thickness 0.05 μm) を用いた。キャリアガスはヘリウムを用い、流量は 1.0 mL/min とした。試験溶液は 1 μL をパルスドスプリットレスモード (25 psi, 1 分) で注入した。DB-17ms を用いた際のカラムオープンプログラムは 100°C(0.5 分) \rightarrow 30°C/min \rightarrow 230°C \rightarrow 2°C/min \rightarrow 310°C (5 分) に設定した。また、SLB-ILPAH を用いた際のカラムオープンプログラムは 100°C(5 分) \rightarrow 20°C/min \rightarrow 200°C (0 分) \rightarrow 4°C/min \rightarrow 300°C(5 分) に設定した。トランスファーライン温度はカラムオープンプログラムの最終温度と同一にした。注入口温度及びイオン源温度は 300°C に設定した。定量イオン及び定性イオンは表 1 に示した。

C. 結果及び考察

C1. SLB-ILPAH の保持時間のずれに関する検討

令和 2 年度の研究でクリセンとトリフェニレンを GC-MS で分離定量する方法の検討を行った。この検討で、PAHs 分析用カラムである Rxi-PAH 及び SLB-ILPAH がそれらを良好に分できることを明らかにした。しかし、Rxi-PAH は組成非公開の独自液相を使用したカラムであることから、公定法でその使用を規定できない可能性がある。一方、SLB-ILPAH は液相が公開されている。ただし、SLB-ILPAH による分析では、試料中夾雑物の影響等により、保持時間のずれが起きることがあり、定性に支障をきたす欠点が認められた。そこで本年度は、この SLB-ILPAH の欠点を補うため、保持指標を用いた定性法

を検討した。

保持指標は通常、直鎖炭化水素の保持時間を基準として算出する。そこでまず、C9 から 40 の直鎖炭化水素混合標準液を用いる方法を検討した。その結果、最も沸点の高い C40 でもクリセンよりも保持時間が短かった (図 1)。保持指標を算出するためには、目的物質のピークが 2 つの基準物質のピークの間にある必要がある。したがって、C9~40 の直鎖炭化水素混合標準液では保持指標を算出することができないことが分かった。この要因として、SLB-ILPAH は PAHs 分析に特化したカラムのため、直鎖アルカンの保持が弱い可能性が考えられた。

次に、内部標準物質としても用いられるベンゾ[a]アントラセン- d_{12} 及びクリセン- d_{12} を基準として用いる方法を検討した。その結果、クリセンの保持時間はベンゾ[a]アントラセン- d_{12} 及びクリセン- d_{12} の間であることがわかった (図 2)。そこで、クリセンの濃度や夾雑物の有無等、条件を変えて分析したところ、クリセンの保持時間のずれが認められた一方で、必ずベンゾ[a]アントラセン- d_{12} 及びクリセン- d_{12} の間にクリセンのピークが検出された (表 2)。下記の数式で算出した保持指標 (RI) は 0.179~0.250 であり、同じオープンプログラムであれば RI は概ねこの範囲内の値になると考えられた。一方、この一連の分析で保持時間のずれは 0.07 分以上であった (表 2)。このようなずれはピークを誤認する原因となりうるため、SLB-ILPAH を用いたクリセンの分析では、保持時間ではなく RI を用いた定性が有効と考えられた。

$$RI = \frac{(RTc - RTbd)}{(RTcd - RTbd)}$$

RI: クリセンの保持指標
 RTc: クリセンの保持時間(min)
 RTbd: ベンゾ[a]アントラセン-d₁₂の保持時間(min)
 RTcd: クリセン-d₁₂の保持時間(min)

C2. SLB-ILPAH を用いた時のクリセンの添加回収試験

SLB-ILPAH を用いた場合のクリセンの定量性を確認するため、クレオソート油及び処理木材への添加回収試験を行った。その結果、クレオソート油で回収率 87.9% (相対標準偏差 1.5%)、処理木材で 88.4% (相対標準偏差 4.1%) であった。さらに、SLB-ILPAH を用いた場合のクリセンの定量下限値を求めたところ、クレオソート油で 0.10 µg/g、処理木材で 0.08 µg/g であり、現行のベンゾ[a]アントラセン等のクレオソート油の基準値 10 µg/g 及び処理木材の基準値 3 µg/g を大きく下回った。これらのことから、本研究で構築した試験法は、SLB-ILPAH を用いた場合でも良好なパフォーマンスを示すことがわかった。

C3. 国内で流通するクレオソート製品の実態調査

これまでの研究で確立した分析法を用い、市場に流通するクレオソート製品の実態調査を行った。

クレオソート油に関しては、6 検体中 2 検体から分析対象 PAHs が検出された (表 3)。その内、ベンゾ[a]アントラセン及びクリセンが比較的高濃度であった。検出濃度は 0.204~1.944 µg/g であり、現行基準値を超えるものはなかった。

クレオソート油で処理された木材については、分析した 5 検体すべてで分析対象 PAHs が検出された (表 4)。ベンゾ[a]アントラセンはすべての検体で検出されたが、その濃度は 0.023~0.338 µg/g であり、現行基準値を超えるものはなかった。また、ベンゾ[a]アントラセンの最大検出濃度である 0.338 µg/g を検出した検体からは分析対象とした 8 種の PAHs がすべて検出された。

クレオソート油は平成 16 年の家庭用品規制法による規制導入に際し、規制対象 PAHs を除去した製品が開発されている⁵⁾。今回の研究で調査したクレオソート油製品はいずれも規制対象 PAHs の検出濃度が低く、これらが除去されたクレオソート油及びそれを使用した木材と考えられた。

D. まとめ

分析対象とした 8 種類の PAHs のうち、クリセンは汎用カラムでは妨害物質との分離が困難である。PAHs 分析用カラムである SLB-ILPAH を用いることでこれらの分離は可能であるが、試料中夾雑物等の影響で保持時間がずれることがあり、定性が不十分になる欠点があった。本年度の検討で、ベンゾ[a]アントラセン-d₁₂及びクリセン-d₁₂を基準として用いる方法でこの欠点を解消できることを見出した。また、この方法でクリセンを分析したところ、十分な感度及び精度のある分析が可能なることを示した。

さらに、市場に流通するクレオソート油及びそれらで処理された木材の実態調査を行った。その結果、クレオソート油か

らは 6 検体中 2 検体から現行規制対象のベンゾ[a]アントラセンが検出された。また、木材製品からは分析した 5 検体すべてからベンゾ[a]アントラセンが検出され、その内 1 製品からは分析対象の 8 種 PAHs がすべて検出された。検出された濃度はすべて現行基準値を下回っていた。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

- 1) 西以和貴・吉富太一・田原麻衣子・河上強志 クレオソート油及びその処理木材中多環芳香族炭化水素類試験法の検討－精製法及び改正試験法の添加回収試験－, 第 59 回全国衛生化学技術協議会年会, (2022.10)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) IARC, list of classifications
<<https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/>> (2023/3/7 閲覧)
- 2) World Health Organization (WHO) (2004), Concise International Chemical Assessment Document 62 Coal Tar Creosote.
- 3) 味村ら, クレオソート油を使用した市販中古枕木の違反事例-法規制されている 3 種の多環芳香族炭化水素の検出-, 第 51 回全国衛生化学技術協議会年会 (大分県), 平成 26 年 11 月 20~21 日
- 4) ECHA, ANNEX XVII TO REACH – Conditions of restriction, Entry 50,
<<https://echa.europa.eu/documents/10162/4f099937-658f-8b86-2f62-5e767fab4d6e>> (2023.3.7 閲覧)
- 5) 佐伯義将. (2018). クレオソート油代替木材保存剤の耐久性. 木材保存, 44(3), 136-137.

表 1 本研究で検討を行った PAHs 及び GC-MS 分析における定量イオン及び定性イオン

No.	Compound	Abbreviation	Restricted in Japan ^a	REACH ^b	Quantifying ion (m/z)	Qualifying ion (m/z)
1	Benz[a]anthracene	BaA	✓	✓	228	226
2	Chrysene	CRY		✓	228	226
3	Benzo[b]fluoranthene	BbF		✓	252	250
4	Benzo[j]fluoranthene	BjF		✓	252	250
5	Benzo[k]fluoranthene	BkF		✓	252	250
6	Benzo[e]pyrene	BeP		✓	252	250
7	Benzo[a]pyrene	BaP	✓	✓	252	250
8	Dibenz[a,h]anthracene	DahA	✓	✓	278	279
IS1	Benz[a]anthracene - <i>d</i> ₁₂	BaA- <i>d</i> ₁₂			240	236
IS2	Chrysene- <i>d</i> ₁₂	CRY- <i>d</i> ₁₂			240	236
IS3	Perylene- <i>d</i> ₁₂				264	260

^a Regulated by Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances

^b Restricted in entry 50 of Annex XVII to REACH

表2 ベンゾ[a]アントラセン- d_{12} 、クリセン- d_{12} 及びクリセンの保持時間及び算出した保持指標 (RI)

Sample (CRY concentration)	Retention time			RI
	BaA- d_{12}	CRY- d_{12}	CRY	
Creosote-treated wood 1 Rail Sleeper Y	21.636	21.748	21.660	0.214
Creosote-treated wood 2 Rail Sleeper Y	21.628	21.740	21.652	0.214
Creosote-treated wood 3 Rail Sleeper Y	21.618	21.735	21.643	0.214
Creosote-treated wood 4 Rail Sleeper Y	21.597	21.714	21.626	0.248
Creosote-treated wood 5 Rail Sleeper Y	21.609	21.720	21.633	0.216
30 $\mu\text{g/mL}$ 1	21.589	21.705	21.613	0.207
30 $\mu\text{g/mL}$ 2	21.579	21.691	21.604	0.223
30 $\mu\text{g/mL}$ 3	21.565	21.682	21.589	0.205
100 $\mu\text{g/mL}$ 1	21.589	21.700	21.613	0.216
100 $\mu\text{g/mL}$ 2	21.573	21.689	21.602	0.250
100 $\mu\text{g/mL}$ 3	21.566	21.678	21.590	0.214
300 $\mu\text{g/mL}$ 1	21.589	21.701	21.609	0.179
300 $\mu\text{g/mL}$ 2	21.576	21.687	21.600	0.216
300 $\mu\text{g/mL}$ 3	21.560	21.677	21.584	0.205
1000 $\mu\text{g/mL}$ 1	21.580	21.696	21.604	0.207
1000 $\mu\text{g/mL}$ 2	21.574	21.686	21.599	0.223
1000 $\mu\text{g/mL}$ 3	21.560	21.677	21.585	0.214
Max	21.636	21.748	21.660	0.250
Min.	21.560	21.677	21.584	0.179
Max-Min.	0.076	0.071	0.076	

表 3 クレオソート油 6 製品の分析結果

Compound	A		B		C	
	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	SD	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	SD	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	SD
BaA	0.206	0.006	1.944	0.070	<LOQ	-
CRY	0.204	0.003	1.514	0.046	<LOQ	-
BbF	<LOQ	-	0.401	0.023	<LOQ	-
BkF	<LOQ	-	0.267	0.008	<LOQ	-
BjF	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BeP	<LOQ	-	0.257	0.045	<LOQ	-
BaP	<LOQ	-	0.223	0.022	<LOQ	-
DahA	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-

Compound	D		E		F	
	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	SD	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	SD	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	SD
BaA	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
CRY	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BbF	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BkF	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BjF	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BeP	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BaP	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
DahA	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-

Compound	LOQ
BaA	0.170
CRY	0.100
BbF	0.140
BkF	0.270
BjF	0.240
BeP	0.210
BaP	0.210
DahA	0.290

表4 クレオソート油処理木材5製品の分析結果

Compound	WA		WB		WC	
	Concentration (µg/g)	SD	Concentration (µg/g)	SD	Concentration (µg/g)	SD
BaA	0.029	0.004	0.043	0.005	0.023	0.003
CRY	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BbF	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BkF	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BjF	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BeP	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
BaP	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-
DahA	<LOQ	-	<LOQ	-	<LOQ	-

Compound	WD		WE		LOQ
	Concentration (µg/g)	SD	Concentration (µg/g)	SD	
BaA	0.034	0.003	0.338	0.009	0.020
CRY	<LOQ	-	0.354	0.007	0.080
BbF	<LOQ	-	0.244	0.008	0.030
BkF	<LOQ	-	0.135	0.005	0.060
BjF	<LOQ	-	0.127	0.005	0.030
BeP	<LOQ	-	0.190	0.005	0.100
BaP	<LOQ	-	0.167	0.005	0.110
DahA	<LOQ	-	0.070	0.003	0.060

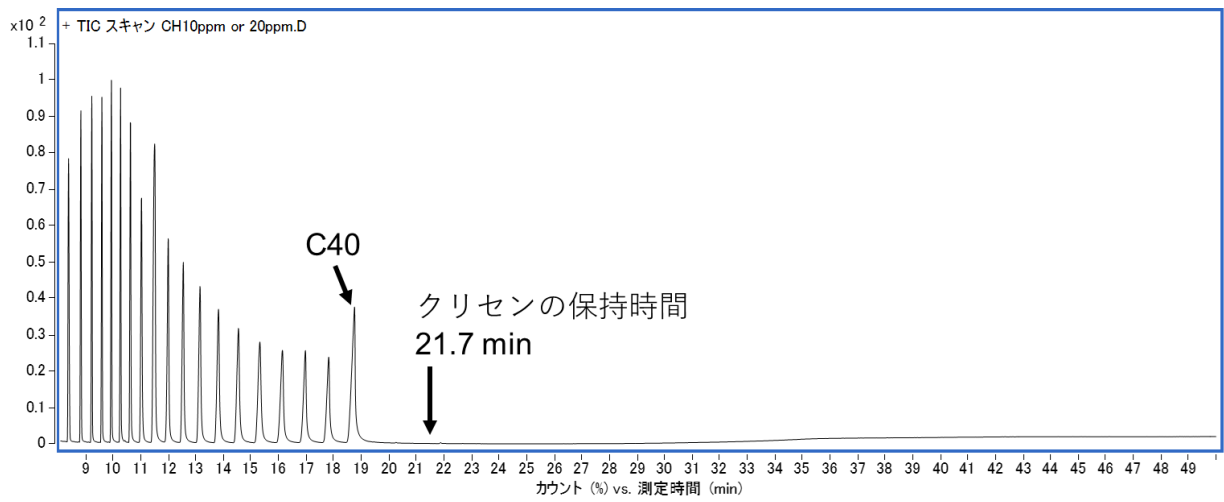


図 1 直鎖炭化水素混合標準液を SLB-ILPAH で分析した結果

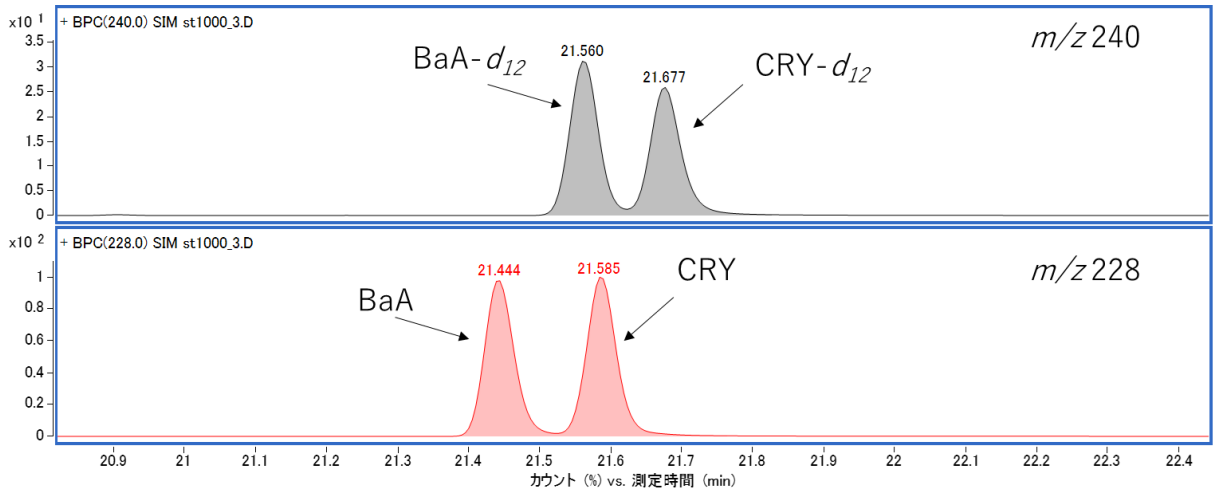


図 2 ベンゾ[a]アントラセン- d_{12} 、クリセン- d_{12} 及びクリセンを SLB-ILPAH で分析した結果

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究 R4 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品中の有害元素の試験法及びその事態に関する研究

研究分担者 久保田 領志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官
研究協力者 小峯 宏之 東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部 医薬品研究科
主任研究員

要旨

家庭用品規制法で規制対象の有機水銀化合物や有機錫化合物（トリフェニル及びトリブチル錫化合物）の有機金属化合物の試験法は、化学形態別分析で、抽出や精製の煩雑な操作があり、有機水銀化合物では有害試薬の使用が規定されているが、基準値はそれぞれ水銀量及び錫量で判定する。本年度の研究では、昨年度検討し確立した、簡単な前処理で各金属を一斉に定量できるマイクロ波分解-ICP-MS によるスクリーニング分析法を用いた市販家庭用品の実態調査を行い、また、現行法の四塩化炭素を代替溶媒に変更して添加回収試験を行い、代替溶媒の有効性を評価した。スクリーニング分析法による市販家庭用品の実態調査では、家庭用塗料で全般的に高濃度の傾向が認められたが、家庭用塗料以外でも、おむつカバーの Sb や靴クリームの Cr 等の特異的に高濃度な傾向も認められ、今後特徴的な傾向が認められた製品カテゴリーを中心に試料を拡充して調査する必要があると考えられた。本スクリーニング分析によって、Hg は全てで、Sn も 19 試料中 15 製品で基準値未満との判定ができた。Sn で基準超過した 4 製品では現行法で再調査する必要があるものの、本法により、迅速・簡便に有機水銀化合物と有機錫化合物の基準超過判定及びその他の対象金属類の網羅分析が可能となり、基準値超過時のみ現行法で再判定することで試買調査の効率化及び今後の規制対象の可能性のある金属類の基礎情報の収集に期待できると判断できた。現行の有機水銀化合物試験法の抽出溶媒をシクロヘキサン・酢酸エチル混液に替えて添加回収試験を実施した結果、ポジティブコントロール試料では現行法と同等の良好な結果を得た。また、実際の市販家庭用品でも添加回収試験を実施した結果、10 製品中 2 製品で代替法での回収率が低値を示したが、他の 8 製品では同等若しくは代替法の方が良好であった。さらに、両者の試験結果の間には統計学的な有意差は認められず、代替溶媒で現行法と同等の性能が得られていると判断できた。

A. 研究目的

「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）」¹⁾は、有害物質を含有する家庭用品について保健衛生上の見地から必要な規制を行なうことで国民の健康の保護に資することを目的としており、指定の家庭用品に含まれる21種類の有害物質について含有量や溶出量を規制している。有害元素関係では有機水銀化合物や有機錫化合物（トリフェニル及びトリブチル錫化合物）が対象であり、その用途としては、防菌・防カビ剤であり、対象家庭用品としては、①繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした、②家庭用接着剤、③家庭用塗料、④家庭用ワックス、⑤くつ墨、及び⑥くつクリームであり、基準は、有機水銀化合物は検出せず（バックグラウンド値としての1 ppmを越えてはいけない）（原子吸光法）、有機錫化合物のトリフェニル錫化合物及びトリブチル錫化合物はともに錫として1 ppm以下（GC/MS）と規定されている。有機水銀化合物の試験法（図1）は、昭和50年に規定されてから改正されておらず、現在の主要な国際規格等の水銀試験法と比較すると、操作が煩雑・有害試薬（四塩化炭素：2B（発がんの可能性がある、IARC）、第一種指定化学物質（PRTR法）、第二種特定化学物質（化審法））が使用されていることから労働衛生上の安全性の観点や、多元素同時分析できない等の問題があり、最新の知見を取り入れた試験法の改定が必要と考えられる。また、基準が「検出されないこと」とされているため、具体的な基準値の設定

が求められている。

本年度の研究では、簡単な前処理で各金属を一斉に定量できる、マイクロ波分解-ICP-MSによるスクリーニング分析法について、令和三年度に検討したマイクロ波分解時の酸条件及び水銀の測定機器流路へのメモリー低減策を採用した方法を用いて市販家庭用品における含有実態調査を行った。また、現行法の抽出溶媒を四塩化炭素から代替溶媒に変更して現行法に従った添加回収試験を行い、その有効性を評価した。

B. 研究方法

B.1 マイクロ波分解-ICP-MSによる家庭用品中金属類スクリーニング分析法の検討

昨年度に検討の結果採用した条件によるマイクロ波分解-ICP-MSによるスクリーニング分析法を用い、市販家庭用品における含有実態調査を行った。

測定対象は、家庭用品規制法で規制対象のHg及びSnに加え、As、Cd、Co、Cr、Ni、Sb及びPbの合計9種とし、内部標準元素としてRh、Te、Ir及びBiを用いて定量した。市販家庭用品の実態調査の調査対象は、有機水銀化合物と有機錫化合物の規制対象家庭用品である家庭用塗料6製品、家庭用ワックス3製品、くつクリーム3製品及び繊維製品7製品の計19製品を購入して試験に供した。

使用した試薬・標準液、検量線試料及び主な装置等は次のとおりである。

【試薬】

・硝酸：富士フィルム和光純薬製（超微量分析用）を用いた。

・フッ化水素酸：富士フィルム和光純薬製（超微量分析用）を用いた。

・メルク社製 Milli-Q により精製した超純水を用いた。

【標準液】

水銀標準液：富士フィルム和光純薬製（Hg1000）を用いた。

クロム標準液：富士フィルム和光純薬製（Cr1000）を用いた。

コバルト標準液：富士フィルム和光純薬製（Co1000）を用いた。

ニッケル標準液：富士フィルム和光純薬製（Ni1000）を用いた。

ヒ素標準液：富士フィルム和光純薬製（As1000）：を用いた。

カドミウム標準液：富士フィルム和光純薬製（Cd1000）を用いた。

スズ標準液：富士フィルム和光純薬製（Sn1000）：を用いた。

アンチモン標準液：富士フィルム和光純薬製（Sb1000）を用いた。

鉛標準液：富士フィルム和光純薬製（Pb1000）を用いた。

ロジウム標準液：富士フィルム和光純薬製（Rh1000）を用いた。

テルル標準液：富士フィルム和光純薬製（Te1000）を用いた。

イリジウム標準液：富士フィルム和光純薬製（Ir1000）を用いた。

ビスマス標準液：富士フィルム和光純薬製（Bi1000）を用いた。

【検量線試料】

検量線試料は、水銀が 100ppb、その他金属が 10ppm の混合標準液を調製し、それを段階希釈して水銀で 0.01、0.02、0.05、0.1、0.2、0.5 及び 1ppb、その他金属で 0.1、

0.2、0.5、1、2、5、10、20、50 及び 100ppb の標準液を調製した。水銀及び錫をはじめ、各金属類全てで良好な直線性 ($R^2=0.9999\sim 1$) の検量線が得られた（図 2～4）。

【主な装置】

マイクロ波分解装置（CEM 社製、MARS6）

誘導結合プラズマ質量分析計（（サーモフィッシャーサイエンティフィック（株）製、iCAP RQ）

【マイクロ波加熱条件】

マイクロ波酸分解条件は、試料 0.1 g に対し、硝酸 5 mL 及びフッ化水素酸 0.5 mL を添加し、加熱条件は 3 段階の加熱プログラムで、1. 室温から 200°C まで 25 分間で昇温、2. 200°C で 20 分間維持、3. 50°C まで冷却、とした。放冷後、分解液はポリエチレン瓶に移し、超純水で分解容器を洗いこみして 50 mL に定容した。ICP-MS 分析時の水銀メモリー低減操作 Au 200 ng/mL を用い、試料溶液、検量線試料、流路洗浄液等すべてについてその濃度となるように調製した。

B.2 家庭用品製品を用いた現行法の有効性の検証

家庭用品規制法に規定されている有機水銀化合物試験方法に基づき、抽出溶媒を四塩化炭素から代替溶媒に変更し、家庭用品規制法で規定されている品目の市販家庭用品を用いた添加回収試験を実施した。

代替溶媒の選定には、Snyder の溶媒強度 ϵ° （以下、溶媒強度）を基準とし、現行法の四塩化炭素の溶媒強度 0.18 と同程

度となるように、混合溶媒の場合の溶媒強度式： $(A \text{ 溶媒の溶媒強度} \times \text{比率}) + (B \text{ 溶媒の溶媒強度} \times \text{比率})$ により、シクロヘキサン ($0.04 \times 0.75 = 0.03$) と酢酸エチル ($0.58 \times 0.25 = 0.145$) の合計 0.175 で四塩化炭素と同等の溶媒強度が得られる混合比を決定した。この場合、両溶媒の混合比はシクロヘキサン：酢酸エチル=3：1 となるため、シクロヘキサン/酢酸エチル混液 (3：1、v/v) (以下、シクロヘキサン・酢酸エチル混液) を代替溶媒として用いることとした。検討に用いた 10 製品の家庭用品の詳細は、繊維製品 (下着：2 製品・靴下 1 製品)、家庭用接着剤 (1 製品)、家庭用ワックス (2 製品)、家庭用塗料 (2 製品) 及び靴クリーム (2 製品) であり、これらの市販家庭用品は昨年度に行った「家庭用品製品を用いた現行法の有効性の検証」で用いて保存していたものを使用した。測定方法は加熱気化-金アマルガム法を採用し、各製品から日を変えて 3 回サンプリングし、各サンプリング試料について 1 回ずつ測定した。

使用した試薬・標準液及び主な器具と装置等は次のとおりである。

【試薬】

- ・シクロヘキサン・酢酸エチル混液、シクロヘキサン (残留農薬試験・PCB 試験用) 富士フィルム和光純薬製及び酢酸エチル (残留農薬試験・PCB 試験用) 関東化学製を用いて調製した。
- ・四塩化炭素 (和光特級) 富士フィルム和光純薬製
- ・0.5 mol/L 塩酸、塩酸 (有害金属測定用) 富士フィルム和光純薬製を超純水で希釈して調製した。

- ・システイン-アセテート溶液、L-システイン-水和物 (試薬特級) 富士フィルム和光純薬製 1.0 g、酢酸ナトリウム (試薬特級) 富士フィルム和光純薬製 0.8 g 及び硫酸ナトリウム・無水 (残留農薬・PCB 試験用) 富士フィルム和光純薬製 12.5 g を合わせて超純水で溶解し、全量を 100 mL とした。

- ・添加剤 B (日本インスツルメンツ社製)
- ・メルク社製 Milli-Q により精製した超純水を使用した。

【標準液】

酢酸フェニル水銀メタノール溶液 (100 $\mu\text{g/mL}$) (AccuStandard Inc.製)、システイン-アセテート溶液を用いて 0.01 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.1 $\mu\text{g/mL}$ になるよう希釈した (水銀量の濃度は 0.6 を乗じた値となる)。

【添加回収試験液】

酢酸フェニル水銀メタノール溶液 (100 $\mu\text{g/mL}$) (AccuStandard Inc.製)、超純水で 1 $\mu\text{g/mL}$ になるよう希釈した。

【主な器具と装置】

100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (AGC テクノガラス株式会社製)

50 mL ポリプロピレン製遠沈管 (アズワン株式会社製)

その他ガラス器具 (ピペット等)

加熱気化水銀分析装置 (日本インスツルメンツ社製 MA3000)

【試料溶液の調製】

試料溶液の図 5 の操作フローに従って次のように調製した。各試料 1.0 g を 100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) に量り採り、添加用標準液を 100 μL (水銀量として 60 ng ; 基準の約 1/10 相当) 添加し、超純水 1 mL 及び 0.5 mol/L 塩酸 50 mL を加

え、30 分間放置し、更にシクロヘキサン-酢酸エチル混液 10 mL を加えて 5 分間激しく振り混ぜたのち、シクロヘキサン-酢酸エチル混液層を 50 mL ポリプロピレン製遠沈管 II) に分取する。更に、100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) にシクロヘキサン-酢酸エチル混液 10 mL を加えて 5 分間激しく振り混ぜたのち、シクロヘキサン-酢酸エチル混液層を 50 mL ポリプロピレン製遠沈管 II) に分取する。50 mL ポリプロピレン製遠沈管 II) にシステイン-アセテート溶液 10 mL を正確に加えて振り混ぜたのち、静置し、更に必要があれば遠心分離を行ったのち、システイン-アセテート溶液層を分取し、これを試験溶液とする。

なお、添加回収試験を実施する前に、10 製品について、有機水銀化合物を含有しないことを確認した（水銀量として 12 ng/g 未満）。

【blank 試料 (BL) 及びポジティブコントロール試料 (ST) の調製】

超純水 1 mL を 100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) に量り採り、0.5 mol/L 塩酸 50 mL を加え、30 分間放置し、以下【試料溶液の調製】の場合と同様に操作したものを blank 試料(以下、BL) とした。また、添加用標準液 100 μ L、超純水 1 mL を 100 mL ポリプロピレン製遠沈管 (I) に量り採り、0.5 mol/L 塩酸 50 mL を加え、30 分間放置し、以下【試料溶液の調製】の場合と同様に操作したものをポジティブコントロール試料(以下、ST) とした。

【標準液の調製及び試験】

標準液の調製は次のように行った。システイン-アセテート溶液に溶かした酢

酸フェニル水銀 (II) 液 (0.1 μ g/mL 及び 0.01 μ g/mL) を用い、水銀として 0.12 ng (0.01 μ g/mL を 20 μ L)、0.3 ng (0.01 μ g/mL を 50 μ L)、0.6 ng (0.01 μ g/mL を 100 μ L)、1.2 ng (0.1 μ g/mL を 20 μ L)、3 ng (0.1 μ g/mL を 50 μ L)、6 ng (0.1 μ g/mL を 100 μ L) になるように量り採り、BL を合わせた 7 点で検量線を作成し、良好な直線性の検量線が得られた (図 6)。

水銀の試験は加熱気化-金アマルガム法によった。試験溶液 0.1 mL を正確に採り、添加剤を入れて、波長 253.7 nm における吸光度を測定した。

C. 結果及び考察

C.1 マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中金属類スクリーニング分析法の検討

マイクロ波分解法で前処理した試料溶液から、Cd を除く 7 金属類がいずれかの家庭用品試料 1 種類以上から検出された(表 1)。各金属類の最高濃度で 100 μ g/g 以上であったのは、Co (979 μ g/g)、Sb (253 μ g/g) 及び Cr (161 μ g/g) であり、その他の金属類の最高濃度は 2.60 μ g/g (Ni) ~10.4 μ g/g (Sn) であった。最高濃度で 100 μ g/g 以上であったこれらの金属類の中央値では、数十 μ g/g であったのは Co (84.7 μ g/g) のみであり、その他の金属類では 1.83 μ g/g (Sb) 及び 2.26 μ g/g (Cr) と最高値に比べて低値であり、特異的に高濃度に金属類を含む家庭用品が原因と考えられる。詳細については後述する。検出頻度では、Cr が 19 試料全てで検出された (100%) のに次いで、Ni (63%)、Sb (32%)、Sn (26%)、As (21%)、Co (16%)、Pb (11%) 及び Hg (5%) の順で高割合であ

った。

本研究で対象とした家庭用品試料は、家庭用塗料(合成樹脂塗料)、家庭用ワックス、靴クリーム及び繊維製品(よだれかけ、おむつカバー、おしめ及び下着)の製品カテゴリーに分類できる。各製品カテゴリーで金属類の検出状況を評価した。その結果、家庭用塗料において、複数の金属類が高濃度で検出される製品が認められた(図7~9)。該当金属類はCo、Sn、As、Ni及びPbで、Coについては1製品にて979 µg/gと極めて高濃度であった。当該製品(P-03)はカシュー油性漆塗料というカシューナッツ由来のオイルを原料とした塗料である。一般に、オイル塗料には植物樹脂の酸化重合反応による乾燥を促進するため、金属触媒(金属ドライヤー)が配合されている。この金属ドライヤーにはCo、Pb、Mn、Fe、Zn及びCa等が含まれており、Coが高濃度であった原因と考えられた。カシュー油性漆塗料は代替漆塗料として使われているが、本研究からCoの暴露源になりうる事が明らかとなり、使用者は使用時の暴露に対する注意や、カシュー油性漆塗料の塗布対象の使用用途、とくに誤って食器等に使用しないように注意が必要と考えられた。Coに次いで比較的高濃度試料が多く検出された金属類はSn(3.82~10.4 µg/g)であった。家庭用品規制法で規制対象の有機錫化合物の基準値は錫として1ppm以下とされている。Snが高濃度であった4試料の総錫濃度はいずれも1ppm以上であるため、これらがトリフェニルもしくはトリブチル錫化合物の両方もしくはどちらか一方の錫化合物である場合は、基準値超過となるため、家庭用品規制法の錫試験法にて再試験を行い、基準超過かどうか

評価する必要がある。CoとSn以外のAs、Ni及びPbについては、Asでは4試料で1.34~10.0 µg/gと他の家庭用品{定量下限値未満(<0.05 µg/g)}に比べ高く、Pbでは1試料で7.36 µg/gと他の家庭用品{定量下限値未満(<0.01 µg/g)}に比べ高く、Niでは濃度範囲は0.706~2.60 µg/gと他の製品カテゴリーに比べて相対的に高濃度であった。これらに想定される要因は不明である。

家庭用塗料以外の製品カテゴリーで特徴的に高濃度の傾向を示したのは、繊維製品のSbと靴クリームのCrであった(図10)。繊維製品のSbはおむつカバーの2製品(C-03及び04)で、それぞれ253 µg/g及び194 µg/gと他の製品に比べて極めて高値を示した。Sbの主な使用用途としては、熱可塑性樹脂の難燃化のための難燃剤や、ポリエステル繊維の重合触媒として使用が知られているが、他の繊維製品がすべて綿100%であるのに対し、当該おむつカバーのみポリエステル、熱可塑性ポリウレタン(防水加工、外層)と成分情報にあり、それら由来のSbであることが考えられた。米国毒性物質疾病登録庁(ATSDR)のSbに関するレポート²⁾では、子供のSb暴露、特にSb含有難燃剤で処理された衣類や家庭用品から暴露される可能性があるため、乳幼児に対するモニタリング調査が必要である、とあり、日本国内状況についても、ポリエステル製の子供用家庭用品も含めて同様に調査する必要があると考えられた。靴クリームのCrは、同じ製品の色違い3製品のうち2製品で高濃度であった。具体的には、低濃度(0.652 µg/g)であったニュートラル色(白系)に対し、高濃度の製品はレッドマホガニー色で161 µg/g及びコニャック色の126 µg/gの茶

系2色であった。3色ともに成分情報は、パラフィン系ロウ、ワックス、アルコール、水のみでの表示で、Crを高濃度に含むと考えられる成分は見当たらなかった。家庭用品品質表示法では、具体的な成分表示は要求されておらず、例えば、塗料においても、その表示には色関係では「顔料」とのみの表示である。本研究の靴クリームは3色ともに同じ成分表示であるため、表示のない色材関連の配合成分がCrの由来ではないかと考えられる。茶系顔料(ピグメントブラウン)でCrの由来となる可能性があるものとして、クロームアイアンブラウン、クロム鉄マンガnbrラウンスピネル等が考えられた。靴クリームでは前述のカシュー油性漆塗程ではないものの茶系2色でCoが84.7 µg/g及び64.0 µg/gと他の製品カテゴリーではいずれも定量下限値未満(<0.005 µg/g)であったに比べて高濃度であり、有色の靴クリームは重金属を高濃度に含んでいることが考えられた。これらについても今後試料を拡充して調査する必要がある。

本研究では、家庭用品規制法で規制対象の金属類のHgとSnを含む有害性を示す金属類についてスクリーニング分析を行ったものであるが、Snについては前述したが、Hgについては家庭用塗料で1試料のみ0.0398 µg/gで検出されたが、家庭用品規制法の有機水銀化合物の基準である「水銀としてバックグラウンド値としての1 ppmを越えてはいけない」を超えていないため、本分析法により基準値未満であることが判定でき、Hg及びSnについて本スクリーニング分析法の有用性を示すことができた。

C.2 家庭用品製品を用いた現行法の有効

性の検証

代替溶媒による添加回収試験の回収率と代替溶媒のシクロヘキサン・酢酸エチル混液(有機層)の回収量の結果を表2に示す。今回実施した10製品における回収率(平均値)は13.7%~87.4%の範囲であった。シクロヘキサン・酢酸エチル混液で分配した層の性状は、無色透明なものが4製品(試料番号1~3、5)、着色したものが4製品(試料番号6~9)、エマルジョンを生成したものが2製品(試料番号4及び10)であった。無色透明な4製品(試料番号1~3、5)では、加えたシクロヘキサン・酢酸エチル混液量(20 mL)をBL及びSTとほぼ同量(15 mL程度)回収でき、1製品(試料番号1)以外、回収率は良好であった。試料番号1(くつ下)の製品で回収率が13.7%と低かった要因として、繊維が厚いために、シクロヘキサン・酢酸エチル混液で抽出しても浮力で浮き、塩酸層に沈まなく、シクロヘキサン・酢酸エチル混液層を分取する際に、有機水銀化合物が繊維に残留した可能性が考えられた。着色した4製品(試料番号6~9)では加えたシクロヘキサン・酢酸エチル混液(20 mL)をBL及びSTとほぼ同量(15 mL程度)回収でき、回収率は比較的良好(58.3%~80.2%)であった。エマルジョンを生成した2製品(試料番号4及び10)では、加えたシクロヘキサン・酢酸エチル混液(20 mL)のうち、試料番号4の水溶性接着剤製品では20~25 mL、試料番号10の油性靴クリーム製品では12~13 mLの回収量であった。試料番号4では、シクロヘキサン・酢酸エチル混液層が泡の状態となり、採取するのが困難であ

り、塩酸層も多少採取した。加熱気化水銀測定装置では塩酸存在下において、測定に影響を及ぼすことがあるため、本製品で回収率が低下した原因と考えられる。試料番号 10 では、回収できたシクロヘキサン・酢酸エチル混液量が、他の製品と比べて少なかったことが、回収率が低下した要因と考えられた。

昨年度同じ製品で行った添加回収試験結果を表 3 に、現行法と代替法との添加回収実験結果の比較を表 4 に示す。現行法よりも代替法において回収率が大きく低下したものは 2 製品（試料番号 1 及び 4）であった。その他の製品では現行法と比べて同等もしくはより良好な回収率であった。なお、現行法及び代替法それぞれについて、ST の回収率を比較すると、公定法が 88.9%、代替法が 88.6% と同等であった。現行法と代替法とで得られた回収率について、対応のある t 検定を行った結果、両者の間に有意な差異は認められなかった ($p=0.7261$) (図 11)。代替法における変更点について、塩酸との液・液分配の際、現行法では四塩化炭素層が下層であったのに対して、代替法で用いたシクロヘキサン・酢酸エチル混液層は上層であった。分液ロートで上層を採取した場合、特に塗料の製品において、分液ロート壁面全体に塗料由来の塊状の物が残渣として付着することから、回収率に影響をすることが懸念されたため、分液ロートではなく、遠沈管を使用することとし、これにより実験の操作性が向上した。特に、エマルションを生成する製品において、遠心分離操作へ円滑に移行することができた。

D. まとめ

マイクロ波分解 - ICP-MS による家庭用品中有機金属化合物スクリーニング分析法について、昨年度確立した条件により市販家庭用品を対象に含有実態調査を行った。その結果、金属類の検出状況は、Cr (100%) と Ni (63%) で 50% 以上の検出率で、検出値の中央値は、Co (84.7 $\mu\text{g/g}$)、Sn (6.37 $\mu\text{g/g}$) の順で高値を示したが、Cr のように一定濃度ですべての製品から検出されたのに対し、それ以外の金属類では一部の製品中で特徴的に高濃度である傾向が認められた。調査対象製品の製品カテゴリーごとでは、家庭用塗料のカシュー油性漆塗料の Co のような特異的に高濃度であるものもあったが、全般的に家庭用塗料で高濃度に金属類が検出される傾向が認められた。一方、家庭用塗料以外でも、繊維製品のおむつカバーの Sb や靴クリームの Cr 等の特異的に高濃度で検出される傾向も認められ、今後特徴的な傾向を示した製品カテゴリーを中心に試料を拡充して調査する必要性が考えられた。本研究では、家庭用品規制法で規制対象金属類の Hg と Sn を含む有害性を示す金属類のスクリーニング分析を行ったが、Hg では全てで、Sn でも 19 試料中 15 製品で基準値未満の判定ができた。Sn で判定基準を超過した 4 製品は現行法で再調査する必要はあるが、本スクリーニング分析法により、迅速・簡便に有機水銀化合物と有機錫化合物の基準超過判定及びその他の対象金属類の網羅分析が可能となり、基準値超過時のみ現行法で再判定することで試買調査の効率化及び今後の規制対象の可能

性のある金属類の基礎情報の収集において期待できるといえる。

家庭用品規制法に規定されている有機水銀化合物の試験方法に基づき、抽出溶媒を現行法の四塩化炭素からシクロヘキサン・酢酸エチル混液の代替溶媒に替えて、添加回収試験を実施した。ポジティブコントロール試料での回収率は、現行法と代替法とで差はなく良好な回収率が得られた。また、市販家庭用品 10 製品を用いた試験では、2 製品で現行法に比べて代替法の回収率で低値を示したが、他の 8 製品では、現行法と代替法では同等若しくは代替法の回収率の方が良好であった。さらに、両者の結果には統計学的な優位な差異は認められず、シクロヘキサン・酢酸エチル混液の代替溶媒で現行法と同等の性能が得られていると判断できた。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

久保田領志, 小峯宏之, 鈴木俊也, 河上強志, 五十嵐良明 (2022) : マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中水銀試験法の検討, 環境化学物質 3 学会合同大会 第 30 回環境化学討論会, 富山, 6 月 15 日, 講演要旨集, P-62.

久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明 (2022) : マイクロ波分解-ICP-MS による

家庭用品中水銀スクリーニング法の検討, 第 59 回全国衛生化学技術協議会年会, 川崎, 10 月 31 日, 講演要旨集, 208-209.

久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明 (2023) : マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中金属類スクリーニング法の検討, 日本薬学会第 143 年会, 札幌, 3 月 26 日, 講演要旨集, 26P2-am1-004.

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (法律第百十二号、昭和 48 年 10 月 12 日)
- 2) Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Toxicological Profile for Antimony and Compounds, Washington, DC, USA, 2019
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp23.pdf>

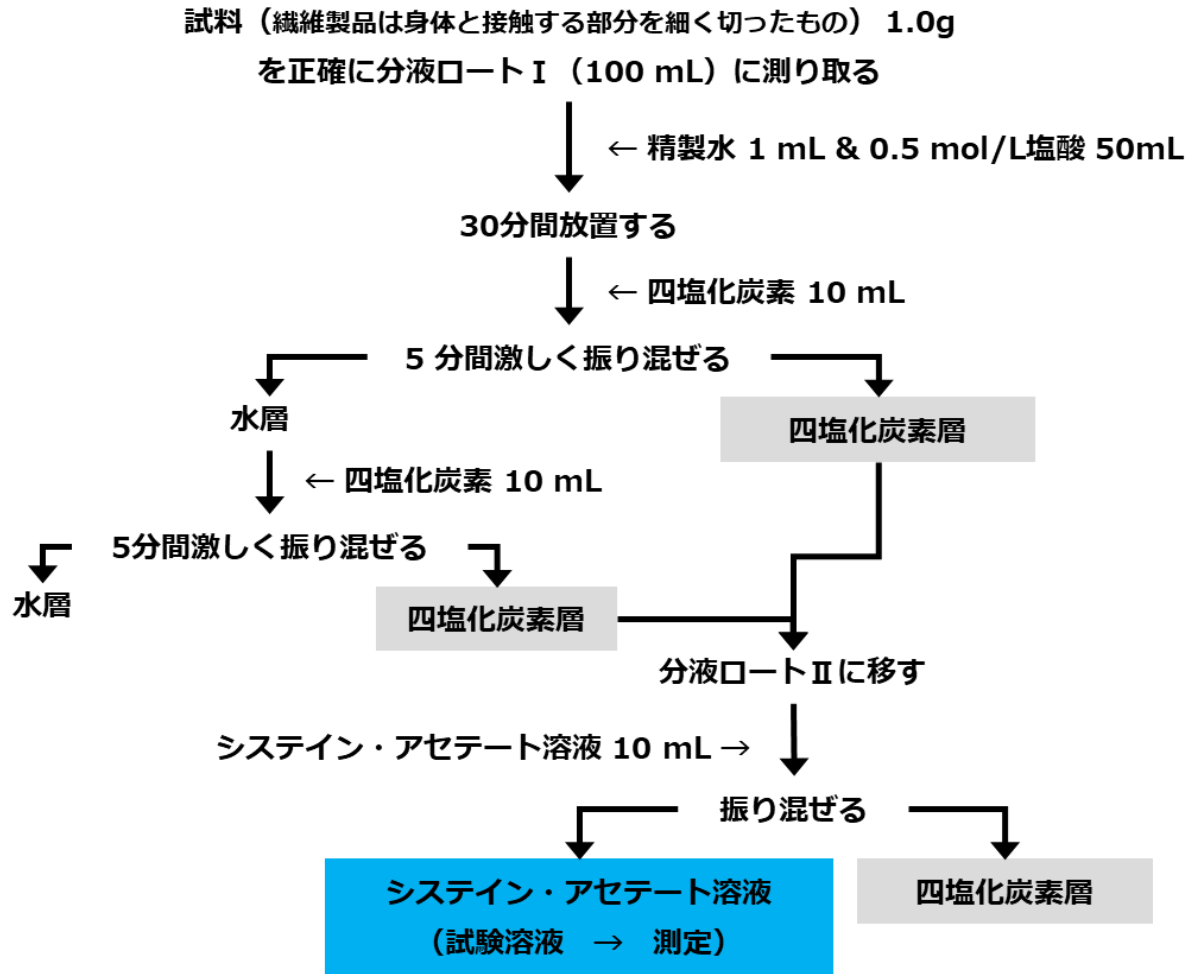


図1 家庭用品規制法における有機水銀化合物試験法の現行法による操作フロー

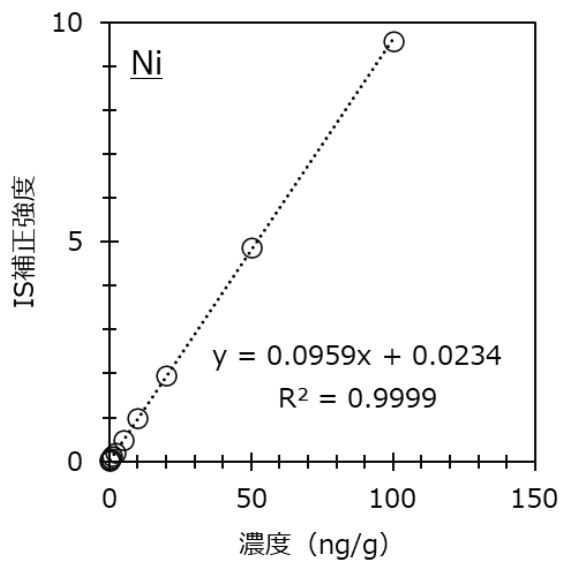
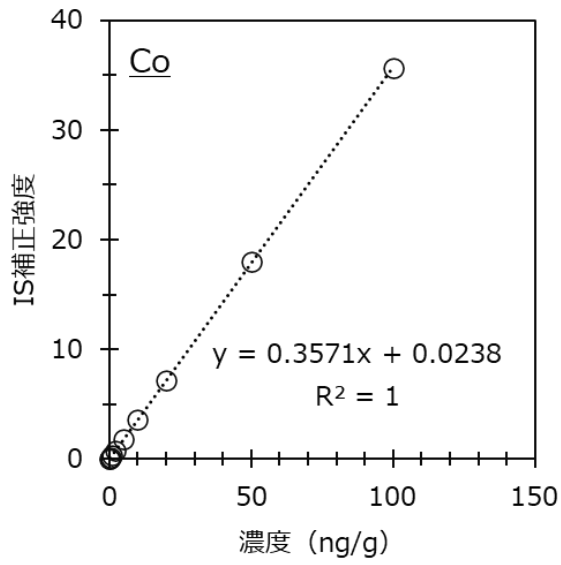
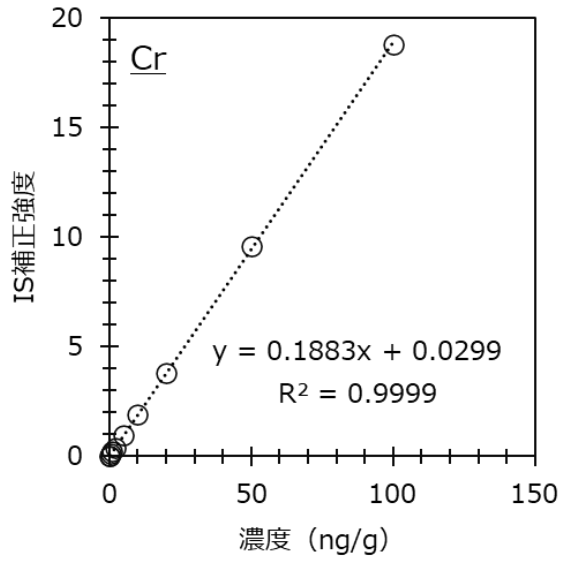


図2 ICP-MSによる対象金属類の検量線①

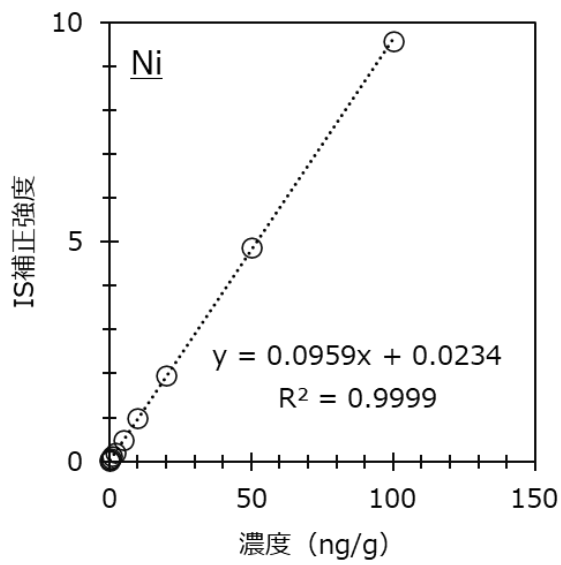
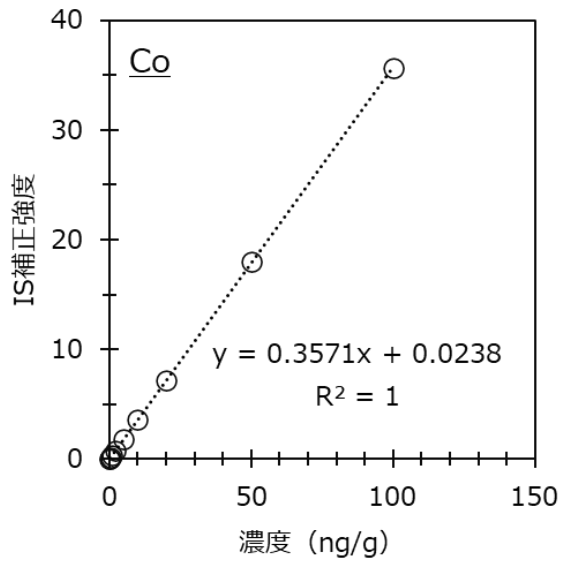
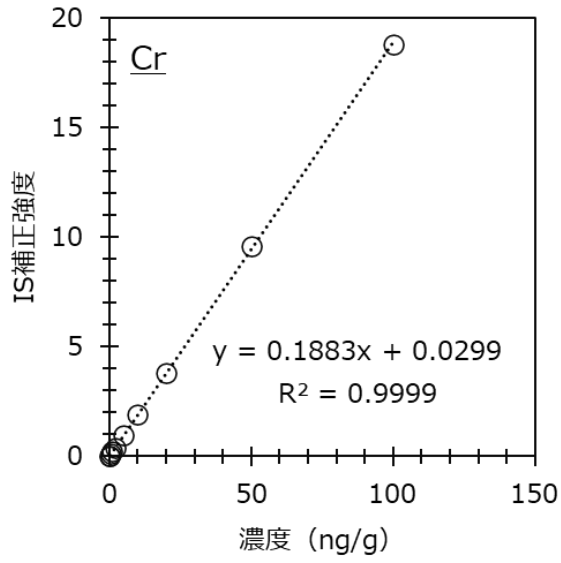


図2 ICP-MSによる対象金属類の検量線①

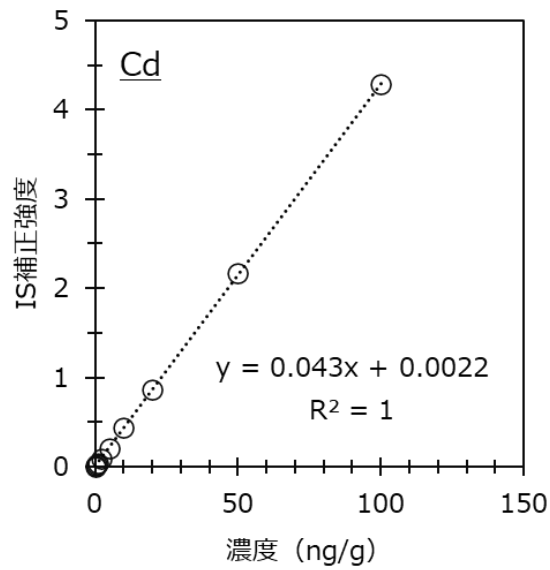
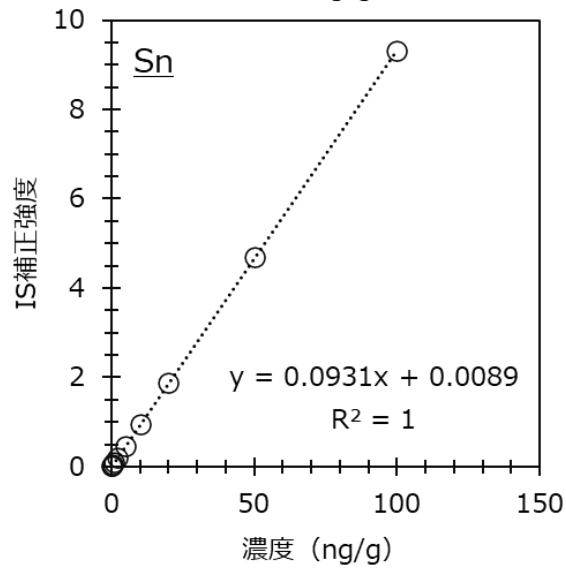
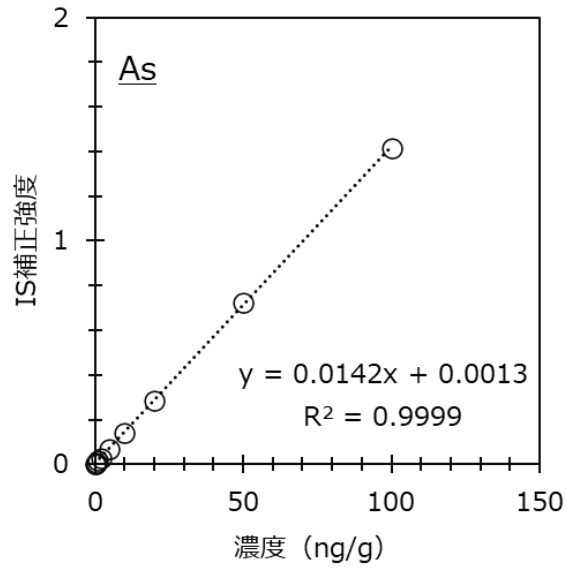


図3 ICP-MSによる対象金属類の検量線②

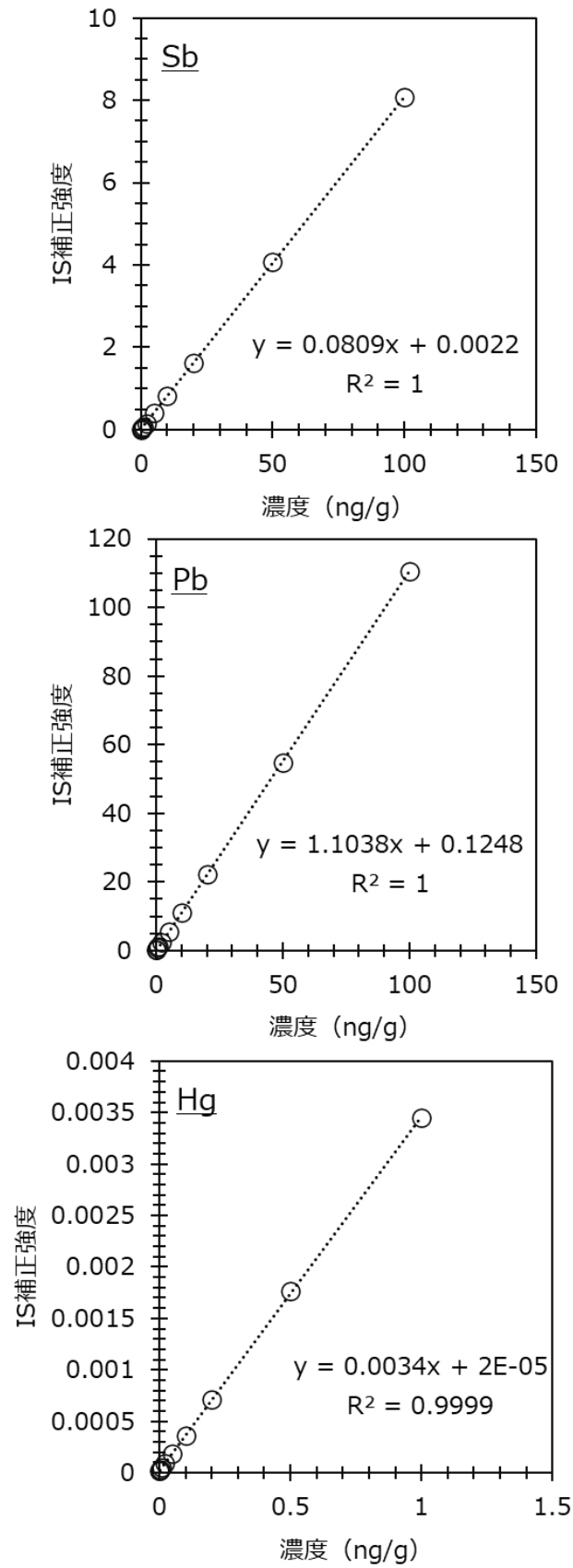


図4 ICP-MSによる対象金属類の検量線③

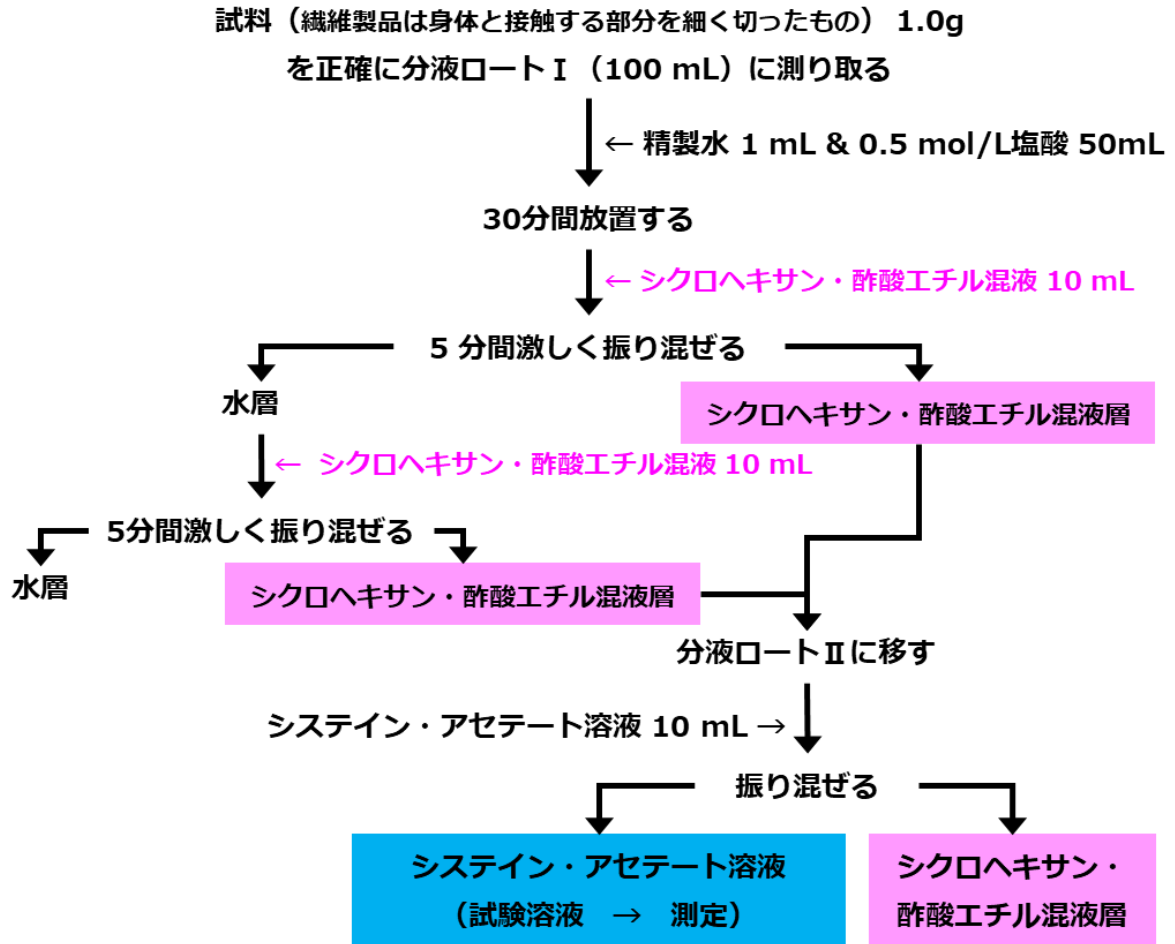


図5 家庭用品規制法における有機水銀化合物試験法の代替溶媒を用いた操作フロー

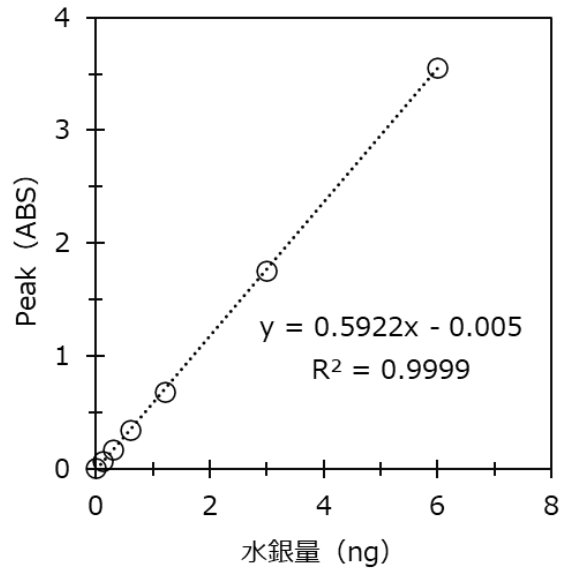


図6 加熱気化－金アマルガム法による水銀の検量線

表1 現行法と代替法による家庭用品の実試料を用いた有機水銀化合物添加回収試験結果の比較

試料番号	製品カテゴリー	検出濃度 (µg/g)								
		Cr	Co	Ni	As	Cd	Sb	Sn	Pb	Hg
P-01	合成樹脂塗料	1.28	ND	0.877	10.0	ND	2.57	7.95	ND	ND
P-02	合成樹脂塗料	3.02	ND	1.64	1.88	ND	0.578	3.82	ND	ND
P-03	合成樹脂塗料	1.79	979	2.60	ND	ND	ND	ND	ND	ND
P-04	合成樹脂塗料 (水性)	1.52	ND	0.887	6.71	ND	1.09	10.4	ND	ND
P-05	合成樹脂塗料 (水系)	1.38	ND	0.706	ND	ND	ND	ND	ND	ND
P-06	合成樹脂塗料 (水系)	2.28	ND	0.721	1.34	ND	0.804	6.37	7.36	0.0398
W-01	床用ワックス	0.753	ND	0.724	ND	ND	ND	ND	ND	ND
W-02	床用ワックス	1.48	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
W-03	油性ワックス	5.43	ND	1.63	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SC-01	靴クリーム	161	84.7	0.898	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SC-02	靴クリーム	129	64.0	0.719	ND	ND	ND	ND	ND	ND
SC-03	靴クリーム	0.652	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
C-01	よだれかけ	0.486	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
C-02	よだれかけ	1.73	ND	0.463	ND	ND	ND	ND	ND	ND
C-03	おむつカバー	4.65	ND	ND	ND	ND	253	ND	ND	ND
C-04	おむつカバー	2.86	ND	ND	ND	ND	194	0.703	ND	ND
C-05	下着	3.67	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
C-06	下着	2.26	ND	0.505	ND	ND	ND	ND	0.405	ND
C-07	おしめ	2.78	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	最大値	161	979	2.60	10.0	ND	253	10.4	7.36	0.0398
	中央値	2.26	84.7	0.800	4.29	ND	1.83	6.37	3.88	0.0398
	最小値	0.486	64.0	0.463	1.34	ND	0.578	0.703	0.405	0.0398
	検出頻度(%)	100	16	63	21	0	32	26	11	5
	検出数 (n)	19	3	12	4	0	6	5	2	1
	定量下限値	0.025	0.005	0.1	0.05	0.01	0.025	0.025	0.01	0.005

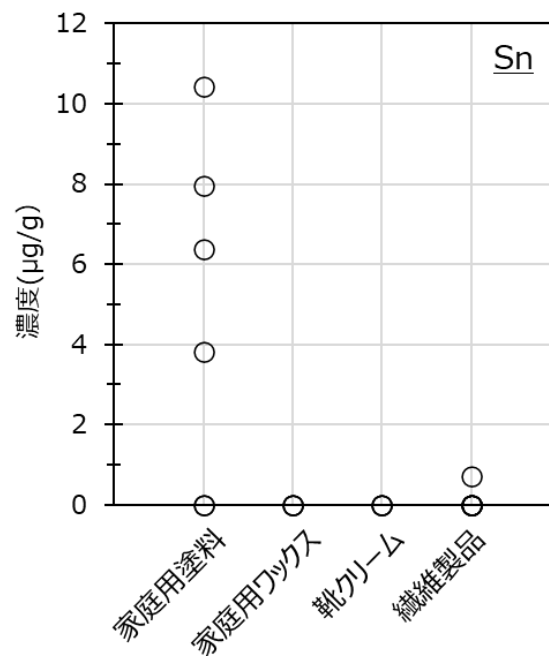
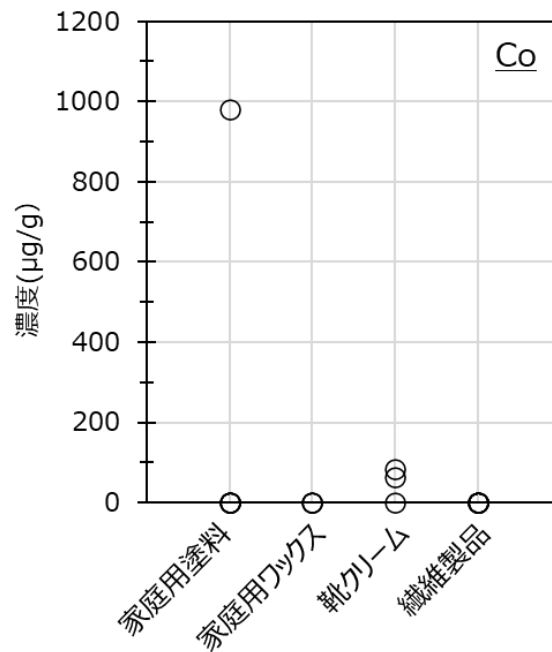


図7 家庭用品中金属の製品カテゴリーごとの比較：家庭用塗料で高濃度の試料があった金属類①

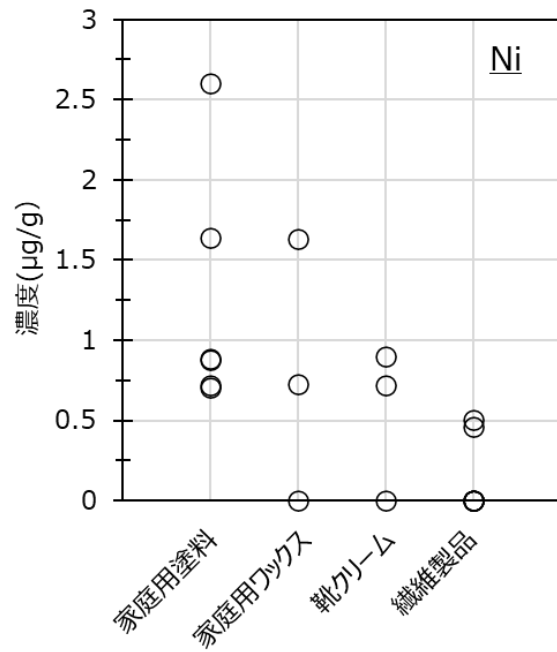
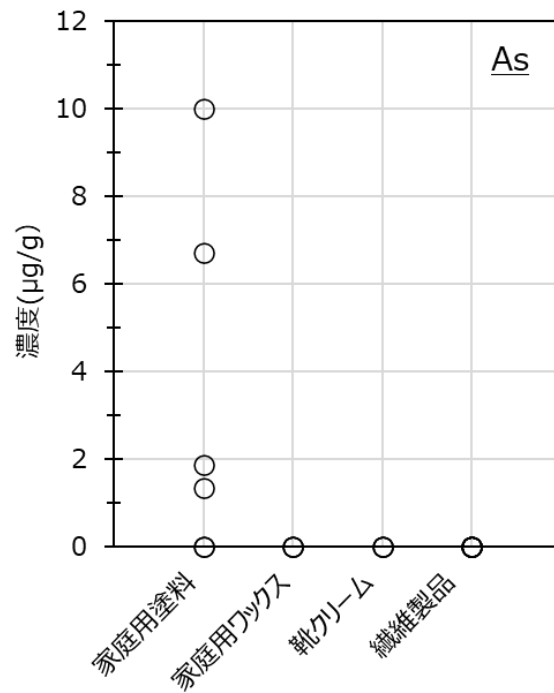


図8 家庭用品中金属の製品カテゴリーごとの比較：家庭用塗料で高濃度の試料があった金属類②

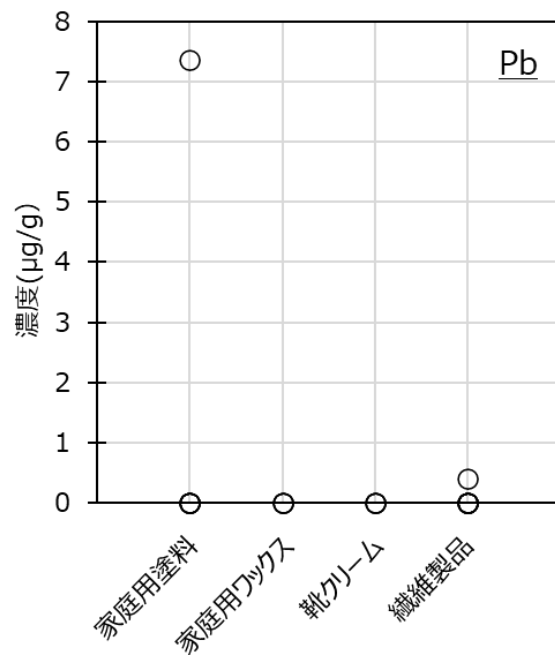


図9 家庭用品中金属の製品カテゴリーごとの比較：家庭用塗料で高濃度の試料があった金属類③

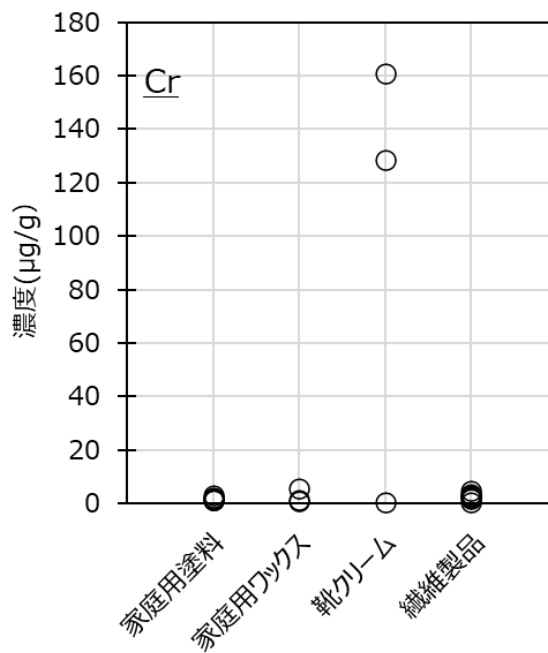
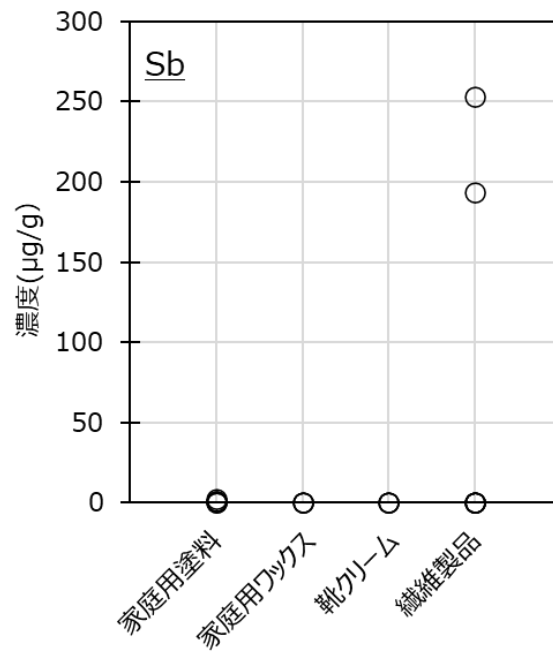


図10 家庭用品中金属の製品カテゴリーごとの比較：家庭用塗料以外で高濃度の試料があった金属類

表2 代替溶媒による家庭用品の実試料を用いた有機水銀化合物添加回収試験の結果

試料番号	製品カテゴリー	回収率 (%) (カッコ内は有機層の回収量)			平均	SD	RSD%
		#1	#2	#3			
1	くつ下	18.0 (10.0)	7.3 (15.0)	15.8 (15.0)	13.7 (13.3)	5.7	41.2
2	下着 (シャツ)	85.7 (15.0)	84.3 (15.0)	92.3 (15.0)	87.4 (15.0)	4.3	4.9
3	下着 (タンクトップ)	81.3 (15.0)	81.3 (15.0)	87.8 (15.0)	83.5 (15.0)	3.8	4.5
4	水性系接着剤	37.8 (23.0)	37.8 (20.0)	36.8 (25.0)	37.5 (22.7)	0.6	1.5
5	水性床用ワックス	74.5 (14.0)	71.7 (15.0)	77.3 (15.0)	74.5 (14.7)	2.8	3.8
6		57.5 (15.0)	60.0 (14.5)	57.5 (15.0)	58.3 (14.8)	1.4	2.5
7	水性合成樹脂塗料	58.7 (15.0)	61.5 (15.5)	65.8 (20.0)	62.0 (16.8)	3.6	5.8
8		80.5 (15.0)	76.5 (15.5)	81.0 (15.5)	79.3 (15.5)	2.5	3.1
9	油性靴クリーム	79.5 (16.0)	76.0 (16.0)	85.0 (16.0)	80.2 (16.0)	4.5	5.7
10		34.8 (13.0)	37.7 (12.5)	49.8 (12.0)	40.8 (12.5)	8.0	19.5
ST	ポジティブコントロール試料	84.3 (15.0)	87.2 (15.0)	94.3 (16.0)	88.6 (15.3)	5.2	5.8
BL	ブランク試料	— (16.0)	— (15.0)	— (16.0)	— (15.7)	—	—

表3 現行法 (四塩化炭素) による家庭用品の実試料を用いた有機水銀化合物添加回収試験の結果

試料番号	製品カテゴリー	回収率 (%)			平均	SD	RSD%
		#1	#2	#3			
1	くつ下	54.2	47.7	50.2	50.7	3.3	6.5
2	下着 (シャツ)	93.0	89.8	88.3	90.4	2.4	2.7
3	下着 (タンクトップ)	78.3	75.0	76.2	76.5	1.7	2.2
4	水性系接着剤	65.8	62.0	69.2	65.7	3.6	5.5
5	水性床用ワックス	64.2	60.7	61.0	62.0	1.9	3.1
6		55.7	51.0	54.5	53.7	2.4	4.5
7	水性合成樹脂塗料	53.0	46.2	49.7	49.6	3.4	6.9
8		80.7	76.5	78.5	78.6	2.1	2.7
9	油性靴クリーム	71.7	69.0	70.3	70.3	1.4	1.9
10		42.2	35.5	40.3	39.3	3.5	8.8

表4 現行法と代替法による家庭用品の実試料を用いた有機水銀化合物添加回収試験結果の比較

試料番号	製品カテゴリー	現行法の回収率		代替法の回収率	
		平均	RSD%	平均	RSD%
1	くつ下	50.7	6.5	13.7	41.2
2	下着 (シャツ)	90.4	2.7	87.4	4.9
3	下着 (タンクトップ)	76.5	2.2	83.5	4.5
4	水性系接着剤	65.7	5.5	37.5	1.5
5	水性床用ワックス	62.0	3.1	74.5	3.8
6		53.7	4.5	58.3	2.5
7	水性合成樹脂塗料	49.6	6.9	62.0	5.8
8		78.6	2.7	79.3	3.1
9	油性靴クリーム	70.3	1.9	80.2	5.7
10		39.3	8.8	40.8	19.5
ST	ポジティブコントロール試料	88.9	1.6	88.6	5.8

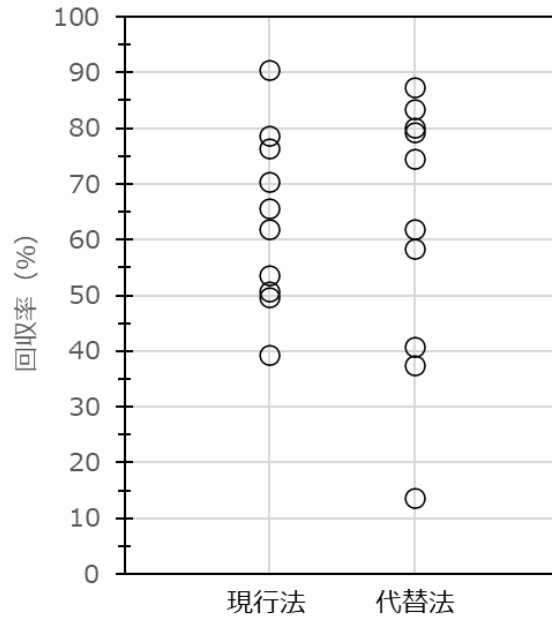


図11 有機水銀試験法における現行法と代替法とで得られた回収率の比較

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R4 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

家庭用品中の TDBPP 及び BDBPP 化合物試験法の妥当性に関する研究

- 研究分担者 河上強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長
研究協力者 大嶋智子 大阪健康安全基盤研究所 衛生化学部 主任研究員
研究協力者 大山正幸 大阪健康安全基盤研究所 衛生化学部 研究員
研究協力者 西以和貴 神奈川県衛生研究所 理化学部 主任研究員
研究協力者 菅谷なえ子 横浜市衛生研究所 理化学検査研究課 専門研究員
研究協力者 高居久義 川崎市健康安全研究所 水質・環境 主任
研究協力者 若山貴成 名古屋市衛生研究所 生活環境部 研究員
研究協力者 大野浩之 名古屋市衛生研究所 生活環境部 部長
研究協力者 田原麻衣子 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官
研究協力者 五十嵐良明 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 部長

要旨

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（昭和 48 年 10 月 12 日法律第 102 号、以下「家庭用品規制法」）において、繊維製品に防炎加工剤として用いられるトリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（TDBPP）及びビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（BDBPP）化合物は有害物質に指定され（TDBPP：昭和 53 年 11 月 1 日、BDBPP 化合物：昭和 56 年 9 月 1 日）、寝衣、寝具、カーテン及び床敷物への使用が禁止されている。これらの有害物質の試験法では、有害な試薬を使用した煩雑な前処理が必要とされていたり、ガスクロマトグラフ（GC）分析時に分解能の低い充填カラムを使用したりしており、試験法の改正が求められている。そこで、我々は昨年度までに有害試薬を使用しない前処理法、並びに高分解能を有するキャピラリーカラムを GC に用いた質量分析法（GC-MS）による試験法を開発した。今年度は開発した試験法について、2 種類の繊維試料に各化合物を 3 段階（4、8、20 $\mu\text{g/g}$ ）の濃度で添加した試料を用いて、その妥当性を 6 機関で評価した。その結果、現行の TDBPP 及び BDBPP 化合物試験法の検出下限値（8 $\mu\text{g/g}$ 及び 10 $\mu\text{g/g}$ ）レベルを十分な精度で定量可能であり、現行法よりも安全かつ精度及び感度が高い試験法であると考えられ、本法は改正試験法として有効であると考えられた。

A. 研究目的

我が国では、家庭用品を衛生化学的観点から安全なものにすることを目的として、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（家庭用品規制法）が存在し、対象家庭用品に含まれる21種類の有害物質の含有量や溶出量について基準が定められている¹⁾。指定有害物質のうち、法律制定時から昭和58年までに指定された17種類の有害物質のほとんどは、指定当初から試験法が改正されていない。従って、現在の分析技術水準等から乖離した分析機器や有害な試薬の使用が問題となっている。そのため、現在の分析水準等に合わせた試験法の改正は喫緊の課題である。

有機リン系防炎加工剤のトリス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（TDBPP）及びビス（2,3-ジブロムプロピル）ホスフェイト（BDBPP）化合物（図1）は、動物実験で発がん性が確認されたことから、家庭用品規制法において有害物質に指定され（TDBPP：昭和53年11月1日、BDBPP化合物：昭和56年9月1日）、寝衣、寝具、カーテン及び床敷物への使用が禁止されている¹⁾。これらの有害物質の試験法では、有害な試薬を使用した煩雑な前処理が必要とされていたり、ガスクロマトグラフ（GC）分析時に分解能の低い充填カラムを使用したりしており、試験法の改正が求められている。そこで、我々は有害試薬を使用しない前処理法、並びに高分解能を有するキャピラリーカラムをGCに用いた質量分析法（GC-MS）による試験法を開発した²⁾。

本研究では、家庭用品規制法における

TDBPP 及び BDBPP 化合物の試験法改定にむけて、先に開発した試験法について、これら2種の有害物質を既知濃度添加した繊維試料を用いて、その妥当性を複数機関で検討したので報告する。

B. 研究方法

B1. 妥当性評価実施機関

国立医薬品食品衛生研究所、神奈川県衛生研究所、名古屋市衛生研究所、大阪健康安全基盤研究所、川崎市健康安全研究所、横浜市衛生研究所の6機関で実施した（機関①～⑥）。

B2. 試薬類

BDBPP化合物は富士フィルム和光純薬製、TDBPP及びTDBPP-d₁₅並びにBDBPP-d₁₀はToronto Research Chemicals社製をそれぞれ用いた。Phenanthrene-d₁₀は富士フィルム和光純薬製の環境分析用を用いた。トリメチルシリルジアゾメタンは10%ヘキサン溶液をナカライテスクより購入した。これらの試薬は国立医薬品食品衛生研究所から各機関に配布した。ヘキサン、アセトン、メタノール及び酢酸エチル並びに無水硫酸ナトリウムは残留農薬試験用を、塩化ナトリウムは特級試薬を各機関で購入し用いた。

TDBPP 及び BDBPP 化合物は10 mg を正確に秤り取り、アセトンで正確に10 mL に定容して各標準原液(1000 µg/mL) を調製した。それぞれを0.5 mL ずつ正確に10 mL 容メスフラスコに採り、アセトンで定容し、50 µg/mL 混合標準液を調製した。そこから1.0 mL を採りアセトン5 mL に定容した(10 µg/mL 混合標準液)。BDBPP

化合物の分析では、そこから 0.5 mL を採りアセトンで 5 mL に定容し、(1 µg/mL 混合標準液)、さらに 0.5 mL を採りアセトンで 5 mL に定容した (0.1 µg/mL 混合標準液)。TDBPP-d₁₅ 及び BDBPP-d₁₀ はそれぞれ 1 mg をアセトンで溶かし 10 mL とし、各 100 µg/mL の標準原液を調製し、それぞれ等量採取し混合したものを、サロゲート混合標準液 (50 µg/mL) とした。

Phenanthrene-d₁₀ を 10 mg 秤り取り、アセトンで正確に 10 mL に定容して内部標準原液とした。この原液を 0.1 mL 採り 10 mL に定容して内部標準液 (10 µg/mL) とした。

10%塩化ナトリウム水溶液は塩化ナトリウム 100 g を精製水に溶解し、1000 mL とした。

B3. 試料

現行の TDBPP 及び BDBPP 化合物の基準は通知試験法で分析した際に「検出されないこと」となっており、具体的な基準値は示されていない。一方、当時の記録には TDBPP 及び BDBPP 化合物の検出下限値は、それぞれ 8 µg/g 及び 10 µg/g と記載されている³⁾。そこで、ポリエステル 100%の無加工布 (試料 A) 及び防災加工処理された市販カーテン (試料 B) の 2 種類に、TDBPP 及び BDBPP 化合物を 4、8、20 µg/g となるように添加し風乾したものを試料とした。各濃度 4 枚ずつ各機関に配布し、分析に供した。

B4. 試験法

試験法のフローチャートを図 2 に示した。試料を細切し、その 0.5 g を 100 mL

ナスフラスコに入れた。サロゲート混合標準液を 50 µL 添加し、メタノール 25 mL 及び塩酸 0.5 mL を加え、70°C で 30 分還流抽出した。抽出液を、温時、ガラスろ過器 (G2 程度) でろ過し、ろ液を 100 mL ナスフラスコに捕集した。還流抽出容器内に残る試料をメタノール 5 mL で 2 回洗い、ろ液と合わせた。これをロータリーエバポレーターにて、40°C 以下で約 1 mL に濃縮後、50 mL の遠沈管に移し替え、酢酸エチル 15 mL 及び 10%塩化ナトリウム水溶液 10 mL を加えて 5 分間振とう抽出した。静置後、上澄みを別の 50 mL 遠沈管に移し替え、下層を酢酸エチル 10 mL で再度 5 分振とう抽出し、上澄みを先の上澄みと合わせた。なお、2 層が分離できていない場合は、3000 rpm で 5 分間遠心分離してから、上澄みを分取した。合わせた上澄みに 10%塩化ナトリウム水溶液 10 mL を加えて振とうし、下層を廃棄した (脱酸処理)。この脱酸処理を廃棄水溶液が pH4 以上になるまで行い (2 回程度: 回数が増えると BDBPP 化合物の回収率が低下する)、脱酸後の酢酸エチル抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水後、ガラスろ過器等でろ過し、ろ液を 50 あるいは 100 mL のナスフラスコに捕集した。酢酸エチル 5 mL で遠沈管を 2 回洗い、洗液もろ過し、そのろ液も先の抽出液に合わせた。これをロータリーエバポレーターにより、40°C 以下で 1 mL 以下に濃縮した後、アセトンで 5 mL に定容し、試験溶液とした。

TDBPP は試験溶液から 1.0 mL を採取し、内部標準液 20 µL を加えて GC-MS にて分析した。BDBPP 化合物は試験溶液か

ら 2.0 mL を採取し、トリメチルシリルジ
アゾメタン 10%ヘキサン溶液を 0.1 mL 加
え混和し、1 時間室温放置後、ヘキサンで
5 mL に定容した。ここから 1 mL を採取
し、内部標準液 20 μ L を加えて GC-MS に
て BDBPP メチル化体 (BDBPP-Me) を分
析した。なお、BDBPP 化合物の誘導体化
の影響を TDBPP が受けることから、これ
らは別々に GC-MS 測定を行った。

B5. GC-MS 条件

以下を標準条件とし、各機関の機器状
況に応じて適宜条件変更可能とした。各
機関における GC-MS 条件を表 1 に示し
た。

GC 条件

- ・カラム：5%フェニルメチルシリコンが
コーティングされた溶融シリカキャピ
ラリーカラム (30m \times 0.25mm 膜厚 0.25
 μ m) (Agilent 社製 DB-5MS 相当)
- ・カラム温度条件：40 $^{\circ}$ C (2 分) \rightarrow 20 $^{\circ}$ C/分
 \rightarrow 180 $^{\circ}$ C \rightarrow 10 $^{\circ}$ C/分 \rightarrow 300 $^{\circ}$ C (10 分保持)
- ・注入口温度：250 $^{\circ}$ C
- ・注入法：スプリットレス
- ・注入量：1~2 μ L
- ・キャリアーガス流量：1.0 mL/分 (ヘリ
ウムガス：定流量モード)

MS 条件

- ・イオン化法：EI (70eV)
- ・インターフェース温度：280 $^{\circ}$ C
- ・イオンソース温度：230~250 $^{\circ}$ C
- ・測定イオン [m/z]
TDBPP：定量 119、定性 121, 419
BDBPP-Me：定量 231、定性 151
TDBPP-d₁₅：定量 123、定性 125, 430

BDBPP-Me-d₁₀：定量 237、定性 156

Phenanthrene-d₁₀：定量 188

B6. 検量線

各標準液を希釈し、TDBPP では 0.1~5
 μ g/mL、BDBPP 化合物では 0.1~2 μ g/mL
の濃度範囲内でメチル誘導体化を行い、
サロゲート物質で補正した検量線及び内
部標準物質を用いた検量線の二種類を作
成し、それぞれで定量した。

C. 結果及び考察

GC-MS 条件について、GC では機関①
のオープン昇温条件及び機関②の BDBPP
化合物分析時の注入口温度が標準条件と
異なっていた。また、機関⑥では妨害イオ
ンが確認されたため、定量イオンを
TDBPP [m/z=419]、BBPP-d₁₅ [m/z=430]及び
BDBPP-Me[m/z=151]とした。

検量線については、良好な直線性を示
した機関と二次曲線化した機関とがあり、
測定に用いた GC-MS 装置の違いや装置
の状態が影響していると考えられた。今
回は、各機関でそれぞれ適切な検量線を
用いて定量した。検量線例を図 3 に示し
た。また、標準溶液のクロマトグラム例を
図 4 に示した。

本研究における妥当性評価試験の結果
を厚生労働省の「食品中に残留する農薬
等に関する試験法の妥当性評価ガイドラ
イン」⁴⁾で示された基準(真度 70~120%、
RSD_r 10%未満、室内精度 15%未満)を参
考に検討した。なお、このガイドラインで
は分析の繰り返し回数を 5 回以上として
いるが、本研究では 4 回の繰り返し分析
の結果で評価した。はじめに、各機関の繰

り返し 4 回分析における各分析値及び回収率を表 2 に示した。また、機関別にそれぞれの試料における TDBPP 及び BDBPP 化合物の回収率の平均値（真度）を図 5 及び 6 にそれぞれ示した。さらに、各機関の各試験における回収率（%）併行精度（ RSD_r ）並びに各試験の室間精度（ RSD_R ）を表 3 に示した。そのほか、標準溶液及び資料溶液におけるサロゲート物質と内部標準物質との面積比から、サロゲート物質の回収率を算出した（表 4）。

TDBPP の各試料における真度をみると、試料 A では機関④の 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料で、試料 B では機関④～⑥の 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料、並びに機関④及び⑥の 8 $\mu\text{g/g}$ 添加試料で 70%を下回っていたが、それ以外は全て基準を満たしていた。次に、BDBPP 化合物について同様にみると、試料 A 及び B ともに、機関①、③及び④の 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料で 100%以上の回収率を示し、120%を超える場合も確認されたが、機関⑥を除きそれ以外の試料では基準を満たしていた。機関⑥では 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料では試料 A 及び B ともに基準を満たしていたものの、その他の試料で他の機関と比べて著しく回収率が低い傾向を示した。この理由として、機関⑥のサロゲート物質回収率は低い値を示していないことから（表 4）、分析操作上の損失ではないと考えられた。一方、機関⑥は定量イオンが他の機関と異なっており、GC-MS 分析時の挙動が何らかの影響を与えた可能性がある。また、BDBPP 化合物は機関⑥は他の機関と比べて 2 か月程度試験を実施するのが遅かったことから、何らかの理由で試料中の BDBPP 化合物が分解した可能性も示唆さ

れたが、いずれも詳細は不明である。

次に、TDBPP の RSD_r をみると、試料 A では機関④の 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料、機関⑥の 8 $\mu\text{g/g}$ 添加試料及び機関③の 20 $\mu\text{g/g}$ 添加試料で、試料 B では機関⑥の 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料及び機関④の 8 $\mu\text{g/g}$ 添加試料で基準を超えた。BDBPP 化合物では、機関②の試料 A の 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料、並びに機関④の試料 A 及び B の 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料で基準を超えていた。ただし、このうち機関③の試料 A の 20 $\mu\text{g/g}$ 添加試料、並びに機関④の試料 A 及び B の 4 $\mu\text{g/g}$ 添加試料については、10～11%と基準は超えていたがわずかであった。また、これら以外の試料については、全て 10%未満と基準を満たした。なお、機関⑥の BDBPP については、前述の通り真度は低い傾向を示したものの、 RSD_r は 1.2～5.9%と良好であり、再現性には問題なかった。

今回の試験では室内精度を求めなかったが、理化学試験において室間のばらつきは室内のそれよりも一般的に大きいとされており、先のガイドラインの Q&A⁵⁾でも RSD_R が室内精度の目標を満たしていれば、室内精度も目標を満たしていると判断してよいとされている。したがって、 RSD_R はガイドラインの室内精度の基準を用いて評価した。今回、TDBPP 及び BDBPP 化合物の RSD_R は 7.2～22%及び 18～24%と基準を超える場合が認められた。ここで TDBPP について、 RSD_r が 20%程度を示した試料のあった機関④の値を、BDBPP 化合物について真度が他機関に比べて低かった機関⑥の値をそれぞれ外した 5 機関で RSD_R を求めてみると、TDBPP 及び BDBPP ともに無加工布である試料 A

では基準を下回る良好な精度が得られた。一方、防炎加工布である試料 B では、4 µg/g 添加試料以外は基準である 15%を下回った (表 3)。そのため、低濃度添加では、染色や加工剤の影響を受けている可能性が示唆されたが、試験法全体としては室内精度も十分に確保されていると考えられた。

また、今回サロゲート物質を用いて定量を行っているが、重水素化物は少量で高価である。そのため、phenanthrene-d₁₀を内部標準物質として用いた定量法が検討されており、精度や再現性はサロゲート物質には劣るものの、スクリーニング分析としては有効とされている²⁾。今回、各機関で内部標準物質を用いて定量した結果を表 5 に示した。その結果、機関④、⑥ではやや低め、その他の機関では特に BDBPP で高回収率を示す機関が多かった。これは、対象とした有機リン系化合物のような高極性化合物は、GC のガラスインサート内において吸着や分解が生じやすいため、標準溶液よりも夾雑物 (マトリックス) が多い試料では、吸着や分解が抑制され、時に数百%の高回収率を示すことが知られている^{6,7)}。このマトリックス効果は、使用機器の種類やその状態が影響するため、機関ごとに回収率に大きな差が生じたものと考えられた。実際に、これらの化合物について、先行研究では注入口で分解することが示唆されており、今回の試験においても、機関によっては感度の低下やピーク形状の悪化に伴い、ガラスインサートの交換やカラム先端の切断が必要であった。そのため、定量性を確保するにはサロゲート物質の使用が必要で

あり、内部標準物質を用いたスクリーニング分析については、対象化合物の存在の有無を判定するには有効と考えられた。

現行試験法の TDBPP 及び BDBPP 化合物の検出下限値は、それぞれ 8 µg/g 及び 10 µg/g とされており³⁾、今回検討したサロゲート物質を用いる試験法は、この検出下限値レベルを十分な精度で定量可能であり、現行法よりも安全かつ精度及び感度が高い試験法であると考えられ、本法は改正試験法として有効であると考えられた。

D. まとめ

TDBPP 及び BDBPP 化合物の改正試験法として開発した試験法について、2 種類の繊維試料に各化合物を 3 段階 (4、8、20 µg/g) の濃度で添加した試料を用いて、その妥当性を 6 機関で評価した。その結果、現行の TDBPP 及び BDBPP 化合物試験法の検出下限値 (8 µg/g 及び 10 µg/g) レベルを十分な精度で定量可能であり、現行法よりも安全かつ精度及び感度が高い試験法であると考えられ、本法は改正試験法として有効であると考えられた。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E.2 学会発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) 昭和 48 年法律第百十二号: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律
- 2) 大嶋智子・角谷直哉・山口之彦・河上強志: 繊維製品に含まれる防炎加工剤のビス(2,3-ジブロモプロピル) ホスフェイト及びトリス(2,3-ジブロモプロピル) ホスフェイトの GC-MS 分析法, 薬学雑誌, 142, 279-287, 2022.
- 3) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修: 保健衛生・安全基準 家庭用品規制関係実務便覧, 2045 の 43-2045 の 55, 第一法規, 平成 3 年
- 4) 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインの一部改正について (食安発 1224 第 1 号), https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb6662&dataType=1&pageNo=1
- 5) 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長 食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドラインに関する質疑応答集 (Q&A) について, <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu3/dl/111208-1.pdf>
- 6) 奥村為男: キャピラリー・GC/MS による水中の農薬及びその酸化生成物の定量 - 標準液の PEG 共注入法 -, 環境化学, 5, 575-583, 1995.
- 7) 松神秀徳・戸舘侑孝・滝上英孝: リン酸エステル系難燃剤の定量分析法の開発と国際相互検定研究による検証, 環境化学, 24, 41-49, 2014.

表 1. 各機関におけるGC-MS条件

	Lab.1	Lab.2	Lab.3	Lab.4	Lab.5	Lab.6
Gas chromatograph	Trace 1310 (ThermoFisher Scientific)	7890B (Agilent technologies)	8890 (Agilent technologies)	8890 (Agilent technologies)	7890A (Agilent technologies)	7890B (Agilent technologies)
Injector temperature	250°C	230°C ^a 250°C ^b	250°C	250°C	250°C	250°C
Injection mode	Splitless	Pulsed splitless (20 psi, 1min)	Splitless	Splitless	Pulsed splitless (40 psi, 1min)	Splitless
Injection volume	1 µL	2 µL	1 µL	1 µL	2 µL	1 µL
Column	DB-5MS 30 mx0.25 mm, 0.25 µm (Agilent)	DB-5MS UI 30 mx0.25 mm, 0.25 µm (Agilent)	DB-5MS 30 mx0.25 mm, 0.25 µm (Agilent)	DB-5MS 30 mx0.25 mm, 0.25 µm (Agilent)	DB-5MS 30 mx0.25 mm, 0.25 µm (Agilent)	DB-5MS 30 mx0.25 mm, 0.25 µm (Agilent)
Oven program	40°C(2 min hold)-20°C/min-300°C (15 min hold)	40°C(2 min hold)-20°C/min-180°C- 10°C/min-300°C(10 min hold)	40°C(2 min hold)-20°C/min-180°C- 10°C/min-300°C(10 min hold)	40°C(2 min hold)-20°C/min-180°C- 10°C/min-300°C(10 min hold)	40°C(2 min hold)-20°C/min-180°C- 10°C/min-300°C(10 min hold)	40°C(2 min hold)-20°C/min-180°C- 10°C/min-300°C(10 min hold)
Carrier gas	He (1 mL/min) Constant flow	He (1 mL/min) Constant flow	He (1 mL/min) Constant flow	He (1 mL/min) Constant flow	He (1 mL/min) Constant flow	He (1 mL/min) Constant flow
Mass spectrometer	ISQ 7000 (ThermoFisher Scientific)	5977B (Agilent technologies)	5977B (Agilent technologies)	5977B (Agilent technologies)	5975C (Agilent technologies)	5977B (Agilent technologies)
Transfer line temperature	280°C	280°C	280°C	280°C	280°C	280°C
Ion source temperature	250°C	230°C	230°C	250°C	230°C	250°C
Ionization	EI (70 eV)	EI (70 eV)	EI (70 eV)	EI (70 eV)	EI (70 eV)	EI (70 eV)

^a For BDBPP

^b For TDBPP

表2. 各機種のTDBPP及びBDBPP化合物の濃度及び回収率

	Lab.1			Lab.2			Lab.3			Lab.4			Lab.5			Lab.6																																																																																																																																			
	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)																																																																																																																																	
Sample A	4.0	100	3.3	83	3.9	96	2.1	53	3.5	87	3.1	78	4.0	99	3.2	80	4.3	108	3.3	82	2.8	70	3.9	98	3.2	81	3.8	95	3.8	95	3.3	83	4.1	102	3.5	86	3.6	89	3.2	79	3.2	81	2.7	67	7.2	90	7.6	95	7.7	96	5.8	72	7.5	94	6.7	84	7.4	92	7.3	91	7.6	95	6.0	75	8.0	100	7.4	92	7.4	93	7.3	92	7.3	91	6.2	78	8.2	102	5.6	70	7.5	94	6.8	85	7.8	98	6.6	82	8.1	101	5.7	72	19	95	19	93	16	82	18	89	20	102	21	104	18	92	19	97	20	101	16	81	21	105	20	98	18	89	19	97	20	101	17	86	19	97	20	94	19	93	20	98	21	103	17	87	21	105	20	99							
	Sample B	3.9	98	3.0	75	3.3	82	2.1	52	2.4	61	2.2	54	4.0	100	2.9	72	3.3	82	2.1	53	2.8	71	2.8	71	4.0	100	2.8	71	3.1	78	2.0	51	2.8	69	2.2	56	3.9	98	2.8	71	3.1	77	2.2	54	2.4	61	2.2	56	7.4	92	5.8	72	6.2	78	4.8	60	5.8	72	4.8	60	7.4	93	5.6	70	6.5	81	4.8	60	5.9	74	4.7	58	7.4	92	6.1	76	6.1	77	6.5	81	6.4	80	4.7	59	7.4	93	5.8	72	5.9	73	4.4	55	5.9	74	5.6	70	18	91	18	90	17	85	14	70	17	84	15	77	19	93	18	92	17	83	13	66	17	84	15	74	18	92	17	84	17	85	14	69	18	88	15	76	18	90	18	89	19	94	15	76	17	83	15	73		
		Sample A	5.6	141	4.5	113	4.9	122	5.5	137	4.5	113	3.7	93	5.7	142	4.6	114	5.0	124	4.2	105	4.3	108	3.3	82	5.7	142	3.7	92	5.1	128	4.6	114	4.6	114	3.3	82	5.9	146	3.2	80	3.2	127	4.9	122	4.3	108	3.5	88	9.7	121	8.4	105	8.6	108	8.8	111	8.2	102	5.1	64	9.8	122	8.9	111	8.4	105	8.5	107	8.7	108	5.1	64	9.6	120	8.2	103	8.5	107	9.2	116	8.2	102	5.3	66	9.5	119	8.0	100	8.8	110	8.7	109	7.9	99	5.0	63	21	105	18	90	16	80	23	116	19	96	11	54	21	107	18	92	19	96	24	119	20	99	10	52	20	102	18	88	20	98	22	111	19	94	11	54	21	104	20	100	19	96	21	106	20	99	11	56	
			Sample B	5.5	137	3.2	79	4.7	118	6.3	157	4.5	112	3.1	79	5.4	135	3.8	94	4.6	116	6.3	157	4.5	113	3.5	79	5.8	144	3.2	80	4.5	113	5.0	125	4.3	108	3.2	80	5.8	144	3.1	78	5.1	126	6.0	150	4.5	113	3.2	79	9.4	118	7.2	90	7.8	98	9.2	115	7.6	95	4.6	57	9.3	116	7.2	90	7.7	96	9.5	119	7.3	92	4.6	57	9.0	113	7.3	91	8.3	104	9.3	116	8.2	103	4.7	58	9.1	114	7.2	90	8.4	105	9.8	123	7.7	96	4.5	57	22	108	19	95	18	89	20	102	18	91	10	52	20	101	18	89	17	84	22	108	17	87	10	51	21	107	19	95	18	92	21	104	19	94	10	48	21	104	21	103	20	101	22	112	17	86	10	48

表3. 各機関の各試料における並行精度 (RSD_r) 及び試験全体の 空間精度 (RSD_R)

	RSD _r (%)										RSD _R (%)		
	Lab.1	Lab.2	Lab.3	Lab.4	Lab.5	Lab.6	6 Laboratories	5 Laboratories	5 Laboratories ^a				
Sample A	4 µg/g	1.5	3.2	8.1	20	7.6	9.5	16	12				
	8 µg/g	1.8	4.8	3.0	5.5	4.0	13	11	9.2				
	20 µg/g	2.6	2.3	10	4.1	3.7	4.2	7.2	5.9				
TDBPP	4 µg/g	1.2	2.8	3.4	2.7	7.9	13	22	20				
	8 µg/g	0.41	3.7	4.2	19	4.9	9.3	16	14				
	20 µg/g	1.4	4.0	5.4	6.0	2.6	2.7	10	7.7				
Sample A	4 µg/g	1.8	17	2.2	11	3.0	5.9	18	14				
	8 µg/g	1.0	4.5	1.9	3.4	3.8	2.3	18	6.5				
	20 µg/g	1.9	5.7	9.2	5.0	2.4	2.9	21	9.4				
BDBPP	4 µg/g	3.4	9.3	4.8	10	1.9	4.8	24	21				
	8 µg/g	2.0	0.44	4.6	2.9	4.7	1.2	21	11				
	20 µg/g	3.2	6.1	7.7	4.1	4.2	4.2	22	8.6				

^a RSD_R of TDBPP and BDBPP are calculated with data from 5 laboratories except Lab.4 and Lab.6, respectively.

表4. 各機関のTDBPP及びBDBPP化合物のサロゲート物質回収率(%)

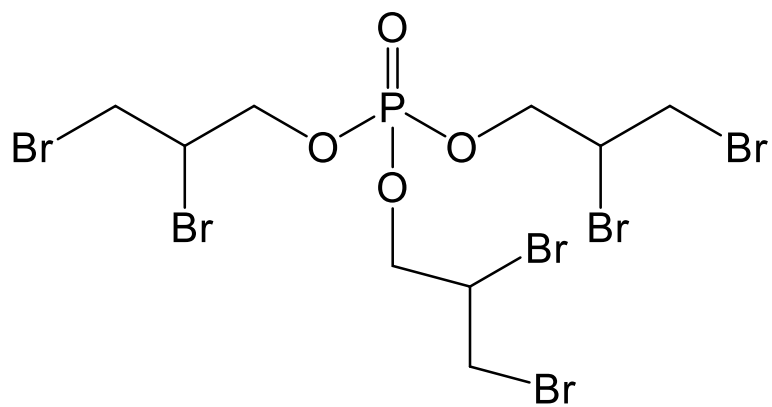
		Lab.1	Lab.2	Lab.3	Lab.4	Lab.5	Lab.6	
TDBPP	Sample A	4µg/g	101	161	104	94	170	71
			112	156	135	100	154	91
			189	178	141	86	140	90
			104	226	134	112	137	70
	Sample A	8µg/g	101	206	101	101	171	— ^a
			108	188	149	93	109	90
			185	205	157	91	84	120
			183	170	122	99	67	74
	Sample B	20µg/g	166	104	127	85	204	97
			127	138	128	94	161	103
			91	111	143	95	151	103
			110	150	146	96	152	99
	Sample A	4µg/g	101	104	101	117	322	78
			139	133	145	112	274	74
			131	169	237	114	225	69
			78	145	200	121	194	71
	Sample B	8µg/g	105	179	130	115	59	100
			150	184	169	120	50	92
			224	176	166	111	225	110
			115	151	141	125	218	102
Sample B	20µg/g	119	168	131	123	154	114	
		114	181	153	119	170	110	
		124	145	227	118	146	112	
		75	142	235	115	149	100	
BDBPP	Sample A	4µg/g	232	86	91	46	204	138
			363	97	99	61	186	115
			215	130	120	45	185	94
			263	143	18	70	155	88
	Sample A	8µg/g	304	165	110	51	244	—
			275	104	99	58	111	112
			248	160	152	57	56	110
			230	120	25	70	64	82
	Sample B	20µg/g	495	113	113	91	76	150
			265	115	117	67	67	133
			207	79	177	64	67	109
			232	141	20	50	86	125
	Sample A	4µg/g	272	105	63	59	330	100
			238	78	53	48	319	103
			227	106	125	64	223	122
			219	121	18	76	241	102
	Sample B	8µg/g	240	86	55	97	68	81
			214	82	56	97	60	97
			258	177	113	70	99	112
			178	85	27	86	83	94
Sample B	20µg/g	272	85	69	80	75	141	
		236	92	55	80	57	123	
		230	108	91	82	59	116	
		226	89	33	74	48	112	

^a Not calculated because part of the sample solution was lost.

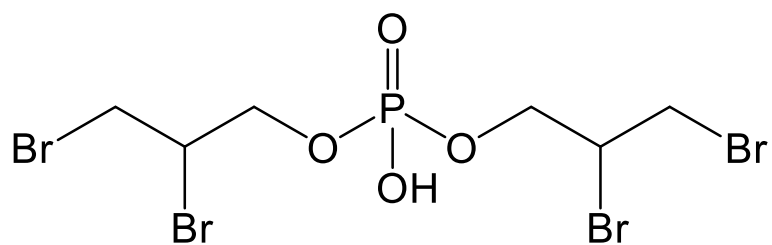
表5. 各機種のTDBPP及びBDBPP化合物の内部標準物質を用いて定量化した濃度及び回収率

	Lab.1			Lab.2			Lab.3			Lab.4			Lab.5			Lab.6		
	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)	Concentration (µg/g)	Recovery (%)
Sample A	4µg/g	4.6	114	5.3	133	3.6	91	2.0	50	5.7	142	2.1	53					
		4.7	117	5.2	130	5.8	146	3.2	80	5.6	140	2.5	63					
		5.5	138	5.9	147	5.9	148	3.2	55	5.0	124	3.0	75					
		4.8	120	7.1	178	5.6	141	3.5	88	4.6	114	1.8	44					
		6.4	80	15	182	7.1	89	5.9	74	10	130	— ^a	—					
Sample B	8µg/g	6.6	82	14	170	9.7	121	14	5.7	173	7.4	92						
		9.7	121	14	175	10	126	5.8	72	13	163	7.4	93					
		8.5	106	11	143	9.7	121	6.6	83	11	143	4.6	57					
		17	84	20	99	19	97	16	79	29	146	20	100					
		14	71	24	119	20	100	16	79	25	126	20	99					
TDBPP	20µg/g	13	64	21	105	22	112	17	85	23	116	19	95					
		14	69	26	128	27	135	17	87	29	143	19	96					
		4.2	104	3.3	81	3.0	75	2.4	60	7.1	177	1.5	38					
		4.9	123	3.8	95	5.0	126	2.4	59	6.6	165	2.0	50					
		5.6	141	4.6	115	6.8	170	2.3	57	5.6	140	1.3	33					
Sample B	4µg/g	3.9	98	4.0	100	6.5	163	2.6	64	4.6	115	1.4	35					
		7.7	96	9.8	122	7.3	92	5.6	69	8.7	109	5.2	65					
		8.1	102	9.7	121	9.3	116	5.7	72	9.0	112	4.6	58					
		8.9	112	10	127	9.1	114	7.3	91	13	161	7.1	79					
		5.9	74	8.5	106	8.5	107	5.5	68	12	150	6.4	79					
Sample A	8µg/g	12	59	25	126	21	103	17	87	24	120	13	64					
		15	77	27	135	20	98	16	79	26	128	11	56					
		16	80	21	107	29	143	16	82	24	122	10	49					
		10	51	22	111	38	192	18	88	24	118	11	57					
		15	382	4.5	112	4.9	122	4.6	115	13	316	4.2	106					
Sample B	4µg/g	15	380	5.0	126	4.3	108	4.5	112	12	289	3.4	86					
		9.9	248	5.6	141	5.2	131	4.2	104	12	301	3.1	78					
		13	317	5.5	139	4.9	123	5.3	103	10	258	3.2	80					
		27	340	13	161	9.2	115	4.7	58	18	228	—	—					
		27	336	9.2	115	7.1	88	5.1	63	11	138	5.0	63					
BDBPP	8µg/g	28	346	12	154	10	125	5.4	67	5.8	73	5.1	64					
		25	313	9.5	119	9.7	121	6.2	77	6.3	79	4.1	51					
		57	283	18	92	17	84	21	106	16	79	11	54					
		45	224	19	94	18	92	16	80	14	72	10	52					
		31	154	14	68	26	128	14	71	14	70	11	54					
Sample A	20µg/g	34	169	24	119	17	86	11	54	17	86	11	56					
		11	282	3.5	87	3.9	97	5.1	128	14	357	3.1	78					
		10	244	3.8	95	2.8	71	4.7	118	14	351	3.4	85					
		10	257	6.7	168	4.8	120	4.6	114	11	276	3.4	86					
		10	250	3.4	85	4.9	122	5.5	138	12	291	3.1	78					
Sample B	8µg/g	23	293	6.5	81	5.1	64	9.2	115	6.4	80	3.7	47					
		22	269	6.9	87	4.2	53	9.5	119	5.6	69	4.2	52					
		22	273	8.0	100	7.7	96	7.5	94	8.9	111	4.6	58					
		19	241	6.8	84	10	127	9.0	112	7.3	91	4.1	51					
		47	235	18	90	12	61	16	82	14	71	12	59					
Sample B	20µg/g	40	201	14	68	8.3	42	17	86	11	54	10	52					
		44	218	18	90	13	67	17	86	12	59	9.3	47					
		34	171	22	108	28	140	17	84	9.2	46	9.1	45					

^a Not calculated because part of the sample solution was lost.



TDBPP



BDBPP

図1. トリス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (TDBPP) 及び
ビス (2,3-ジブロムプロピル) ホスフェイト (BDBPP) の構造式

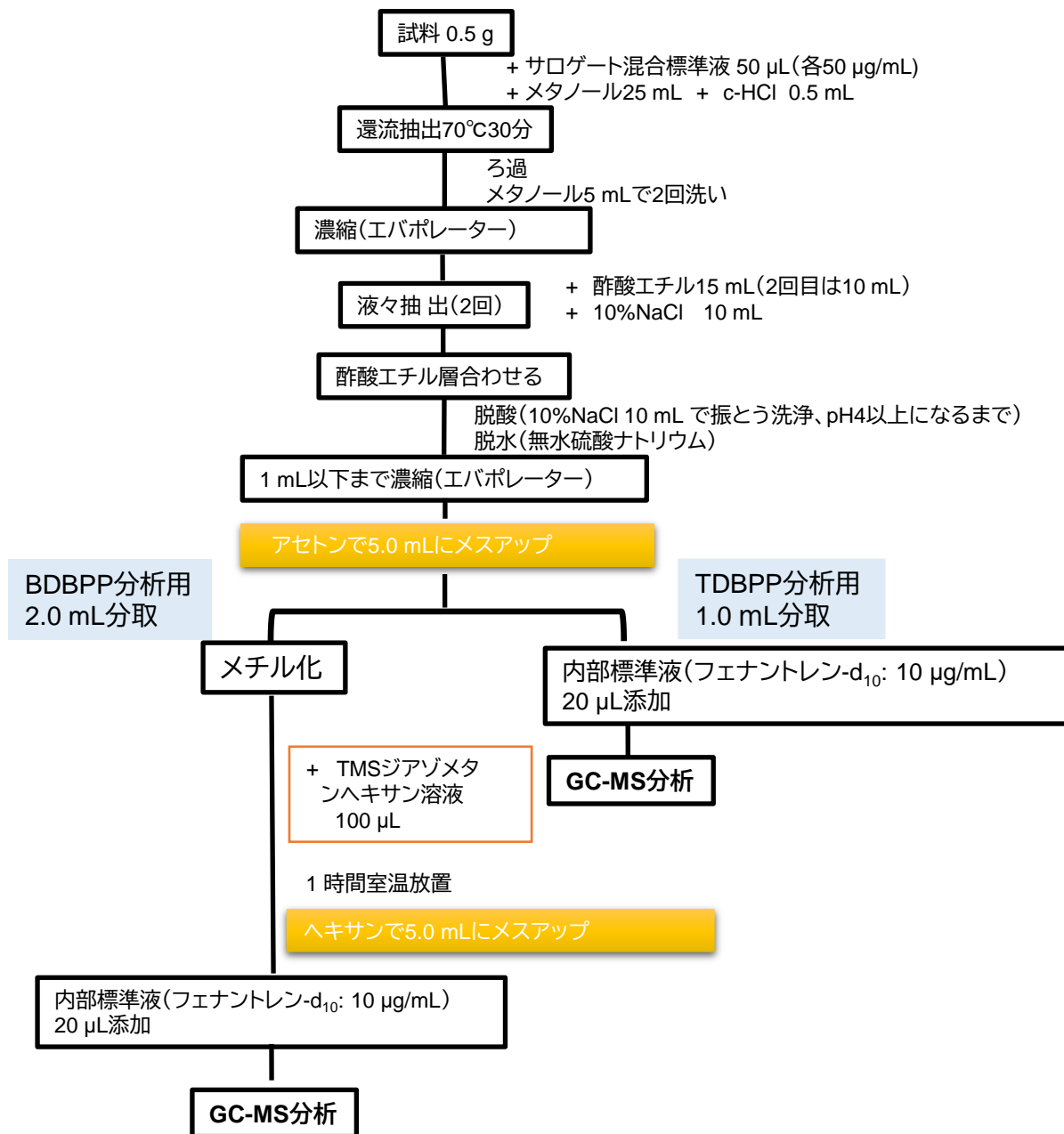


図 2. 分析フロー

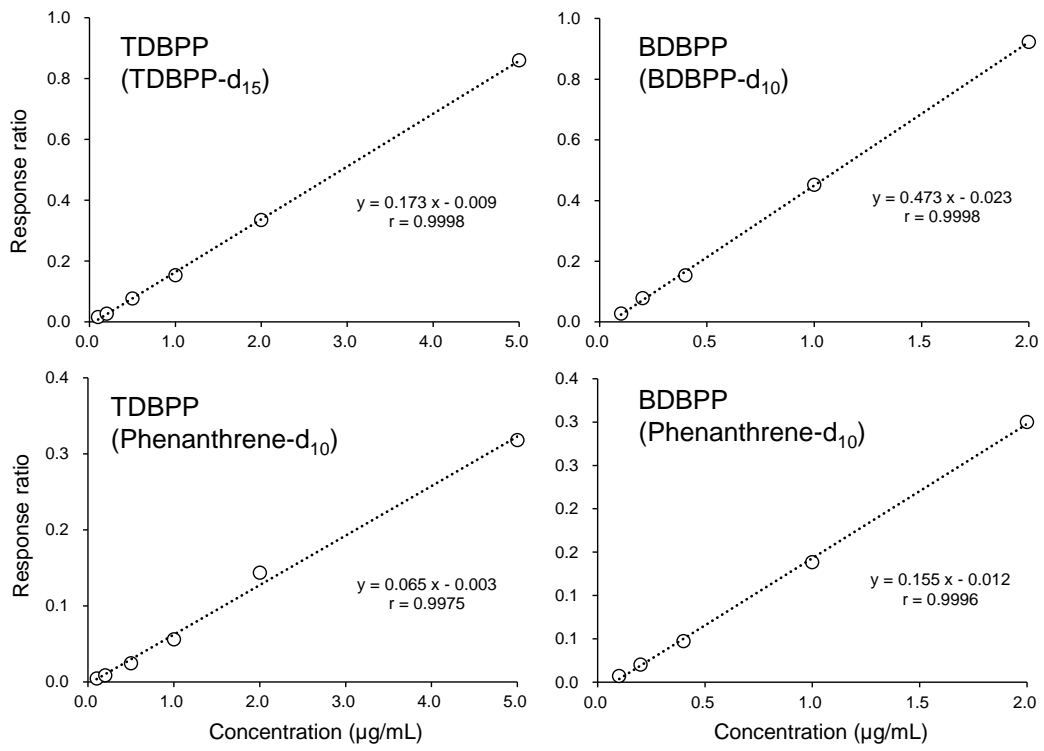


図 3. 検量線例 (機関③)

(上段：サロゲート物質使用、下段：内部標準物質使用)

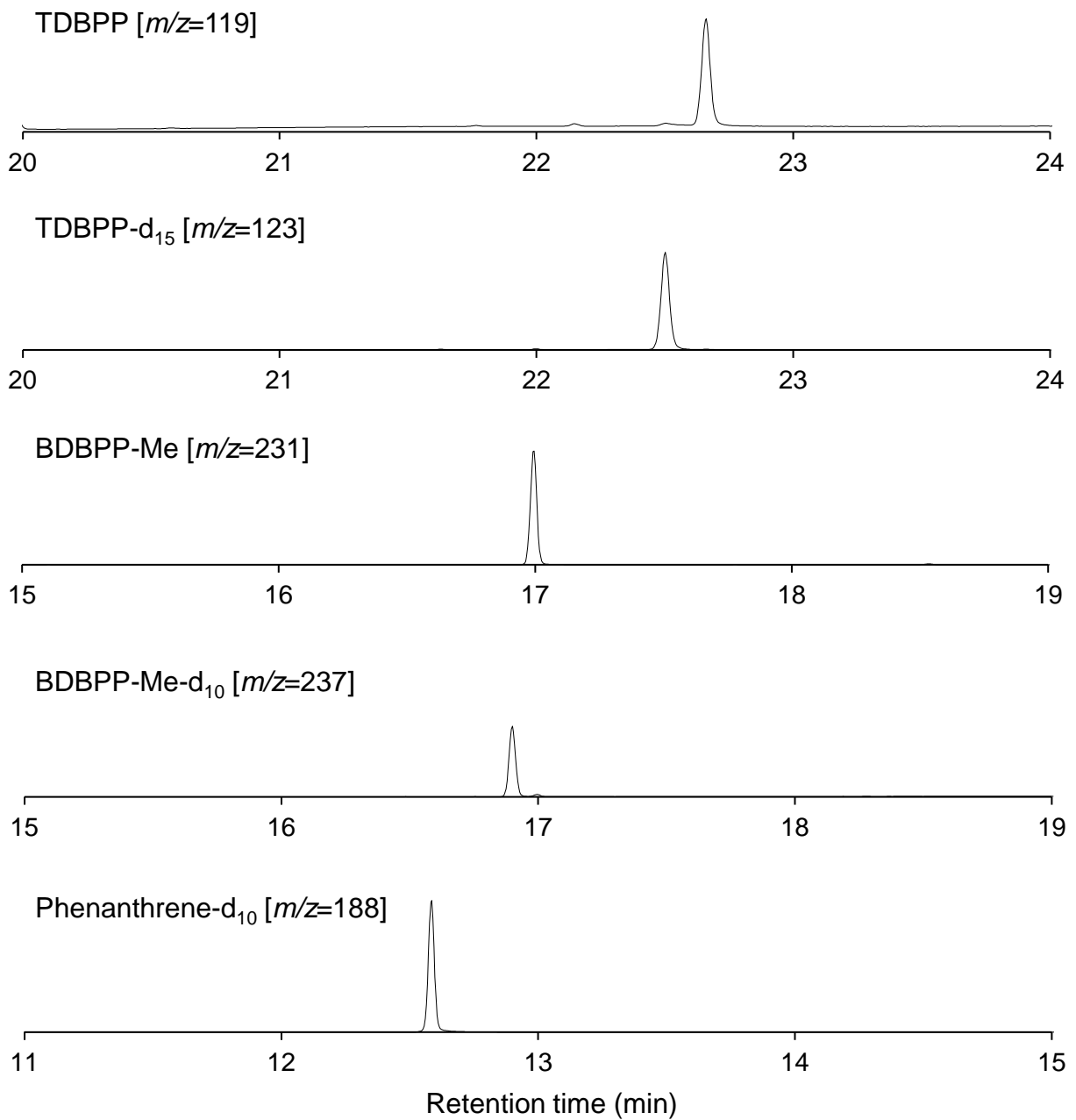


図4. 標準溶液のマスキングクロマトグラム例 (機関②)

(TDBPP 及び BDBPP 化合物: 1 $\mu\text{g/mL}$ 、TDBPP-d₁₅: 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、BDBPP-Me-d₁₀: 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、phenanthrene-d₁₀: 0.2 $\mu\text{g/mL}$)

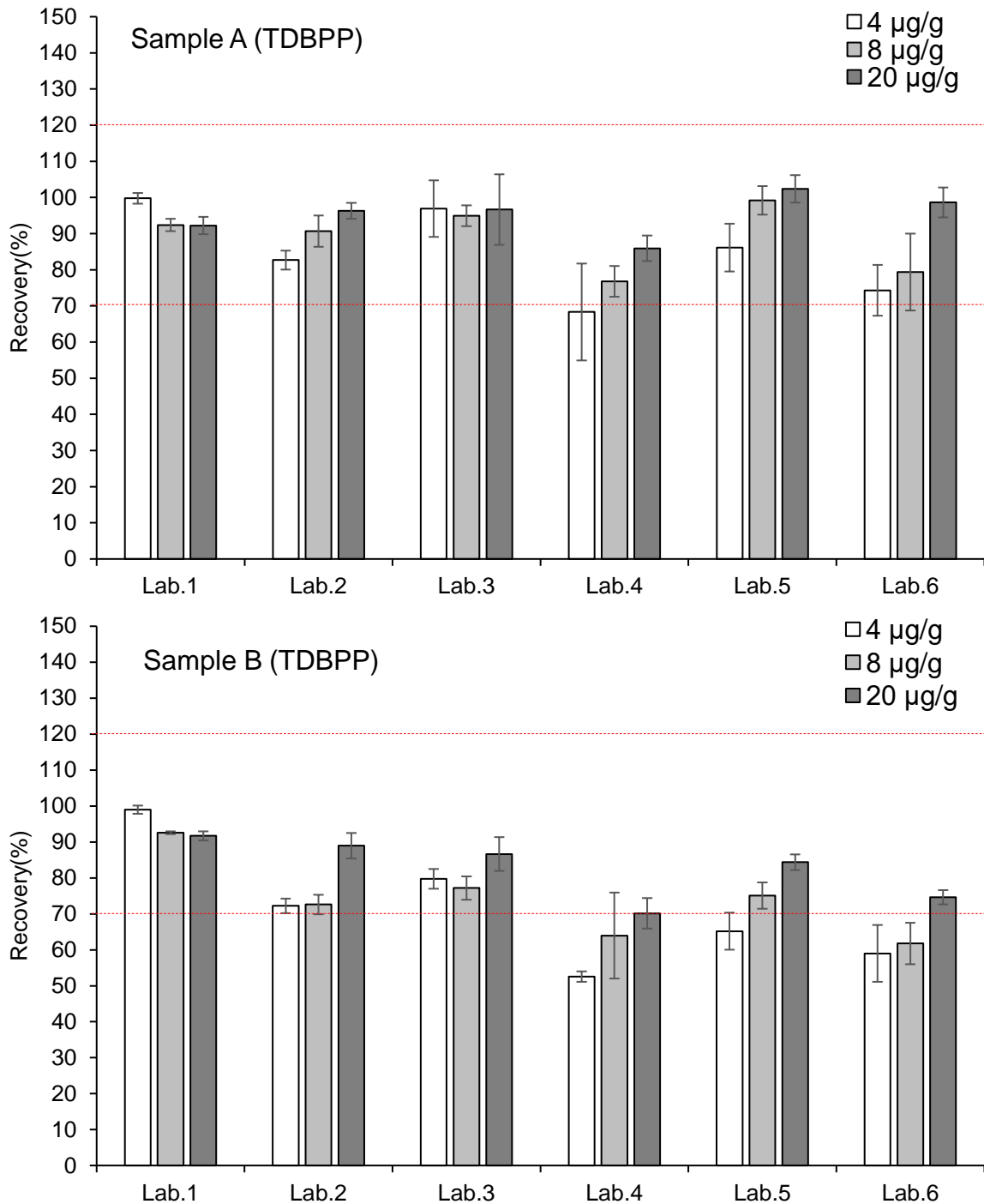


図5. 各機関における TDBPP 回収率の平均値 (%)
(エラーバーは標準偏差)

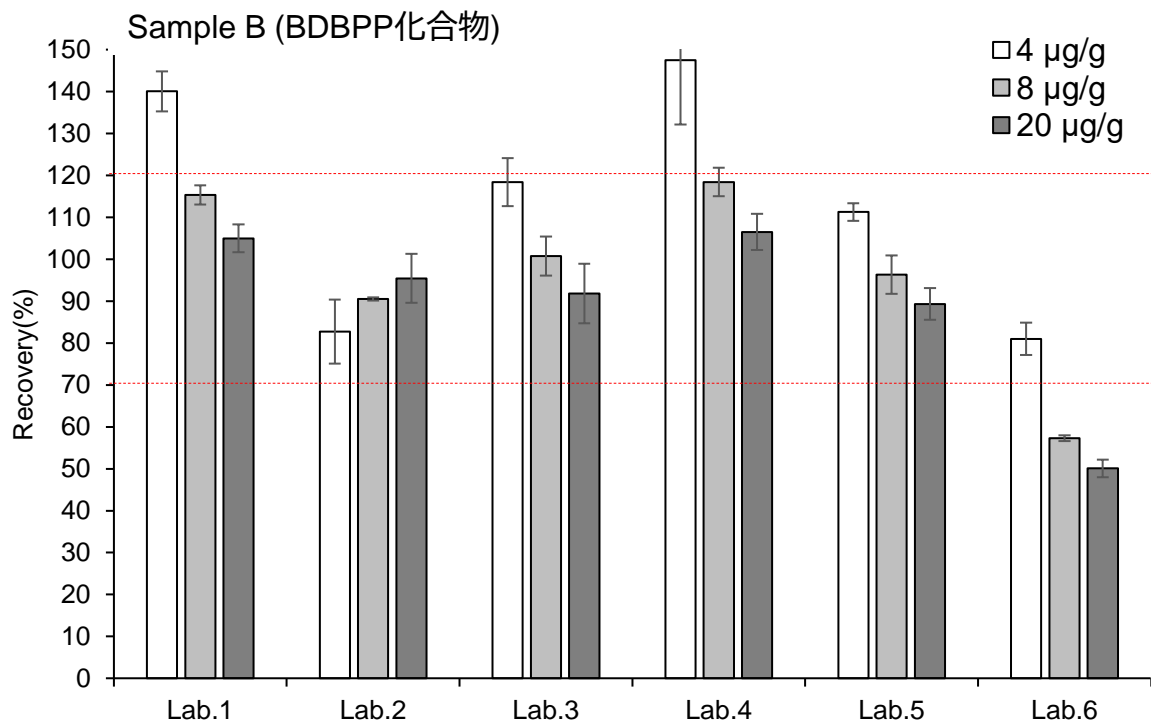
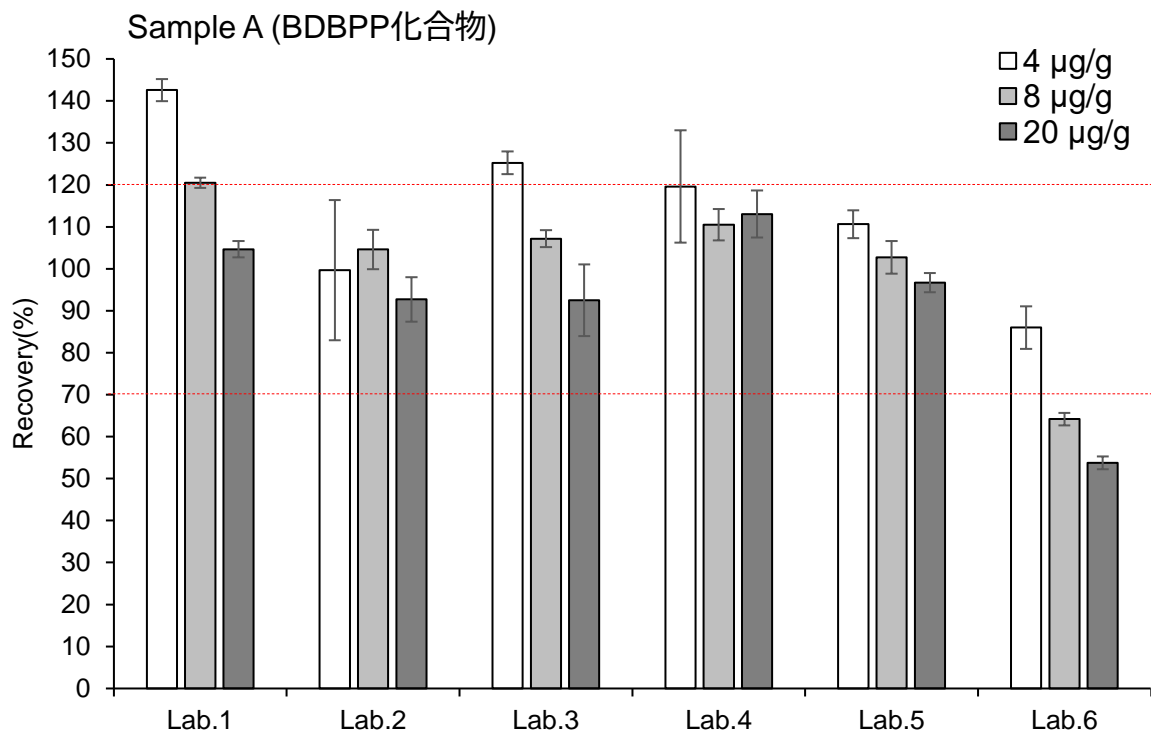


図 6. 各機関における BDBPP 化合物回収率の平均値 (%)
(エラーバーは標準偏差)

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R4 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

ヘリウム不足に対応した有害物質試験法に関する研究

研究分担者 田原 麻衣子（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 主任研究官）

研究協力者 河上 強志（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長）

要旨

近年、世界的なヘリウムガスの供給不足により、ヘリウムをキャリアガスに用いるガスクロマトグラフィー（GC）では、代替キャリアガスを用いた分析法開発が求められている。本研究では、家庭用品規制法において分析法に GC を採用しているヘキサクロルエポキシオクタヒドロエンドエキソジメタノナフタリン（ディルドリン）および 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール（DTTB）を対象とし、ヘリウム代替キャリアガスを用いた分析法を開発するため、代替キャリアガスとして水素および窒素の適用性について検討した。その結果、キャリアガスを変更しても、カラム、オープン昇温条件等は変更することなく、水素ガス使用時に流量のみを変更することで、繊維製品中の対象化合物が測定できる分析条件を構築できた。そして、いずれのキャリアガスを用いても現行基準値（30 µg/g）を下回る濃度での定量が可能であり、対象製品の基準値の適合判定は可能であった。ただし、両化合物とも窒素使用時の感度が低く、ピーク面積はヘリウム使用時と比べて 1/200 未満であった。これらのことから、窒素ガス使用時の感度低下には注意が必要であるが、ディルドリンおよび DTTB の GC 分析に、ヘリウム代替キャリアガスとして水素もしくは窒素が利用可能であることが明らかになった。

A. 研究目的

有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律（以下、家庭用品規制法）¹⁾において基準が策定されている有害物質21物質群のうち、15物質群（採用予定を含む）で試験法にガスクロマトグラフィー（GC）を採用している。GCはキャリアガ

スとしてヘリウムが汎用されているが、近年、ヘリウムの生産施設トラブルや需要の急増に伴う世界的な供給不安定化が深刻化しており、今後も安定的な入手が困難な状況になる可能性がある^{2,3)}。そのため、家庭用品規制法においても、ヘリウム代替キャリアガスを用いた試験法の開

発が求められている。このような背景から、本分担研究では家庭用品規制法において分析法にGCを採用している有害物質について、ヘリウム代替キャリアガスを用いた分析法の開発を目的としている。

今年度は、繊維製品に防虫剤として用いられていた有害物質である、ヘキサクロエポキシオクタヒドロエンドエキソジメタノナフタリン (CAS No. 60-57-1、 $C_{12}H_8Cl_6O$ 、別名：ディルドリン、以下ディルドリンと示す) および 4,6-ジクロル-7-(2,4,5-トリクロルフェノキシ)-2-トリフルオルメチルベンズイミダゾール (CAS No. 63405-99-2、 $C_{14}H_4Cl_5F_3N_2O$ 、略称：DTTB、以下 DTTB と示す) を対象とした。ディルドリンおよび DTTB の試験法については、制定当時から約 40 年間改正されていなかったが、現在の分析技術水準から乖離して有害な試薬が使用されていることおよび充填カラムを使用しており分離能 (精度) が低いことから、薬生薬審発 0328 第 5 号 (令和 4 年 3 月 28 日) において、安全で効率的な前処理方法並びにキャピラリーカラムを用いた GC/MS 法 (改正試験法) に改正された⁴⁾⁶⁾。この方法におけるヘリウム代替キャリアガスの検討については、西らが改正試験法と性質は同じだがサイズ (長さ、内径および膜厚) の異なるキャピラリーカラムを用いて、水素キャリアガスにおける感度の確認等を行っている⁷⁾。そこで本研究では、改正試験法と性質もサイズも同じカラムを用い、ヘリウム代替キャリアガスとして水素および窒素を用いた GC-MS 試験法について検討した。

B. 研究方法

B1. 試薬および試料

ディルドリンは Dr. Ehrenstorfer GmbH 社製を、DTTB は和光純薬工業株式会社製家庭用品試験用を、内部標準物質 (Internal Standard, IS) には関東化学株式会社製環境分析用のフルオランテン- d_{10} およびクリセン- d_{12} を用いた。標準物質の溶解、希釈には、関東化学株式会社製残留農薬試験・PCB 試験用 300 倍濃縮検定品の酢酸エチルおよび Sigma-Aldrich 社製残留農薬・PCB 分析用 300 倍濃縮検定品のメタノールを使用した。試料溶液の調製には、和光純薬工業株式会社製有害金属測定用の塩酸、関東化学株式会社製フタル酸エステル試験用の塩化ナトリウム、関東化学株式会社製残留農薬試験・PCB 試験用 300 倍濃縮検定品のヘキサンおよびアセトン、ジーエルサイエンス株式会社製トリメチルフェニルアンモニウムヒドロキシド溶液 (Phenyltrimethylammonium Hydroxide, PTAH) の 0.2 mol メタノール溶液を用い、試料前処理カラムのプロピルスルホンシル化シリカゲルミニカラムはアジレント・テクノロジー株式会社製の Bond Elut PRS (充填剤量 1 g) を使用した。

B2. 試料調製

B21. 標準液の調製

DTTB およびディルドリンを正確に 10 mg 量り採り、酢酸エチルを加えて正確に 10 mL とする。ここから 1 mL を採り、酢酸エチルで正確に 10 mL とする。ここから 1 mL を採り、酢酸エチルで正確に 10 mL としたものを標準液とした。

IS のフルオランテン- d_{10} およびクリセン- d_{12} を正確に 10 mg 量り採り、酢酸エチルを加えて正確に 10 mL とする。これを酢酸エチルにより 1000 倍希釈し、1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を内部標準液とした。

B22. 試験溶液の調製

繊維製品計 4 製品 (試料 A-D) について、現行の試験法⁴⁾に基づき、下記の方法で抽出した。

基布を含めて細断した試料 0.5 g にメタノール 50 mL および濃塩酸 100 μL を加えた後、還流抽出器を付けマントルヒーターを使用し、30 分間煮沸還流を行った。この液をガラスろ過器でろ過し、ろ液をロータリーエバポレーターを用いて濃縮し、これを 10 mL にメタノールで定容し、その 2 mL を 50 mL の遠沈管に正確に量り採った。次いで、10%塩化ナトリウム水溶液 10 mL およびヘキサン 4 mL を加え、10 分間激しく振り混ぜた後、3000 rpm で 10 分間遠心分離を行った。ヘキサン層 1 mL を正確に分取し、あらかじめアセトン 5 mL およびヘキサン 10 mL で調製したミニカラムに流し込み、ヘキサン 4 mL で洗浄した。その後、ミニカラムに 10 分間通気してカラム内に残存するヘキサンを除去し、酢酸エチル/メタノール溶液 (1/1 v/v) 5 mL で溶出した。溶出液を酢酸エチル/メタノール溶液 (1/1 v/v) で 5 mL に正確に定容したものを試料溶液とした。

B23. 分析試料の調製

標準液および試料溶液をそれぞれ正確に 1 mL 量り採り、内部標準液 50 μL を

加え、PTAH 100 μL を加えない試料と加えた試料をそれぞれ調製し、そこから 1~2 μL を採り、分析を行った。

B3. 装置

マントルヒーターは大科電器株式会社 AFR-5、ロータリーエバポレーターは BUCHI Rotavapor R-210 等、振とう機は TAITEC Recipro shaker SR-1 を用いた。

GC-MS はアジレント・テクノロジー株式会社製 8890 および 5977B を使用した。代替キャリアガスには AIR TECH 製超高純度水素ガス発生装置 NM plus を用いて発生させた水素ガス並びに窒素ガス (純度 99.9995%以上) を用いた。水素ガス発生装置にはミリポア社製超純水製造装置 Milli-Q Advantage A10 で製造した精製水を使用した。

B4. 分析条件および定量方法

ヘリウム使用時の分析条件を Table 1 に示す。測定は SCAN モードおよび SIM モードで実施した。

改正試験法では、PTAH を加えない試料をディルドリン分析用、加えた試料を DTTB 分析用とし、DTTB の N-メチル化体として生成する 2 つのピーク (Me-DTTB-1 および Me-DTTB-2) は保持時間の早い方の Me-DTTB-1 で定量している。本研究では、ディルドリンは PTAH を加えない試料と加えた試料の両方で、DTTB は Me-DTTB-1 および Me-DTTB-2 の両ピークでそれぞれ定量し、比較した。得られたクロマトグラム上のディルドリンのピーク面積はフルオランテン- d_{10} に対する比を、DTTB の N-メチル化体のピーク

面積はクリセン- d_{12} に対する比を算出する内部標準法で定量した。

B5. 検量線、相対標準偏差および装置定量下限値の算出

ヘリウムおよび水素使用時の検量線は、1.5、3、7.5、15、30、75、150、300 ng/mL (製品濃度換算で 0.3、0.6、1.5、3、6、15、30、60 $\mu\text{g/g}$) となるよう、標準液を希釈し、調製した。窒素使用時は 30、75、150、300、750 ng/mL (製品濃度換算で 6、15、30、60、150 $\mu\text{g/g}$) とした。

検量線最下点付近の濃度 (ヘリウムおよび水素は 1.5 ng/mL、窒素は 150 ng/mL) の 5 回繰り返し測定における IS との面積比の相対標準偏差 (Relative standard deviation, RSD) を併行精度とし、5 回の面積値の標準偏差 (σ) より 10σ を装置定量下限値 (Instrument Quantification Limit, IQL) として、各キャリアガスで比較した。

B6. 製品の分析

試料は、過去に実際の市場に流通し、ディルドリンまたは DTTB が検出された製品である。毛布 1 製品およびカーペット 3 製品の繊維製品計 4 製品 (試料 A-D) について、2 または 3 試行で試験に供した。製品濃度はそれらの平均値で算出した。

B7. 添加回収試験

添加回収用の試料は、毛布 (試料 A) およびカーペット (試料 C) を用い、ディルドリンおよび DTTB の最終製品濃度が 3 $\mu\text{g/g}$ になるよう、それぞれに 15 $\mu\text{g/mL}$ の

メタノール溶液を 100 μL 添加した。それぞれ 5 試料調製して、キャリアガスとしてヘリウムおよび水素を用いて定量し、その RSD を併行精度として算出した。

C. 結果及び考察

C1. キャリアガスの違いによる GC/MS 分析条件の検討

ディルドリンおよび DTTB の改正試験法におけるヘリウムガス使用時の測定条件 (Table 1) を用いて、キャリアガスを水素に変更して測定したところ、ガス流量 0.6 mL/min では注入口圧力が保てなかった。よって、水素使用時はガス流量を 1.0 mL/min (線速度 55.365 cm/sec) に変更した。その結果、ベースラインの上昇等、クロマトグラム上に測定の妨害となるような現象やテーリング等ピークの形状変化は確認されなかった。また、マススペクトルについて、化合物によってはヘリウムと水素でスペクトルパターンが異なることがある。ディルドリン、Me-DTTB および IS のすべての化合物において、多少の強度比の大小はあるものの、フラグメンテーションパターンおよび基準ピークはどちらのキャリアガスを用いても同じであった。よって、定量イオンおよび定性イオンを変更する必要はなかった (Fig. 1)。

ヘリウムおよび水素における注入方法はスプリットレスおよび 1 μL 注入でも十分に感度よく分析が可能であったが、窒素に変更して測定した結果、感度低下が著しく、基準値付近の試料濃度でもノイズレベルだったピークもあった。そのため、パルスドスプリットレスを検討した。

窒素では 70 kPa (0.5 および 1 min)、170 kPa (1 および 2 min)、350 kPa (1 および 2 min) と加圧注入した結果、ディルドリンおよび Me-DTTB-1 は 170 kPa (1 min) での測定が最もピーク面積が大きく、70 kPa (0.5 min) と比較して、それぞれ 6.7 倍および 2.5 倍感度が上昇した (Fig. 2)。一方で、Me-DTTB-2 および IS については 170 kPa (1 min) より加圧しても同等のピーク面積であった。そのため、窒素使用時は 170 kPa (1 min) のパルスドスプリットレスで測定し、さらに感度を上げるため、注入量は 2 μ L とした。一方、ヘリウムおよび水素では、加圧に伴って感度が上昇し、350 kPa (1 および 2 min) は同程度であった (Fig. 3)。そこで、350 kPa (1 min) を採用したところ、ディルドリンおよび Me-DTTB-1 について、ヘリウムで 4.9 倍および 3.7 倍、水素で 6.5 倍および 4.2 倍となった。

窒素では、上記の注入方法の検討を行ってもヘリウムと比較してディルドリン、Me-DTTB および IS の各化合物のピーク面積が約 1/400~1/200 となり、感度不足から Scan モードでの測定では明瞭なクロマトグラムおよびマススペクトルが得られなかった。よって、ヘリウムおよび水素と同じ条件の SIM モードでの測定により各化合物を検出した。窒素の最適条件としては、ガス流量をなるべく少なくする方が感度は良くなると考えられるが、本研究ではヘリウムと同じカラムサイズおよびガス流量 (0.6 mL/min、線速度 30.129 cm/sec) で測定した。

これらの検討より、キャリアガスを変更しても、カラム、オープン昇温条件等は

変更することなく、水素使用時にガス流量のみを変更することで対象化合物が測定できる分析条件を構築できた。本法における対象化合物の定量イオン・定性イオンおよび保持時間は Table 2 に、得られたクロマトグラムを Fig. 4 に示す。

C2. 検量線および IQL

ヘリウムおよび水素は 1.5~300 ng/mL、窒素は 30~750 ng/mL の範囲で、ディルドリン (PTAH の共存有無)、Me-DTTB-1 および Me-DTTB-2 の検量線を作成した。その結果、相関係数はヘリウムで 0.996~1.000 (Fig. 5)、水素で 0.9999~1.000 (Fig. 6)、窒素で 0.9952~0.9999 (Fig. 7) といずれも 0.99 以上の良好な直線性が得られた。

検量線最下点付近の濃度 (ヘリウムおよび水素は 1.5 ng/mL、窒素は 150 ng/mL) における RSD を算出した。その結果、RSD は 3.0~16%といずれのキャリアガスにおいても 20%未満の良好な結果が得られた (Table 3)。また、IQL については、ヘリウムで 0.0065 μ g/g~0.015 μ g/g、水素で 0.0052 μ g/g~0.020 μ g/g、最も高い窒素で 0.34 μ g/g~0.73 μ g/g となり、窒素はヘリウムと比較して 38 倍~110 倍感度が悪かった (Table 3)。ただし、実際のクロマトグラムのシグナルノイズ比 (S/N 比) をみると、窒素においては 30 ng/mL (製品濃度換算 6 μ g/g) 付近が S/N = 10 の限界であり、正確に定量するため、製品測定の IQL はディルドリンを 15 μ g/g、DTTB を 6 μ g/g とした。しかし、いずれのキャリアガスでどのピークを選択しても、現行基準値 (30 μ g/g) を下回る濃度で

の定量が可能であった。

ディルドリンについて、既報⁵⁾のヘリウムを用いた測定では、PTAHの共存によりピーク面積値の低下が認められたため、PTAHを加えない試料をディルドリン分析用としたが、どの程度の低下が認められたのかの記載がない。一方、本研究では、ピーク面積値の低下は認められず、同程度であったため、標準溶液の測定ではPTAHが共存しても定量可能であることが示唆された。また、DTTBのN-メチル化体は、保持時間の早いMe-DTTB-1とMe-DTTB-2の二つのピークが認められるが、試験法では溶出時間の早い方を選択し、定量に用いることとなっている。既報⁵⁾においては、Me-DTTB-2よりMe-DTTB-1の方がピーク面積が大きく、RSDが小さかったため、低濃度まで定量精度よく分析できるMe-DTTB-1のみを用いている。一方、本研究では、いずれのキャリアガスにおいてもMe-DTTB-1よりMe-DTTB-2の方がピーク面積は大きかった。それらのRSDは、ヘリウムおよび水素ではMe-DTTB-2よりMe-DTTB-1の方が小さかった。一方、窒素ではピーク面積の小さいMe-DTTB-1の方が、Me-DTTB-2よりも感度低下の影響を受けるため、RSDはMe-DTTB-2の方が小さかった。そのため、窒素使用時に十分な感度が得られない場合には、Me-DTTB-2を定量に用いる必要があると示唆された。

C3. 製品の定量

繊維製品4製品を抽出して定量した結果、毛布AおよびカーペットBからディルドリンが、カーペットCおよびDから

DTTBが検出された。毛布DおよびカーペットAのクロマトグラムをFig. 8に示す。また、試料A~Dの定量値は、いずれのキャリアガスを用いても同等の定量結果であった(Table 4)。さらに、基準値を超過した試料および化合物についても同様の結果が得られていることから、キャリアガスを変更しても、基準値の判定が可能であることが明らかになった。

C4. 添加回収率

毛布AおよびカーペットCにそれぞれディルドリンおよびDTTBを基準値の1/10濃度(最終製品濃度3 µg/g)で添加し、抽出を行った。その結果、ディルドリンはPTAHを加えない試料において、ヘリウムで93.9%、水素で94.4%、DTTBはMe-DTTB-1においてはそれぞれ93.8%、106%、Me-DTTB-2においては98.4%、94.1%と良好な回収率が得られた(Table 5)。

既報⁵⁾のヘリウムを用いた測定において、試料マトリックス共存の有無によって、ディルドリンが影響を受けており、正確性への影響からディルドリン試料にはPTAHを加えない方法が採用された。Table 4における製品濃度およびTable 5における添加回収試験の結果においても、PTAHを加えた試料ではPTAHを加えない試料を100%として比較して83~97%程度と定量値の低下が認められた。このことから、ヘリウムと同様、水素および窒素使用時においても、試料マトリックスによって、ディルドリンが影響を受けるため、PTAHを加えない方法で定量することが必須であると考えられた。また、

Me-DTTB-1 および Me-DTTB-2 については、どちらのピークをも試料マトリックスによる影響は受けていないと考えられるため、どのキャリアガスを用いた場合でも定量に有用であることが明らかとなった。

D. まとめ

家庭用品規制法において有害物質に指定されているディルドリンおよび DTTB の改正試験法である GC/MS 分析について、ヘリウム代替キャリアガスとして、水素および窒素の適用性について検討した。その結果、キャリアガスを変更しても、カラム、オープン昇温条件等は変更することなく、水素使用時にガス流量のみを変更することで対象化合物が測定できることが明らかになった。ただし、窒素使用時は感度の低下が著しいため、それぞれ機器の状況に応じた条件設定には注意が必要であると考えられた。

ディルドリンについて、標準溶液における測定では PTAH の共存ありでもピーク面積値の低下は認められず、定量可能であることが示唆されたが、試料マトリックスによって影響を受けるため、試料における測定では PTAH を加えない方法で定量の方が正確に定量できると考えられた。また、Me-DTTB-1 および Me-DTTB-2 については、どのキャリアガスを用いた場合でも定量可能であり、本研究のように感度の低い窒素使用時に Me-DTTB-2 の方がピーク面積が大きい場合には、後者による定量が有効であると考えられた。

以上のことから、繊維製品中の防虫剤

であるディルドリンおよび DTTB の GC 分析においては、いずれのキャリアガスでも現行基準値 (30 µg/g) を下回る濃度での定量が可能であり、ヘリウム代替キャリアガスとして水素もしくは窒素が利用可能であることが明らかになった。

E. 研究発表

E1. 論文発表

なし

E2. 学会発表

- 1) 田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明:
家庭用品規制法におけるヘリウム不足に対応した繊維および革製品中のアゾ化合物の試験法に関する検討. 第 59 回全国衛生化学技術協議会年会 (2022.10)
- 2) 田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明:
ヘリウム代替キャリアガスを用いたエアゾール製品中のメタノール、トリクロロエチレンおよびテトラクロロエチレンの GC-MS 分析. 第 30 回環境化学討論会 (第 1 回環境化学物質 3 学会合同大会) (2022.6)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

- 1) 昭和四十八年法律第百十二号: 有害物

- 質を含有する家庭用品の規制に関する法律
- 2) 大家泉: ヘリウム需要の見通し, 高圧力の科学と技術, 22, 185-190, 2012.
 - 3) 小泉善樹: ヘリウムの世界需給と日本の調達見通し, 2019年度ISSPワークショップ「ヘリウム危機の現状と今後の課題」, <https://yamashita.issp.u-tokyo.ac.jp/ISSPWS191106/pp191106/koizumipp.pdf>
 - 4) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課: 家庭用品中の有害物質試験法について, 薬生薬審発 0328 第5号 (令和4年3月28日)
 - 5) 西以和貴, 佐藤学, 仲野富美, 辻清美, 上村仁, 河上強志: 繊維製品中のディルドリン及び DTTB 分析法の開発, YAKUGAKU ZASSHI, 140(6), 809-818, 2020.
 - 6) 西以和貴, 上村仁, 大嶋智子, 菅谷なえ子, 印南佳織, 田畑佳世, 河上強志: 有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (有害物質含有家庭用品規制法) における繊維製品中防虫加工剤試験法改定に係る検討. YAKUGAKU ZASSHI, 141(8), 1031-1040, 2021.
 - 7) 西以和貴, 上村仁, 河上強志: ヘリウムガス不足に対応した繊維製品中防虫加工剤の分析法. 神奈川県衛生研究所研究報告, 50, 15-20, 2020.

Table 1 ヘリウムガス使用時の分析条件

Instrument	8890 GC System, 5977B GC/MSD, Agilent
Column	DB-5MS UI, Agilent (30 m × 0.25 mm i.d., 0.25 μm)
Column temperature	100°C (1 min hold) → 10°C/min → 240°C → 5°C/min → 280°C (7 min hold)
Carrier gas	Helium, Constant flow 0.6 mL/min
Inlet temperature	240°C
MS transferline temperature	280°C
Ion source temperature	300°C
Ionization	Electron Ionization, 70 eV
Scan range (<i>m/z</i>)	50-500
Quantitative mode	Selected ion monitoring (SIM)

Table 2 対象化合物の定量イオンおよび各キャリアガスにおける保持時間

Compounds	Quantitative ion (<i>m/z</i>)	Qualitative ion (<i>m/z</i>)	Retention time (min)		
			He	H ₂	N ₂
1 Dieldrin	263	277	17.17	14.63	17.04
2 Me-DTTB-1	392	464	21.50	18.42	21.39
3 Me-DTTB-2	429	414	21.95	18.79	21.83
IS-1 Fluoranthene- <i>d</i> ₁₀	212	106	15.90	13.50	15.78
IS-2 Chrysene- <i>d</i> ₁₂	240	236	20.30	17.20	20.18

Table 3 各キャリアガスにおける RSD および IQL の比較

Compounds	He		H ₂			N ₂		
	RSD ^{b)} (%)	IQL ^{c)} (μg/g)	RSD (%)	IQL (μg/g)	Ratio ^{d)}	RSD (%)	IQL (μg/g)	Ratio
Dieldrin (PTAH -) ^{a)}	5.2	0.0091	3.1	0.0052	0.58	5.1	0.34	38
Dieldrin (PTAH +) ^{a)}	4.5	0.0065	3.0	0.0055	0.84	9.5	0.72	111
Me-DTTB-1	9.1	0.010	6.7	0.0075	0.71	9.4	0.44	42
Me-DTTB-2	14	0.015	16	0.020	1.3	6.0	0.73	48

^{a)} PTAH - : PTAH no coexistence, PTAH + : PTAH coexistence

^{b)} RSD: Relative standard deviation (% , n=5)

^{c)} IQL: Instrument Quantification Limit (μg/g)

^{d)} Ratio of He IQL to 1

Table 4 製品 A~D の製品濃度 (μg/g)

Sample	Gas	Dieldrin (PTAH-)*	Dieldrin (PTAH+)*	Me-DTTB-1	Me-DTTB-2
A Blanket	He	2.7	2.5	-**	-
	H ₂	3.4	3.4	-	-
	N ₂	-	-	-	-
B Carpet	He	200	195	-	-
	H ₂	186	170	-	-
	N ₂	190	169	-	-
C Carpet	He	-	-	39	37
	H ₂	-	-	39	40
	N ₂	-	-	37	48
D Carpet	He	-	-	59	57
	H ₂	-	-	61	57
	N ₂	-	-	66	63

Unit : μg/g

* PTAH- : PTAH no coexistence, PTAH+ : PTAH coexistence

** - : Less than IQL

Table 5 製品を用いた添加回収試験の結果

		C (Carpet)		A (Blanket)	
		Dieldrin (PTAH-) ^{a)}	Dieldrin (PTAH+) ^{a)}	Me-DTTB-1	Me-DTTB-2
He	Recovery ^{b)} (%)	93.9	77.6	93.8	98.4
	RSD ^{c)} (%)	9.9	6.2	10	9.6
H ₂	Recovery (%)	94.4	79.1	106	94.1
	RSD (%)	10	15	15	11

^{a)} PTAH (-): PTAH no coexistence, PTAH (+): PTAH coexistence

^{b)} Additive concentration: 3 µg/g

^{c)} RSD: Relative standard deviation (% , n=5)

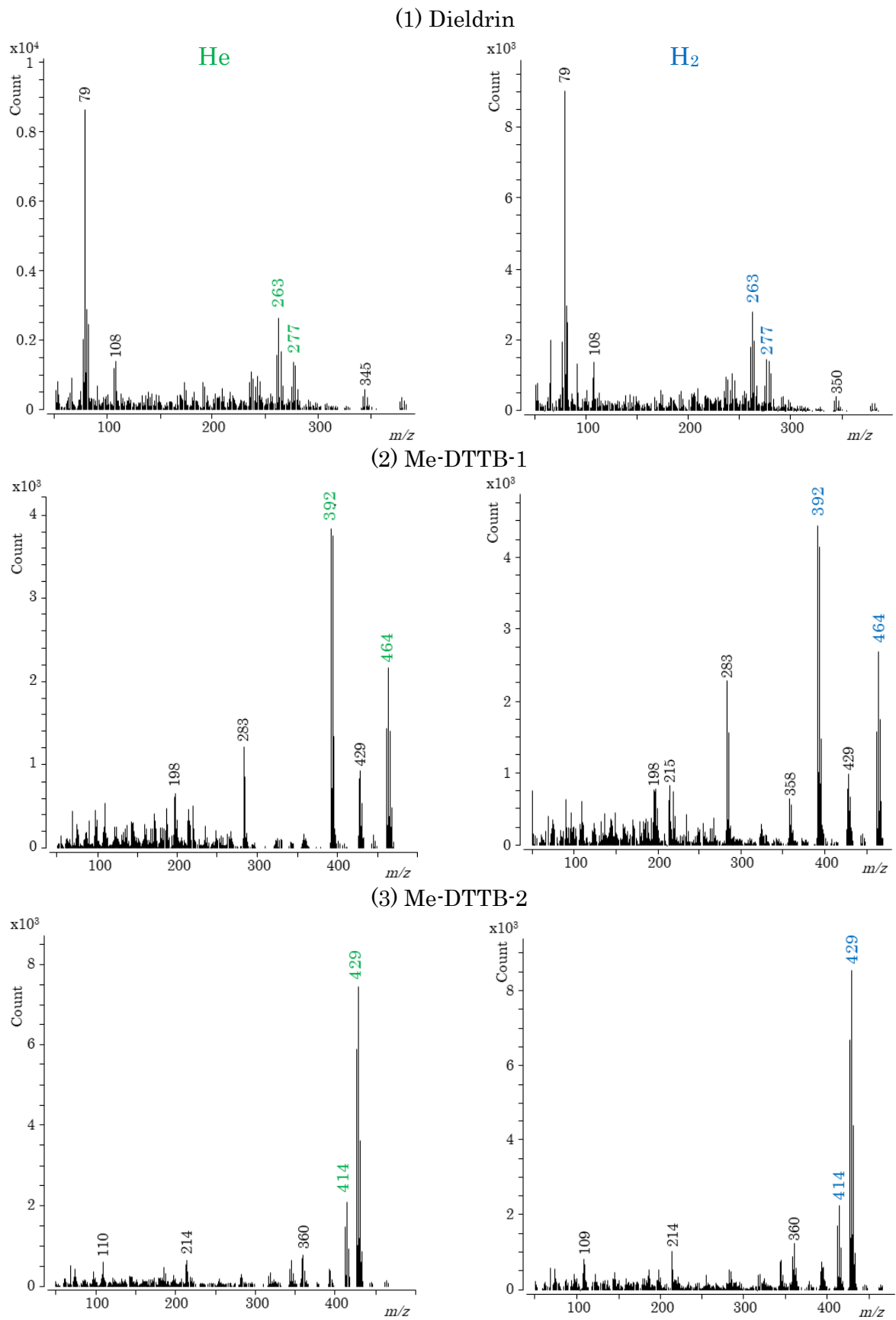
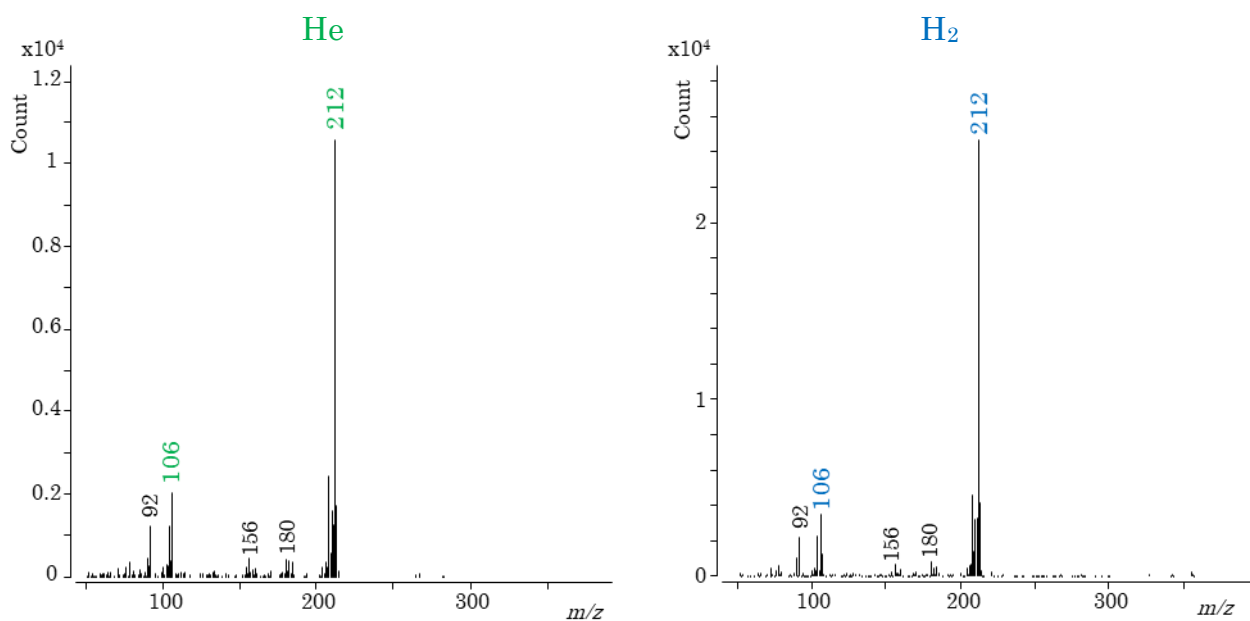


Fig. 1 ヘリウムおよび水素における測定対象化合物のマススペクトルの比較

(IS-1) Fluoranthene- d_{10}



(IS-2) Chrysene- d_{12}

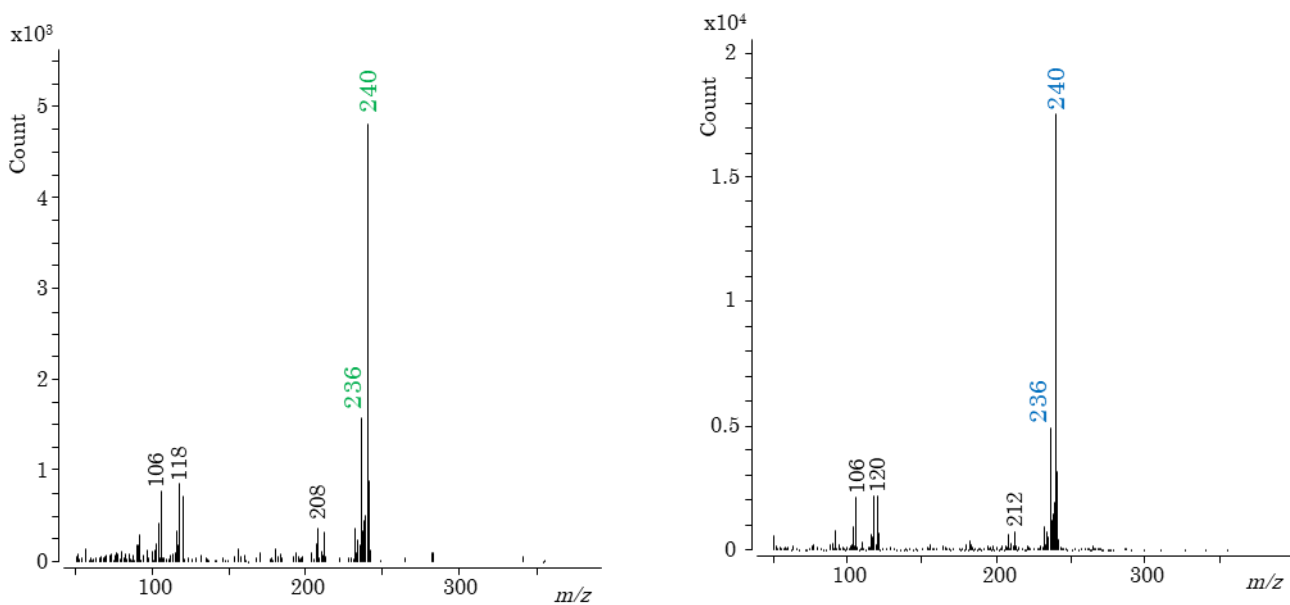


Fig. 1 (続き) ヘリウムおよび水素における測定対象化合物のマススペクトルの比較

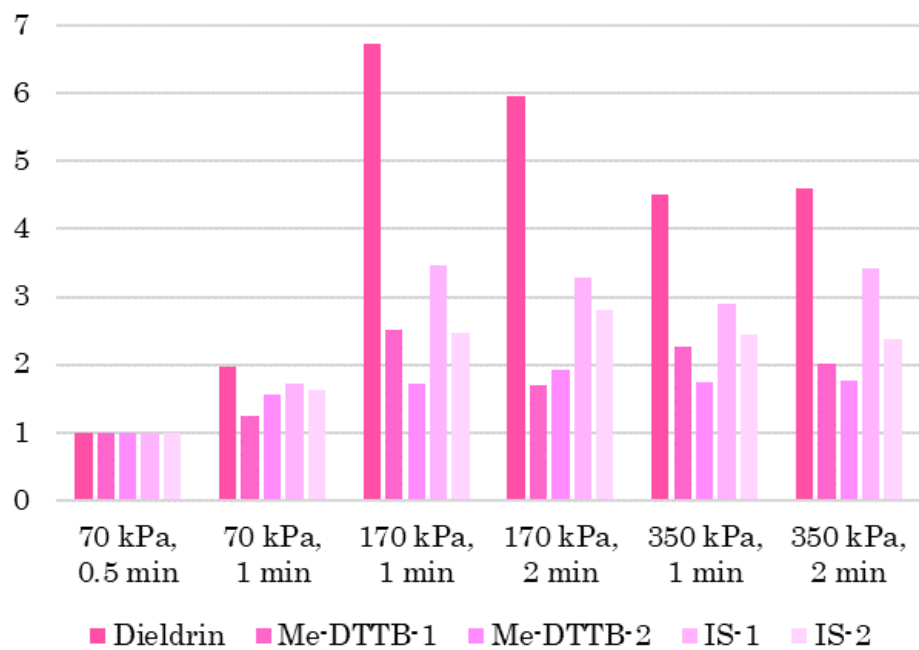


Fig. 2 窒素使用時のパルスドスプリットレスの圧力および加圧時間におけるピーク面積の比較（70 kPa 0.5 min 時を1として表記）

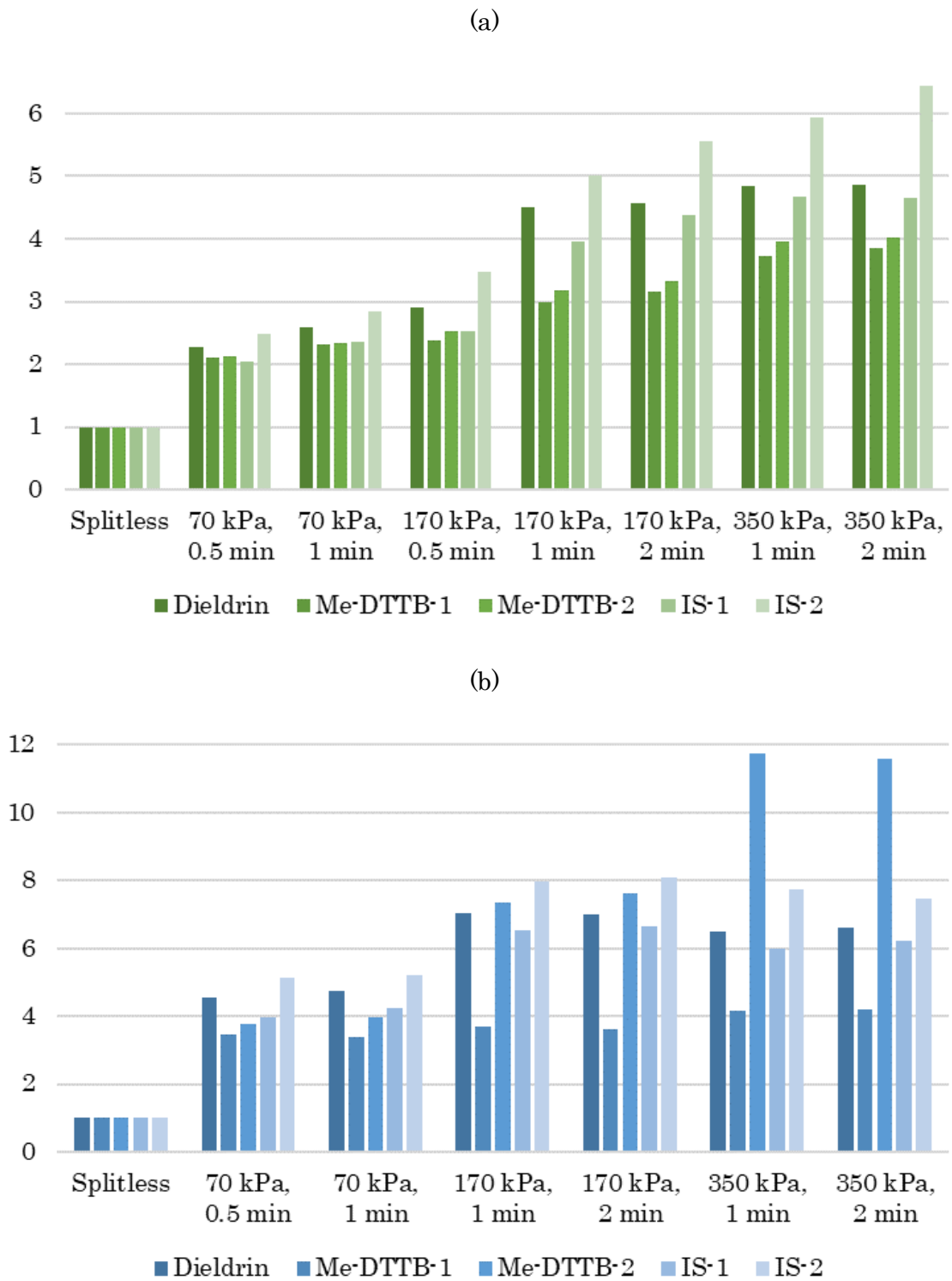


Fig. 3 (a) ヘリウムおよび (b) 水素使用時のパルスドスプリットレスの圧力および加圧時間におけるピーク面積の比較 (スプリットレス使用時を1として表記)

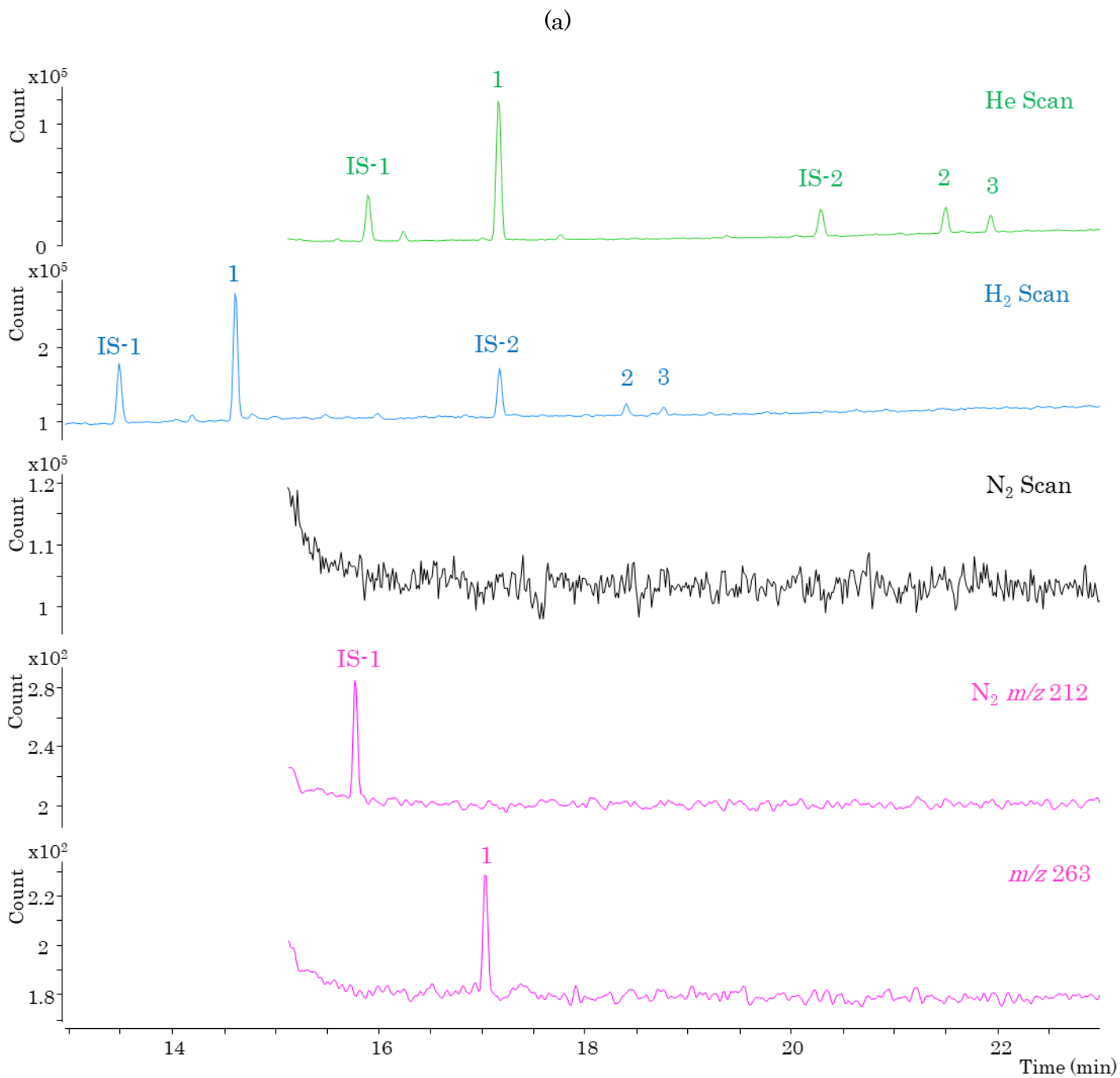


Fig. 4 各キャリアガスにおける (a) PTAH なしおよび (b) PTAH ありのクロマトグラム
 上から順に、ヘリウム、水素および窒素のスキャンモード、窒素の SIM モードの m/z 212、263
 1: ディルドリン、2: Me-DTTB-1*、3: Me-DTTB-2*、IS-1: フルオランテン- d_{10} 、IS-2: クリセン- d_{12}
 (*PTAH を添加した試料を繰り返し注入することによるメモリーの影響で、
 PTAH を添加していなくても Me-DTTB が検出される場合がある)

(b)

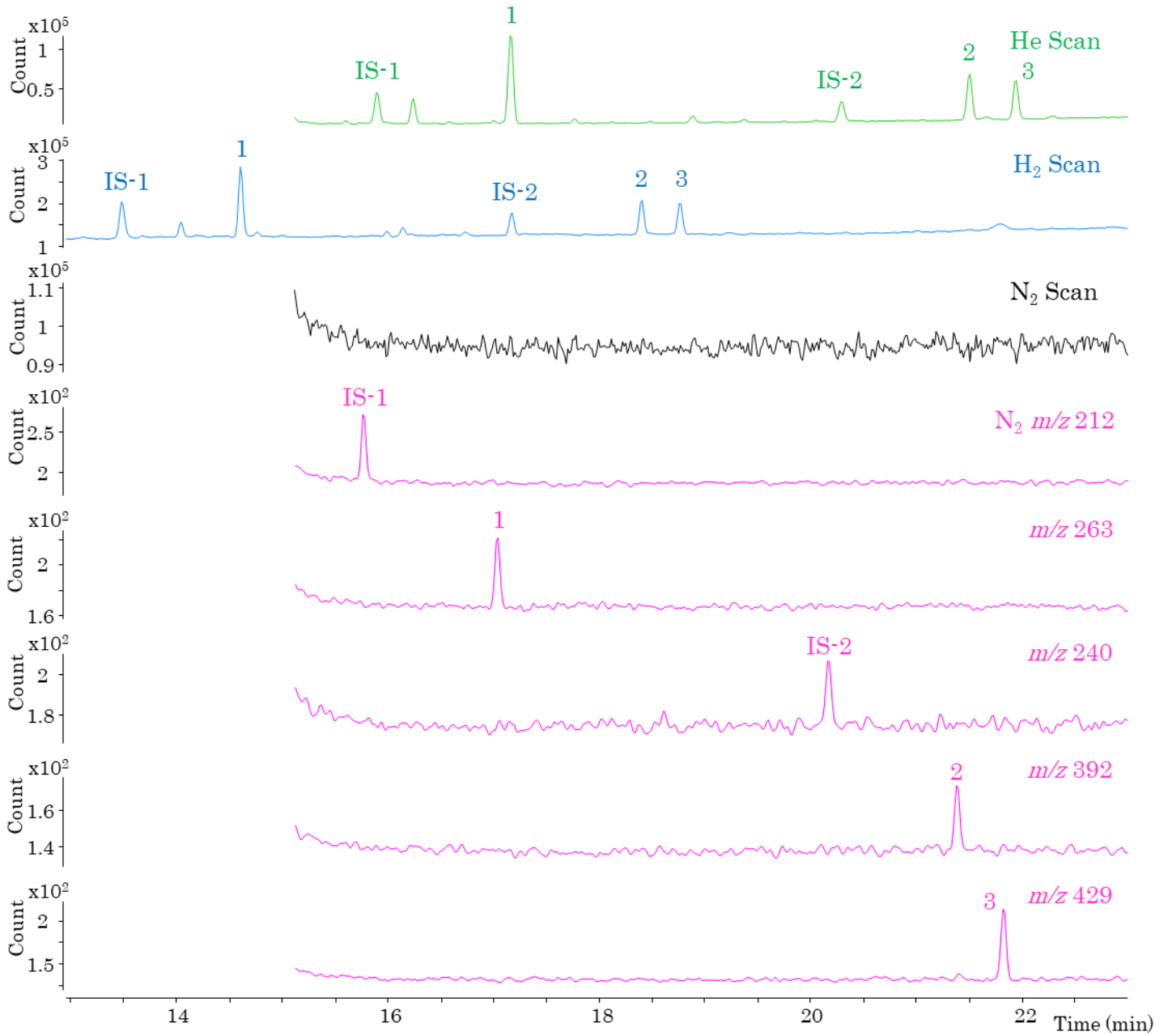


Fig. 4 (続き) 各キャリアガスにおける (a) PTAH なしおよび (b) PTAH ありのクロマトグラム
上から順に、ヘリウム、水素および窒素のスキャンモード、窒素の SIM モードの各定量イオン
1: ディルドリン、2: Me-DTTB-1、3: Me-DTTB-2、IS-1: フルオランテン-*d*₁₀、IS-2: クリセン-*d*₁₂

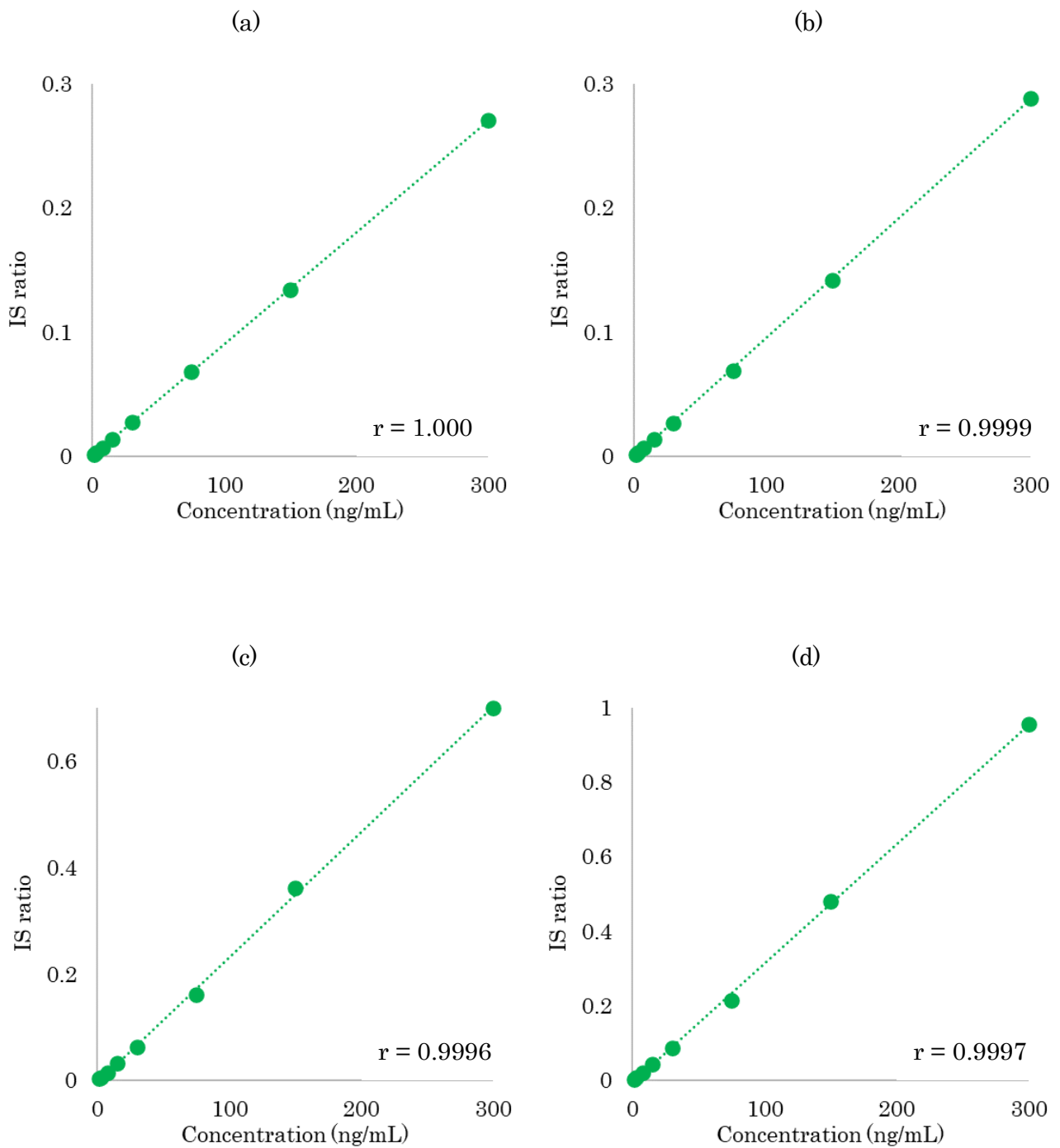


Fig. 5 ヘリウム使用時の測定対象化合物の検量線および相関係数（範囲: 1.5~300 ng/mL）
 (a) ディルドリン (PTAH 添加なし)、(b) ディルドリン (PTAH 添加あり)、
 (c) Me-DTTB-1、(d) Me-DTTB-2

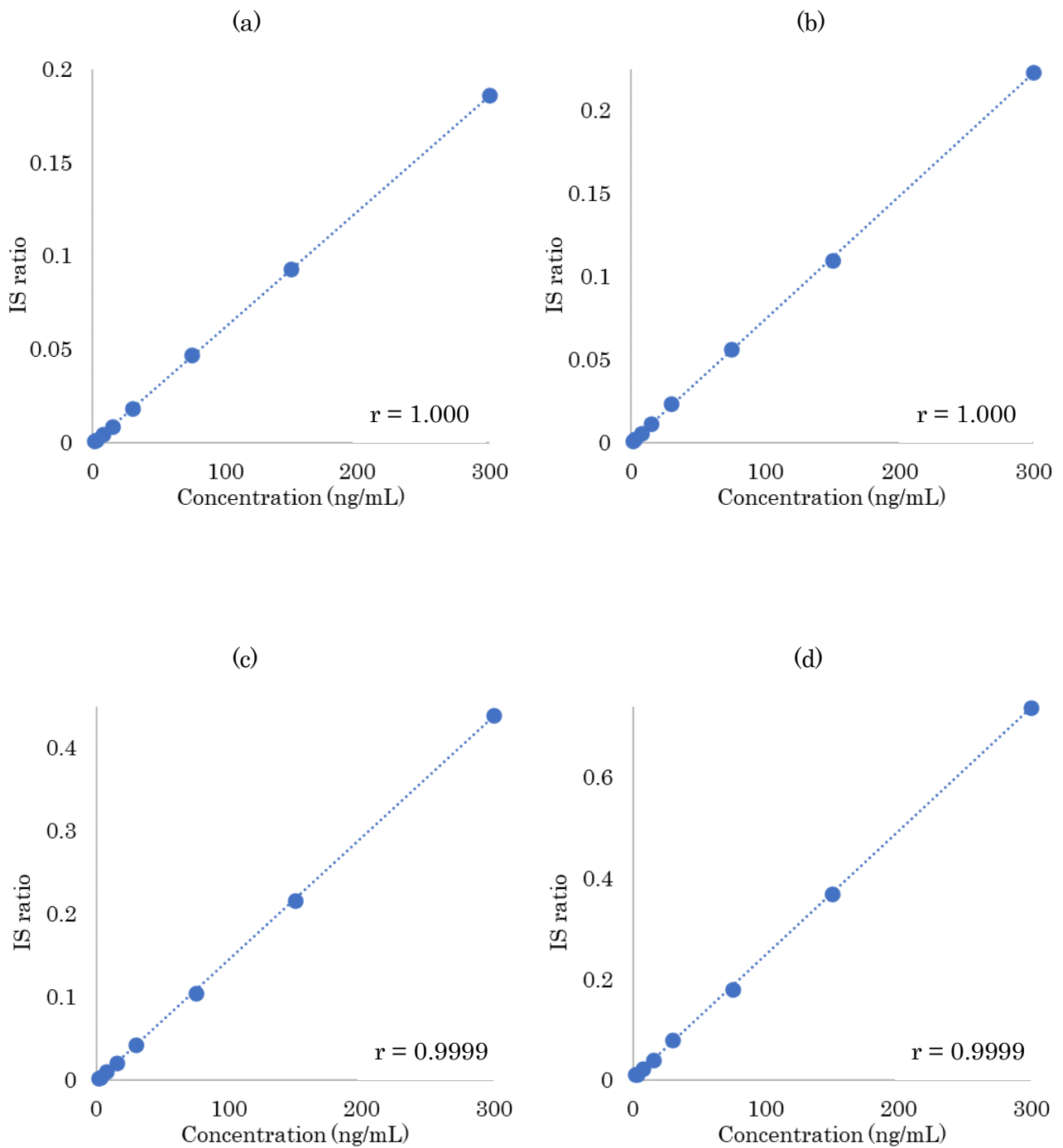


Fig. 6 水素使用時の測定対象化合物の検量線および相関係数 (範囲: 1.5~300 ng/mL)
 (a) ディルドリン (PTAH 添加なし)、(b) ディルドリン (PTAH 添加なし)、
 (c) Me-DTTB-1、(d) Me-DTTB-2

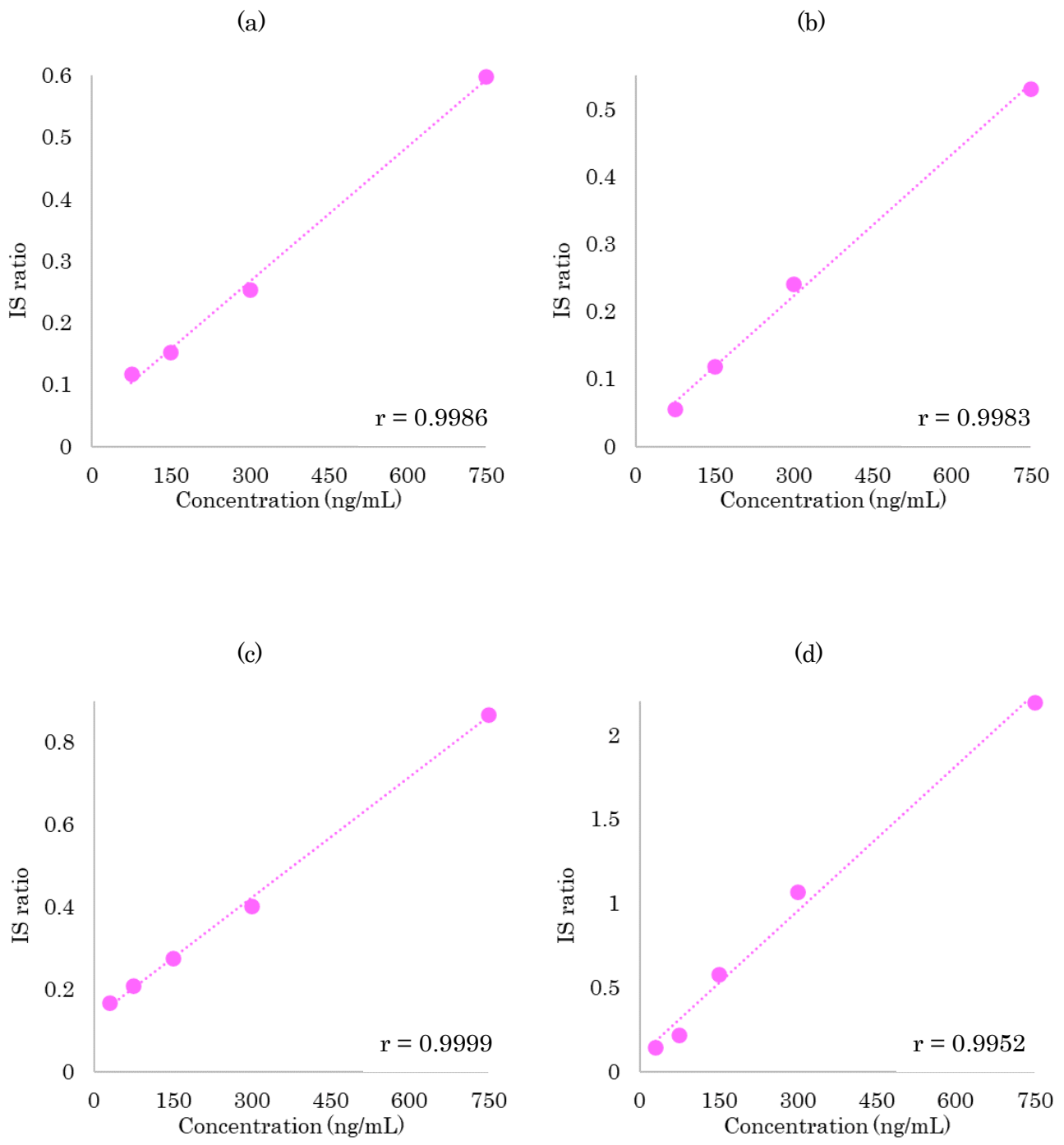


Fig. 7 窒素使用時の測定対象化合物の検量線および相関係数
 (範囲: ディルドリン 75~750 ng/mL、Me-DTTB 30~750 ng/mL)
 (a) ディルドリン (PTAH 添加なし)、(b) ディルドリン (PTAH 添加なし)、
 (c) Me-DTTB-1、(d) Me-DTTB-2

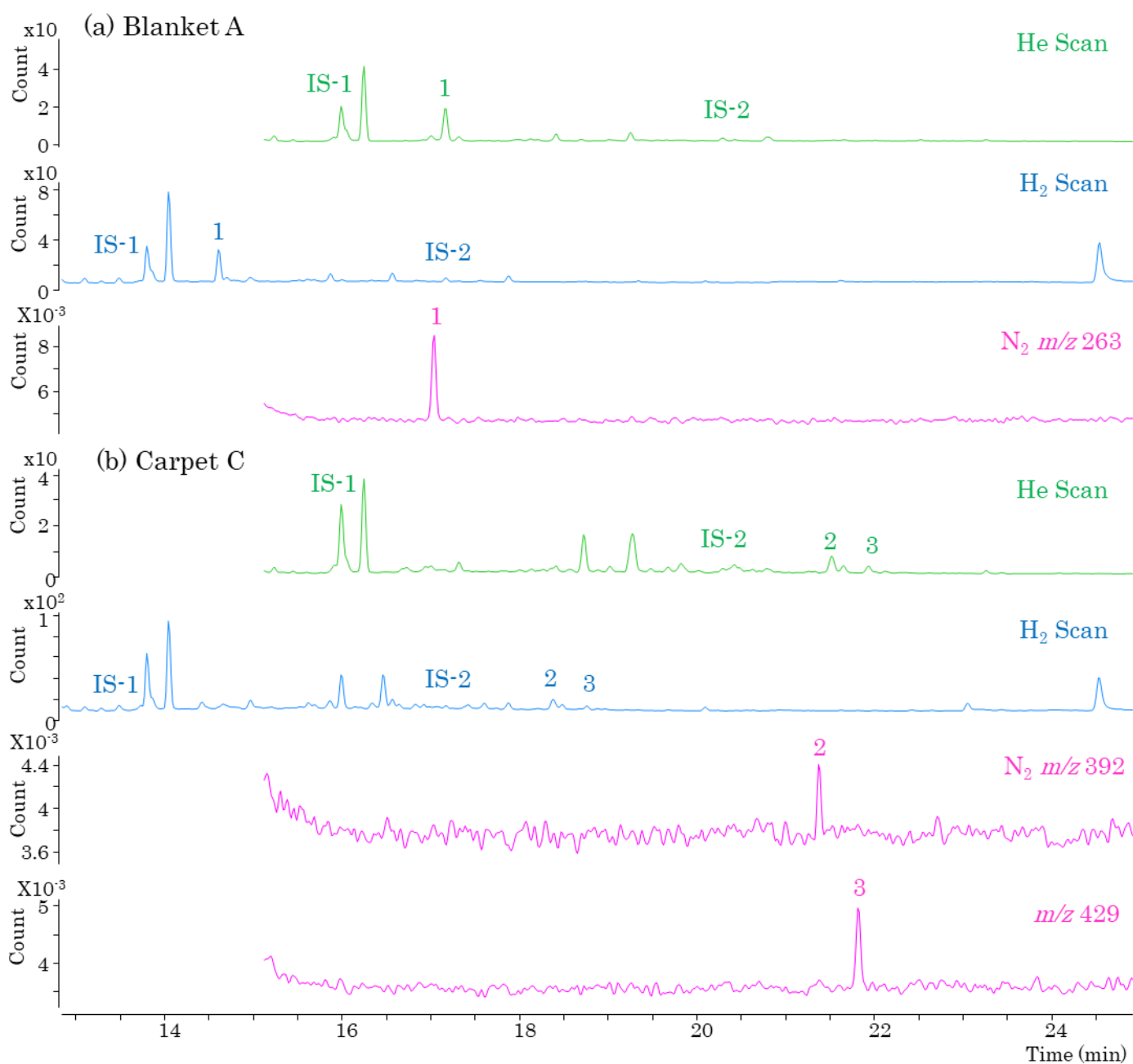


Fig. 8 各キャリアガスにおける (a) 毛布 A および (b) カーペット C のクロマトグラム
 上から順に、ヘリウムおよび水素のスキャンモード、窒素の SIM モードの各定量イオン
 1: デイルドリン、2: Me-DTTB-1、3: Me-DTTB-2、IS-1: フルオランテン-*d*₁₀、IS-2: クリセン-*d*₁₂

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R4 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

「家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究」

研究分担者 井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長

要旨

令和4年度は、既に収集した有害性情報を基に、有機水銀化合物に関する有害性情報の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、評価値案の導出を試みた。また、有機水銀化合物については、定量的評価に資する有害性情報が限られていたため、定量的評価が可能となるよう、体内動態等に関する追加調査を実施した。

対象とした5化合物の有害性情報を収集した結果、情報を得ることができたのは酢酸フェニル水銀のみであった。酢酸フェニル水銀のヒトへの影響に関する情報は、一部の毒性項目で得ることができたが、定量的評価に資する情報は無かった。また、動物への慢性曝露による影響（反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性）については、経口経路の情報があり、米国 EPA IRIS が設定した腎毒性を根拠とした Reference Dose (RfD) 8×10^{-5} mg/kg bw/day（酢酸フェニル水銀として）が、唯一の既存の有害性評価値であった。限られた体内動態の情報から、酢酸フェニル水銀による腎毒性の原因が無機二価水銀であると予想されたため、酢酸フェニル水銀の体内動態に関する追加調査と無機水銀（主に塩化水銀（II））に関する有害性評価値とその根拠に関する調査、さらに、他の懸念すべき毒性影響（神経系への影響）に関する調査を追加的に実施した結果、酢酸フェニル水銀による腎毒性は、本物質が代謝され無機二価水銀となり腎臓に分布・蓄積した結果であること、塩化水銀（II）に関する他機関の評価値は、いずれも腎臓の非発がん影響を根拠としていたこと、メチル水銀の毒性影響として知られる発達神経毒性については、得られた水銀としての評価値の比較から、上記 RfD を採用すれば酢酸フェニル水銀により誘発する懸念はないと考えられたことから、最終的に、酢酸フェニル水銀の有害性評価値案として 8×10^{-5} mg/kg bw/day を提案することとした。

A. 研究目的

本分担研究は、家庭用品規制法により「検出されないこと」とされている有害物質に

ついて、試験法の改正に伴い基準値の設定が必要となるため、規制当時から現在までのハザード等に関する知見を収集し、その

情報に基づき人健康に関する有害性評価値案の導出を試み、他の分担研究により開発された試験法の精度及び感度も考慮した規制基準値の設定を検討することを目的に実施した。

令和4年度は、既に収集した有害性情報を基に、本研究の対象物質の一部、有機水銀化合物について、有害性情報の詳細を毒性項目及び曝露経路毎にまとめ、評価値案の導出を試みた。また、有機水銀化合物については、後述の通り定量的評価に資する有害性情報が非常に限られていたため、定量的評価が可能となるよう、体内動態等に関する追加調査を実施した。

B. 研究方法

B1. 対象物質

本検討で対象とした有機水銀化合物は、以下の通りである。

塩化フェニル水銀 (CAS 100-56-1)

酢酸フェニル水銀 (CAS 62-38-4)

硝酸フェニル水銀 (CAS 55-68-5)

オレイン酸フェニル水銀 (CAS 104-60-9)

phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate (CAS 38565-43-4)

いずれも、防臭加工剤（殺菌剤）として使用され、対象家庭用品として以下の品目が挙げられている。

- (1) 繊維製品のうち、おしめ、おしめカバー、よだれ掛け、下着、衛生バンド、衛生パンツ、手袋及びくつした
- (2) 家庭用接着剤
- (3) 家庭用塗料
- (4) 家庭用ワックス
- (5) くつ墨
- (6) くつクリーム

有機水銀化合物は、昭和 50 年に家庭用品規制法において「所定の試験法で検出せず（バックグラウンド値としての 1 ppm を越えてはいけない）（原子吸光法）」とされている。

B2. 有害性情報の収集

有機水銀化合物の毒性情報については、「政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版（Ver. 2.0）」の図表 3.1.2 「List1 の情報源リスト」に記載されている情報源を調査し収集した。情報が少ない場合には、上記ガイダンスの「List2 の情報源リスト」、EU ECHA の REACH 登録情報(Reliability1 または 2)も情報源の対象とし、検索・収集した。入手した毒性情報は、一般毒性（反復投与）、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、その他（生体内運命（体内動態）、急性毒性、刺激性・腐食性、感作性の毒性項目別に整理し、ヒト及び動物にみられた毒性影響について曝露経路（経口、経皮、吸入）毎にまとめた（別添 1）。

B3. 追加調査の実施

対象とした有機水銀化合物について、入手可能な有害性情報は酢酸フェニル水銀にしかなく、その情報量が限られていた。そこで、確認できた毒性の主要因の特定あるいはその他の考慮すべき毒性の懸念の有無を確認することを目的に、酢酸フェニル水銀の体内動態、無機水銀（主に塩化水銀（II））に関する有害性評価値とその根拠、有機水銀化合物による神経系への影響について、入手できた他機関の評価書等の資料を情報源とした追加調査を行い、整理した（別添

2)。

C. 結果及び考察

C1. 有害性情報収集

別添 1 に示した通り、対象とした 5 種の有機水銀化合物の有害性情報を検索した結果、酢酸フェニル水銀の情報しか得ることができなかった。したがって、以降の検討では、酢酸フェニル水銀のみを扱うこととした。

酢酸フェニル水銀の有害性情報は、米国 EPA Integrated Risk Information System (IRIS, 1987), 米国 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 1999, 2022), 豪州 AICIS IMAP (2015) 等から得ることができた (別添 1: 3. 参照文献を参照のこと)。

C2. 有害性情報の整理

入手できた酢酸フェニル水銀の有害性情報については、別添 1 のとおり、一般毒性 (反復投与)、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、その他 (生体内運命 (体内動態)、急性毒性、刺激性・腐食性、感作性) の毒性項目別に整理し、ヒト及び動物にみられた毒性影響について曝露経路 (経口、経皮、吸入) 毎にまとめた。その結果、酢酸フェニル水銀のヒトへの影響に関する情報は、一部の毒性項目で得ることができたが、定量的評価に資する情報は無かった。また、動物への慢性曝露による影響 (反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性) については、主に経口経路の情報があつた。他機関による有害性情報の導出は 1 件のみで、米国 EPA IRIS (1987) による Reference Dose (RfD) 8×10^{-5} (mg/kg bw/day) (酢酸フェニル水銀として) が得られた。この評価値は、Fitzhugh *et al.*

(1950) によるラット 2 年間反復投与試験 (混餌) において、0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg bw/day に相当) でみられた腎障害 (近位曲尿細管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化) を根拠とした無毒性量 NOAEL 0.1 ppm (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg bw/day 相当) を、不確実性係数 100 (種差 10、個体差 10) で除したものである。

上記の RfD 根拠試験の他に、Solecki *et al.* (1991) によるラット 2 年間反復投与試験 (飲水) が実施されており、0.4 mg Hg/kg bw/day 以上から腎尿細管上皮細胞の変性を含むネフローゼ症候群等が認められている。また、発がん性試験情報として、前述の 2 件のラット 2 年間反復投与試験のうち、飲水投与による試験 (Solecki *et al.*, 1991) では、4.2 mg/kg bw/day の用量で腎細胞腺腫の有意な増加が認められた。以上の通り、ラットにおける酢酸フェニル水銀の標的は腎臓であることが示唆された。しかし、混餌投与によるラット 2 年間反復投与試験では腫瘍の発生増加がみられなかったこと、2 件の発がん性試験情報は、検索動物数や病理組織学的データの不足があつたため、発がん性の有無について確証を得られず、定量的評価もできなかった。

酢酸フェニル水銀の遺伝毒性については、*in vitro* 及び *in vivo* の試験結果が得られ、酢酸フェニル水銀に染色体異常誘発能を示唆する結果が得られた。また、変異原性については、Ames 試験結果のみが存在し、結果は陰性であつた。したがって、現時点で得られた有害性情報からは、本物質は変異原性を有しない可能性が高いと判断した。また、前述の発がん性試験でみられた腎腫

瘍の発生機序には、変異原性は関与していないと考えられた。

酢酸フェニル水銀の生殖発生毒性については、動物に対し発生毒性（奇形）を有することを示唆する情報があったが、いずれも利用可能なデータが不足しているため、酢酸フェニル水銀の発生毒性について定量的に評価できなかった。生殖毒性に関する情報はなかった。

酢酸フェニル水銀の急性毒性については、経口経路の情報のみ得られ、経口 LD₅₀ はラットで 22～41 mg/kg、マウスで 13.25 mg/kg であった。GHS 分類ガイダンスに従って分類を実施すると、区分 2 に該当し、経口経路の急性毒性は強い。

また、刺激性、感作性について、政府による GHS 分類結果（平成 21 年度）では、皮膚腐食性／刺激性は区分 1（重篤な皮膚の薬傷及び眼の損傷）、眼に対する重篤な損傷性／眼刺激性は区分 1（重篤な眼の損傷）、呼吸器感作性は分類できない（データなしのため）、皮膚感作性は区分 1（アレルギー性皮膚反応を起こすおそれ）であった。

体内動態について、酢酸フェニル水銀は経口曝露により容易に吸収され、肝臓で速やかに代謝され、無機二価水銀まで代謝される。反復投与の場合、投与直後は酢酸フェニル水銀が主に糞便中に排泄され、やがて無機水銀として排泄される。そのため、本物質に関する有害性情報からは分布に関する情報を得られなかったが、酢酸フェニル水銀による毒性の本体は、無機二価水銀であると考えられた。

C3. 追加調査に基づく有害性評価値の提案

酢酸フェニル水銀による腎毒性の原因

が無機水銀であると予想されたため、1) 酢酸フェニル水銀の体内動態について追加調査した。また、2) 無機水銀（主に塩化水銀（Ⅱ））に関する有害性評価値とその根拠を調査し、腎毒性を重要なエンドポイントとしてよいかを検討した。また、3) 他の有機水銀化合物（メチル水銀）の曝露により生じる神経系への影響が、酢酸フェニル水銀の曝露でも生じる可能性があるかについて、入手できた他機関の評価書等の資料を情報源として調査を行い、検討した。最終的に、追加調査の結果に基づき、酢酸フェニル水銀に関する妥当な有害性評価値の提案を試みた。追加調査の結果及び提案した有害性評価値案は、別添 2 に示した。

1) 酢酸フェニル水銀の体内動態についての追加調査

別添 1 の情報源としていた評価書以外にも追加的に収集し、酢酸フェニル水銀の体内動態について調査した。

ECHA による ANNEX XV

RESTRICTION REPORT PROPOSAL FOR A RESTRICTION (2010)によると、研究対象となった全ての動物種において、酢酸フェニル水銀は腎臓と肝臓に取り込まれ蓄積され、哺乳動物の腎臓では高レベルに検出され、これらの臓器内で酢酸フェニル水銀は主に細胞間液の蛋白質に結合し、核にはほとんど取り込まれていなかったことが示されていた。動物での検討から、酢酸フェニル水銀は、腎臓に分布した後、一部は変化せずに急速に尿中に排泄され、一部は排泄しにくい無機水銀化合物に代謝されることが示唆された。その他、本物質は、わずかに脳、心臓、骨、中枢神経系、脾臓にも分

布することがわかった。

別添 1 で情報源とした ATSDR (2022) に記載されていた有機水銀化合物（主にメチル水銀）の体内動態の記載の中にも、上記と同様の内容が示されていた。

<考察>

以上より、酢酸フェニル水銀により誘発された腎毒性の原因は、代謝されて腎臓に分布・蓄積する無機二価水銀であると判断した。

2) 無機水銀（主に塩化水銀（II））に関する有害性評価値とその根拠

酢酸フェニル水銀の腎毒性の原因は代謝された無機二価水銀であると考えられたことから、その代表と考えられる塩化水銀（II）に関する有害性情報を追加的に収集し、各機関が導出した塩化水銀（II）の有害性評価値とその根拠を調査した。

食品安全委員会では、清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、2012年に水銀の食品健康影響評価を行っており、非発がん影響及び発がん影響に関するTDIを各々導出した結果、最終的にはラット6カ月間反復経口投与試験（強制経口）でみられた腎重量の増加（雄の腎絶対及び相対重量並びに雌の腎相対重量が増加）を根拠としたLOAEL 0.23 mg/kg bw/dayを基点とし、不確実係数3000（種差10、個体差10、亜急性毒性試験及びLOAEL使用、並びに、臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性3）で除して得た0.7 µg/kg bw/day（水銀として）をTDIに採用していた。

ATSDR (2022)では、Inorganic Mercury Salts としての中期 Oral MRLs（暫定値）

を、Apaydin *et al.* 2016 による塩化水銀のラット28日間反復経口投与試験（強制経口）*でみられた腎機能低下及び病理組織学的変化（血清中の尿素、尿酸、クレアチニン値の有意な高値及び尿細管拡張と糸球体の分葉化）に基づくLOAEL 15 mg/kg/dayを基点とし、UF 1000（種差10、個体差10、LOAEL使用10）で除して求めた0.00001 mg Hg/kg bw/dayとしていた。なお、この根拠試験は1用量で実施された試験だが、他の試験より低い用量で腎臓への影響を誘発していたため、キースタディとしていた。なお、Inorganic Mercury Salts としての慢性MRLは、情報不足のため設定されていなかった。

EPA IRIS (1995)では、Brown Norway ラットを用いた3つの試験において認められた腎糸球体への影響に基づくLOAELを基点に導出されたDrinking Water Equivalent Level (DWEL) 0.010 mg/Lから換算してRfDを求めていた（RfD = 0.010 mg/L x 2 L/day/70 kg bw = 0.0003 mg/kg bw/day）。3つの試験は、いずれも塩化水銀により誘発された自己免疫性の糸球体腎炎に関する研究であった。

JECFA (2011)では、食品由来の無機水銀の人健康影響を評価するため塩化水銀（II）の評価を行い、無機水銀のprovisional tolerable weekly intake (PTWI：暫定耐容週間摂取量)を4 µg/kg bw/weekと設定した。これは、NTP試験(1993)において認められた雄ラットの腎比重量の増加を根拠にBMD解析を実施し、最小BMDL₁₀ 0.11 mg/kg bw/day (塩化水銀 (II) として：水銀としては0.06 mg/kg bw/day)を、週5日曝露からの毎日曝露に補正し、さらに塩化水

銀 (II)の用量から無機水銀としての用量に補正した値を、不確実係数 100 で除した値であった。

<考察>

以上の通り、塩化水銀に関する有害性評価値は、いずれの機関においても腎臓での非発がん影響を根拠に導出されていた。酢酸フェニル水銀についても、一般毒性試験において腎臓への毒性影響が認められている。これは、生体内に吸収された酢酸フェニル水銀は、速やかに無機二価水銀に代謝されることから、両者の毒性が同じ腎臓への毒性として現れたものと考えられる。

また、酢酸フェニル水銀のラット 2 年間飲水投与試験 (20 匹/群) において腎発がん性を示唆する所見 (Hg として 0.42 mg/kg bw/day 以上で腎細胞腺腫が発生、有意に増加したのは 4.2 mg/kg bw/day) が認められたが、1 群当たりの動物数が十分な条件で実施された塩化水銀 (II) のラット及びマウスの 2 年間反復経口投与試験では同腫瘍の有意な発生増加が認められなかったこと (ラット試験の最高用量は Hg として 3.7 mg/kg bw/day)、塩化水銀 (II) のラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験において前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺濾胞細胞癌の発生増加が認められたが、入手可能な情報からは塩化水銀 (II) 及び酢酸フェニル水銀に変異原性の懸念は無いことから、この発がん性には閾値を設定できること、いずれの機関も塩化水銀 (II) の発がん性を根拠とした評価値を導出していないことから、酢酸フェニル水銀の発がん性に基づく有害性評価値導出の必要性は低いと判断した。

生殖発生毒性については、酢酸フェニ

ル水銀には定量的評価に資する有害性情報が無かったため、十分な評価ができない状況であるが、酢酸フェニル水銀の毒性の主体が無機水銀である場合、各機関において生殖発生毒性を根拠にした有害性評価値が導出されていないことから、現時点では酢酸フェニル水銀の生殖発生毒性について追加調査する必要はないと考えた。

3) 有機水銀化合物の神経系への影響

酢酸フェニル水銀と同じ有機水銀化合物であるメチル水銀については、多数の評価事例があり、ヒトでの神経系への影響 (発達神経毒性) を根拠に評価値が導出されている。そこで、メチル水銀に関する有害性評価値とその根拠を調査し、酢酸フェニル水銀による神経系への影響について考慮する必要性の有無を検討した。

ATSDR (2022)では、メチル水銀に関する慢性影響の経口 MRL (暫定値) 0.1 µg Hg/kg bw/day を設定している (吸入経路の急性~慢性及び経口経路の急性及び中期に関する MRL は、情報不足のため設定していない)。その根拠は、Axelrad *et al.* 2007a, 2007b らによる疫学調査 (セイシェル諸島等における調査結果のメタ解析) においてみられた、日常的に魚を摂取しているヒトにみられた神経発達毒性 (知能指数 IQ の低下) であり、本所見をエンドポイントとした NOAEL 0.41 µg Hg/kg bw/day を UF 3 で除して導出していた。

食品安全委員会 (2005)では、魚介類等に含まれるメチル水銀について評価し、耐容週間摂取量を 2.0 µg/kg bw/week (水銀として 0.29 µg/kg bw/day) と設定した。これは、フェロー諸島前向き研究 (神経行動

学的エンドポイントの一つ Boston Naming Test での母親の毛髪水銀濃度) の BMDL とセイシェル小児発達研究 (胎児期のメチル水銀曝露と小児の神経、認知、行動への影響がみられなかった) の NOAEL を考慮し、両者の毛髪水銀濃度 10 ppm と 12 ppm の平均値である 11ppm から、JECFA あるいは EPA 等の評価でも使用された代謝モデルのワンコンパートメントモデルを用いて算出された、妊婦の一日当たりのメチル水銀摂取量を根拠とした。この際、不確実性 (毛髪水銀と血中水銀の濃度比および排泄係数の個体差) を考慮して、不確実係数 4 を適用した。また、評価の対象集団であるハイリスクグループを胎児とし、妊婦あるいは妊娠している可能性がある女性も対象としていた。

EPA IRIS (2001)では、メチル水銀について、Grandjean *et al.*, 1997 及び Budtz-Jørgensen *et al.*, 1999 (フェロー諸島前向き調査の胎児期曝露の児の神経発達の研究) によるヒトの疫学研究においてみられた発達神経生理学的障害を根拠として、7歳児の神経生理学的影響から母親臍帯血水銀濃度 46~79ppb を BMDL₀₅ とし、それを母親血中水銀濃度としてそれに相当する母体の摂取量がワンコンパートメントモデルを用いて 0.857~1.472 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ に相当すると算定された。これに不確実係数 10 を用いて経口経路の RfD 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ (メチル水銀の分子量 215.63 として換算したとき、水銀として 0.09 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$) を設定していた。

<考察>

以上より、発達神経毒性を指標とした

メチル水銀の評価値について、水銀としての値に換算した場合の最小値は、EPA IRIS による RfD 0.09 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ であった。酢酸フェニル水銀について唯一得られた腎毒性に基づく RfD を水銀としての値に換算すると 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ となり、上記のメチル水銀の RfD を下回っていた。メチル水銀の方が酢酸フェニル水銀より吸収率が高いことを踏まえると、メチル水銀の神経系への影響に基づく評価値は、酢酸フェニル水銀にとっては過大になることが考えられる。したがって、酢酸フェニル水銀の有害性評価値が 0.05 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$ (酢酸フェニル水銀としては 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{day}$) であれば、メチル水銀のようにヒトに発達神経毒性が生じる懸念は無いと考えられた。

D. まとめ

酢酸フェニル水銀の有害性情報及び追加調査結果に基づく検討の結果、酢酸フェニル水銀の有害性評価値案としては、反復投与毒性 (腎毒性) を根拠とした

米国 EPA IRIS (1987)による Reference Dose (RfD) 8×10^{-5} (mg/kg bw/day) (酢酸フェニル水銀として) が妥当であると考えた。この値は、Fitzhugh *et al.* (1950)によるラット 2 年間反復投与試験 (混餌) において、0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg bw/day に相当) でみられた腎障害 (近位尿管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化) を根拠とした無毒性量 NOAEL 0.1 ppm (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg bw/day 相当) を、不確実性係数 100 (種差 10、個体差 10) で除したものである。前述の通り、酢酸フェニル水銀はおむつ等の繊維製品等に使用されていたものであり、家庭用品からの曝露経

路は皮膚であると考えられる。上記評価値は経口経路で曝露された場合の値であるため、経皮暴露を想定して本評価値を活用する場合は、皮膚から及び消化管からの吸収率は同等で、その後の体内動態も同じであると仮定する必要があることに留意すべきである。

なお、本研究で対象としたその他の有機水銀化合物については、有害性情報がなく特定の評価値案を導出することができなかったが、フェニル水銀部分としての体内動態は酢酸フェニル水銀と同様だと考えられる。

また、本検討結果は、一研究者の判断によるものであるため、本検討結果を行政的に活用する場合は、複数の専門家による客観的レビューが必要である。

E. 研究発表

E1. 論文発表

特になし

E.2 学会発表

特になし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 引用文献

以下に、酢酸フェニル水銀に関する有害性情報を示す。追加調査で参照した評価書等については、別添2を参照のこと。

- 1) AICIS IMAP (2015) IMAP Group Assessment Report, Phenylmercury compounds: Human health tier II assessment
- 2) ATSDR (1999) Toxicological Profile for Mercury, U.S. Department of Health and Human Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 3) ATSDR (2022) Toxicological Profile for Mercury. Draft for Public Comment, U.S. Department of Health and Human Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- 4) GHS 分類結果 (2009) 政府による GHS 分類結果, 酢酸フェニル水銀
- 5) HSDB (2022)
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1670>
- 6) IARC (1993) IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 58, Beryllium, Cadmium, Mercury, and exposures in the glass manufacturing industry
- 7) IRIS (1987) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, U.S. Environmental Protection Agency, Phenylmercuric acetate; CASRN 62-38-4
- 7) ドイツ学術振興会(DFG) (2001) MAK Value Documentation. Mercury, organic compounds.

有機水銀化合物

塩化フェニル水銀 (CAS 100-56-1)

酢酸フェニル水銀 (CAS 62-38-4)

硝酸フェニル水銀 (CAS 55-68-5)

オレイン酸フェニル水銀 (CAS 104-60-9)

phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate (CAS 38565-43-4)

目次

1	はじめに	1
2	収集した有害性情報の概要	1
2-1	一般毒性	1
2-1-1	経口	1
2-1-2	吸入	3
2-1-3	経皮	4
2-2	生殖発生毒性	4
2-2-1	経口	4
2-2-2	吸入	5
2-2-3	経皮	5
2-2-4	その他	6
2-3	変異原性 (遺伝毒性)	6
2-4	発がん性	9
2-4-1	経口	9
2-4-2	吸入	11
2-4-3	経皮	11
2-4-4	国内外機関の発がん性分類	11
2-5	その他の有害性に関する情報	12
2-5-1	生体内運命 (体内動態)	12
2-5-2	急性毒性	12
2-5-3	刺激性・腐食性及び感作性	13
2-5-4	作用機序	15
3	参照文献	16

1 はじめに

本報告書では、厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）により実施されている「家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究」の分担研究「家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究」における基準値設定のための検討に向けて、有機水銀化合物（下記 5 物質）の毒性情報を整理した。

[本報告書の対象とする有機水銀化合物]

- ・塩化フェニル水銀 (CAS 番号 100-56-1)
- ・酢酸フェニル水銀 (CAS 番号 62-38-4)
- ・硝酸フェニル水銀 (CAS 番号 55-68-5)
- ・オレイン酸フェニル水銀 (CAS 番号 104-60-9)
- ・phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate (CAS 番号 38565-43-4)

なお、本報告書に記載する有害性情報の情報源の範囲は、政府向け GHS 分類ガイダンス（令和元年度改訂版 (Ver.2.0)）の図表 3.1.2「List1 の情報源リスト」とし、EU ECHA の REACH 登録情報 (Reliability1 または 2) の情報等も対象とした。

2 収集した有害性情報の概要

上記の情報源を調査した結果、塩化フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、オレイン酸フェニル水銀、phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate の 4 物質については、毒性情報は得られなかった。

酢酸フェニル水銀については毒性情報が得られたため、収集した有害性情報について、以下に概要を示す。

2-1 一般毒性

2-1-1 経口

(1) ヒト

経口経路での一般毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経口経路での一般毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報が多数報告されている。表 1 に酢酸フェニル水銀の経口曝露による反復投与毒性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

ラット (10～24 匹/性/群) に酢酸フェニル水銀 (0、0.1、0.5、2.5、10、40、160 ppm) を 2 年間反復経口投与した試験 (混餌) で、0.5 ppm で雌に腎障害 (近位曲尿細管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化) がみられた。また、2.5 ppm 以上の雌雄に腎障害、10 ppm の雄及び 40 ppm 以上の雌雄に成長遅延がみられた。発生した用量や病変の詳細は確認できないが、腎系球体にも影響が認められた (ATSDR, 1999)。本試験の NOAEL は 0.1 ppm 水銀 (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg/day に相当) と設定されていた (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999、IRIS, 1987 [Fitzhugh *et al.* 1950])。

ラットに酢酸フェニル水銀 (0～4.2 mg Hg/kg/day (具体的な用量不明)) を 2 年間反復経口投与した試験 (飲水) において、0.4 mg Hg/kg/day 以上で腎尿細管の変性 (ネフローゼ) 及び 10%の体重減少がみられた。4.2 mg Hg/kg/day では、腎臓への影響に加え大腸 (盲腸) の潰瘍及び壊死がみられ、これらの病変に伴う出血によって貧血 (ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少) が生じた。なお、最低用量以下の用量での試験は行われていないため、NOAEL は導出されず、LOAEL は 0.4 mg Hg/kg/day と設定された (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Fitzhugh *et al.* 1950, Solecki *et al.* 1991])。

表 1 酢酸フェニル水銀の経口曝露による反復投与毒性試験結果

No.	動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
1	ラット (10～24 匹/性/群)	経口 (混餌)	2 年間	0、0.1、 0.5、2.5、 10、40、 160 ppm (水銀として測定)	0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg/day に相当): 雌に腎障害(近位曲尿細管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化) 2.5 ppm 以上: 雌雄に腎障害 10 ppm: 雄に成長遅延 40 ppm 以上: 雌雄に成長遅延 NOAEL = 0.1 ppm (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg/day 相当) LOAEL = 0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg/day 相当)	AICIS IMAP (2015)、ATSDR, (1999)、IRIS (1987) [Fitzhugh <i>et al.</i> 1950]
2	ラット Wistar 20 匹/群 (性別不明)	経口 (飲水)	2 年間	0～4.2 mg Hg/kg/day (具体的な用量不明)	0.4 mg Hg/kg bw/day 以上: 腎尿細管の変性(ネフローゼ) 10%の体重減少 4.2 mg Hg/kg bw/day: 腎症に関連した死亡率の増加 (雄のみ) 大腸(盲腸)の潰瘍及び壊死 これらの病変に伴う出血は貧血(ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少)を伴っていた。 LOAEL = 0.4 mg Hg/kg bw/day (低用量での試験は行われていないため、NOAEL は導出されていない。)	AICIS IMAP (2015)、ATSDR (1999) [Fitzhugh <i>et al.</i> 1950, Solecki <i>et al.</i> 1991]

IRIS (1987) では、下記計算式に示す通り、Fitzhugh *et al.* (1950) の結果に基づき、酢酸フェニル水銀の NOEL (Non Observed Effect Level: 無影響量) を 0.0084 mg/kg/day と判断し、種差及びヒト感受性の違いから不確実係数 100 で除することにより、経口経路における有害性評価値 (RfD: Reference Dose) 8×10^{-5} mg/kg/day を導出していた。

$$\begin{aligned} \text{RfD} &= \text{NOEL} / \text{不確実係数} \\ &= 0.0084 \text{ (mg/kg/day)} / 100 \\ &= 8 \times 10^{-5} \text{ (mg/kg/day)} \quad (\text{酢酸フェニル水銀として}) \\ &\quad (\text{水銀として } 0.00005 \text{ mg/kg/day} = 0.05 \text{ } \mu\text{g/kg bw/day}) \end{aligned}$$

以上、ラットやマウスにおける酢酸フェニル水銀の経口経路での一般毒性について、腎臓及び消化器系に有害影響が報告されていた。また、IRIS (1987) で導出された経口 RfD 8×10^{-5} mg/kg/day は、本調査において唯一入手できた有害性評価値であった。

2-1-2 吸入

(1) ヒト

酢酸フェニル水銀の吸入経路での一般毒性について、ヒトへの影響に関する情報が 2 件報告されている (表 2)。概要は以下のとおりである。なお、各情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

穀物種子を処理する際に、6~7 シーズン (年) にわたって酢酸フェニル水銀に曝露 (曝露濃度不明) された 39 歳の男性農業従事者は、重度の神経毒性 (筋萎縮性側索硬化症に似た進行性の神経疾患) を示し、死亡した。本死亡例には、口の腫れ、歯周病、虫歯、感染性咽頭炎がみられた。剖検時では、化膿性気管支肺炎及び小葉中間帯の肝細胞壊死が観察されたが、本物質の曝露との関連性など発症の原因は不明であった (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Brown, 1954])。また、同様の曝露状況で、5 名の農業従事者に運動障害が報告された (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [HSDB, 2015 (Gosselin *et al.*, 1984)])。

表 2 酢酸フェニル水銀の吸入経路におけるヒトへの影響 (一般毒性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	農業従事者 (男性, 39 歳)	穀物種子を処理する際に、6~7 シーズン(年)にわたってフェニル酢酸水銀(II)に曝露された	不明	重度の神経毒性(筋萎縮性側索硬化症に似た進行性の神経疾患)を示し、死亡(口の腫れ、歯周病、虫歯、感染性咽頭炎) 剖検時: 化膿性気管支肺炎(原因不明)	AICIS IMAP (2015)、 ATSDR (1999) [Brown,

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
				小葉中間帯の肝細胞壊死(原因不明)	1954]
2	農業従事者 (5名)	上記データと同様の曝露状況(詳細不明)	不明	運動障害	AICIS IMAP (2015) [Gosselin <i>et al.</i> , 1984]

以上、酢酸フェニル水銀の吸入経路におけるヒトへの影響について、得られたデータからは詳細が不明であり、データも不足しているため、ヒトに対する有害影響は不明である。

(2) 実験動物

吸入経路での一般毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-1-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での一般毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での一般毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-2 生殖発生毒性

2-2-1 経口

(1) ヒト

経口経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

酢酸フェニル水銀の経口経路における実験動物への生殖発生毒性について、1件の報告があった。概要は以下のとおりである。

ラット、ウサギ、ゴールデンハムスター (妊娠 5～12 日) に、酢酸フェニル水銀 (経口 LD₅₀ (実用量不明) の 1/6～半量の用量) を強制経口投与した試験において、胚/胎児毒性 (吸収、死亡、発育遅延) 及び催奇形性 (頭蓋骨の骨化遅延、全身浮腫、血腫、開眼) がみられた (AICIS IMAP, 2015 [HSDB, 2015 (Dzierzawski *et al.*, 1979)])。

また、政府による GHS 分類結果 (2009) によると、上記の発生毒性情報の他、マウスにおいて中枢神経系、眼への障害および尾の欠損、ラットとウサギにおいて多発奇形、ハムスターにおいて脳脱出を引き起こすなど、酢酸フェニル水銀は複数の動物種で強力な催奇形性物質であると明記されている (Birth Defects (3rd, 2000))。

以上のとおり、本物質については発生毒性、催奇形性を示唆する情報があるが、試験情報の動物数、対照群、各所見が認められた用量や発生頻度等については原著が不明のため確認できず、利用可能なデータが不足しているため、本試験情報からは酢酸フェニル水銀の生殖発生毒性について定量的に評価できなかった。

2-2-2 吸入

(1) ヒト

吸入経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

吸入経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-2-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での生殖発生毒性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報を収集した。概要は以下のとおりである。

妊娠7日目の雌ラットに酢酸フェニル水銀 (0.1 mg) を膣錠剤で投与したところ、出生児に尾部及び神経管の異常が認められた (AICIS IMAP, 2015 [HSDB, 2015 (Shepard *et al.*, 1986)])。

以上、酢酸フェニル水銀の経皮経路における実験動物の生殖発生毒性については、実験動物を用いた曝露量や曝露期間等の詳細なデータが不足しているため、酢酸フェニル水銀による経皮経路の生殖発生毒性については評価できなかった。

2-2-4 その他

経口、吸入、経皮以外の経路での生殖発生毒性について、ヒト及び実験動物に関する情報を収集した。概要は以下のとおりである。なお、得られた情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

(1) ヒト (膣内投与)

妊娠が判明するまで (中央値：妊娠 19 週)、避妊のために酢酸フェニル水銀を殺精子剤として局所適用 (膣内投与) した母親 (889 名) から生まれてくる小児の先天異常を調査した研究において、殺精子剤を使用した母親から生まれた小児では、殺精子剤を使用していなかった母親から生まれた小児と比較して、発達障害の割合の増加は認められなかった (AICIS IMAP, 2015 [Shapiro *et al.*, 1982])。本情報は曝露量や曝露期間が明確ではないため、本物質の膣内投与曝露によるヒトでの生殖発生毒性について評価できなかった。

(2) 実験動物 (静脈内投与)

酢酸フェニル水銀の静脈内投与での生殖発生毒性について、限られたデータしかないが、催奇形性を示す重篤な発生毒性が報告されている。

ハムスター (妊娠 8 日目) に酢酸フェニル水銀 (5、7.5、8、10 mg/kg) を単回静脈内投与した試験において、7.5 mg/kg 以上投与した動物で、口蓋裂、外脳 (頭蓋外の胎児脳) などの催奇形性が認められた (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Gale and Ferm, 1971])。

2-3 変異原性 (遺伝毒性)

(1) *In vitro*

酢酸フェニル水銀の *in vitro* 試験については、下表の通り：

表 3. 酢酸フェニル水銀の *in vitro* 遺伝毒性結果

試験系	試験材料	処理条件	用量	結果		文献(引用元の評価書)
				-S9	+S9	
細菌を用いる 復帰突然変異 試験(Ame 試験)	ネズミチフス菌 (TA100, TA1535, TA1537,TA98)	直接法、代 謝活性化 法(ラッ ト、ハムス ターS9)	0.001~33 μ g/plate	—	±(TA100, TA1537) それ以外 は—	Zeiger, <i>et al.</i> , (1987) (NTP study No. 64890 and 399829)
姉妹染色分体 交換試験	ヒトリンパ球	直接法	1-30 μ M	+	NT	Lee <i>et al.</i> (1997) (ATSDR, 2022)
染色体異常試 験	ヒトリンパ球	直接法	3-30 μ M	+*	NT	Lee <i>et al.</i> (1997)

*核内倍加(endoreduplication, 異数性異常の一種)

NTP は、Ames 試験における TA100, TA1537 の代謝活性化法による結果を疑陽性(equivocal)と判定している。しかし、いずれの用量においても2倍以上のコロニー数の増加はみられず、現在の標準的な判定に照らし合わせれば、陰性と判定される。また、ATSDR (2022)に記載があった姉妹染色分体交換試験及びその元文献 (Lee *et al.*,1997)に記載があった染色体異常試験の陽性結果から、本物質の染色体異常誘発能が示唆された。他の *in vitro* 試験系による結果は確認できなかった。

(2) *In vivo*

①ヒト

酢酸フェニル水銀の変異原性について、調査範囲の中でヒトに関する情報を収集した。表 4 に酢酸フェニル水銀のヒトへの影響 (遺伝毒性) を示す。概要は以下のとおりである。なお、各情報について、曝露量や曝露期間の詳細が確認できなかった場合は、記載していない。

酢酸フェニル水銀に曝露した労働者 16 名 (詳細不明) は、対照群 12 名と比較して、リンパ球における染色体異常 (倍数体異常の発生率の増加) が認められた。しかし、他の薬剤への曝露の可能性があり、これ以上の詳細情報が得られていないため、結果の妥当性が低いとされている (AICIS IMAP, 2015 [Verschaeve *et al.*, 1978])。

アルゼンチンにおいて、殺菌剤として酢酸フェニル水銀を使用したおむつを着用していた小児 (生後 1 カ月から 5 歳) 38 名は、曝露されていない小児 19 人と比較して、リンパ球で姉妹染色分体交換 (SCE) 率の上昇し、SCE 率の上昇は、曝露中止後 9 カ月で消失した (AICIS IMAP, 2015 [Mudry de Pargament *et al.*, 1987])。ただし、推定曝露量や曝露期間については本情報から確認できなかった。

以上の結果から、本物質はヒトにおいて染色体異常誘発能を有することが示唆された。MAK (2001) によると、この染色体異常誘発能は、主に紡錘体機能障害の結果である可能性があるとされている。

表 4 酢酸フェニル水銀のヒトへの影響 (遺伝毒性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	労働者 (16名)	酢酸フェニル水銀曝露	不明	リンパ球で染色体異常(倍数体異常の発生率の増加) (他の薬剤への曝露に関する詳細な情報がないため、結果の妥当性が低い)	AICIS IMAP (2015) [Verschaeve <i>et al.</i> , 1978]
2	小児 (38名, 生後1ヶ月~5歳, アルゼンチン)	酢酸フェニル水銀を殺菌剤として使用したおむつの使用による	不明	リンパ球で姉妹染色分体交換 (SCE) 率の上昇(姉妹染色分体交換率の増加は、曝露中止後9カ月で消失した)	AICIS IMAP (2015)、IARC (1993) [Mudry de Pargament <i>et al.</i> , 1987]

②ヒト以外

酢酸フェニル水銀の変異原性について、調査範囲の中でヒト以外の生物種に関する情報を収集した。表 5 に酢酸フェニル水銀の変異原性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

マウスに酢酸フェニル水銀 (0、2、5、10 mg/kg) を単回投与した試験では、曝露後 24 時間に骨髓細胞の染色体異常誘発性 (染色体損傷) が高かった。また、曝露後 4 週間後には、雄の生殖細胞の一次精母細胞で無対合/不對合及び相互転座が報告され、曝露後 8 週間では異常精子の割合が高かった (AICIS IMAP, 2015 [HSDB, 2015 (Choudhury *et al.*, 1996)]).

その他にも、枯草菌を用いた試験では酢酸フェニル水銀の 200 µg/mL で細胞死の誘発 (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999、IARC, 1993 [Shirasu *et al.*, 1976、Kanematsu *et al.*, 1980])、キイロショウジョウバエを用いた試験では 0.32 mg/kg で異数性の誘発 (AICIS IMAP, 2015、IARC, 1993 [Ramel and Magnusson, 1969])、別の試験における 200 mg/kg で伴性劣性致死突然変異が誘発された (AICIS IMAP, 2015、IARC, 1993 [Gayathri and Krishnamurthy, 1985])。

表 5 酢酸フェニル水銀の *in vivo* 遺伝毒性試験結果 (ヒト以外)

No.	動物種等	方法	投与量	結 果	情報源 [元文献]
1	マウス (Swiss)	単回投与	0、2、5、 10 mg/kg	曝露後 24 時間: 骨髓細胞の高い染色体異常誘発性(染色体損傷) 曝露後 4 週間: 雄の生殖細胞の一次精母細胞で無対合/不對合及び相互転座	AICIS IMAP (2015) [HSDB, 2015 (Choudhury <i>et al.</i> , 1996)]

No.	動物種等	方法	投与量	結 果	情報源 [元文献]
				曝露後 8 週間: 異常精子の高い割合	
2	枯草菌 (<i>Bacillus subtilis</i>)	Rec-assay	不明	12 µg/mL: 細胞死の誘発なし 200 µg/mL: 細胞死を誘発 高濃度で DNA を損傷する可能性あり。	AICIS IMAP (2015)、ATSDR(1999)、IARC (1993) [Shirasu <i>et al.</i> , 1976、Kanematsu <i>et al.</i> , 1980]
3	キイロシヨウ ジョウバエ	不明	不明	0.32 mg/kg bw: 異数性の誘発	AICIS IMAP (2015)、IARC (1993)、[Ramel and Magnusson, 1969]
4	キイロシヨウ ジョウバエ	混餌投与 (1%の水銀を含む 殺菌剤セレサン)	不明	200 mg/kg bw: 伴性劣性致死突然変異の誘発(優性致死突然変異の誘発はなし)	AICIS IMAP (2015)、IARC (1993) [Gayathri and Krishnamurthy, 1985]

以上、酢酸フェニル水銀の遺伝毒性については、*in vitro*, *in vivo* 試験系で染色体異常誘発能を示唆する結果が得られた。変異原性については、Ames 試験結果のみが存在し、結果は陰性であったため、現時点で得られる有害性情報からは、本物質は変異原性を有しない可能性が高いと判断した。表 5 に示した枯草菌やキイロシヨウジョウバエを用いた試験から遺伝毒性陽性のデータが得られたが、年代が古く、現在はガイドラインに記載されていない試験であったため、これらの試験結果を調査会等による有害性評価に採用するかどうかは、専門家の判断が必要になると考えられる。

2-4 発がん性

2-4-1 経口

(1) ヒト

経口経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経口経路での発がん性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報が報告されている。表 6 に酢酸フェニル水銀の経口曝露による発がん性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

ラットに酢酸フェニル水銀 (0~4.2 mg Hg/kg/day (0、5、50 mg/L)) を 2 年間飲水投与した

試験において、最高用量 (4.2 mg Hg/kg/day (50 mg/L)) で腎細胞腺腫の有意な増加を示し、2年間混餌投与した試験 (0~66 mg/kg bw/day) では腫瘍は報告されなかった。なお、ATSDRとIMAPは、両試験を発がん性を評価する試験として設計されておらず、投与群の動物数が20匹と不十分で、病理組織学的データも限定的であるとしている (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Solecki *et al.*, 1991])。

上記の飲水投与試験については、MAK (2001)に詳細が記載されていた。

雄性 Ico:WIST ラット (1群 20匹) に酢酸フェニル水銀を5または50 mg/l (Hgとして0.42または4.2 mg/kg/dayに相当)の用量で103週間飲水投与した。その結果、体重は用量依存的に有意に減少した。また、死亡率が高用量群で有意に高かった。同群では、白血球数や副腎重量が有意に増加した。赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値は用量依存的に低値となり、高用量群には大腸に潰瘍性病変が認められた。また、両投与群の腎臓に、皮質尿細管上皮への色素沈着や加齢動物にみられる慢性腎症の発生頻度及び程度の増加がみられた。対照群、低及び高用量群の担腫瘍動物は各々9、8、16匹であり、対照群と高用量群には統計学的有意差がみられた。主な腫瘍は腎細胞腺腫であり、対照群、低及び高用量群に各々0/20、5/20、10/20例みられた (腎腫瘍以外については言及無し)。著者 (Solecki ら) は、腎細胞腺腫の発生機序に本物質のプロモーション作用が関与したと考察していた。

表6 酢酸フェニル水銀の経口曝露による発がん性試験結果

No.	動物種等	投与期間	投与量	結果	情報源 [元文献]
1	ラット (Wister, 雄, 20匹/群)	2年間 (飲水)	0~4.2 mg Hg/kg/day (0, 5, 50 mg/L)	4.2 mg/kg/day: 腎細胞腺腫の有意な増加 (対照群 0/18 に対し投与群 10/20 例)	AICIS IMAP (2015)、ATSDR (1999) [Solecki <i>et al.</i> , 1991]
2	ラット	2年間 (混餌)	0~66 mg Hg /kg/day	腫瘍発生増加の報告なし	AICIS IMAP (2015)、ATSDR (1999) [Fitzhugh <i>et al.</i> 1950]

以上の他、本物質については米国 Carcinogenic Potency Database Project (CPDB) により 50% 発がん用量 (TD₅₀)が求められており、その根拠となった発がん性試験情報があった。Lhasa社の Carcinogenicity Database (<https://carcdb.lhasalimited.org/study-information/44605744>)で概要を確認した。離乳前の雌雄 B6AKF1 マウスに本物質を 3.16 (雄) または 3.39 (雌) mg/kg bw/day の用量で76週間混餌投与した結果、雌雄共に本物質投与により発生増加した腫瘍はみられなかった。本試験については原著を入手できず詳細を確認できないため、参考扱いとする。

以上、酢酸フェニル水銀の経口経路での発がん性試験について、実験動物数の不足等により、利用可能なデータが不足しており、本物質の経口経路による発がん性については評価できなかった。

2-4-2 吸入

(1) ヒト

吸入経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

吸入経路での発がん性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-4-3 経皮

(1) ヒト

経皮経路での発がん性について、調査範囲の中でヒトに関する情報は報告されていない。

(2) 実験動物

経皮経路での発がん性について、調査範囲の中で実験動物に関する情報は報告されていない。

2-4-4 国内外機関の発がん性分類

国内外の機関の発がん性分類について、情報は得られなかった。なお、IARC (1993) では、酢酸フェニル水銀の分類はなされていないが、メチル水銀化合物はグループ 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある)、金属水銀及び無機水銀化合物はグループ 3 (ヒトに対する発がん性について分類できない) とされている。また、MAK (2001)では、本物質を含む有機水銀類の発がん性区分を 3B (*in vitro* または動物での研究により発がん作用の証拠が得られた物質。ただし、他の区分いずれかに分類するには情報不十分) としている (2019 年も同区分を維持)。

表 7 国内外機関における酢酸フェニル水銀の発がん性分類

評価機関	評価年	区分
IARC	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
U.S.EPA	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
U.S.NTP	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
EU	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
ACGIH	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。
日本産業衛生学会	-	発がん性分類に関する情報は得られなかった。

2-5 その他の有害性に関する情報

2-5-1 生体内運命 (体内動態)

酢酸フェニル水銀の生体内運命について、AICIS IMAP(2015)によれば、有機水銀化合物は脂溶性であり、経口曝露により容易に吸収される(90~100%)。吸収の際に、胃腸管内の生体分子(タンパク質など)との結合によって、毒性発現メカニズムが促進される可能性がある。フェニル水銀塩を混餌投与したげっ歯類の場合、マウスでは完全に吸収され、ラットでは容易に吸収されたとする報告がある。

フェニル基を有する有機水銀化合物は速やかに代謝される。ベンゼン環のヒドロキシ化によって不安定な代謝物を經由して無機二価水銀まで代謝される。この代謝プロセスは、酢酸フェニル水銀を腹腔内投与したラットで確認されている。ヒトでは、有機水銀化合物は、胆汁を介して糞便中から主に無機化合物として排泄される。動物では、最初に親化合物そのものが糞便中へ排泄され、続いて尿中に排泄され、その後、無機水銀として排泄される。酢酸フェニル水銀を 0.120 mg Hg/kg を単回経口投与または静脈内投与したラットで、投与から 48 時間以内に経口投与の場合は投与量の 65%、静脈内投与の場合は投与量の 30%が糞便中に排泄された。

また、ATSDR(1999)によれば、酢酸フェニル水銀はヒトが曝露されうる有機水銀化合物の一つであり、メチル水銀と比較して消化管からの吸収率は低く、いったん体内に入ると、フェニル水銀化合物は速やかに無機二価水銀に代謝されるため、ヒトへの毒性影響は二価の水銀塩と同様と考えられている。

2-5-2 急性毒性

調査範囲の中で収集した酢酸フェニル水銀の急性毒性試験結果を以下の表 8 に示す。なお、経皮経路及び吸入経路の急性毒性データは調査した範囲の中では得られなかった。

経口 LD₅₀ はラットで 22~41 mg/kg、マウスで 13.25 mg/kg の情報が得られた。GHS 分類ガイダンスに従って分類を実施すると、区分 2 に該当し、経口経路の急性毒性は強い。

表 8 酢酸フェニル水銀の急性毒性試験結果

No.	動物種等	投与方法	死亡動物数	LD ₅₀	情報源 [元文献]
1	ラット	経口	-	LD ₅₀ = 22 mg/kg LD ₅₀ = 41 mg/kg	AICIS IMAP (2015)[HSDB, 2015]
2	マウス	経口	-	LD ₅₀ = 13.25 mg/kg	AICIS IMAP (2015)[HSDB, 2015]

2-5-3 刺激性・腐食性及び感作性

(1) 刺激性・腐食性

刺激性・腐食性について、ヒト及び実験動物を用いた情報が得られた。表 9 に酢酸フェニル水銀の刺激性・腐食性試験結果を示す。概要は以下のとおりである。

ヒトにおける皮膚の刺激性をみるドレイズ試験では、酢酸フェニル水銀 (100 µg) を 24 時間経皮適用したところ、皮膚刺激性が生じた (詳細情報の記載なし) (AICIS IMAP, 2015 [RTECS (原著不明)])。

マウス (系統及び匹数の記載なし) に酢酸フェニル水銀溶液 (1 mg/mL) を皮下注射したところ、皮膚に重度の壊死が広範囲にみられた (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999、ECHA, 2011 [Swensson, 1952])。

ウサギを用いたドレイズ試験では、酢酸フェニル水銀 (50 µg) を 24 時間点眼投与したところ、重篤な反応が生じた (詳細情報の記載なし) (AICIS IMAP, 2015 [RTECS (原著不明)])。

表 9 酢酸フェニル水銀の刺激性・腐食性試験結果

No.	動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	情報源 [元文献]
1	ヒト	経皮曝露, ドレイズ法	24 時間	100 µg	重度の反応が生じた(詳細情報の記載なし)。	AICIS IMAP (2015)[RTECS (原著不明)]
2	マウス	皮下注射	不明	1 mg/mL	皮膚の広範かつ重度の壊死	AICIS IMAP (2015)、ATSDR(1999)、ECHA (2011)[Swensson, 1952]
3	ウサギ	眼, ドレイズ法	24 時間	50 µg	重篤な反応が生じた(詳細情報の記載なし)。	AICIS IMAP (2015)[RTECS (原著不明)]

その他、皮膚への影響として、除草剤と薬用軟膏を介してフェニル水銀に暴露された 3 名にそう痒性の丘疹発疹が発生したという症例報告があるが、曝露濃度等の詳細は不明であった (Morris 1960)。

政府による GHS 分類結果 (平成 21 年度) では、酢酸フェニル水銀の皮膚腐食性/刺激性は区分 1 (重篤な皮膚の薬傷及び眼の損傷)、眼に対する重篤な損傷性/眼刺激性は区分 1 (重篤な眼の損傷) としている (<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/09-mhlw-2067.html>)。

(2) 感作性

感作性について、動物実験を用いた感作性試験に関する情報は得られなかったが、ヒトに対する感作性の情報は得られたため、表 10 に酢酸フェニル水銀のヒトへの影響 (感作性) を示す。概要は以下のとおりである。

20 年前から両手に湿疹があり、過敏反応の遺伝的素因 (アトピー体質) を持ち、過去 2 年間に鼻結膜炎と喘息を伴うか伴わないかの周期的な軽度の顔面腫脹があった 54 歳の女性農業従事者の事例が報告された。女性は農作物に使用されている農薬や除草剤との接触により、酢酸フェニル水銀に曝露 (曝露量や曝露期間は不明) されていた。背中に 0.01 % の酢酸フェニルを塗布し、オープンテストを行ったところ、塗布 30 分後に紅斑、60 分後に蕁麻疹がみられ、これらの症状は以前から報告されている顔の腫れ、アレルギー、喘息と関連していた。しかし、酢酸フェニル水銀を用いたオープンテストの結果、健康な対照被験者 3 名では陰性であった (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Torresani *et al.*, 1993])。

ドイツとオーストリアの複数の医療施設で受診した 49,256 名のパッチテスト結果をもとに、0.05 % の酢酸フェニル水銀曝露との関係を調べた。対象者は、過去にアレルギー性眼窩周囲接触皮膚炎 (APD)、非 APD (NAPD)、その他の皮膚炎 (OC) と診断された患者である。陽性反応発現率は、APD で 9.2 %、NAPD で 5 %、OC で 6.7 % であった。APD 患者の陽性反応発現率は OC 患者よりも有意に高いことが報告されている (AICIS IMAP, 2015、ECHA, 2011 [Herbst R. A. *et al.*, 2004])。

2 件のパッチテストにおいて、パッチテストでアレルゲンの 1 つに曝露の疑いがある患者 1,151 名を 0.01 及び 0.05 % の酢酸フェニル水銀に曝露させたところ、0.05 % で患者の 14 % が陽性反応を示した。また、慢性湿疹の患者 1,927 名を 0.05 % の酢酸フェニル水銀に曝露させたパッチテストでは、患者の 3.1 % が陽性反応を示した。これらのことから、試験前の患者における酢酸フェニル水銀への感作の可能性が示された (AICIS IMAP, 2015 [Geier *et al.*, 2005、Dastychová *et al.*, 2008])。

4 歳の男児が、高濃度の酢酸フェニル水銀を含む塗料から放出した金属水銀蒸気 (930～955 ppm) に約 1 ヶ月間曝露されたところ、アクロジニア (水銀に対する小児アレルギー反応) と診断された。その症状は、四肢 (腕と脚) の痛みと脱力、手足と鼻の発疹、かゆみ、皮むけ、発赤、頻脈、高血圧であった (AICIS IMAP, 2015、ATSDR, 1999 [Aronow *et al.* 1990])。

表 10 酢酸フェニル水銀のヒトへの影響 (感作性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
1	農業従事者 (アトピーの家 族歴のある 54 歳女性)	局所治療	0.01%	曝露後 30 分に紅斑、曝露後 60 分に蕁麻疹を呈した。この陽性反応は顔面浮腫の悪化及び気管支痙攣の発作と関連していた。 女性は、農作物に使用される農薬や除草剤に接触した際に、酢酸フェニル水銀に曝露されたことがありと考えられた。	AICIS IMAP (2015)、ATSDR(1999) [Torresani <i>et al.</i> , 1993]

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
2	患者 (49,256名、過去にAPD、NAPD、OCと診断された患者)	パッチテスト	0.05%	陽性反応発現率: APDで9.2%、NAPDで5%、OCで6.7% APDの陽性反応発現率はOCよりも有意に高い。	AICIS IMAP (2015)、ECHA (2011)[Herbst R. A. <i>et al.</i> , 2004]
3	パッチテストでアレルゲンの1つに曝露の疑いがある患者(1,151名)	パッチテスト	0.01%、 0.05%	0.05%: 患者の14%が陽性反応 試験前の患者における酢酸フェニル水銀への感作の可能性あり。	AICIS IMAP (2015)[Geier <i>et al.</i> , 2005]
4	慢性湿疹の患者 (1,927名、男性601名、女性1,326名、平均年齢44.3歳)	パッチテスト	0.05%	患者の3.1%が陽性反応 試験前の患者における酢酸フェニル水銀への感作の可能性あり。	AICIS IMAP (2015)[Dastychová <i>et al.</i> , 2008]
5	子供 (男児、4歳)	高濃度の酢酸フェニル水銀を含む塗料から放出した金属水銀蒸気への約1ヶ月間の曝露	水銀として930～955 ppm	アクロジニア(水銀に対する小児アレルギー反応)と診断された。その症状は、四肢(腕と脚)の痛みと脱力、手足と鼻の発疹、かゆみ、皮むけ、発赤、頻脈、高血圧であった。	AICIS IMAP (2015)、ATSDR (1999) [Aronow <i>et al.</i> 1990]

以上、酢酸フェニル水銀の感作性について、限られたデータしかなく、酢酸フェニル水銀の感作性について結論を出すには、利用可能なデータが不足しているため、感作性の有無は不明である。

ただし、MAK (2001)では、フェニル水銀類がヒトでのパッチテストや1件の動物試験で皮膚感作性が確認されたことから、有機水銀類(メチル水銀、エチル水銀も含む)については皮膚感作性物質(Sh)として判定している。また、MAK (2001)では、フェニル水銀類のヒトにおける呼吸器感作性に関する報告があるものの、有機水銀類としては呼吸器感作性物質(Sa)との判定はしなかった。

政府によるGHS分類結果(平成21年度)では、酢酸フェニル水銀の呼吸器感作性は分類できない(データなしのため)、皮膚感作性はモルモットを用いたビューラー試験において、陽性率は14/18=77.8%で陽性結果が得られている(DFGOT vol.15 (2001)) ことに基づき区分1(アレルギー性皮膚反応を起こすおそれ)としている (<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/09-mhlw-2067.html>)。

2-5-4 作用機序

酢酸フェニル水銀の作用機序について、本調査で入手した評価書中には有機水銀化合物として、AICIS IMAP (2015) 及びHSDB (2022) から情報が得られた。

酢酸フェニル水銀を含む有機水銀化合物は、全身に広く分布することが確認されており、その中で最も多く蓄積される臓器は腎臓と肝臓である。また、脂溶性を有する有機フェニル水銀化合物は体内に入ると速やかに無機二価水銀に代謝されて、血液脳関門を通過することができる。血液脳関門を通過した無機二価水銀は脳に蓄積することで、脳に損傷を与え、長期曝露または反復曝露では深刻な中枢神経毒性を引き起こす可能性があり (AICIS IMAP, 2015)、体内に入ると無機二価水銀へ急速に代謝分解される多くの有機水銀化合物は、無機水銀化合物と類似の慢性中毒症状がみられるとされる (HSDB, 2022)。

3 参照文献

- AICIS IMAP (2015) IMAP Group Assessment Report, Phenylmercury compounds: Human health tier II assessment
- ATSDR (1999) Toxicological Profile for Mercury, U.S. Department of Health and Human Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- GHS 分類結果 (2009) 政府による GHS 分類結果, 酢酸フェニル水銀
- GHS 分類結果 (2011) 政府による GHS 分類結果, 硝酸フェニル水銀
- HSDB (2022) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1670>
- IARC (1993) IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 58, Beryllium, Cadmium, Mercury, and exposures in the glass manufacturing industry
- IRIS (1987) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, U.S. Environmental Protection Agency, Phenylmercuric acetate; CASRN 62-38-4
- ドイツ学術振興会(DFG) (2001) MAK Value Documentation. Mercury, organic compounds.

酢酸フェニル水銀の体内動態に関する追加調査

酢酸フェニル水銀の体内動態に関する情報は限られていたが、ATSDR (1999) によると、体内に吸収されると速やかに無機二価水銀に代謝されるため、ヒトへの毒性影響は二価の水銀塩と同様とされていた。そこで、酢酸フェニル水銀の体内動態について、可能な限り情報を得るために、以下の追加調査を実施した。

1. ECHA による ANNEX XV RESTRICTION REPORT PROPOSAL FOR A RESTRICTION (2010)

https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/annex_xv_restriction_report_phenylmercury_compounds_en.pdf/3a231e8a-cc1a-48c8-8609-9b02f9055183

本文書には、酢酸フェニル水銀の用途や発生源についても言及されていた。

環境中の水銀レベル及び人への曝露量を減少させることを目的とした取組み the Community Strategy Concerning Mercury (European Commission, 2005)において、環境への水銀排出源としてのポリウレタン系の触媒として使用されているフェニル水銀化合物* (酢酸フェニル水銀を含む) が特定されたため、これらの物質の製造と使用を制限して、環境への水銀の影響をさらに削減することを提案している。フェニル水銀化合物の制限については、以下のように提案している。

・物質または混合物として 0.01 % Hg 重量 (w/w) を超える濃度で、製造、上市、または使用してはならない。

・0.01 % Hg wt by wt (w/w) を超える濃度を含む成形品または成形品の均質部分を上市してはならない。

(いずれも発効から 5 年後に適用)。

* Phenylmercury acetate, CAS No 62-38-4

Phenylmercury propionate, CAS No 103-27-5

Phenylmercury 2-ethylhexanoate, CAS No 13302-00-6

Phenylmercuric octanoate, CAS No 13864-38-5

Phenylmercury neodecanoate, CAS No 26545-49-3

これら 5 化合物をグループ化した根拠は、昨今 (2010 年時点) の欧州内での用途がいずれもポリウレタン製品の触媒であること、構造類似性があること、化学的類似性から類似の作用を有することがポリウレタンの触媒として長年使用されていることで示されていることが挙げられている。酢酸フェニル水銀が多くの利用可能な情報を有しており、この情報に

に基づき評価するが、他の 4 物質も同様の環境中運命やハザードプロファイルを有していると仮定している。

欧州でのフェニル水銀触媒ポリウレタンの用途の例は以下の通り：

ガスケット、シール、電子アセンブリの封止材、映画やテレビの小道具、振動ダンパー、ラベルの透明 PU、防水コーティング、コンクリートシーリング材、船舶の修理やコンベアベルトの修理、ベルト、回転椅子のローラー、ローラースケート、靴底。床材にも使用されていたが、現在も使用されているかは確認されていない。

触媒としての水銀はウレタンのポリマー構造に取り込まれ、最終製品に残留する。水銀含有製品は、業務用だけでなく消費者製品にも使用されている。

上記フェニル水銀化合物 5 種については、多くの情報は得られる酢酸フェニル水銀のデータに基づき評価された。フェニル水銀化合物は環境中で有害な分解物（例：無機水銀やメチル水銀に変換される水銀元素）が生成されるため、分解物/変換物が起因するリスクについても考慮しながらリスク評価しなければならないとしている。

また、フェニル水銀化合物の定量的評価については、無機水銀データに基づき環境に対する定量的リスク評価を行うことが提案されているが、単一の製品グループからの水銀および水銀化合物の個別の排出源に基づくリスク評価では、リスクの全体像を捉えることができないことに留意が必要としている。

消費者に対する定量的リスク評価は、屋内環境の物品からの酢酸フェニル水銀の放出が適切に制御されておらず、消費者に健康への悪影響を引き起こす可能性があることを示している。床材にフェニル水銀触媒を使用した学校の体育館での空気中の高レベルの水銀（水銀蒸気）の測定結果から、フェニル水銀化合物が物品から放出されて分解されることを明示している。

Classification and labelling according to CLP Regulation の人健康に関する Hazard Class and Category Code(s)は以下の通り：

- ・ Acute Tox. 3*: Acute toxicity (oral) , hazard category 3
- ・ Skin Corr. 1B: Skin corrosion/irritation, hazard category 1B
- ・ STOT RE 1: Specific target organ toxicity – repeated exposure, hazard category 1

* メモ：家庭用品からフェニル水銀が気体として放出され、水銀蒸気として吸入暴露される可能性がある。

(参考) 環境中での酢酸フェニル水銀の動態

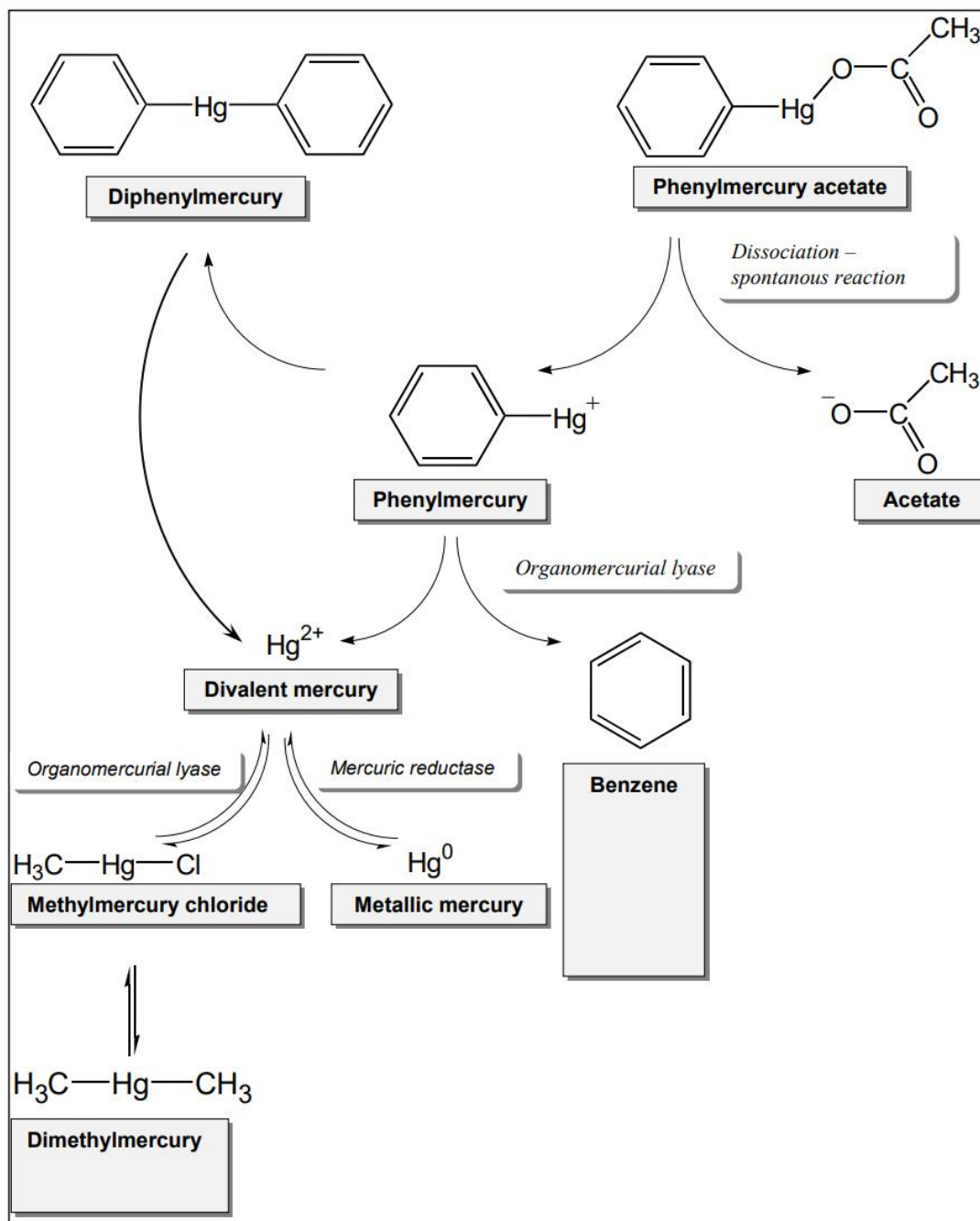


Figure B4.1. Degradation pathway (simplified) of phenylmercury acetate in the aquatic and terrestrial environment. In upper water layers, photodegradation of phenylmercury acetate may occur abiotically.

また、本文書に記載されたトキシコカインेटイクスの Summary (B.5.1.3 Summary and discussion on toxicokinetics)によると、酢酸フェニル水銀を経口または静脈内投与した後に血中濃度が低いことから、本物質は急速に組織中から消失することが示唆される。*In vitro* 研究により、ヒト血液中では酢酸フェニル水銀のほとんどが赤血球に結合しているのに対し、無機水銀化合物は血漿に結合していることが分かった。また、血中の水銀のほとんどが酢酸フェニル水銀の形で存在していた。研究対象の全ての動物種において、酢酸フェニル水銀は腎臓と肝臓に取り込まれ蓄積されていた。哺乳動物においては、腎臓で高レベルに検出され、これらの臓器内で酢酸フェニル水銀は主に細胞間液の蛋白質に結合し、核にはほとんど取り込まれていなかった。また、わずかに脳、心臓、骨、中枢神経系、脾臓で検出された。ある研究では、ラットでは体毛と骨格筋に、イヌでは脾臓に高レベルの酢酸フェニル水銀が検出された。DNEL の導出においては、吸収率のデフォルト値について各々経口 (100 %) および吸入 (50 %) が適用された。

酢酸フェニル水銀の排泄は投与直後から始まり、血中濃度に相関して減少することが示された。肝臓、腎臓以外の組織では、水銀レベルは経口投与後 96 時間後に著しく減少し、腎臓と肝臓では、投与後 24 時間で最高レベルに達し、蓄積された。肝臓では、腎臓に比しより早く水銀レベルが減少した。

投与後ただちに、ほとんどの酢酸フェニル水銀が尿中に有機水銀として回収されたが、そのレベルは急速に低下した。一方、無機水銀の回収量は、単回投与後の時間経過とともに増加し、4 日後に最高レベルに達したことから、酢酸フェニル水銀は、腎臓に分布した後、一部は変化せずに急速に尿中に排泄され、一部は排泄しにくい無機水銀化合物に代謝されることを示している。代謝速度は速く、糞便および尿中では未変化の酢酸フェニル水銀はわずかだった。経口及び静脈内投与いずれにおいても、多くが水銀として糞便中に排泄され、腹腔内または経口投与 2 日後には、回収された水銀の 6~8% および 91~93% が、それぞれ尿中および糞便中に排泄された。尿中排泄率に関しては、ラットよりイヌの方が低かった。

*メモ：酢酸フェニル水銀の慢性曝露により、腎臓及び肝臓において、代謝された無機水銀化合物による影響が生じる可能性がある。

2. Toxicological Profile for Mercury Draft for Public Comment (ATSDR, 2022) より

<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf>

この評価書では、水銀のトキシコカインेटィクスについては、以下のように区別してまとめられていた。

- elemental mercury (Hg^0 , e.g., mercury vapor)
- inorganic mercuric (Hg^{2+} , e.g., mercuric chloride)
- inorganic mercurous (Hg^+ , calomel)
- organic mercuric (Hg^{2+} , e.g., methylmercury, dimethylmercury, phenylmercury) compounds.

有機水銀類 (organic mercuric) の体内動態については、以下の通り記載されていた。多くの情報がメチル水銀に関する内容であった。

有機水銀類を吸入曝露した場合の吸収率等を推定した研究結果等はなかった。ヒト、サル、げっ歯類を用いた研究より、塩化メチル水銀の摂取後または魚や他の摂取蛋白質に取り込まれた場合、水銀の消化管吸収率は100%に近いことが示された。ジメチル水銀は急速にヒトの皮膚に吸収された。

メチル水銀を摂取後、水銀は全身に分布し、肝臓、腎臓、脳に高い濃度で検出された。メチル水銀がヒトの臍帯血、胎盤、母乳に検出されたことから、胎児や幼児への移行が示唆されている。ヒトや様々な哺乳類を用いた研究において、メチル水銀曝露後に組織中及び排泄物中にメチル水銀と無機水銀の両方が検出された。ジメチル化が肝臓、食細胞、脳、その他の組織において生じた。吸収されたメチル水銀の主な排泄経路は、糞便、尿、毛髪だった。フェニル水銀曝露後に吸収された水銀は、胆汁、糞便、尿、毛髪から排泄された。

吸収されたメチル水銀の排泄は、多段階であった。ヒトの場合、半減期は50-130日と推定されている。メチル水銀の薬物動態モデルがヒトや他の動物種で開発された。

有機水銀類のヒトへの曝露経路について、ヒトに最も曝露されている有機水銀類はメチル水銀であり、世界的に食品、特に魚類が、メチル水銀の主要な曝露源となっている。

疫学研究については、多数の研究報告がある。

ヒトは、環境経由あるいは特定の状況下(例: HgO 蒸気への職業的曝露、魚の消費によるメチル水銀摂取)からメチル水銀と無機水銀(主に水銀および元素)の混合物に曝露されている。様々な形態の水銀の吸収については、血液または尿中の総水銀(無機+有機)の測定により検出できる。暴露の変化は、血中(BHg)または尿中(UHg)の総水銀の変化に反映される。血中と尿中の総水銀の測定は、総水銀曝露のバイオマーカーと見なすことができ

きる。これらの測定値は、特にメチル水銀、無機水銀化合物、または元素水銀への暴露の大きさを確証高く推定した結果とはならない。

メチル水銀曝露とより強く相関するバイオマーカーは、血中メチル水銀濃度または毛髪 (HHg) または RBC 中の総水銀濃度である。血液と毛髪は、無機水銀よりもメチル水銀蓄積の重要な組織です。無機水銀（主に水銀および元素）への曝露とより強く相関するバイオマーカーは、血液（または血漿）中の無機水銀と、尿中の無機水銀または総水銀である。しかし、吸収後の脱メチル化により血液と尿に無機水銀が生じるため、血液または尿中の総水銀の測定だけでは、その由来が無機水銀あるいはメチル水銀のどちらかを区別することが難しい。

高レベルの水銀蒸気にさらされた労働者では、元素水銀が主要な曝露形態である可能性が高く、尿中の総水銀は、曝露のバイオマーカーとして信頼性が高い。メチル水銀の疫学的研究では、大量の魚や海洋動物を消費する集団に焦点が当てられた。これらの集団では、メチル水銀が曝露の主な原因である可能性が高く、血液または毛髪中の総水銀は、信頼できる曝露バイオマーカーとして役立った。

得られた疫学研究の曝露期間については、少数の例外を除き慢性曝露に関するものだった。水銀元素の職業曝露やイラクでのメチル水銀曝露については、中期間曝露による情報だった。急性曝露に関する疫学情報は無かった。

疫学研究の対象者や曝露源について、すべての集団は、元素、無機および有機水銀化合物に曝露されている。したがって、1つの水銀カテゴリーだけに曝露されることはない。疫学調査の対象となる集団は次のように分類される：(1) 主に水銀元素に曝露されている (2) 主にメチル水銀に曝露されている、(3) 水銀の主な曝露形態が不明で、報告されたバイオマーカー測定値から識別できない一般集団。無機水銀化合物へのヒトの曝露に関する情報は、致命的または致死レベルに近い急性の偶発的または意図的な曝露の報告だけであった。

<以下、各論>

フェニル水銀は皮膚から吸収される（吸収率は不明）。殺菌剤として布おむつに適用されたフェニル水銀に曝露された乳児に、水銀中毒（先端痛）および尿中水銀排泄の増加が報告されている (Gotelli *et al.* 1985)。

フェニル水銀（酢酸フェニル水銀 2.95 mg、Hg 1.76 mg）を皮下投与したラットでは、腎臓の無機水銀画分が 41%（投与後 2 時間）から 80%（投与後 24 時間）に増加した (Daniel *et al.* 1972)。24 時間での腎臓の総水銀濃度は 22 µg/g だった。同じ研究において、肝臓の無機水銀画分が 26%（2 時間後）から 76%（24 時間後）に増加した。24 時間での肝臓の総水銀濃度は 7.4 µg/g だった。約 80-90%の水銀が胆汁中、尿中、糞便中に排泄され、腎臓と肝臓に残留したのは無機水銀だった。排泄物及び組織中の無機分画の

測定結果から、無機水銀への変換時間は約 1 日だった。フェニル水銀はラット肝臓ホモジネートの可溶性分画において NADPH または NADH を介さない反応により脱メチル化された。

フェニル水銀への曝露後、吸収された水銀は胆汁、糞便、尿、毛髪に排出される (Daniel *et al.* 1972; Gotelli *et al.* 1985)。殺菌剤として布おむつに塗布されたフェニル水銀に暴露された乳児の毛髪から、フェニル水銀が検出された (Gotelli *et al.* 1985)。曝露した乳児の尿中に排泄された水銀の 90% 以上が無機水銀だった。フェニル水銀 (酢酸フェニル水銀 2.95 mg、Hg 1.76 mg) を皮下投与されたラットでは、8 日間の観察期間中に、投与された水銀投与量の 13% が尿中に排泄され、52%が糞便中に排泄された (Daniel *et al.* 1972)。尿または胆汁中の水銀の約 80% は無機水銀だった。

*メモ：酢酸フェニル水銀は、投与直後はそのものが急速に排泄されるが、時間の経過と共に代謝された無機水銀が腎臓、肝臓に蓄積し、無機水銀の形で排泄される→反復投与 (慢性曝露) した場合、腎臓でみられる影響は無機水銀による可能性が高い。

2.21 GENERAL MECHANISMS OF ACTION (ATSDR 2022 より)

Inorganic Mercuric Mercury.

無機水銀の毒性作用は、標的組織 (脳、腎臓、赤血球など) の水銀レベルに関連する。標的組織への無機水銀の移行は、S に結合した Hg^{2+} を認識する膜輸送体によって促進される。 Hg^{2+} イオンは、2 つの硫黄配位子 (例: R-S-Hg-S-R') と複合体を形成する傾向が強い (Carty and Malone 1979; Parks and Smith 2016)。これにより、無機 Hg^{2+} の S 複合体と $\text{CH}_3\text{Hg}^{2+}$ によって形成されるもの ($\text{CH}_3\text{Hg-S-R}$) を区別する。

哺乳類の腎近位尿細管における Hg^{2+} -S 複合体の取り込みに関与しているトランスポーターには、近位尿細管の側底膜に存在する有機アニオントランスポーター OAT1 と、管腔膜に存在するアミノ酸トランスポーターシステム $\text{b}^{0,+}$ がある (Bridges and Zalups 2005; Bridges *et al.* 2004; Wei *et al.* 1999; Zalups and Ahmad 2004; Zalups *et al.* 2004)。どちらのシステムも、 Hg^{2+} とアミノ酸システイン (Cys-S-Hg-S-Cys) のチオール結合体を輸送する。近位尿細管の管腔側では、グルタチオン S 抱合体 (GluGlyCys-S-Hg-S-CysGlyGlu) の異化作用によってシステイン S 抱合体の形成が促進され、これは管腔膜酵素 GGT およびシステイニルグリシナーゼによって触媒される (Berndt *et al.* 1985; de Ceaurriz *et al.* 1994; Tanaka *et al.* 1990; Tanaka-Kagawa *et al.* 1993; Zalups 1995; Zalups and Lash 1997)。 Hg^{2+} のチオールへの可逆的結合は、輸送された Hg^{2+} の S 複合体中の Hg^{2+} が、チオール基またはセレノール基をもつタンパク質の各基と交換するのに十分な動力学速さである (Carty and Malone 1979; Parks and Smith 2016; Parks and Smith 2016; Ralston and Raymond 2018)。

水銀とトランスポーター、酵素、および他のタンパク質との相互作用は、無機水銀が細胞機能を破壊する主なメカニズムであると考えられている。いくつかの特定のシステムが、無機水銀の標的として特定されています。水銀は、タンパク質チオール酸化状態の調節に機能する酵素であるチオレドキシソレダクターゼを含むセレノ酵素に結合して阻害する (Branco and Carvalho 2019)。チオレドキシソレダクターゼの阻害は、無機水銀が細胞の酸化還元システムを損傷し、細胞に酸化損傷を与える重要なメカニズムであると考えられている (Branco *et al.* 2012)。酸化還元システムの破壊は、ROS の形成、脂質過酸化、壊死、およびアポトーシスにつながり、RBC ではメトヘモグロビンの形成を促進する (Ahmad and Mahmood 2019; dos Santos *et al.* 2016; Branco *et al.* 2012)。水銀は、シトクロム P450 および一酸化窒素合成酵素を含むヘムチオレートタンパク質のチオール基に結合する (Ynalvez *et al.* 2016)。一酸化窒素合成酵素の阻害は、塩化水銀が血管抵抗の調節を阻害する重要なメカニズムであると考えられている (Omanwar *et al.* 2014; Vassallo *et al.* 2011; Wiggers *et al.* 2008)。心臓組織におけるシトクロム P450 の発現の変化は、塩化第二水銀誘発性の心毒性に寄与するメカニズムだと考えられている (Amara *et al.* 2014)。Hg²⁺ イオンは、メタロチオネイン (および他の金属タンパク質) の結合部位からカチオン性金属 (銅、亜鉛) を置換し、メタロチオニンの合成を誘導する (Aschner *et al.* 2006; Kagi *et al.* 1984, Yasutake and Nakamura 2011)。

無機水銀 (Hg²⁺) による毒性影響について (他機関による評価値を中心に)

酢酸フェニル水銀に関する有害性情報 (体内動態含む) より、本物質は代謝され腎臓では二価の無機水銀として分布すること、ラットを用いた 2 年間反復経口投与試験において腎毒性がみられたこと、定量的評価は困難であるもののラット 2 年間飲水投与試験において腎細胞腺腫の発生増加がみられたことから、二価の無機水銀による毒性影響について、他機関による有害性評価値とその根拠を中心に調査した。

1. 食品安全委員会 (2012)

食品安全委員会では、清涼飲料水の規格基準改正に係る化学物質として、2012 年に水銀の食品健康影響評価を行った

(<https://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/show/kya20030703171>)。

このとき、飲料水中に存在する水銀は、ほぼ全て Hg²⁺の形と考えられていることから、評価対象を無機水銀 (金属水銀、塩化水銀 (I)、塩化水銀 (II)、酢酸水銀 (II)) としている。この評価では、経口経由で曝露される無機水銀のヒト及び動物における一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する有害性情報に基づき評価した。この評価において確認された毒性影響や参照した他機関の評価結果は以下の通り：

○ヒトへの影響

- ・水銀蒸気曝露による神経障害
- ・無機水銀による肝臓及び腎臓障害
- ・急性影響としては、無機水銀の経口摂取によるショックや心血管虚脱、出血性胃炎、大腸炎等の重度の消化管損傷、急性腎不全、肝炎。
- ・慢性影響としては、金属水銀の吸入や塩化水銀 (I) の経口摂取による中毒及び中枢神経障害。

○実験動物への影響

- ・ラット及びマウスに対する塩化水銀 (II) の経口投与による亜急性及び慢性毒性試験でみられた腎臓への蓄積、腎重量の増加、尿細管及び糸球体障害並、腎症。
- ・塩化水銀 (II) または酢酸水銀 (II) の経口投与による生殖・発生毒性試験においてみられた精巣毒性、精子への影響、受胎能低下及び胚死亡。
- ・塩化水銀 (II) のラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験においてみられた前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺濾胞細胞癌の発生増加 (腎細胞腺腫が発生したが、対照群との間に有意差なし)。
- ・塩化水銀 (II) のマウス 2 年間慢性毒性試験では、いずれの臓器・組織にも腫瘍の発生増加を認めず (尿細管腺腫及び尿細管腺癌の有意な増加はなかった)。

○発がん性区分

- ・ IARC は、動物実験では発がん性を示す限定的な証拠があるが、ヒトへの発がん性については十分な証拠がないとして、金属水銀及び無機水銀をグループ 3 に分類。

○遺伝毒性

- ・ *in vitro* 試験系では DNA 損傷作用と染色体異常誘発性を示すが、*in vivo* 試験系で染色体異常の誘発を示す明確なデータはない（食安委は「生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない」と判断）。

以上を踏まえ、非発がん影響及び発がん影響に関する TDI を各々導出した結果、最終的にはラット 6 カ月間反復経口投与試験（強制経口）でみられた腎重量の増加（雄の腎絶対及び相対重量並びに雌の腎相対重量が増加）を根拠とした LOAEL 0.23 mg/kg bw/day を基点とし、不確実係数 3000（種差 10、個体差 10、亜急性毒性試験及び LOAEL 使用、並びに、臓器重量のみの変動ではあるが病理組織学的に捉えにくい変化を反映している可能性 3）で除して得た **0.7 µg/kg 体重/日（水銀として）** を TDI に採用した。なお、根拠となったエンドポイントである腎重量増加は、同試験の高用量群で重篤な慢性腎症が認められていること、NTP によるラット 2 年間慢性毒性試験において、高用量（水銀として 3.7mg/kg 体重/日）の雄の 15 か月中間殺例で腎症の重篤度が上昇していることから、6 か月間試験において雌雄の 0.23 mg/kg 体重/日からみられる腎重量の増加は、自然発生性の慢性腎症にマスクされがちな尿細管の組織変化へと続く反応であり、塩化水銀（II）による腎臓を標的とした一連の障害性変化とみなすことができる、としていた。

2. ATSDR (2022)

<https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf>

ATSDR の Toxicological Profile (Draft for Public Comment, 2022) では、水銀の各存在形態について各々の Minimal Risk Levels (MRL) を設定している。無機水銀塩については、以下の通り。

○Inorganic Mercury Salts Inhalation MRLs

無機水銀塩の吸入 MRL は情報不足のため設定されていない。

○Inorganic Mercury Salts Oral MRLs（暫定値）

- ・ 急性 MRL（暫定）：Dieter *et al.* 1992; NTP 1993 による試験でみられた腎相対重量増加に基づく BMDL_{1SD} 290 µg/kg/day (BMDL_{ADJ}: 210 µg/kg/day) を基点とし、UF 100 で除して求めた 2 µg/kg/day
- ・ 中期 MRL（暫定）：Apaydin *et al.* 2016 による塩化水銀のラット 28 日間反復経口投与試験（強制経口）*でみられた腎機能低下及び病理組織学的変化（血清中の尿素、尿酸、クレアチニン値の有意な高値及び尿細管拡張と糸球体の分葉化）に基づく

LOAEL 15 µg/kg/day を基点とし、UF 1000（種差 10、個体差 10、LOAEL 使用 10）で除して求めた **0.00001 mg Hg/kg/day**（*本試験は 1 用量で実施された試験だが、他の試験より低い用量で腎臓への影響を誘発していた）。

- ・慢性 MRL は情報不足のため設定されていない。

3. EPA IRIS (1995)

https://iris.epa.gov/static/pdfs/0692_summary.pdf

EPA IRIS では、塩化水銀（CAS. 7487-94-7）について **Reference Dose for Oral Exposure (RfD) を 0.0003 mg/kg bw/day** (HgCl₂ として) と設定していた（吸入の RfC は設定していない）。この値は、Brown Norway ラットを用いた 3 つの試験において認められた腎系球体への影響に基づく LOAEL を基点に導出された Drinking Water Equivalent Level (DWEL) 0.010 mg/L から換算して求められた (RfD = 0.010 mg/L x 2 L/day/70 kg bw = 0.0003 mg/kg bw/day)。

EPA では、1987 年に無機水銀の人健康影響及びリスク評価に関するワークショップを開催し、以下の 5 つの結論及び推奨事項をまとめた。

- 1) 水銀のリスク評価において最も感受性が高い影響は、2 価水銀が誘発する自己免疫性系球体腎炎である。IgG の産生とその系球体基底膜への沈着が、この自己免疫性系球体腎炎発症機序の最初のイベントであると考えられる。
- 2) 水銀のリスク評価には、Brown Norway ラットが使用されるべきである。このラットは、Hg²⁺誘発自己免疫性系球体腎炎の研究に最も適した動物種である。このような感受性についての特徴は、ウサギにも認められる。
- 3) Brown Norway ラットは、Hg²⁺誘発腎障害に高感受性なヒトを想定した研究に適している。そのため、本ラットに基づくデータによる人健康評価での不確実係数は 10 未満にするべきである。
- 4) 人健康影響評価の際に考慮する Hg²⁺の吸収率は、経口経路の場合 7%、皮下投与の場合は 100%とするべきである。
- 5) Brown Norway ラット及び少数のヒトデータに基づく weight-of-evidence による評価の結果、Drinking Water Equivalent Level (DWEL)は 0.010 mg/L を推奨する。

RfD の根拠となった Brown Norway ラットを用いた 3 つの試験の概要は以下の通り：

- ① Druet *et al.* (1978)：雌雄ラット（7-9 週齢）に塩化水銀(HgCl₂)を 0, 100, 250, 500, 1000, 2000 µg/kg の用量で週 3 回、8 週間皮下投与した。追加の投与群には、50 µg/kg の用量で 12 週間同様に投与した。その結果、尿細管病変が高用量群に認められた。蛋白尿が 100 µg/kg 以上の群で見られ、低アルブミン血漿及び

死亡例が発生した。全ての投与群において IgG（ラット抗糸球体基底膜抗体）の産生がみられた。投与後 2-3 か月では糸球体基底膜への沈着物が病変の進行と共に線状から顆粒状となり、免疫反応は蛋白尿やネフローゼ症候群の発生と関連していた。

- ② Bernaudin *et al.* (1981) : 雌雄ラットに HgCl₂ を 0 または 3000 ug/kg-week の用量で最高 60 日間強制経口投与した。その結果、光学顕微鏡学的検査では著変は認められなかったが、投与 15 日目に投与群の 80% (4/5 匹) の動物の糸球体基底膜に IgG の線状沈着が蛍光免疫染色により認められた。投与 60 日目には、全ての投与動物に糸球体への線状又は顆粒状の IgG 沈着や動脈への顆粒状 IgG 沈着が認められた。
- ③ Andres (1984) : 5 匹の Brown Norway ラット及び 2 匹の Lewis ラットに HgCl₂ を 3 mg/kg の用量で週 2 回 60 週間強制経口投与した。投与 2-3 週目に、Brown Norway ラットは体重及び体毛の減少がみられ、2 匹が 30-40 日目に死亡した。試験期間中に蛋白尿を示す動物はいなかった。通常病理組織学的検査では、腎臓に所見はみられなかったが、免疫蛍光染色をした結果、Brown Norway ラットのみに糸球体への IgG 沈着が認められた。また、同ラットには、腸腺基底膜への IgA 沈着や粘膜固有層への IgG 沈着を伴う回腸と結腸の形態学的異常もみとめられた。無処置群及び Lewis ラットには影響は認められなかった。

4. JECFA (2011)

<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/1806>

JECFA では、食品由来の無機水銀の人健康影響を評価するため、2011 年に塩化水銀 (II) の評価を行い、無機水銀の provisional tolerable weekly intake (PTWI : 暫定耐容週間摂取量) を **4 µg/kg bw per week** と設定した。これは、NTP 試験 (1993) において認められた雄ラットの腎比重量の増加を根拠に BMD 解析を実施し、最小 BMDL₁₀ 0.11 mg/kg bw/day (塩化水銀 (II) として : 水銀としては 0.06 mg/kg bw/day) を、週 5 日曝露からの毎日曝露に補正し、さらに塩化水銀 (II) の用量から無機水銀としての用量に補正した値を、不確実係数 100 で除した値である。食品安全委員会 (2012) によると、この PTWI を TDI に換算すると **0.57 µg/kg bw/day (0.00057 mg/kg bw/day)** に相当する。

PTWI の根拠は以下のとおり :

無機水銀による腎臓への影響 (重量変化、近位尿細管上皮傷害、進行性腎症) は、様々な動物種で確認されている。塩化水銀 (II) 曝露によるラットにおける腎比重量の増加あるいは近位尿細管及び糸球体の体積を増加させるなどの腎皮質への有意な影響は、腎への水銀蓄積量と用量依存的に相関性を示す。したがって、JECFA では、他の腎臓への影響が生

じる用量と同程度またはより低い用量から生じる腎重量の変化について、モデリングにより用量反応解析を行うのが適していると判断した。

解析に用いた腎重量データは、両性のラット及びマウスに塩化水銀（II）を週5日6カ月間強制経口投与したNTP試験（1993）から採用した。本試験でみられた他の所見（最終体重、血清ALP、コリンエステラーゼ、軽度の腎症の発生増加）についてもBMD解析を行ったが、これらのBMDLは腎比重量の増加に由来する値よりも高値であった。最終的に、腎比重量データから求めたBMD解析結果のうち、最良のフィッティングを示したモデルから求めた最小BMDLを選択した。ラットにおける塩化水銀（II）の半減期は30日未満であり、腎臓での安定的な水銀濃度には4-6カ月までに達すると予測されること、同じ用量でより長期に曝露した場合は早期に死亡例が生じることから、6か月曝露のデータから人健康に関するガイダンス値を導出するには十分であると判断された。また、JECFAでは、腎比重量の10%増加は人健康のガイダンス値設定のためのBMRとして適切であると考へた。その妥当性は、本試験において最低用量（0.325 mg/kg bw per day）から腎比重量の平均値が10%増加しており、腎症は1.25 mg/kg bw/dayから生じていることから説明できる。

<まとめ>

以上の通り、2価の無機水銀を代表すると考えらえる塩化水銀（II）の経口経由の曝露に関する有害性評価値は、いずれも腎臓への非発がん影響を根拠に導出されていた。酢酸フェニル水銀についても、一般毒性試験において腎臓への毒性影響が認められている。これは、生体内に吸収された酢酸フェニル水銀は、速やかに無機二価水銀に代謝されることから、両者の毒性が同じ腎臓への毒性として現れたものと考えられる。また、酢酸フェニル水銀のラット2年間飲水投与試験（20匹/群）において腎発がん性を示唆する所見（Hgとして0.42 mg/kg bw/day以上で腎細胞腺腫が発生、有意に増加したのは4.2 mg/kg/day）が認められたが、1群当たりの動物数が十分な条件で実施された塩化水銀（II）のラット及びマウスの2年間反復経口投与試験では同腫瘍の有意な発生増加が認められなかったこと（ラット試験の最高用量はHgとして3.7 mg/kg bw/day）、塩化水銀（II）のラット2年間慢性毒性/発がん性試験において前胃扁平上皮乳頭腫及び甲状腺濾胞細胞癌の発生増加が認められたが、入手可能な情報からは塩化水銀（II）及び酢酸フェニル水銀に変異原性の懸念は無いことから、この発がん性には閾値を設定できること、いずれの臓器も塩化水銀（II）の発がん性を根拠とした評価値を導出していないことから、酢酸フェニル水銀の発がん性に基づく有害性評価値導出の必要性は低いと判断した。また、生殖発生毒性について、酢酸フェニル水銀には定量的評価に資する有害性情報が無かったため、十分な評価ができない状況であるが、酢酸フェニル水銀の毒性の主体が無機水銀である場合、各臓器において生殖発生毒性を根拠にした有害性評価値が導出されていないことから、現時点では酢酸フェニル水銀の生殖発生毒性について追加調査する必要はな

いと考えた。

有機水銀化合物による神経系への影響について

水銀の毒性標的として神経系が挙げられる。別添 1 に示した通り、酢酸フェニル水銀に関しては、本物質を農業従事者が吸収曝露した際に重度の神経症状(筋萎縮性側索硬化症に似た進行性の神経疾患)あるいは運動障害を生じているが、曝露量が不明であったため、神経系への影響に関する定量的評価ができていない。

ATSDR (1999) によれば、酢酸フェニル水銀は、消化管からの吸収率はメチル水銀と比較して低いものの、脂溶性があるため腸管から容易に吸収される。また、前述の ECHA による ANNEX XV RESTRICTION REPORT PROPOSAL FOR A RESTRICTION (2010) において説明された体内動態の情報によると、酢酸フェニル水銀は腎臓、肝臓の他に脳および中枢神経系にも分布することが報告されている

酢酸フェニル水銀と同じ有機水銀化合物であるメチル水銀については、多数の評価事例があり、ヒトでの神経系への影響(発達神経毒性)を根拠に評価値が導出されている。そこで、メチル水銀に関する有害性評価値とその根拠を調査し、酢酸フェニル水銀による神経系への影響について考慮する必要性の有無を検討した。

1. ATSDR (2022)

最新の水銀に関する評価書である ATSDR (2022) では、メチル水銀に関する慢性影響の経口 MRL (暫定値) $0.1 \mu\text{g Hg/kg bw/day}$ を設定している(吸入経路の急性~慢性及び経口経路の急性及び中期に関する MRL は、情報不足のため設定していない)。その根拠は、Axelrad *et al.* 2007a, 2007b らによる疫学調査(セイシェル諸島等における調査結果のメタ解析)においてみられた、日常的に魚を摂取しているヒトにみられた神経発達毒性(知能指数 IQ の低下)をエンドポイントとした NOAEL $0.41 \mu\text{g Hg/kg bw/day}$ を UF 3 で除して導出された。

2. 食品安全委員会 (2005)

https://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrievalId=kya20040723175&fileId=06_001_002

食品安全委員会では、2005 年に魚介類等に含まれるメチル水銀について評価し、耐容週間摂取量を $2.0 \mu\text{g/kg bw/week}$ (水銀として $0.29 \mu\text{g/kg bw/day}$) と設定した。これは、フェロー諸島前向き研究(神経行動学的エンドポイントの一つ Boston Naming Test での母親の毛髪水銀濃度)の BMDL とセイシェル小児発達研究(胎児

期のメチル水銀曝露と小児の神経、認知、行動への影響がみられなかった)のNOAELを考慮し、両者の毛髪水銀濃度 10ppm と 12ppm の平均値である 11ppm から、JECFA あるいは EPA 等の評価でも使用された代謝モデルのワンコンパートメントモデルを用いて算出された、妊婦の一日当たりのメチル水銀摂取量を根拠とした。この際、不確実性(毛髪水銀と血中水銀の濃度比および排泄係数の個体差)を考慮して、不確実係数 4 を適用した。また、評価の対象集団であるハイリスクグループを胎児とし、妊婦あるいは妊娠している可能性がある女性も対象としている。

3. EPA IRIS (2001)

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0073_summary.pdf

EPA IRIS (2001)では、CAS. 22967-92-6 のメチル水銀について、Grandjean *et al.*, 1997 及び Budtz-Jørgensen *et al.*, 1999 (フェロー諸島前向き調査の胎児期曝露の児の神経発達の研究)によるヒトの疫学研究においてみられた発達神経生理学的障害を根拠として、7歳児の神経生理学的影響から母親臍帯血水銀濃度 46~79ppb を BMDL₀₅とし、それを母親血中水銀濃度としてそれに相当する母体の摂取量がワンコンパートメントモデルを用いて 0.857~1.472 μg/kg bw/日に相当すると算定された。これに不確実係数 10 を用いて経口経路の RfD 0.1 μg/kg bw/day (メチル水銀の分子量 215.63 として換算したとき、水銀として 0.09 μg/kg bw/day)を設定した。

<まとめ>

発達神経毒性を指標としたメチル水銀の評価値について、水銀としての値に換算した場合の最小値は、EPA IRIS による RfD 0.09 μg/kg bw/day であった。酢酸フェニル水銀について唯一得られた腎毒性に基づく RfD を水銀としての値に換算すると 0.05 μg/kg bw/day となり、上記のメチル水銀の RfD を下回っていた。メチル水銀の方が酢酸フェニル水銀より吸収率が高いことを踏まえると、メチル水銀の神経系への影響に基づく評価値は、酢酸フェニル水銀にとっては過大になることが考えられる。したがって、酢酸フェニル水銀の有害性評価値が 0.05 μg/kg bw/day (酢酸フェニル水銀としては 0.08 μg/kg bw/day)であれば、メチル水銀のようにヒトに発達神経毒性が生じる懸念は無いと考えられた。

研究成果の刊行に係る一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
河上強志	繊維製品に含まれるアレルギー物質	Visual Dermatology	21	1138-1144	2022
Sugaya N., Inoue K., Tahara M., Kawakami T.	Analysis and risk assessment of vinyl chloride emitted from aerosol products	J Environ Sci Health Part A	58	284-294	2023

厚生労働大臣殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和四年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活衛生化学部・第四室 室長
(氏名・フリガナ) 河上 強志・カワカミ ツヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 地方独立行政法人大阪健康安全基盤研究所

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 朝野 和典

次の職員の令和四年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 衛生化学部・生活環境課 主任研究員
(氏名・フリガナ) 大嶋 智子・オオシマ トモコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 神奈川県衛生研究所

所属研究機関長 職 名 所長

氏 名 多屋 馨子

次の職員の令和四年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 理化学部生活化学・放射能グループ 主任研究員
(氏名・フリガナ) 西 以和貴 ニシ イワキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和四年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活衛生化学部 第二室・主任研究官
(氏名・フリガナ) 久保田 領志・クボタ レイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和四年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 生活衛生化学部 第四室・主任研究官
(氏名・フリガナ) 田原 麻衣子・タハラ マイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広

次の職員の令和四年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 安全性予測評価部 第一室・室長
(氏名・フリガナ) 井上 薫・イノウエ カオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。