

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2年度～4年度 総合研究報告書

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	・ ・ ・ ・ ・ 13
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	・ ・ ・ ・ ・ 39
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	・ ・ ・ ・ ・ 55
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	・ ・ ・ ・ ・ 99
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	・ ・ ・ ・ ・ 143
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	・ ・ ・ ・ ・ 161
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	・ ・ ・ ・ ・ 181

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	・ ・ ・ ・ ・ 335
---------------------	---------------

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）

R2～R4 年度総括研究報告書

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）

要旨

本研究は、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た。有害物質の改正試験法開発では、噴射剤、防炎加工剤 3 種、木材防腐・防虫剤 2 種及び有機水銀化合物について、現行試験法よりも安全性かつ精度及び感度が向上した試験法が開発できた。また、その類縁物質等も統一した分析操作で測定可能とし、効率化も達成した。TDBPP 及び BDBPP 化合物については、複数機関による妥当性評価試験を実施し、再現性及び精度ともに十分な結果が得られ、改正試験法として有効と考えられた。また、VC では開発した試験法を用いてスプレー塗料等の実態調査を実施し、低濃度の VC が検出されること、その検出濃度がヒト健康影響のないレベルであることを確認した。未規制物質調査では、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を調査し、未規制の多環芳香族炭化水素類（PAHs）が 2 製品から検出されることを明らかにした。未規制有害元素は、家庭用塗料、ワックス等の 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。ヘリウム不足に対応した試験法では、先行研究で開発した溶剤 3 種及び防虫剤 2 種、並びにアゾ化合物の試験法について、水素及び窒素ガスがキャリアガスに使用可能であることを確認した。基準設定に関する研究では、TDBPP 及び BDBPP については、TDBPP のげっ歯類における腎発がん性に基づく  $10^{-5}$  発がんリスクレベルを、塩化ビニルモノマーについては、化審法の評価 II において導出された吸入経路の有害性評価値を、APO については、類似物質と考えられた Thio-TEPA のラット及びマウスを用いた発がん性試験で認められた造血系腫瘍の発生頻度に基づく  $10^{-5}$  発がんリスクレベルを、有機水銀化合物については、有害性情報が唯一得られた酢酸フェニル水銀のラットにみられた非発がん影響（腎毒性）に基づく値を、各物質の有害性評価値案として提案することができた。

**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)、若山貴成 (名古屋市衛生研究所)、大野浩之 (名古屋市衛生研究所)、五十嵐良明 (国立医薬品食品衛生研究所)

## 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た。また、先行研究では対象外であった有害物質並びに未規制物質として、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、改正試験法の開発並びに実態調査を実施した。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開発も実施した。なお、改正試験法の開発では、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を開発を行う。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。試験法を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。

### 揮発性有機化合物類 (VOCs) :

GC-MS 分析のため、Wall Coated Open Tubular (WCOT) カラム 3 種と Porous Layer Open Tubular (PLOT) カラム 4 種を検討した。VC の捕集方法は、標準溶液を気体洗浄瓶に注入し、窒素を通気してバブラ

一内の溶媒に捕集した。捕集溶媒は、乳酸エチル (EL)、氷冷 EL 及び DMSO を検討した。最終的に化学結合型 PLOT カラムを分離に用い、ヘッドスペース (HS) -GC-MS 法にて VC を測定した。

開発した試験法を用いて、スプレー塗料を中心に 39 製品について VC の実態調査を実施した。実態調査にて VC が検出された試料について、製品評価技術基盤機構 (NITE) の「GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス」を参考に、吸入曝露量を推定した。

未規制 VOCs については、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、エアゾール式塗料 23 製品、並びに消臭剤及び剥離剤等 33 製品の計 56 製品について、それらの実態を調査した。その際、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、HS-GC-MS 法を用いて対象 VOCs を測定した。

**防炎加工剤:** 繊維製品中の TDBPP、BDBPP 化合物分析について、先行研究ではポリエステルについて試験法を開発した。本研究では、材質の異なる製品について、開発した試験法の適用性を検討した。APO については、APO が使用される可能性のある防炎加工繊維製品や無加工布を用い、サロゲート物質 (APO-d<sub>12</sub>) を添加

した後、繊維試料をメタノール還流抽出し濃縮後、GC-MSにて測定した。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。また、アセナフテン-d<sub>10</sub>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タンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用いた測定も検討した。

**木材防腐・防虫剤:**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、欧州で規制されている8種類の多環芳香族炭化水素類（PAHs）について、6種類のキャピラリーカラムにおけるGC-MS分析時の分離を検討した。木材からの抽出効率の検討のため、現行法のジクロロメタン並びにそれより毒性が低いと考えられるアセトン、ヘキサン及びその混合溶媒にて実試料を抽出し、現行法と比較した。クレオソート油の抽出試料について遠心処理並びにSep-Pak Silica、InertSep SAX及びInertSep PSRの3種類の固相カラムを用いた精製方法を検討した。また、我が国で未規制のクリセンはGC-MSでの分析時に、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。そこで、イオン液体を担体に用いたSLB-ILPAHカラムの分離特性とクリセンの定量法を検討した。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:**改正対象

である有機水銀化合物の試験法の参考とするため、水銀の試験法について、主要な国際規格、欧米で採用されている基準・規格を中心に調査した。試験法の情報収集を参考に、水銀濃度が保証されている認証標準物質を用いて加熱気化全自動水銀測定法のスクリーニング法としての妥当性を評価した。現行の有機水銀化合物の試験方法では、有害な抽出溶媒を使用しており、抽出溶媒の変更が求められている。そこで、繊維製品、接着剤、ワックス及び塗料等10製品を対象に、シクロヘキサン/酢酸エチル混液（3:1, v/v）の抽出溶媒としての有効性を検討した。家庭用品中の有害元素試験法開発のため、マイクロ波分解-高周波誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MS）による試験法を検討した。その際、ICP-MSの流路への水銀のメモリー低減対策についてAu及び塩酸添加を検討した。開発したマイクロ波分解-ICP-MSを用いて、塗料、ワックス、くつクリーム及び繊維製品の計19製品について、As、Cd、Co、Cr、Hg、Ni、Sb、Sn及びPbの合計9種の有害元素の実態調査を行った。

**妥当性評価試験:**開発した有機リン系防炎加工剤のTDBPP及びBDBPP化合物試験法について、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:** 2023年3月末にGC-MSを使用する改正試験法が施行となる溶剤3種（メタノール、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン）及び防虫加工剤2種（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]）、並びにアゾ化合物（化学的変化により容易に24種の特定芳香族アミンを生成するものに限る）を対象とした。これらの有害物質について、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

家庭用品規制法で基準が「検出されないこと」とされているTDBPP、BDBPP化合物、APO、VC及び有機水銀化合物について、有害性情報を収集し、有害性評価値を検討した。TDBPP及びBDBPPのマグネシウム塩及びアンモニウム塩の毒性情報は、化審法のスクリーニング評価における有害性情報の収集方法に従って、信頼性が担保された国際機関及び国内外のリスク評価機関から公表された評価資料を情報源として収集した。VCは化審法の評価IIにおいて詳細評価が行われ、経口及び吸入経路の有害性評価値が導出されている。そこで、評価II以降に公表された有害性情報を新たに検索・収集し、有害性情報の信頼性評価を行った上で、有用と考えられた毒性試験等の情報を、評価IIの評価書を附属資料として扱いながら整理した。

APOや有機水銀化合物は「政府向けGHS分類ガイダンス（令和元年度改訂版

(Ver. 2.0)）」に記載されている「List 1の情報源リスト」を情報源として収集した。情報が少ない場合には、上記GHS分類ガイダンスの「List 2の情報源リスト」、ECHAのREACH登録情報等を調査し、情報収集を行った。

## 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:** VC捕集溶媒については、VCの分析に影響を及ぼさない安全性の高い高沸点溶媒であるEL及びDMSOを検討し、室温での回収率が高く、測定時のVCのピーク面積値が高いDMSOを捕集溶媒に選定した。キャピラリーカラムの検討では、PoraBOND Q PT（パーティクルトラップ一体型、50 m、0.32 mm、5 µm）が噴射剤との分離、VCのピーク形状及び保持時間の安定性において優れていた。VC-d<sub>3</sub>を内部標準物質に用い、窒素、ジメチルエーテル（DME）及び液化石油ガス（LPG）の存在下で調製した標準ガスを基に検量線を作成した結果、0.16～80 µg/mLの範囲で相関係数0.9994以上と良好な直線性を示した。

エアゾール式塗料を中心とした39製品についてVCの実態を調査した結果、3製品から0.095、0.098及び0.28 µg/LのVCが検出された。検出された製品はいずれも成分に塩化ビニル樹脂（PVC）が表示されていた。検出されたVCを製品に使用されたPVCの残存VCと仮定して既報のPVC中の残存VC量と比較した結果、検出されたVCはPVCの残存VCである可能性が示唆された。また、検出されたVC

濃度は大気や室内空気中の濃度の数千倍に及んでいた。0.28 µg/L の VC が検出された製品の吸入経路における曝露量を推定し、発がん性に対する有害性評価値との比較によるリスク評価を行った結果、ハザード比は 0.0012 と十分に低く、検出された濃度に基づく推定曝露量では人への健康影響はないと考えられた。

未規制 VOCs では、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、その他の VOCs は検出されなかった。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。一方、シクロヘキサンはクロロブ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：

TDBPP 及び BDBPP 化合物について、ポリエステル以外の材質について試験法を適用したところ、ポリエステルと比べて、同等かあるいは夾雑物がやや多めであった。サロゲート補正分析では、酢酸エチル抽出回数及び素材の違いによらず、BDBPP 化合物及び TDBPP は良好な回収率が得られ、分析者への安全性にも配慮した試験方法が確立できた。この試験法について、別項に記載の通り妥当性評価を実施した。

APO は、GC-MS 分析で 0.01-2 µg/mL の範囲で検量線は良好であった。APO 分析

法として、メタノール還流抽出後、アセトンに置換し、フロリジル精製する必要があることがわかった。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-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> 自体の回収率も良好であった。このように、有害溶剤を用いずに、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。また、LC-MS/MS 測定でも GC-MS 分析と同様の結果が得られた。

#### 木材防腐・防虫剤：

分析対象とした 8 種の PAHs について、汎用カラムではクリセン及びトリフェニレンの分離等、幾つかの PAHs について分離が困難であった。一方、PAHs 専用カラムである SLB-ILPAH 及び Rxi-PAH では、全 PAHs の分離が可能であったが、前者は実試料分析で保持時間がずれる現象が確認され、後者は保持担体（液相）が公開されていなかった。そのため、改正試験法では Rxi-PAH 以外のいずれかのカラムを用い、複数種のカラムによる確認分析が必要と考えられた。クレオソート油処理木材からの PAHs 抽出法の検討では、アセトンが代替抽出溶媒として適していると考えられた。クレオソート油の精製では、ヘキサンを加えて遠心分離したところ、非常に多くの夾雑物を除くことが可能であることを見出した。そして、この上清をさらに精製するため、性質の異なる 3 種類の固相を検討し、Sep-Pak Silica または InertSep SAX カラムを用いることで、GC-MS 分析時の妨害物質が大幅に削

減できることが確認できた。開発した精製法を用いて、クレオソート油への添加回収試験を行った結果、良好な結果が得られ、定量下限値は現行の基準値  $10\ \mu\text{g/g}$  を  $1/10$  以上下回る  $0.14\sim 0.29\ \mu\text{g/g}$  となった。そのため、本法は改正試験法として必要な性能を有していると考えられた。また、SLB-ILPAH カラムについて、ベンゾ[a]アントラセン- $d_2$  及びクリセン- $d_2$  を保持指標として用いる方法で、十分な感度及び精度のある分析が可能であることを示した。開発した試験法を用いて、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結果、2 試料から現行規制対象のベンゾ[a]アントラセンが検出され、木材製品からは分析した 5 試料すべてからベンゾ[a]アントラセンが、その内 1 試料からは分析対象の 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：** 主要な国際規格等の水銀試験法を調査したところ、総水銀を対象とした試験法が殆どで、多元素同時分析も可能な酸分解-ICP-MS 及び、前処理不要の加熱気化全自動水銀測定法が主に用いられていた。加熱気化全自動水銀測定法について認証物質を用いて妥当性評価を行った結果、概ね良好な結果が得られた。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、添加回収実験を実施した。添加用標準液のみでは、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  $13.7\sim 87.4\%$  であった。これは、抽出液による液々分配の際に抽出溶媒が十分に製品に

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。現行法と回収率を比較した結果、代替法では 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低下したが、その他は現行法と同等もしくは良好であった。MW 酸分解条件は、水銀以外に家庭用品規制法で対象となっているスズ化合物の Sn や、Sb 等の他元素の一斉分析への適用性並びに安全性の面から、硝酸及び塩酸の使用が適当と考えられた。メモリー低減対策では、Au 200ppb もしくは塩酸 2% 以上の添加条件が適当と判断した。未規制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 や靴クリームの Cr 等が特異的に高濃度な傾向が認められ、今後注目すべき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あると考えられた。また、本分析法は迅速・簡便に家庭用品規制法における有機水銀化合物と有機錫化合物の基準超過判定、並びに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が期待できると考えられた。

**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 ( $8\ \mu\text{g/g}$  及び  $10\ \mu\text{g/g}$ ) 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:

溶剤 3 種については、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、現行基準値を下回る濃度で分析できた。アゾ化合物について、水素ガスは分離及び感度はヘリウムガスと同程度であったが、ピークが若干テーリングすることが認められた。窒素ガスは、ヘリウムガスおよび水素ガスに比べ 1/300~1/100 程度の感度であったが、検量線は概ね良好な直線性が得られた。また、キャリアガスを変更しても、カラム、ガス流量、オープン昇温条件等を変更することなく十分な分離が得られ、実試料分析でも特に問題は認められず、現行基準値の 30 µg/g を下回る濃度まで定量可能であった。防虫剤 2 種については、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、現行基準値 (30 µg/g) が分析可能であった。以上から、溶剤 3 種、アゾ化合物及び防虫剤 2 種について、いずれも現行試験法で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確認できた。

### **C.2 家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究**

TDBPP 及び BDBPP 化合物は、変異原性を有し動物において発がん性を示すことから、有害性評価値案は発がん性に基づき導出することとした。TDBPP では、

ラット及びマウスを用いた経口経路の発がん性試験で認められた腎腫瘍の発生頻度データに基づき、 $10^{-5}$  発がんリスクレベルを評価値案として導出した。BDBPP については、妥当な発がん性試験結果がないため、BDBPP の発がん性試験データに基づく有害性評価値を導出することができなかったが、TDBPP の代謝等を踏まえると、BDBPP と TDBPP の発がん性に基づく有害性評価値は同じでもよいと考えられた。VC は、化審法の評価IIの評価結果及び有害性評価値を活用するのが良いと考えた。VC のヒトへの主要な曝露経路は吸入経路であると考えられ、そのリスク評価には吸入経路の有害性評価値 0.010 mg/m<sup>3</sup> (一日摂取量  $4.0 \times 10^{-3}$  mg/kg/day に相当) を活用し、推定曝露量との比 (ハザード比) を求めるのが良いと考えた。

APO については、WHO 国際がん研究機関 (IARC) によるモノグラフ (1975) しか有害性情報が無く、有害性評価値を導出するには不十分な内容だったため、類似物質と考えられた Tris(aziridin-1-yl)phosphane sulfide (Thio-TEPA) の有害性情報を収集し整理した。その結果、APO 及び Thio-TEPA は遺伝毒性発がん物質であることが示唆されていたことから、Thio-TEPA のラット及びマウスを用いた発がん性試験で認められた造血系腫瘍の発生頻度に基づく有害性評価値案を、化審法の評価IIでの方法に従って導出した。

有機水銀化合物では 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)  $8 \times 10^{-5}$  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。酢酸フェニル水銀の有害性評価値案として  $8 \times 10^{-5}$  mg/kg bw/day を提案した。

#### D.まとめ

有害物質の改正試験法の開発では、予定していた防炎加工剤 3 種、噴射剤、木材防腐・防虫剤及び有機水銀化合物について、現行試験法の問題点を改善した試験法が開発できた。これらの試験法は、現行法よりも安全性だけでなく精度及び感度の向上を図ることができた。さらに、その類縁物質も統一した分析操作で測定可能とし、効率化も達成した。このうち、TDBPP 及び BDBPP 化合物については、複数機関による妥当性評価試験を実施した結果、再現性及び精度ともに十分な結果が得られ、改正試験法として有効であると考えられた。VC では開発した試験法を用いてスプレー塗料等 39 製品の実態調査を実施し、低濃度の VC が検出されること、その検出濃度がヒト健康影響のないレベルであることを確認した。未規制物質調査では、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 6 製品を調査し、未規制の多環芳香族炭化水素類 (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。ヘリウム不足に対応した試験法では、先行研究で開発した溶剤 3 種及び防虫剤 2 種、並びにアゾ化合物の試験法について、水素及び窒素ガスがキャリアガスに使用可能であることを確認した。基準設定に関する研究では、防炎加工剤 3 種、VC 及び有機水銀化合物について有害性評価情報の収集を行い、有害性評価値案の提案を行った。

#### 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・菅谷なえ子・田原麻衣子・大嶋智子・西以和貴・上村仁・塩田寛子・鈴木郁雄・田畑佳世・五十嵐良明: 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試験法改定に係る検討, 薬学雑誌, 140, 1485-1494, 2020.
- 2) 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, 神奈川衛研報告. 50, 15-20, 2020.
- 3) 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, 薬学雑誌, 140, 809-818, 2020.
- 4) Sugaya N., Takahashi M., Sakurai K., Tahara M., Kawakami T.: Headspace GC/MS

analysis of residual solvents in dietary supplements, cosmetics, and household products using ethyl lactate as a dissolution medium, J. AOAC Int., 103, 407-412, 2020.

- 5) 大嶋智子, 宮本京子, 角谷直哉, 山口之彦: 革製品等のアゾ染料由来の特定芳香族アミン等の分析検討、大阪健康安全基盤研究所研究年報, 4, 110-122 (2020)
- 6) 西以和貴・上村仁・大嶋智子・萱谷なえ子・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, 薬学雑誌, 141, 1031-1040, 2021.
- 7) 田原麻衣子・河上強志・五十嵐良明: 家庭用洗剤中の酸及びアルカリにおける確認試験法の確立, 国立衛研報, 139, 51-58, 2021.
- 8) 河上強志: 家庭用品中の有害物質規制並びに繊維製品による健康被害事例, 繊維学会誌, 78, 62-66, 2022.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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) 河上強志・田原麻衣子・五十嵐良明: アレルギー性接触皮膚炎の原因究明のための化学分析事例, フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー (2020.9)
- 2) 西以和貴・上村仁・大嶋智子・萱谷なえ子・印南佳織・田畑佳世・河上強志: 家庭用品試験法における防虫剤改正試験法の妥当性評価, 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11)
- 3) 大嶋智子・山口之彦・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(Ⅲ), 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11)
- 4) 河上強志・萱谷なえ子・田原麻衣子・大嶋智子・西以和貴・上村仁・塩田寛子・鈴木郁雄・田畑佳世・五十嵐良明: 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試験法改定に係る検討, 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11)
- 5) 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ー水性塗料及び玩具中の防腐剤ー, 第 51 回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, (2021.11)
- 6) 萱谷なえ子・田原麻衣子・河上強志: 家庭用品規制法における噴射剤(塩化ビニルモノマー)試験法の検討について, 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会, (2021.11)
- 7) 大嶋智子・角谷直哉・山口之彦・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 (IV) , 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会, (2021.11)
- 8) 大嶋智子 抗菌加工繊維製品等の抗菌剤に関する調査, 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会, (2021.11)
- 9) 西以和貴・吉富太一・上村仁・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—GC 分析条件及び抽出法—, 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会, (2021.11)
- 10) 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エアゾール製品中の溶剤の試験法に関する検討, 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会, (2021.11)
- 11) 田原麻衣子・河上強志・五十嵐良明 イオンクロマトグラフィーを用いた家庭用洗剤中の酸およびアルカリのイオン種確認方法, 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会, (2021.11)
- 12) 河上強志・小濱とも子・酒井信夫・高木規峰野・高橋夏子・大嶋直浩・田原麻衣子・五十嵐良明 家庭用マスクに含まれるホルムアルデヒドの実態調査, 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会, (2021.11)
- 13) 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) , (2022.6)
- 14) 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) , (2022.6)
- 15) 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, (2022.11)
- 16) 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, (2022.11)
- 17) 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, (2022.11)
- 18) 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, (2022.11)
- 19) 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, (2022.11)
- 20) 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, (2022.11)
- 21) 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, (2022.11)

- 22) 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.
- 23) 西以和貴・上村仁: 地方衛生研究所の状況報告―神奈川県事例―, 第59回全国衛生化学協議会年会, 川崎, 2022年11月1日.
- 24) 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.
- 25) 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, (2022.12)
- 26) 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, (2023.3)
- 27) 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, (2023.3)

## 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）

R2～R4 年度年度終了報告書

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類の試験法及びそ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

家庭用エアゾール製品中の噴射ガスに含まれる塩化ビニルモノマー（VC）を定量的に測定する方法として、液体捕集によるヘッドスペース-ガスクロマトグラフ質量分析法を開発し、市販のエアゾール製品の分析及びリスク評価を行った。VCの液体捕集の検討では、捕集溶媒として乳酸エチル及びジメチルスルホキシド（DMSO）を検討した結果、室温での回収率が高く、測定時のVCのピーク面積値が高いDMSOを捕集溶媒に選定した。キャピラリーカラムの検討では7種類のカラムを検討した結果、PoraBOND Q PT（パーティクルトラップ一体型、50 m、0.32 mm、5 μm）が噴射剤との分離、VCのピーク形状及び保持時間の安定性において優れていた。VC-d<sub>3</sub>を内部標準物質に用いて、窒素、噴射剤であるジメチルエーテル（DME）及び液化石油ガス（LPG）の存在下で調製した標準ガスを基に検量線を作成した結果、0.16～80 μg/mLの範囲で相関係数0.9994以上と良好な直線性を示し、特に0.16～8.0 μg/mLの範囲で相関係数0.9999以上と良好であった。窒素下の検量線を用いてDME及びLPG下のVC濃度を定量した結果、実際の濃度の±10%以内であったため、試料の定量は窒素下で調製した検量線を用いて行った。エアゾール式塗料を中心に39製品を分析した結果、いずれも成分に塩化ビニル樹脂（PVC）と表示された3製品からのみ0.095、0.098及び0.28 μg/LのVCが検出された。0.28 μg/LのVCが検出された製品の吸入曝露によるリスク評価を行った結果、ハザード比は0.0012と十分に低く、検出された濃度に基づく推定曝露量では人への健康影響はないと考えられた。

また、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、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

行った。その結果、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ロ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。

## 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）<sup>1)</sup>では、家庭用エアゾール製品の噴射剤に発がん性のある塩化ビニルモノマー（VC）を使用させない目的で昭和 49 年に規制され試験法が定められた。現行の試験法は家庭用エアゾール製品の噴射ガスを赤外吸収スペクトル測定用ガスセルに導入し VC 特有の赤外吸収スペクトルを測定するが、VC 以外の成分が含まれる場合の判定は難しく、定量的に測定することはできない。そこで、本研究ではエアゾール製品中の噴射ガスに含まれる VC を定量的に測定する方法として、VC の液体捕集によるヘッドスペース-ガスクロマトグラフ質量分析（HS-GC/MS）法を開発し、エアゾール式塗料を中心とした 39 製品の分析を行った。また、検出された VC について吸入経路における曝露量を推定し、発がん性に対する有害性評価値との比較によるリスク評価を行った。

また、家庭用品規制法<sup>1)</sup>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。そこで、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実態把握を目的に、分析を実施した。

## B. 研究方法

### B1. VC 試験法の開発

#### B1.1. 試料及び試薬類

キャピラリーカラムの検討及び検量線の検討にはジメチルエーテル（DME）及び液化石油ガス（LPG）を噴射剤に使用したエアゾール製品で VC が検出されないことを確認したものをモデル試料として用いた（表 1）。

試料としてエアゾール式の塩化ビニル樹脂（PVC）塗料 20 製品、アクリル樹脂塗料 7 製品、シリコン変性アクリル樹脂塗料 2 製品、アルキド樹脂塗料 2 製品、

塩素化ポリオレフィン樹脂塗料 1 製品、石油樹脂塗料 1 製品、ウレタン樹脂塗料 1 製品、ビニル樹脂塗料 1 製品、シリコン樹脂塗料 1 製品、ポリビニルブチラール樹脂コーティング剤 1 製品、樹脂の種類が明記されていない合成樹脂塗料 2 製品の合計 39 製品について分析を行った (表 2)。1 製品は 2017 年に、38 製品は 2021 年に購入した。

メタノールは関東化学製残留農薬・PCB 用 5000、ジメチルスルホキシド (DMSO) 及び乳酸エチル (EL) は関東化学製残留溶媒試験用を用いた。VC 標準溶液はシグマアルドリッチ製 2000 µg/ml、VC-d<sub>3</sub> 標準溶液はシグマアルドリッチ製 1000 µg/ml をメタノールで適宜希釈して用いた。窒素ガスは 99.99%を用いた。捕集バッグ (1L) は GL サイエンス製アルミニウムバッグ CCK-1 を窒素で 2 回ページして用いた。125 mL 真空捕集瓶はシグマアルドリッチ製のポリテトラフルオロエチレン製のストップコック付きのものを導入ガスでページして使用した。

HS オートサンプラーは日本電子製 S-trap HS を、GC/MS はアジレントテクノロジー製 7890B 及び 5977B を用いた。

キャピラリーカラムは Wall Coated Open Tubular (WCOT) カラムとして RESTEK 製 Rxi-624Sil MS (60 m, 0.32 mm, 1.8 µm)、アジレントテクノロジー製 VF-WAXms (60 m, 0.32 mm, 0.5 µm)、Phenomenex 製 ZB-1MS (60 m, 0.32 mm, 1.0 µm) を用い、Porous Layer Open Tubular (PLOT) カラムとしてアジレントテクノロジー製 CP-PoraBOND U (30 m, 0.32 mm, 7 µm)、GS-GasPro (30 m, 0.32 mm)、CP-

PoraBOND Q PT (パーティクルトラップ一体型、0.32 mm、5 µm) の 25 m 及び 50 m を用いて検討を行った。最終的に本研究では CP-PoraBOND Q PT (パーティクルトラップ一体型、50 m、0.32 mm、5 µm) を選択した。

## B1.2. 分析条件

VC は表 3 に示した分析条件で分析した。カラム温度は PLOT カラムを用いたときは 50 °C (2 min)、10 °C/min、250 °C (5 min) で、WCOT カラムを用いたときは 35 °C (5 min)、5 °C/min、120 °C、20 °C/min、200 °C (5 min) であった。

## B1.3. 試験方法

### B1.3.1. 液体捕集の検討

DMSO、EL 及び氷冷した EL を VC の捕集溶媒として検討した。窒素をアルミニウムバッグに直接採取し、アルミニウムバック内の窒素をあらかじめ 2 kPa 以下に減圧した 125 mL 真空捕集瓶に導入後、2000 µg/mL の VC 標準溶液 10 µL を真空捕集瓶のセプタムから直ちに添加した。その真空捕集瓶を 25 mL の捕集溶媒を入れた吸収瓶 (バブラー) に図 1 (a) の通り接続し、窒素を 100 mL/分で 3 分間通気し、捕集溶媒の 5 mL を HS-GC/MS の SCAN モードで分析した。分析には Rxi-624Sil MS カラムを用い、捕集溶媒はそれぞれ 4 回測定し、平均回収率を求めた。

### B1.3.2. 標準試料の調製

窒素下で調製した標準試料では、窒素をアルミニウムバッグに直接採取し、アルミニウムバック内の窒素をあらかじめ

2 kPa 以下に減圧した 125 mL 真空捕集瓶に導入後、200 µg/mL の VC-d<sub>3</sub> 内部標準溶液 2 µL と 20-, 200-, 2000-µg/mL の VC 標準溶液の 1, 2, 5 µL をそれぞれ真空捕集瓶のセプタムから直ちに添加して、VC のガス濃度が 0.16~80 µg/L になるように調製した。この真空捕集瓶を 25 mL の DMSO を入れたバブラーに図 1 (a) の通り接続し、窒素を 100 mL/分で 3 分間通気し、捕集溶液 (DMSO) の 5 mL を 50 m の CP-PoraBOND Q PT カラムを用いて HS-GC/MS の SIM モードで分析した。調製中は室温を 25 ± 2 °C に設定した。

噴射剤の存在下で調製した標準試料では、モデル試料を図 1 (b) の通り 100 mL のガス洗浄瓶及びアルミニウムバッグに接続し、噴射ガスでアルミニウムバッグ及び接続ラインを 2 回パージしたのち噴射ガスをアルミニウムバッグに捕集し、捕集したガスをあらかじめ 2 kPa 以下に減圧した 125 mL 真空捕集瓶に導入後、窒素下での標準試料と同様に VC-d<sub>3</sub> 内部標準溶液及び VC 標準溶液を添加したのち DMSO に捕集し、DMSO の 5 mL を窒素下の標準試料と同様に分析した。

試料の定量は窒素下で調製した 0-, 0.16-, 0.32-及び 0.8-µg/L の標準試料から作成した検量線で行い、内部標準物質の濃度は 0.32 µg/L になるよう調製した。

### B1.3.3. 試料の調製

試料を図 1 (b) の通り 100 mL のガス洗浄瓶及びアルミニウムバッグに接続し、噴射ガスでアルミニウムバッグ及び接続ラインを 2 回パージしたのち噴射ガスをアルミニウムバッグに捕集し、捕集した

ガスを標準試料と同様に 125 mL 真空捕集瓶に導入し、直ちに 20 µg/mL の VC-d<sub>3</sub> 内部標準溶液 2 µL を添加した。この真空捕集瓶を 25 mL の DMSO を入れたバブラーに図 1 (a) の通り接続し、窒素を 100 mL/分で 3 分間通気し、DMSO の 5 mL を標準試料の調製と同様に分析した。

試料はそれぞれ 4 回測定し、平均濃度を算出した。また、試料 No.2 の 4 回の測定値から標準偏差を求め、その 10 倍の 0.095 µg/L を定量下限値 (LOQ) とした。

### B1.3.4. エアゾール式塗料使用時の曝露量の推定及びリスク評価

「GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス 付属書 1<sup>2)</sup>」を基にした曝露シナリオにより、曝露期間中の平均空気濃度 ( $Ca_t$ ) 及びエアゾール製品を使用した時の人の吸入経路における曝露量 ( $EHE [inha]$ ) を推定した。また、化審法の「優先化学物質のリスク評価 (一次) 人健康影響にかかる評価 II クロロエチレン (別名塩化ビニル) 優先評価物質通し番号 13<sup>3)</sup>」の VC の吸入曝露による発がん性に対する有害性評価値 ( $10^{-5}$  リスク :  $CRL$ ) と  $EHE (inha)$  を比較することにより、ハザード比 ( $HQ$ ) を算出してリスク評価を行った。

曝露シナリオは表 4 に示した。 $Ca_t$  の算出には単純推算モードを使用した。 $Ca_t$ 、 $EHE (inha)$  及び  $HQ$  のアルゴリズムは以下の通りである。

$$Ca_t = \frac{Ap \times Wr}{V}$$

$Ca_t$  は曝露期間中の VC 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ;  $Ap$

は1回の使用製品量 (L);  $W_r$  はエアゾール製品から放出された VC 濃度 ( $\mu\text{g/L}$ );  $V$  は使用する部屋の容積 ( $\text{m}^3$ )

$$EHE (inha) = \frac{Ca_t \times Q \times t \times n \times a (inha)}{BW}$$

$EHE (inha)$  は吸入曝露量( $\mu\text{g/kg/day}$ );  $Ca_t$  は曝露期間中の VC 濃度 ( $\mu\text{g/m}^3$ );  $Q$  は呼吸量( $\text{m}^3/\text{h}$ );  $t$  は1回の曝露時間 (h/event);  $n$  は1日の平均使用回数 (events/day);  $a (inha)$  は体内吸収率 (吸入);  $BW$  は暴露される人の体重 (kg)

$$HQ = \frac{EHE (inha)}{CRL}$$

$HQ$  はハザード比;  $EHE (inha)$  は吸入曝露量 ( $\mu\text{g/kg/day}$ );  $CRL$  は VC の吸入曝露による発がん性に対する  $10^5$  リスクの有害性評価値 ( $\mu\text{g/kg/day}$ )

## B2 未規制揮発性有機化合物調査

### B2.1. 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5)。

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  $2.0 \text{ mg/mL}$  (メタノール溶

液) を、1,4-ジクロロベンゼンは関東化学製  $1 \text{ mg/mL}$  (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- $d_6$  は東京化成製 99.6 atom%D を、トルエン- $d_8$  は富士フィルム和光純薬製 99.5% を用いた。

### B2.2. 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 6 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:  $20 \text{ mL}$ ) に水  $5 \text{ mL}$  を入れ、ベンゼン- $d_6$ ・トルエン- $d_8$  混合内部標準液 ( $2 \mu\text{g/mL}$ )  $50 \mu\text{L}$  を添加後、 $0.01 \sim 10 \mu\text{g/mL}$  の各混合標準液 (エタノール溶液)  $1 \text{ mL}$  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、 $200 \text{ mL}$  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  $0.50 \text{ g}$  を試験管にとり、エタノールで  $10 \text{ mL}$  とし、その  $1 \text{ mL}$  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- $d_6$  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- $d_8$  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  $0.2 \mu\text{g/g}$

(溶液濃度 : 0.01  $\mu\text{g/mL}$ )、1,1,2-トリクロロエタンで 1  $\mu\text{g/g}$  (溶液濃度 : 0.05  $\mu\text{g/mL}$ ) 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  $\mu\text{g/mL}$ ) になるよう試料を希釈して測定し、定量には 0.01 ~ 1  $\mu\text{g/mL}$  と 1 ~ 10  $\mu\text{g/mL}$  の 2 つの検量線を用いた。

## C. 結果及び考察

### C1. VC 試験法の開発

#### C1.1. 液体捕集の検討

空気中の VC 分析においては広くカーボンモレキュラーシーブや Tenax TA などの吸着剤が用いられているが<sup>4,5)</sup>、吸着剤への吸着量は限られており、また選択性も低い。エアゾール製品の噴射ガスには様々な物質が含まれているが、最も多くを占める物質は通常 DME や LPG などの噴射剤である。一方、物質の溶媒中の溶解度の違いから、液体捕集では適切な溶媒を用いることにより目的物質を効率よく捕集することができることから、本研究ではエアゾール製品の噴射ガス中の VC の捕集方法として液体捕集を選択した。

多量の噴射剤中の VC を効率よく捕集し、かつ HS-GC/MS 分析に適した高沸点で蒸気圧が低い安全性の高い溶媒として、DMSO と EL を検討した。DMSO、EL 及び氷冷した EL に吸着させた VC の回収率はそれぞれ 75、73 及び 79% だった (表 7)。回収率は溶媒の温度が低くなると増加したが、DMSO の凝固点が 18.5°C<sup>6)</sup> であるため、DMSO における VC の回収率を上げることができなかった。VC の回収率はいずれの溶媒でも 70% を超えていたが、DMSO における VC のピーク面積値は EL

と比較して約 1.2 倍高かった。これらの結果から、DMSO は VC の HS-GC/MS 分析における優れた溶媒であり、かつ室温における VC の優れた吸着溶媒であることが示唆された。以上の結果から、DMSO を液体捕集の吸着溶媒に選定し、標準ガスを真空捕集瓶内で調製することとした。

#### C1.2. キャピラリーカラムの検討

WCOT カラムはポリシロキサンやポリエチレングリコールなどの液相を固定したカラムで、GC/MS 分析では最も一般的に使用されるカラムであるが、今回検討した WCOT カラムでは、VC が Rxi-624Sil MS で 4.00 分、VF-WAXms で 3.35 分、ZB-1MS で 3.58 分に検出され、VC の保持が弱く、噴射剤の DME 及び LPG に含まれるブタン等と接近して検出された。特に Rxi-624Sil MS では LPG に大量に含まれるブタン等と VC の保持時間が重なり、VC 特有の  $m/z$  62 及び 64 のイオンを用いても VC 測定は困難であった。VF-WAXms では  $m/z$  62 及び 64 のイオンを用いることにより DME 及び LPG と分離して測定することが可能であったが、ヘキサンと保持時間が重なり、ヘキサンを含むエアゾール製品では定量値が高く出る可能性が示唆された。ZB-1MS では、VC はトータルイオンカレント (TIC) クロマトグラムでは分離ができなかったが、 $m/z$  62 の抽出イオンクロマトグラムで DME、LPG や製品由来の物質と分離して分析された (図 2)。

PLOT カラムは多孔質ポリマーやシリカなどの固相を固定したカラムで、常温でガス状の物質の分析に多く用いられ、

近年固相の固定を改良することにより GC/MS でも使用可能となってきた。大野ら<sup>7)</sup>は PVC 製品中の VC を多孔質ポリマーが固定された PLOT カラムで分析し、良好な結果を得ている。そこで本年度は PLOT カラムのうち、極性のあるスチレングリコールメタクリレートポリマーを固定した CP-PoraBOND U 及び無極性のスチレンジビニルベンゼンポリマーを固定した CP-PoraBOND Q PT、結合シリカを固定した GS-GasPro を比較検討した。

比較検討にあたり、PLOT キャピラリーカラムの長さを 30 m、内径を 0.32 mm に固定して、3 種類の固相で分析を行った。CP-PoraBOND Q PT はパーティクルトラップがカラムの前後に各 2.5 m 装着されているため、カラム長を 30 m として分析を行った。PLOT キャピラリーカラムでは、VC は CP-PoraBOND U で 4.15~4.48 分(図 3)、CP-PoraBOND Q PT で 4.88~4.95 分(図 4)、GS-GasPro で 6.94 分(図 5)と WCOT カラムと比較して強く保持され、DME 及び LPG との分離は良好であった。ポラスポリマーを固定した CP-PoraBOND U 及び CP-PoraBOND Q PT では噴射剤の成分により保持時間やピーク形状が変動することが確認され、その傾向は極性の高い CP-PoraBOND U で顕著であった。GS-GasPro は噴射剤の成分により保持時間やピーク形状が変動せず良好に分析されたが、WCOT カラムや他の PLOT カラムで検出された捕集溶媒の DMSO は検出されなかった。GS-GasPro は噴射剤中の塩化ビニルを良好に分析することができるが、固相の結合シリカの組成は公開されておらず、また膜厚の記載もされていない。家

庭用品規制法における試験法ではカラムの固定相の組成等が明らかでなければならぬため、今後本研究ではスチレンジビニルベンゼンポリマーを固定した CP-PoraBOND Q PT を中心に検討を進めることとした。

CP-PoraBOND Q PT について、カラム長 50 m (パーティクルトラップを含む長さ 55 m) で分析した結果、VC は 9.96~10.02 分に検出され、25 m の時と比べて噴射剤の成分による保持時間やピーク形状の変動が軽減された(図 6)。また、TIC クロマトグラムでも DME 及び LPG と分離して検出された(図 7)。

### C1.3. 検量線、感度及び選択性の検討

噴射剤が VC のピーク形状や保持時間に影響を及ぼすため、窒素下で調製した VC 検量線を噴射剤の存在下で調製したものと比較した。窒素、モデル試料 A 及び B の噴射ガス下で調製した VC 検量線の相関係数は 0.16~80 µg/L の範囲で 0.9994 以上、0.16~8.0 µg/L の範囲で 0.9999 以上と良好だった。モデル試料 A 及び B の噴射ガス中の VC 濃度を窒素下で調製した検量線で定量した結果、実際の濃度の 90~105%であり、VC-d<sub>3</sub>を内部標準として使用することにより噴射剤の影響を抑制することができた。以上の結果より試料の定量には窒素下で調製した検量線を用いた。

現在、エアゾール製品に使用されている噴射剤の種類を確認するためのガスクロマトグラフ法が存在し、その定量下限値は数百 mg/L であるが<sup>8-9)</sup>、本方法は、大量の噴射剤の存在下であっても、0.1

μg/L 未満の VC を定量することが可能な感度と選択性に優れた方法であると考えられた。

#### C1.4. 試料の測定結果

39 製品中 3 製品から 0.095、0.098 及び 0.28 μg/L の VC が検出された (表 2)。No.2 と 19 は同ロットの製品で、検出された VC 濃度は近い値であった。VC が 0.28 μg/L 検出された製品 (No.3) は 2017 年に購入されたものだったが、2021 年に購入した同色・同販売者の製品 (No.14) から VC は検出されなかった。VC が検出された 3 製品は PVC を含む製品であったが、成分に PVC の表示のあった 17 製品から VC は検出されなかった。同ロットの製品から近い値の VC が検出されたことから、本方法の頑健性が高いことが示唆された。また、同じ販売者の違うロットで VC の濃度が異なっていたことは、VC が PVC 以外から混入したか、PVC の安定性によるものか、又は異なるロットで残存 VC 量の違う PVC 原料を使用したことが原因と考えられた。

本方法ではガス容量中の VC 濃度を測定しているが、報告されている PVC 中の残存 VC 量と比較するため、今回検出された VC 濃度を PVC の残存 VC と仮定した。製品の安全データシートから<sup>10)</sup>、DME の含有量を 45 w/w%、PVC の含有量を 7.5 w/w% とし、噴射ガス容量はすべて噴射剤である DME から産生されるものと仮定して、VC が検出された製品中の PVC 中の残存 VC 量を以下の数式より算出した結果、No.2 が 0.30 μg/g、No.3 が 0.89 μg/g、No.19 が 0.31 μg/g であった。

$RVC (conc.)$

$$= \frac{VC (conc.) \times DME(net) \times V}{PVC (net) \times DME_{MW}}$$

$RVC (conc.)$  は PVC 中の残存 VC 濃度 (μg/g) ;  $VC (conc.)$  は試料の噴射ガス中の VC 濃度 (μg/L) ;  $DME (net)$  は製品 100 g 中の DME 量 (g)、45 g ;  $V$  は 25°C における理想気体量 (L/mol)、24.45 L/mol ;  $PVC (net)$  は製品 100 g 中の PVC 量 (g)、7.5 g ;  $DME_{MW}$  は DME のモル質量 (g/mol)、46.07 g/mol<sup>11)</sup>

算出された残存 VC 濃度は大野ら<sup>7)</sup> や Borrelli ら<sup>12)</sup> が報告した水道配管や PVC 管の濃度と同程度であった。Borrelli ら<sup>12)</sup> は PVC 管の 86%、PVC フィッティングの 88% で VC は検出されなかった (定量下限値 : 0.1 μg/g) と報告しているが、本研究でも 85% のエアゾール式 PVC 塗料から VC は検出されなかった。算出された残存 VC 濃度と検出率から、今回検出されたエアゾール式 PVC 塗料中の VC は PVC 原料の残存 VC であることが示唆された。VC は大気や室内空気中から、それぞれ 0.013~0.11 μg/m<sup>3</sup> 及び 0.16 μg/m<sup>3</sup> (平均値) の濃度で検出されている<sup>13-14)</sup>。エアゾール式塗料から放出された VC 濃度は 95、98 及び 280 μg/m<sup>3</sup> と大気や室内空気から検出された濃度の数千倍であった。

#### C1.5. エアゾール式塗料使用時の曝露量の推定及びリスク評価

No.3 の試料について曝露シナリオ (表 4) により曝露量を推定し、リスク評価を行った。製品に含まれる VC が全て揮発

し部屋全体に均一に拡散したと仮定した時、*EHE (inha)*は 0.0047  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。発がん性に対する有害性評価値 ( $10^{-5}$  リスク) を 4.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ <sup>3)</sup>として、同製品を使用した時のリスク評価を行った結果、ハザード比は 0.0012 となり推定曝露量が有害性評価値を十分下回っていた。従って、当該製品を曝露シナリオ通りに使用した場合は、製品中 VC の吸入曝露による人への健康影響はないと考えられた。

## C2. 未規制揮発性有機化合物調査

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 8)、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 9) 。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

家庭用エアゾール製品中の噴射ガスに含まれる VC 試験法を開発した。VC の液体捕集の検討では、EL 及び DMSO を検討した結果、室温での回収率が高く、測定時の VC のピーク面積値が高い DMSO を捕集溶媒に選定した。キャピラリーカラムの検討では 7 種類のカラムを検討した結果、PoraBOND Q PT (パーティクルトラップ一体型、50 m、0.32 mm、5  $\mu\text{m}$ ) が噴射剤との分離、VC のピーク形状及び保持時間の安定性において優れていた。VC- $\text{d}_3$  を内部標準物質に用いて、窒素、DME 及び LPG の存在下で調製した標準ガスを基に検量線を作成した結果、0.16~80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲で相関係数 0.9994 以上と良好な直線性を示した。試料の定量は窒素下で調製した検量線を用いて行った。エアゾール式塗料を中心に 39 製品を分析した結果、3 製品から 0.095、0.098 及び 0.28  $\mu\text{g}/\text{L}$  の VC が検出された。検出された製品はいずれも成分に PVC が表示されていたが、成分に PVC の表示のあった 17 製品から VC は検出されなかった。検出された VC を製品に使用された PVC の残存 VC と仮定して既報の PVC 中の残存 VC 量と比較した結果、検出された VC は PVC の残存 VC である可能性が示唆された。VC が 0.28  $\mu\text{g}/\text{L}$  検出された製品の吸入経路における曝露量を曝露シナリオにより推定し、発がん性に対する有害性評価値との比較によるリスク評価を行った結果、ハザード比は 0.0012 と十分に低く、検出された濃度に基づく推定曝露量では人への健康影響はないと考えられた。

未規制の揮発性有機化合物として、

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について、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、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。

## 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・田原麻衣子・河上強志: 家庭用品規制法における噴射剤(塩化ビニルモノマー)試験法の検討について、第 58 回全国衛生化学技術協議会年会 (2021. 11)
- 2) 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) 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) GHS 表示のための消費者製品のリスク評価手法のガイダンス 付属書 1 消費者製品のリスク評価に用いる推定ヒト暴露量の求め方、独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター、2008 年 4 月
- 3) 優先化学物質のリスク評価 (一次) 人健康影響にかかる評価 II クロロエチレン (別名塩化ビニル) 優先評価物質通し番号 13、厚生労働省 経済産業省 環境省、平成 26 年 12 月
- 4) Salthammer, T. Very volatile organic compounds: an understudied class of indoor air pollutants. *Indoor Air*. 2016, 26, 25–38. DOI: 10.1111/ina.12173
- 5) Richter, M.; Juritsch, E.; Jann, O. Determination of recovery rates of adsorbents for sampling very volatile organic compounds (C1–C6) in dry and humid air in the sub-ppb range by use of

- thermal desorption gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 2020, 1626, 1–9. DOI: 10.1016/j.chroma.2020.461389.
- 6) National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 679, dimethyl sulfoxide. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-sulfoxide> (accessed March 10, 2023).
- 7) 大野浩之、六鹿元雄、河村葉子、鈴木昌子、青山大器、ヘッドスペース-GC/MS によるポリ塩化ビニルおよびポリ塩化ビニリデン製品中の塩化ビニルおよび塩化ビニリデンの分析、食品衛生学雑誌、46、8-12、2005. DOI: 10.3358/shokueishi.46.8.
- 8) California Environmental Protection Agency, Air Resources Board, Special Analysis Section, Northern Laboratory Branch, Monitoring and Laboratory Division. MLD SOP SAS05: Standard operating procedure for the determination of compounds in aerosol consumer product propellant by gas chromatography, August 18, 2010, Revision 3.2. <https://ww2.arb.ca.gov/sites/default/files/2020-05/sas05.pdf> (accessed March 10, 2023).
- 9) Nourian, A.; Abba, M. K.; Nasr, G. G. Measurements and analysis of non-methane VOC (NMVOC) emissions from major domestic aerosol sprays at “source”. *Environ. Int.* 2021, 146, 106152. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106152.
- 10) Tamiya, Inc. Safety data sheet (Tamiya Color Spray PS-14), <http://www.filia.com/catalog/sikkerhedsblad/543164.pdf> (accessed March 10, 2023).
- 11) National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 8254, dimethyl ether. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-ether> (accessed March 10, 2023).
- 12) Borrelli, F. E.; de la Cruz, P. L.; Paradis, R. A. Residual vinyl chloride levels in U.S. PVC resins and products: Historical perspective and update. *J. Vinyl Addit. Technol.* 2005, 11, 65–69. DOI: 10.1002/vnl.20040.
- 13) Okada, Y.; Nakagoshi, A.; Tsurukawa, M.; Matsumura, C.; Eiho, J.; Nakano T. Environmental risk assessment and concentration trend of atmospheric volatile organic compounds in Hyogo prefecture, Japan. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2012, 19, 201–213. DOI: 10.1007/s11356-011-0550-0.
- 14) Logue, J. M.; McKone, T. E.; Sherman, M. H.; Singer, B. C. Hazard assessment of chemical air contaminants measured in residences. *Indoor Air.* 2011, 21, 92–109. DOI: 10.1111/j.1600-0668.2010.00683.x.

表1 モデル試料

製品	噴射剤	成分
作製品	DME	メタノール(5%)、トリクロロエチレン(0.1%)、テトラクロロエチレン(0.1%)、アセトン(48%)、酢酸イソブチル(5%)、酢酸n-ブチル(5%)、酢酸エチル(5%)、メチルエチルケトン(5%)、エタノール(5%)、1-プロパノール(5%)、2-プロパノール(5%)、1-ブタノール(5%)、メチルシクロヘキサン(1%)、イソブタノール(1%)
消臭・芳香剤	LPG	脂肪酸塩系消臭剤、第四級アンモニウム塩、エタノール、香料

表2 試料の分析結果

No.	製品	色	容量・重量	販売者	成分	噴射剤	VC 濃度 (μg/L)	備考
1	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	白	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
2	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	マスタードイエロー	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	0.095	
3	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	偏光ピンク/ゴールド	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	0.28	2017年購入品
4	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	白	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	No.1と同色・ロット違い
5	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	赤	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
6	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	青	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
7	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	黒	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
8	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	黄	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
9	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	シルバー	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
10	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	ゴールド	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
11	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	フロストシルバー	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
12	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	ブライトシルバー	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
13	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	偏光パープル/グリーン	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
14	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	偏光ピンク/ゴールド	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	No.3と同色・ロット違い
15	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	サテンシルバーアルマイト	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
16	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	シャンパンゴールドアルマイト	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	

表2 試料の分析結果 (つづき)

No.	製品	色	容量・重量	販売者	成分	噴射剤	VC 濃度 (µg/L)	備考
17	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	ラメフレーク	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
18	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	フラットクリヤー	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
19	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	マスタードイエロー	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	0.098	No.2と同色・同ロット
20	ポリカーボネート用合成樹脂塗料	パールクリヤー	100 mL	A	塩化ビニル樹脂、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
21	ラッカー塗料	白	100 mL	A	アクリル樹脂、ニトロセルロース、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
22	ラッカー塗料	赤	100 mL	A	アクリル樹脂、ニトロセルロース、顔料、染料、有機溶剤	DME	ND	
23	合成樹脂塗料	透明	300 mL	B	合成樹脂、有機溶剤	DME	ND	
24	合成樹脂塗料(プライマー)	透明	400 mL	B	塩素化ポリオレフィン、有機溶剤	DME	ND	
25	合成樹脂塗料	白	300 mL	B	アルキド樹脂、顔料、有機溶剤	DME	ND	
26	水性合成樹脂塗料	白	150 mL	B	シリコン変性アクリル樹脂、顔料、有機溶剤、水	DME	ND	
27	ラッカー塗料	白	300 mL	B	ニトロセルロース、アクリル樹脂、顔料、有機溶剤	DME	ND	
28	ラッカー塗料	白	300 mL	B	ニトロセルロース、合成樹脂、顔料、有機溶剤	DME	ND	
29	合成樹脂塗料	ゴールド	300 mL	C	石油樹脂、顔料、有機溶剤	LPG	ND	
30	水性合成樹脂塗料	白	300 mL	C	アクリル樹脂、顔料、水、有機溶剤	DME	ND	
31	合成樹脂塗料	白	100 mL	C	アクリル樹脂、顔料、有機溶剤	DME	ND	
32	合成樹脂塗料	白	300 mL	C	ウレタン樹脂、顔料、有機溶剤	DME, LPG	ND	
33	ラッカー塗料(木用プライマー)	透明	100 mL	C	ビニル樹脂、ニトロセルロース、有機溶剤	DME	ND	
34	ラッカー塗料	白	300 mL	C	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	ND	
35	合成樹脂塗料	黒	312 g	D	アクリル樹脂、顔料、有機溶剤	LPG	ND	
36	合成樹脂塗料	白	300 mL	D	アクリル樹脂、顔料、有機溶剤	DME	ND	

表2 試料の分析結果 (つづき)

No.	製品	色	容量・重量	販売者	成分	噴射剤	VC 濃度 (μg/L)	備考
37	合成樹脂塗料	黒	300 mL	D	シリコン樹脂、顔料、有機溶剤	DME	ND	
38	ラッカー塗料	白	300 mL	D	ニトロセルロース、アルキド樹脂、顔料、有機溶剤	DME	ND	
39	プリント回路基板用コーティング剤	透明	290 mL	E	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	ND	

\*LOQ: 0.095 μg/L (No.2の4回繰り返し測定 of 標準偏差より算出)

表3 分析条件

HS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 (1mL)
バルブブロック及びトランスファー温度	100 °C、190 °C
GC-MS	
オープン温度	50°C (2分) → 10°C/分 → 250°C (5分) <sup>*1</sup> 35°C (5分) → 5°C/分 → 120°C → 20°C/分 → 200°C (5分) <sup>*2</sup>
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
測定イオン	VC: 62 m/z (定量)、64 m/z (定性) VC-d <sub>3</sub> : 67 m/z (定量)、65 m/z (定性)

\*<sup>1</sup> PLOTカラム使用時

\*<sup>2</sup> WCOTカラム使用時

表 4 曝露シナリオ及びパラメーター

曝露シナリオ	
●	100 mL のエアゾール式塗料を 20 m <sup>3</sup> の部屋でプラモデルに使用している
●	噴射ガス中に 0.28 µg/L の VC を含んでいる
●	1 回の使用で 10 L のガスを放出すると仮定する
●	換気は想定しない
●	1 日に 2 回使用すると仮定する
●	1 回の使用後 1 時間部屋に滞在すると仮定する
●	成分に含まれる VC と噴射ガスはすべて揮発し、均一に部屋に広がると仮定する
曝露パラメーター	
使用容量 (1 回) (Ap)	10 L
VC の含有量 (Wr)	0.28 µg/L
部屋の容積 (V)	20 m <sup>3</sup>
使用後の滞在時間 (t)	1 h/count
呼吸量 (Q)	0.833 m <sup>3</sup> /h
体重 (BW)	50 kg
体内吸収率 (a)	1 (100%)
1 日の使用頻度 (n)	2 回

表5 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 <sup>+</sup> 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	天然オレインジオイル、	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、 <u>シクロヘキサン</u>	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	天然オレインジオイル	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5 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	クロプロレンゴム(15%)、有機溶剤(43%)：アセトン、 <u>シクロヘキサン</u> 、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、 <u>トルエン</u> 、 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	マスタートダイエロー (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	黒
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	青
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	マスタートダイエロー (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5 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	ラッカー塗料	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	ラッカー塗料	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	ラッカー塗料(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	ラッカー塗料	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	ラッカー塗料	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6 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7 液体捕集操作における VC の回収率

	DMSO	EL	氷冷した EL
平均 (%、各溶媒に添加された VC に対する回収率)	75	73	79
平均 (%、DMSO に添加された VC に対する回収率)	75	62	67
相対標準偏差 (%)	2.6	2.8	0.84

表8 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9 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9 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

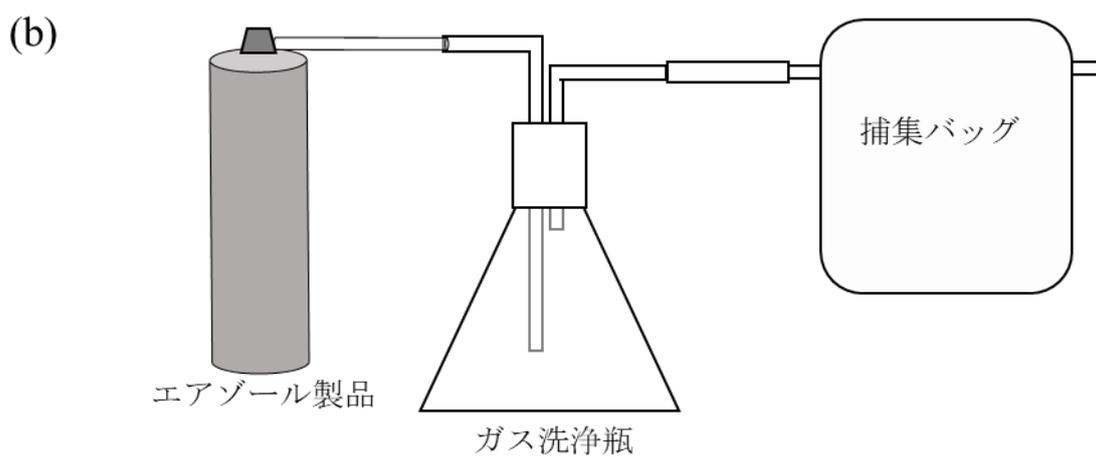
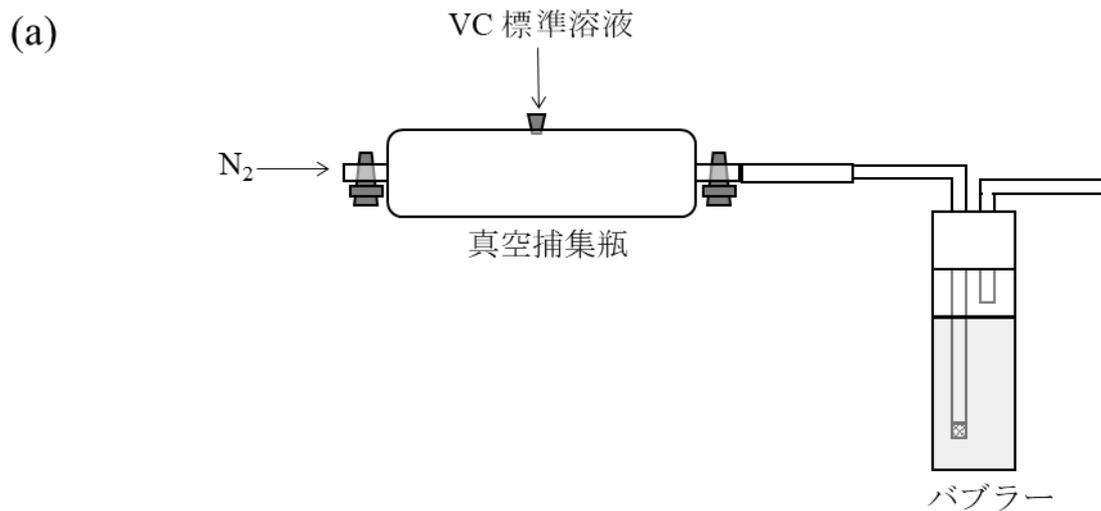


図1 捕集方法

- (a) 試料中の VC 及び他の成分の真空捕集瓶から捕集溶媒への導入方法  
 (b) エアゾール製品からの噴射ガスの採取方法

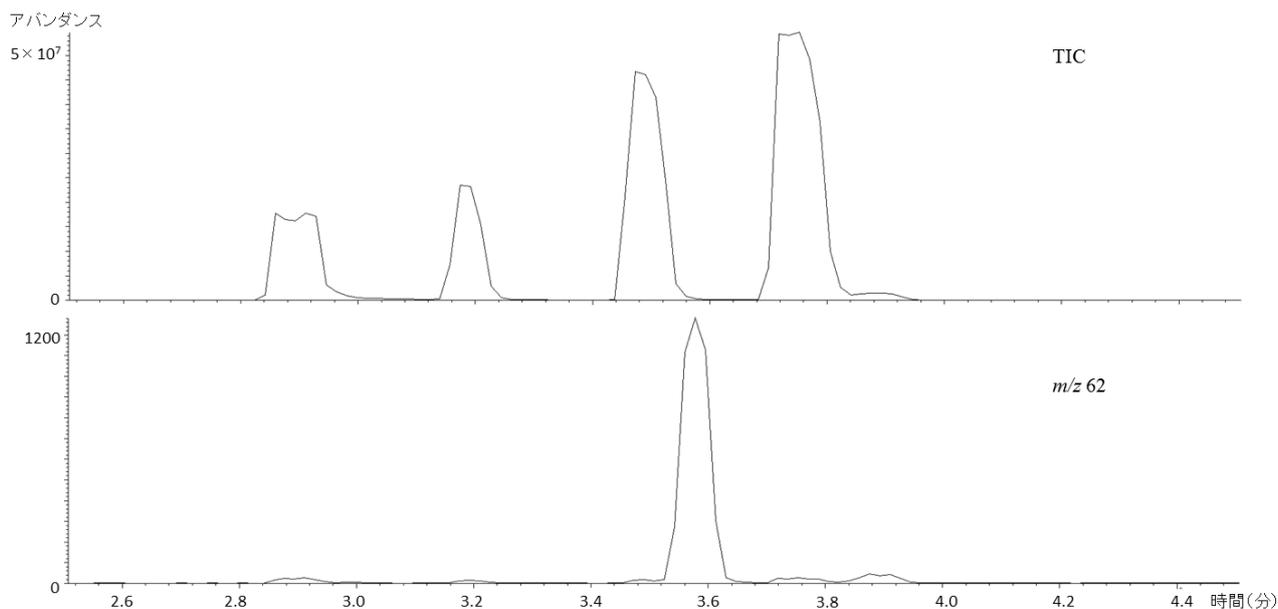


図2 ZB-1MS を用いた試料中の VC のクロマトグラム

試料 2 (噴射剤:LPG) の噴射ガス 125 mL に VC2000  $\mu\text{g/mL}$  を 10  $\mu\text{L}$  添加したもの (気体濃度 62.6 ppm)

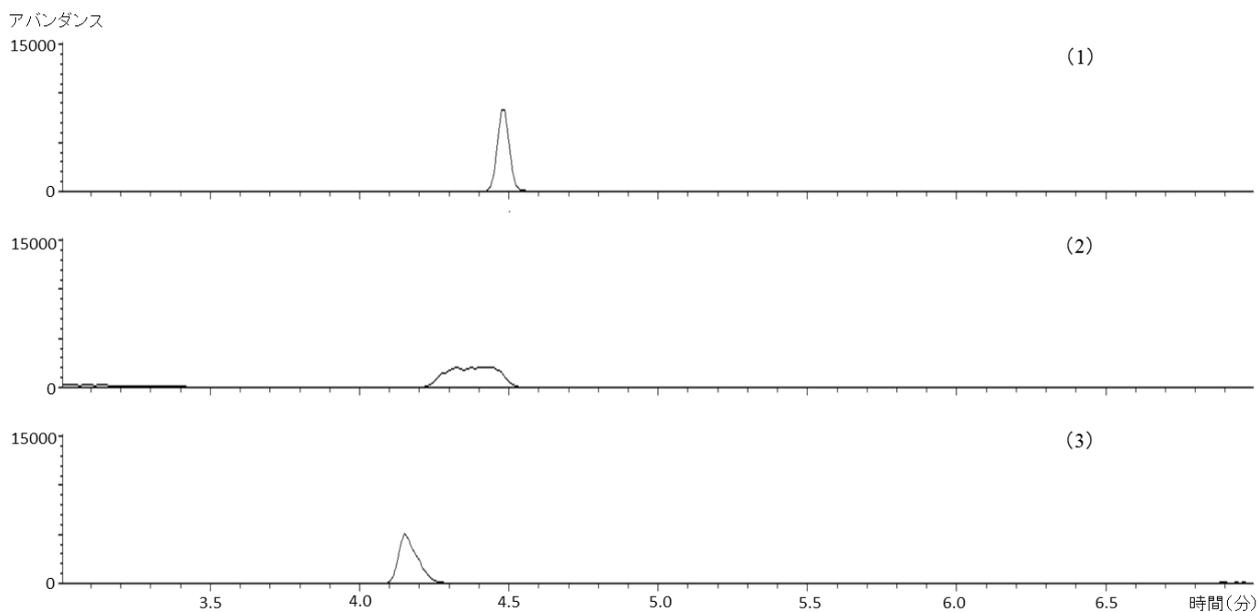


図3 CP-PoraBOND U (カラム長:30 m) を用いた VC の抽出イオンクロマトグラム ( $m/z$  62)

(1) 窒素、(2) 試料 3 (噴射剤 : DME)、(3) 試料 2 (噴射剤 : LPG)

窒素及び噴射ガス 125 mL に VC2000  $\mu\text{g/mL}$  を 5  $\mu\text{L}$  添加したもの (気体濃度 31.3 ppm)

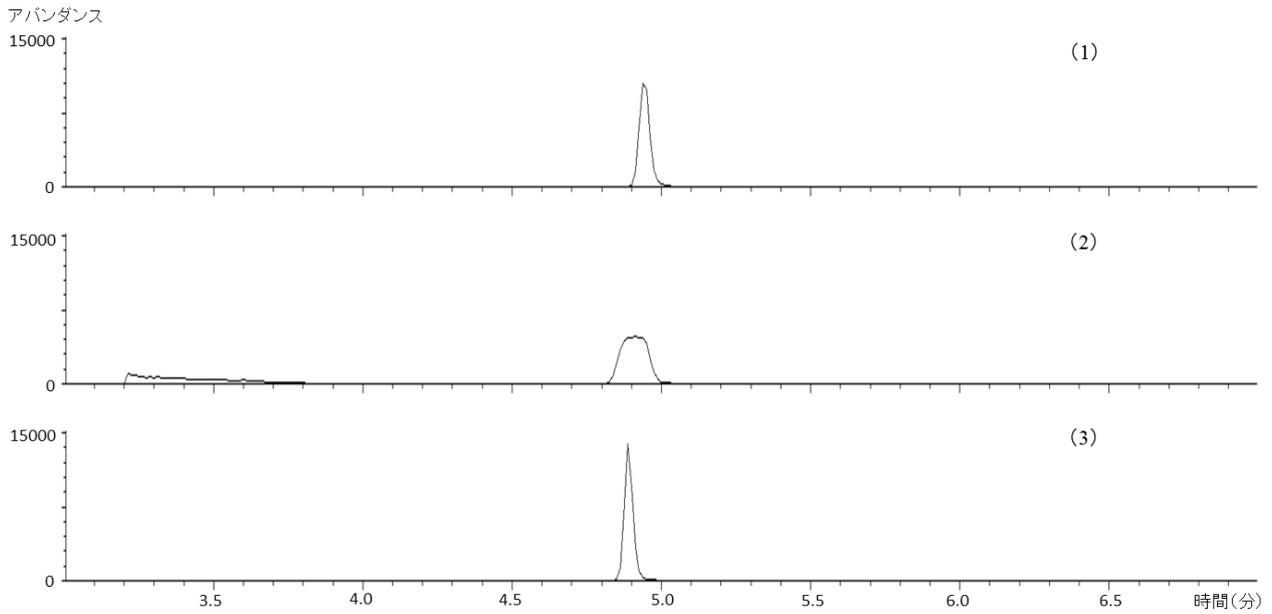


図4 CP-PoraBOND Q (カラム長:25 m)を用いた VC の抽出イオンクロマトグラム( $m/z$  62)

(1) 窒素、(2) 試料3 (噴射剤 : DME)、(3) 試料2 (噴射剤 : LPG)

窒素及び噴射ガス 125 mL に VC2000  $\mu\text{g/mL}$  を 5  $\mu\text{L}$  添加したもの(気体濃度 31.3 ppm)

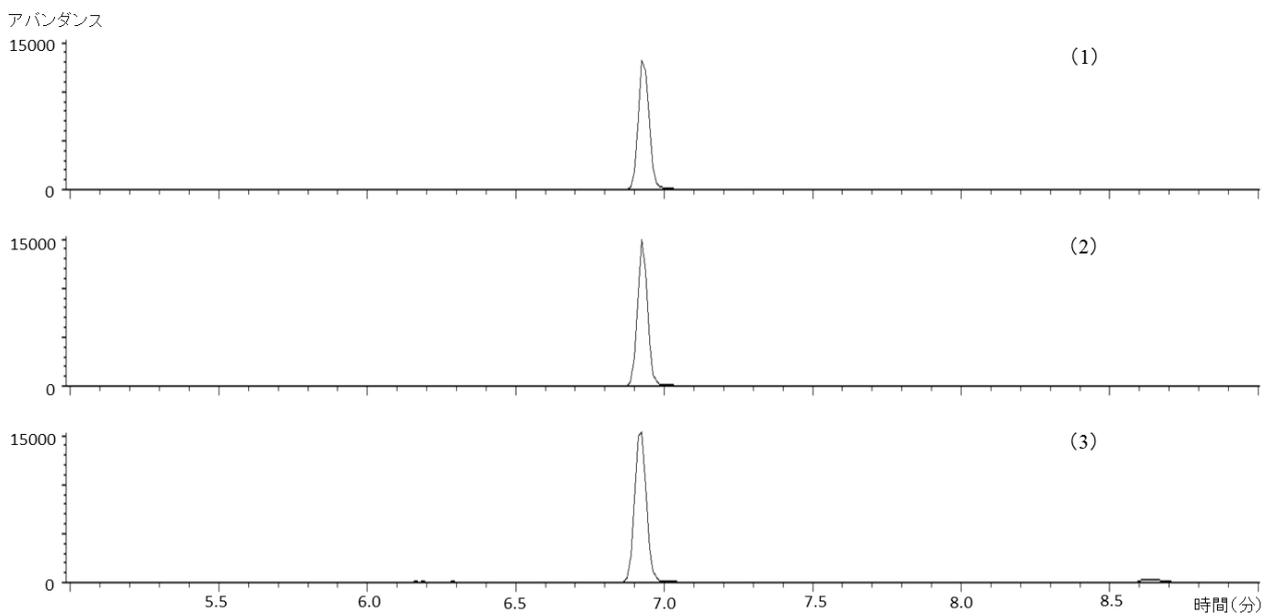


図5 GS- GasPro (カラム長:30 m)を用いた VC の抽出イオンクロマトグラム( $m/z$  62)

(1) 窒素、(2) 試料3 (噴射剤 : DME)、(3) 試料2 (噴射剤 : LPG)

窒素及び噴射ガス 125 mL に VC2000  $\mu\text{g/mL}$  を 5  $\mu\text{L}$  添加したもの(気体濃度 31.3 ppm)

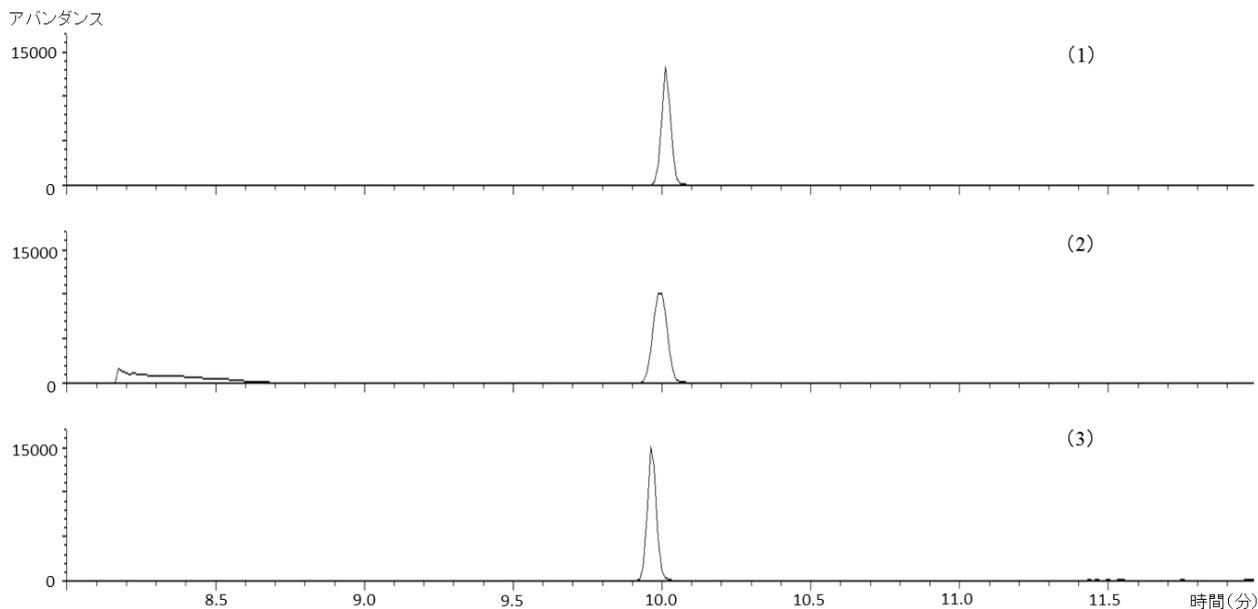


図 6 CP-PoraBOND Q (カラム長:50 m)を用いた VC の抽出イオンクロマトグラム( $m/z$  62)

(1) 窒素、(2) 試料3 (噴射剤 : DME)、(3) 試料2 (噴射剤 : LPG)

窒素及び噴射ガス 125 mL に VC2000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を 5  $\mu\text{L}$  添加したもの(気体濃度 31.3 ppm)

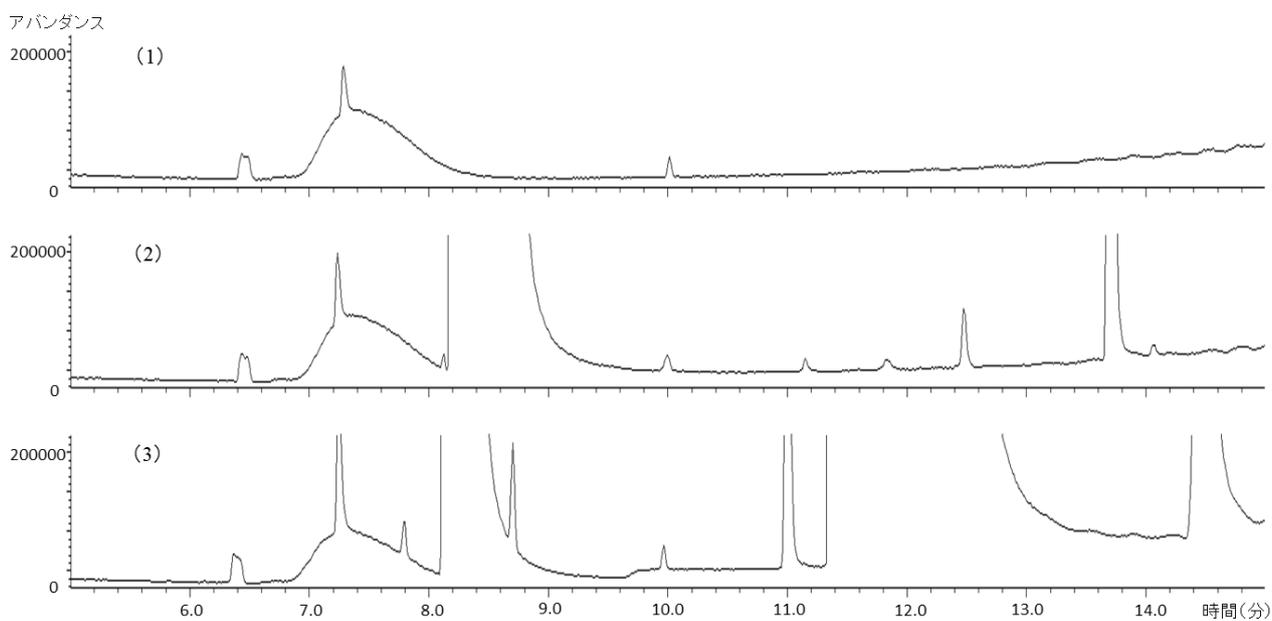


図 7 CP-PoraBOND Q (カラム長:50 m)を用いた VC の TIC クロマトグラム

(1) 窒素、(2) 試料3 (噴射剤 : DME)、(3) 試料2 (噴射剤 : LPG)

窒素及び噴射ガス 125 mL に VC2000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を 5  $\mu\text{L}$  添加したもの(気体濃度 31.3 ppm)

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）  
R2～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、有機リン系防炎加工剤のビス（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）及びトリス（1-アジリジニル）ホスフィンオキシド（APO）が有害物質に指定され、規制されている。しかし、規制からすでに 40 年以上経過し、その分析法は現在の分析技術や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。

先行研究では、同じ構造骨格を持つ BDBPP 化合物及び TDBPP の分析法について、誘導体化試薬を市販の安全なものに変更し、有害性の高い溶剤から安全なものに変更した GC-MS による微量分析法を開発した。令和 2 年度からの本研究にて、先行研究で開発した BDBPP 化合物及び TDBPP の GC/MS（SIM）分析法の妥当性確認を行い、一連の成果をまとめ論文化した。

さらに、もう一つの規制対象有機リン系防炎加工剤 APO について、有害な溶剤を使わない GC-MS（SIM）による微量分析法を検討した。APO の検量線は 0.01-2.0 µg/mL の範囲で良好な直線性が得られ、公定法の APO の検出限界 0.4 µg/g、定量限界 0.8 µg/g 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、微量分析が可能なことを確認した。

次に、APO の水溶性が高いことを考慮して、メタノール還流抽出後、これまで報告されているヘキサンへの置換からアセトン置換に変更することで、前処理時間を短縮することができた。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-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> の回収率は試料により変動するが、GC-MS（SIM）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。

今回、LC-MS/MS 分析を GC-MS 分析法の検証に用いたが、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。

## 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<sup>1)</sup> (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 BDBPP 化合物、TDBPP に動物実験で発がん性が確認され、APO 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、いずれも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<sup>2,4)</sup>。すでに 40 年以上経過したこれら 3 物質 (図 1) の規制では、前処理に有害な溶剤を使用し、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、まず、先行研究<sup>5)</sup>を通し、合成繊維の防炎加工剤として開発された BDBPP 化合物<sup>2)</sup>及び TDBPP<sup>3)</sup> について、市販の安全な誘導体化試薬や溶媒を用いた選択的イオンモニタリング (SIM) による高感度 GC/MS 分析法を開発し、その妥当性を確認し論文化することを目的とした。

次に、綿の防炎加工剤として開発された APO<sup>4)</sup> について GC/MS の SIM による微量分析法を検討した。

APO の公定分析法<sup>4)</sup>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 年に、石橋ら<sup>6)</sup>によるメガボアカラムによる GC-FPD 分析が報告された。それによる添加回収試験では、APO を 12.5 µg 添加し、有害な溶媒を使わ

ずに、Sep-Pak フロリジルによる精製を行った結果、サロゲート化合物の APO-d<sub>12</sub> も内部標準も使わずに 77% の良好な回収率を得ていた。また、味村ら<sup>7)</sup>の報告では、前処理はほぼ石橋ら<sup>6)</sup>と同じであるが、APO-d<sub>12</sub> を使用し、GC-MS の 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 の微量添加で、良好な結果は得られていない<sup>7)</sup>。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

TDBPP、BDBPP 化合物、APO、TDBPP-d<sub>15</sub>、BDBPP-d<sub>10</sub> 及び APO-d<sub>12</sub> はトロントリサーケミカル製を用いた。メチル誘導体化試薬にはナカライテスク製の TMS ジアゾメタン (ヘキサン溶液中 10% 含有) を使用し、メタノール、ヘキサン、アセトン、エタノール、酢酸エチ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-d<sub>10</sub>、フェナントレン-d<sub>10</sub> を用いた。塩酸は関東化学製の有害金属測定用を、塩化ナトリウム、無水硫酸ナトリウムは富士フィルム和光純薬製の残留農薬・PCB 試験用を用いた。

また、APO 分析の検証のため、高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計

(LC-MS/MS) を使用する際に、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。また、精製には Waters 製 Sep-Pak フロリジル Plus Long cartridge 910 mg, 50-200  $\mu\text{m}$  (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。

## B2. 試料

BDBPP 化合物及び TDBPP 分析法検討用にはポリエステルを主素材とする防炎加工カーテン 5 試料による検討を行った。

APO 分析法検討用には、綿や天然繊維を主素材とする防炎加工繊維製品 6 試料を試料とした。また、無加工布に相当する試料には、綿 100%乳幼児肌着及び日本規格協会製、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

先行研究<sup>5)</sup>で開発した BDBPP 化合物及び TDBPP の分析条件を以下に記すとともに APO の分析にも適用した。GC-MS 装置は、Agilent 製 HP6890GC/ HP5973 を用いた。カラムは、HP-5MS UI (30 m $\times$ 0.25 mm $\times$ 0.25  $\mu\text{m}$ ) を用いた。カラム昇温条件は、40 $^{\circ}\text{C}$ で 2 分間保持し、毎分 20 $^{\circ}\text{C}$ で 180 $^{\circ}\text{C}$ まで昇温し、さらに毎分 10 $^{\circ}\text{C}$ で 300 $^{\circ}\text{C}$ 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 $^{\circ}\text{C}$ 、インターフェース温度 280 $^{\circ}\text{C}$ 、スプリットレス注入法で、1  $\mu\text{L}$  を注入した。イオン源温度は 230 $^{\circ}\text{C}$ 、

イオン化エネルギーは 70 eV であった。

SIM 分析では、BDBPP (337, 119)、BDBPP-Methyl (231, 151)、BDBPP-TMS (155, 355)、BDBPP-d<sub>10</sub> (347, 266)、BDBPP-d<sub>10</sub>-Methyl (237, 156)、TDBPP (119, 419)、TDBPP-d<sub>15</sub> (125, 430)、APO (131, 90)、APO-d<sub>12</sub> (139, 95)、フェナントレン-d<sub>10</sub> (188)、アセナフテン-d<sub>10</sub> (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) の繊維製品における有機リン系防炎加工剤分析法<sup>8)</sup>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. BDBPP 化合物及び TDBPP の標準溶液の調製

BDBPP 化合物及び TDBPP は、いずれも約 1,000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のアセトン溶液を調製し、それを適宜混合して、アセトンで混合標準溶液を調製した。それをアセトンで検量線用に段階的に希釈し、それぞれ 1 mL を分取して、フェナントレン-d<sub>10</sub> の 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (アセトン溶液中) 20  $\mu\text{L}$  を加えて GC-MS 用混合標準溶液とした。なお、各サロゲート化合物 (BDBPP-d<sub>10</sub> 及び TDBPP-d<sub>15</sub>) は、標準溶液及び最終試験溶液中に 2.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となるよう添加した。なお、BDBPP-d<sub>10</sub> 及び TDBPP-d<sub>15</sub> はそれぞれ 100 及び 400  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のアセトン溶液を調製したものを混合し、各 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  含むサロゲート混合溶液を調製した。

#### B5. 標準溶液及び試験溶液中の BDBPP 化合物のメチル誘導体化

B4. で調製した BDBPP 化合物、TDBPP の標準溶液を段階的に希釈した GC-MS 用混合標準溶液 1 mL をそれぞれ分取し、各サロゲート化合物を 2.5 µg (すなわち、各 50 µg/mL サロゲート混合溶液 50 µL) を加え、酢酸エチル 1 mL、メタノール 0.5 mL、TMS ジアゾメタンヘキサン溶液 100 µL を加え、混和し、1 時間室温で放置して、BDBPP 化合物のメチル化を行った。その後、窒素気流下で 0.1 mL まで濃縮し、*n*-ヘキサンで 1.0 mL としたものに、先と同様に内部標準溶液フェナントレン-*d*<sub>10</sub> を加えた。

#### B6. APO 標準溶液の調製

APO は約 2 mg を、APO-*d*<sub>12</sub> 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) の試験溶液 1 mL 中に APO-*d*<sub>12</sub> が 0.2 µg 含有するように APO-*d*<sub>12</sub> 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-*d*<sub>10</sub> 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-*d*<sub>12</sub> の各 50 µg/mL 混合標準溶液をメタノールで調製した。

#### B7. BDBPP 化合物及び TDBPP の試験溶液の調製

図 2 に示すように、細切した試料 0.5 g にサロゲート化合物の BDBPP-*d*<sub>10</sub> 及び TDBPP-*d*<sub>15</sub> を最終試験溶液中 2.5 µg/mL とするよう添加し、塩酸・メタノールにより還流抽出した後、濃縮し、酢酸エチルで 2 回抽出を行い、脱酸、脱水、濃縮したものをアセトンで定容した。それを 1 mL 採取し、標準溶液の調製と同様、内部標準溶液を加え、GC-MS 分析用試験溶液とした。

#### B8. 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-*d*<sub>12</sub> 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°C 30 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  $\mu$ L 加え、GC-MS 用試験溶液とした。

## C. 結果及び考察

### C1. 防炎加工カーテン中の BDBPP 化合物及び TDBPP 分析

先行研究<sup>5)</sup>により、BDBPP 化合物のメチル誘導体化には、市販の取り扱いが安全で簡便な TMS ジアゾメタンヘキサン溶液が有効であること、抽出溶媒を発がん性のあるベンゼンから酢酸エチルに変更し、良好な分析結果を得ることを報告した。BDBPP 化合物はメチル化することによって夾雑物の影響を排除でき、内部標準法でも絶対検量線法でも良好な結果が得られることがわかった。一方、TDBPP は BDBPP 化合物のメチル化によりメチル化剤の影響を受けることが明らかとなった。

そこで、本研究では、素材や色の異なる防炎加工カーテン 5 製品を試料に用い、BDBPP 化合物はメチル化して BDBPP-methyl とし、TDBPP はメチル化の前に、いずれも 3 試行により GC-MS 分析を行った。その結果、表 1 に示すように、素材や色の違いにかかわらずサロゲート補正回収率は、BDBPP-Methyl で 66-102% (RSD 1.7-6.4%) となり、概ね良好でばらつきも少なかった。また、そのサロゲート化合物である BDBPP-d<sub>10</sub>-Methyl の回収率も 70-109% (RSD 2.2-29.1%) と良好<sup>9)</sup>であったが、ポリエステル 100%製品で 10%を超えるばらつきがみられ、no.2 は 29.1%と大きかった。防炎加工されたカーテン試料では、製品によって色や柄も異なり、遮光や抗菌など種々の加工が施されているもの

もあり、それらがばらつきの原因になったと考えられた。TDBPP でも、素材の違いにかかわらずその回収率は 73-108% (RSD 1.2-10.2%) と良好であった (表 1)。そのサロゲート物質 TDBPP-d<sub>15</sub> の回収率は 68-132% (RSD 4.2-36.0%) となり概ね良好<sup>9)</sup>であったが、製品によりばらつきが大きいものがみられた。

また、各化合物を内部標準物質でも定量してみると、その回収率は BDBPP 化合物で 49-90% (RSD 5.6-24.6%)、TDBPP で 50-98% (RSD 4.8-37.9%) となり、概ね良好であるが、一部で低回収率を示すと共にばらつきが大きくなった (表 1)。本分析法の検出限界が BDBPP-Me 0.05  $\mu$ g/g、TDBPP 0.3 $\mu$ g/g であり、現行試験法の開発時の検出限界 (各 10 及び 8  $\mu$ g/g)<sup>2,3)</sup>を大きく下回ることを考慮すると、内部標準法を用いた定量はスクリーニング法として有用と推察された。

### C2. BDBPP 化合物及び TDBPP の GC-MS 分析法の妥当性評価

本研究で開発した分析法 (図 2) について、ポリエステル 100%防炎加工カーテンを用いて、その妥当性を分析者 1 名 1 日 2 試行 5 日間の枝分かれ実験にて評価した。その結果、表 2 に示すように BDBPP-Methyl 及び TDBPP のサロゲート補正回収率の真度はそれぞれ 96.7%、91.1%、併行精度は 5.0%、3.4%、室内再現精度は 10.4%、7.6%となり、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」の目標値<sup>10)</sup>を満たすことを確認した。

### C3. APO 分析での検量線、検出限界および定量下限値

APO のマスクロマトグラムは良好な分離を示した (図 3)。GC-MS の SIM 分析で、APO の検量線は 0.01-2.0  $\mu\text{g/mL}$  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、その範囲で定量した。公定法の APO の検出限界 0.4  $\mu\text{g/g}$ 、定量限界 0.8  $\mu\text{g/g}$ <sup>4,11)</sup> の 1/20 に相当する 0.04  $\mu\text{g/g}$  の定量下限値が得られた。また、検出限界は S/N=5 で 0.008  $\mu\text{g/g}$  となり、公定法の検出限界の 1/50 の低値であった。

### C4. 低濃度の APO の添加回収試験

APO 分析法に関するこれまでの報告<sup>6,7)</sup>では、低濃度での情報が少ないことから、今回、GC-MS による分析法を確立するため、低濃度の添加回収試験を 3 試行により実施した。

試料に APO 2.0  $\mu\text{g}$  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<sup>6,7)</sup>に従い、ヘキサン溶液に置換して、まず、精製前に GC-MS 分析を行った。その結果、図 4 に示すように、APO-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> いずれも不検出となった。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 5 に示すように綿 100 % 防災加工エプロン以外の試料で、APO-d<sub>12</sub> 補正回収率は良好であり、内部標準補正回収率、APO-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> 補正回収率は良好であったが、内部標準補正回収率、APO-d<sub>12</sub> 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。

### C5. APO 分析法での精製の有用性

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<sup>6,7)</sup>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 6 に示すように、アセトン置換して精製することで、APO-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> 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見られるものの、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 % 防炎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 4、5)、精製する必要があることがわかった (図 6)。また、綿 50 % アクリル 50 % の防炎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-d<sub>12</sub> 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-d<sub>12</sub> 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。このように防炎加工繊維製品の中には綿 100 % 防炎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-d<sub>12</sub> 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、別の規制対象防炎加工剤 (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を確認した。

## C6. APO の GC-MS 分析結果について LC-MS/MS による検証

綿 100 % 防炎加工エプロンに関して、精製による APO の挙動について C5. において推察したことを 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<sup>8)</sup>。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-d<sub>12</sub> は 185.8 > 139.2 (定量)、185.8 > 95.0 (確認) が得られた。図 7 に APO 標準溶液 0.02 µg/mL (0.016 µg/mL の APO-d<sub>12</sub> 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 % 防炎加工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、フィルターろ過したものを LC-MS/MS により測定した。図 8 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。綿 100 % 防炎加工エプロンは、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-d<sub>12</sub> 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

家庭用品規制法で規制される BDBPP 化合物及び TDBPP 分析法について、汎用性の高い GC-MS による微量分析法へ変更し、より安全な試薬を用いる分析法の確立を先行研究<sup>5)</sup>より進めた。すでに、TDBPP は BDBPP をメチル化する前に、BDBPP 化合物はメチル化を行い BDBPP-methyl として夾雑物の影響を排除して分析するのが良いことが明らかであったことから、本研究では、その方法により、素材の異なる防災加工カーテンについて添加回収試験を行いデータの蓄積を図り、本分析法の妥当性を評価した。その結果、いずれの化合物もサロゲート補正回収率は、概ね良好であり、内部標準法においてもスクリーニング法として有用なことが明らかになった。ポリエステル 100%素材の防災加工カーテンを試料とし、BDBPP-methyl 及び TDBPP の GC-MS 分析法の妥当性を評価したところ、十分分析可能なことを確認した。これらについてまとめ論文化した。

次に、もう一つの規制対象有機リン系防災加工剤 APO について、GC-MS による微量分析法を検討した。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<sup>4,11)</sup> 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。

防災加工繊維製品の APO 分析では、メタノール還流抽出後、ヘキサン置換<sup>6,7)</sup>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 による 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-d<sub>12</sub> 補正回収率は良好で十分定量可能なことを確認した。試料によって、APO-d<sub>12</sub> の回収率の変動が見られるが、GC-MS (SIM) によって微量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。有害な溶剤を使用せずに分析者の健康に配慮した APO の GC-MS (SIM) による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

### E1. 論文発表

- 1) 大嶋智子, 宮本京子, 角谷直哉, 山口之彦: 革製品等のアゾ染料由来の特定芳香族アミン等の分析検討、大阪健康安全基盤研究所研究年報, 4, 110-122 (2020)
- 2) Kishi E, Ozaki A, Ooshima T, Abe Y, Mutsuga M, Yamaguchi Y, Yamano T. Determination of various constituent elements of polyethylene terephthalate bottles used for beverages in Japan. *Packaging technology and science*, 33, 183-193, 2020
- 3) 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災加工剤のビス(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,

YAKUGAKU ZASSHI 142, 279-287,  
2022

- 4) Asako Ozaki, Eri Kishi, Tomoko Ooshima, Naoya Kakutani, Yutaka Abe, Motoh Mutsuga, Yukihiko Yamaguchi, Tetsuo Yamano: Determination of potential volatile compounds in polyethylene terephthalate (PET) bottles and their short- and long-term migration into food simulants and soft drink, Food Chemistry, 397, 133758, 2022

## E.2 学会発表

- 1) 大嶋智子, 山口之彦, 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 (Ⅲ), 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会, 紙上開催, 宮崎 (2020)
- 2) 大嶋智子, 山口之彦, 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 (Ⅳ), 第 58 回全国衛生化学協議会年会 (2021.11.25-26) Web 開催
- 3) 大嶋智子: 抗菌加工繊維製品等の抗菌剤に関する調査, 第 58 回全国衛生化学協議会年会 (2021.11.25-26) Web 開催
- 4) 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
- 5) 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) 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
- 2) 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 40-2045 の 43, 第一法規出版, 昭和 50 年
- 3) 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 14-2045 の 23, 第一法規出版, 昭和 50 年
- 4) 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
- 5) 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) 家庭用品中有毒物質の試験法及び基準に関する研究、平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書、令和 2 (2020) 年 5 月
- 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

- ン酸エステル系防炎加工剤の一斉分析  
ー有害な有機溶媒を用いない方法ー,  
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)
- 9) 環境省, 化学物質環境実態調査の手引  
き (令和2年度版), 2021,  
[https://www.env.go.jp/chemi/mat%20tebiki  
r02.pdf](https://www.env.go.jp/chemi/mat%20tebiki%20r02.pdf) (ウェブサイトの内容を2023  
年3月30日に確認した)
- 10) 厚生労働省、食安発 1224 第1号、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 (H22.12.24)
- 11) 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  
炎加工布に含まれる 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

(以下に、BDBPP 化合物及び TDBPP 分析法について図表を示す。)

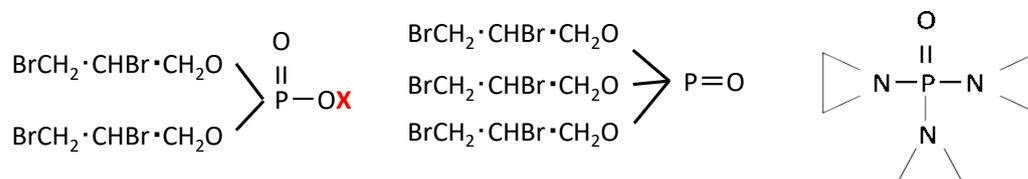


図1 BDBPP化合物、TDBPP及びAPOの構造式

- 左) BDBPP化合物 : ビス(2, 3-ジブロムプロピル)ホスフェート化合物  
誘導體化(X) : トリメチルシリル(TMS)あるいはメチル
- 中) TDBPP : トリス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト
- 右) APO : トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド

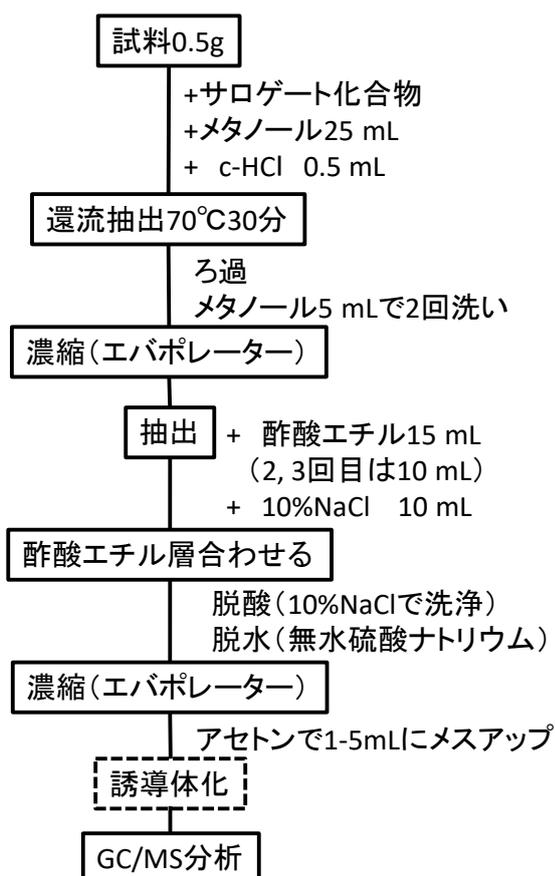


図2 BDBPP化合物及びTDBPPの分析フロー図

表1 防災加工カーテン中のBDBPP化合物、TDBPP及びそれらサロゲート化合物の回収率

No.	素材	BDBPP-methyl <sup>*1</sup> 回収率 (%)		サロゲート <sup>*2</sup> の回収率 (%)	TDBPP回収率 (%)		サロゲート <sup>*4</sup> の回収率 (%)
		サロゲート <sup>*2</sup> 補正	内部標準 <sup>*3</sup> 補正		サロゲート <sup>*4</sup> 補正	内部標準 <sup>*3</sup> 補正 (%)	
1	ポリエステル100 %	102 (5.6)	90 (24.3)	89 (18.3)	92 (1.2)	77 (4.8)	74 (4.2)
2	ポリエステル100 %	89 (3.6)	63 (24.6)	70 (29.1)	99 (3.5)	98 (13.7)	132 (11.1)
3	ポリエステル100 %	95 (6.4)	76 (6.6)	109 (13.4)	88 (6.7)	78 (25.9)	89 (27.3)
4	ポリエステル65 %、 綿35 %	66 (3.7)	49 (5.6)	74 (2.2)	73 (10.2)	57 (15.5)	124 (6.5)
5	ポリエステル50 %、 アクリル50 %	89 (1.7)	82 (8.3)	92 (7.2)	108 (8.6)	50 (37.9)	68 (36.0)

\*1 : BDBPP化合物はメチル化してBDBPP-Methylとして測定、\*2 : BDBPP-d<sub>10</sub>-methyl、\*3 : Phenanthrene-d<sub>10</sub>、\*4 : TDBPP-d<sub>15</sub>、  
( ) : 相対標準偏差 (%)、BDBPP化合物及びTDBPPはそれぞれ5 µgを、それらサロゲート化合物はそれぞれ2.5 µg添加。  
内部標準溶液はサンプル溶液中に 0.2 µg/mLとなるよう添加。(n=3)

表2 BDBPP化合物及びTDBPP 分析法の妥当性評価

化合物	添加量 (µg)	真度 (%)	併行精度 (%)	室内再現精度 (%)
BDBPP-methyl <sup>*1</sup>	5	96.7	5.0	10.4
TDBPP	5	91.1	3.4	7.6

\*1 : BDBPP化合物はメチル化してGC-MS測定。1日2試行5日間の枝分かれ実験にて評価した。

試料にはポリエステル 100 %防災加工カーテンを使用。いずれもサロゲート化合物(BDBPP-d<sub>10</sub>及びTDBPP-d<sub>15</sub>)を2.5µg添加。BDBPP化合物及びTDBPPは、酢酸エチル2回抽出を行い、BDBPP化合物はメチル化してから、いずれもGC-MSで分析。サロゲート補正回収率を求め、本分析法の妥当性を評価した。

(以下に APO 分析法について図を示す)

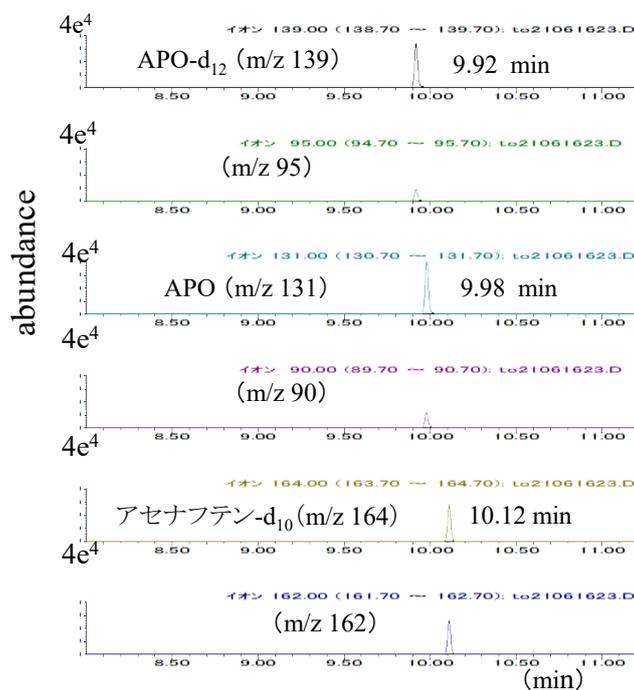


図3 APO、APO-d<sub>12</sub> 及びアセナフテン-d<sub>10</sub> の GC-MS クロマトグラム

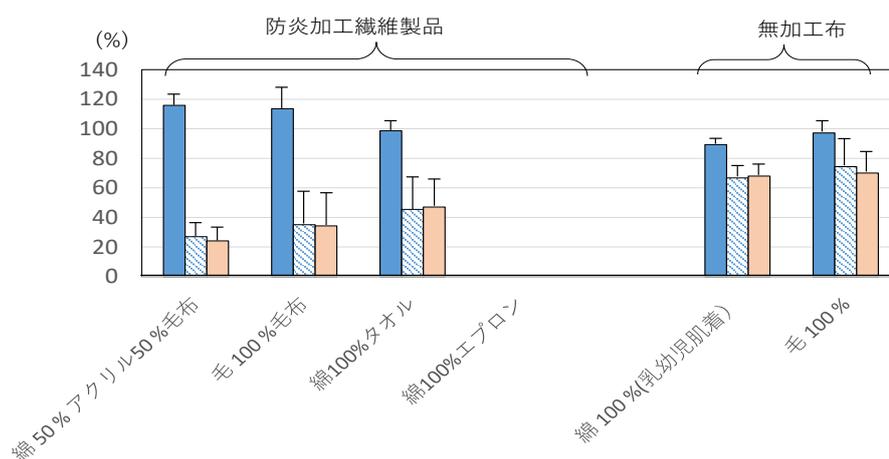


図4 メタノール還流抽出後、ヘキサンに置換した時のAPOの回収率

■ サロゲート補正    ▨ 内部標準補正    ■ APO-d<sub>12</sub>の回収率

添加回収試験は、試料にAPO及びAPO-d<sub>12</sub>をいずれも2.0 µg添加。内部標準にアセナフテン-d<sub>10</sub>を用い、試験溶液中0.1 µg/mLとなるよう添加。(n=3)

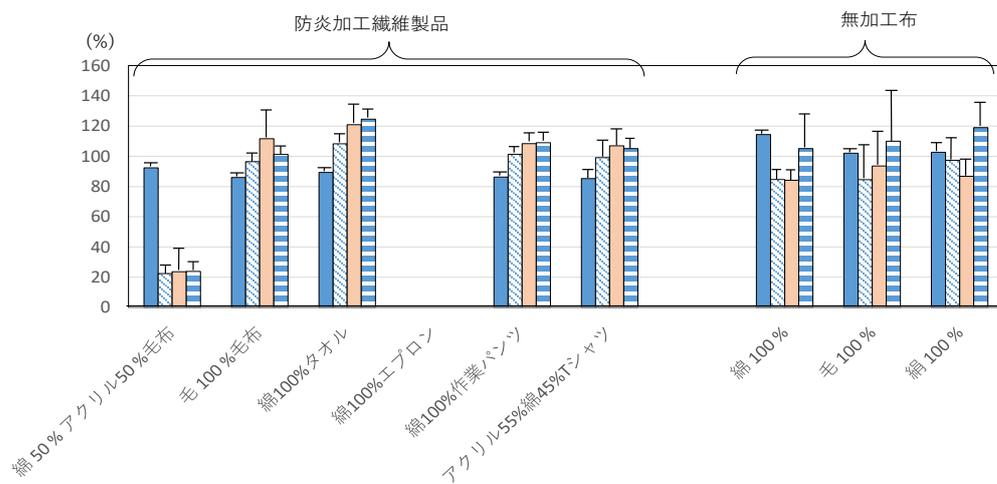


図5 メタノール還流抽出後、アセトンに置換した時のAPOの回収率

■ 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-d<sub>12</sub>をいずれも2.0 µg添加。内部標準にアセナフテン-d<sub>10</sub>を用い、試験溶液中0.1 µg/mLとなるよう添加。(n=3)

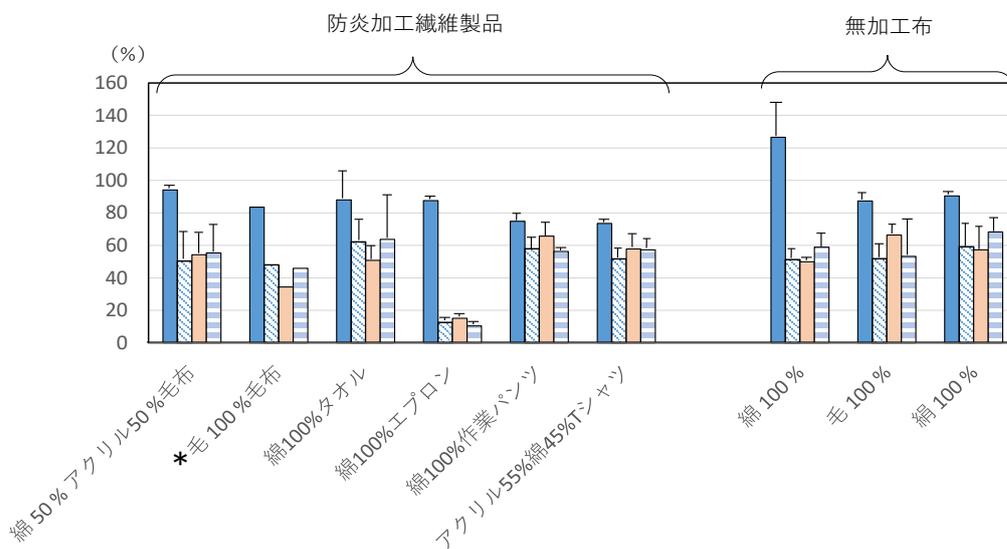


図6 メタノール還流抽出後、アセトン置換を行い、フロリジルによる精製をした時のAPOの回収率

■ 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-d<sub>12</sub>をいずれも2.0 µg添加。(n=3)

内部標準にアセナフテン-d<sub>10</sub>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-d<sub>12</sub>補正で82.9, 84.1、内部標準補正で51.1, 44.9、APO-d<sub>12</sub>の回収率39.4, 29.4、絶対検量線法で48.4, 43.4であった。

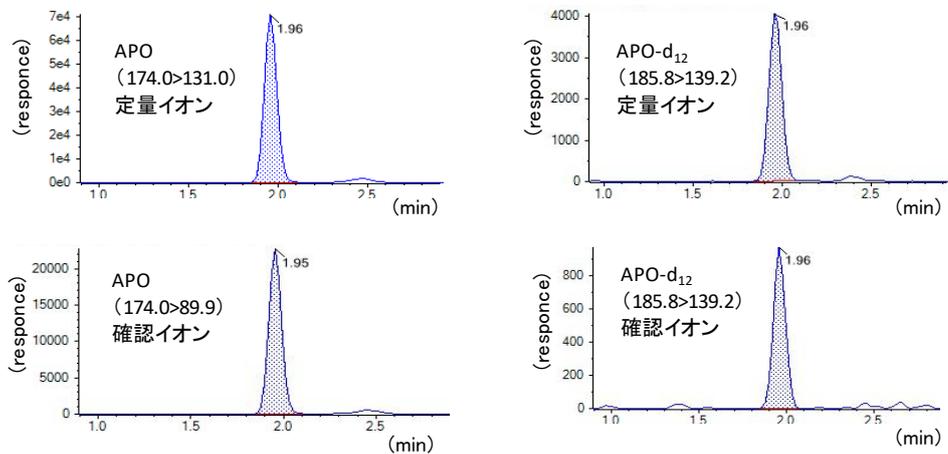


図7 APO標準溶液(0.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )及びAPO-d<sub>12</sub>(0.016  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )のSRMクロマトグラム

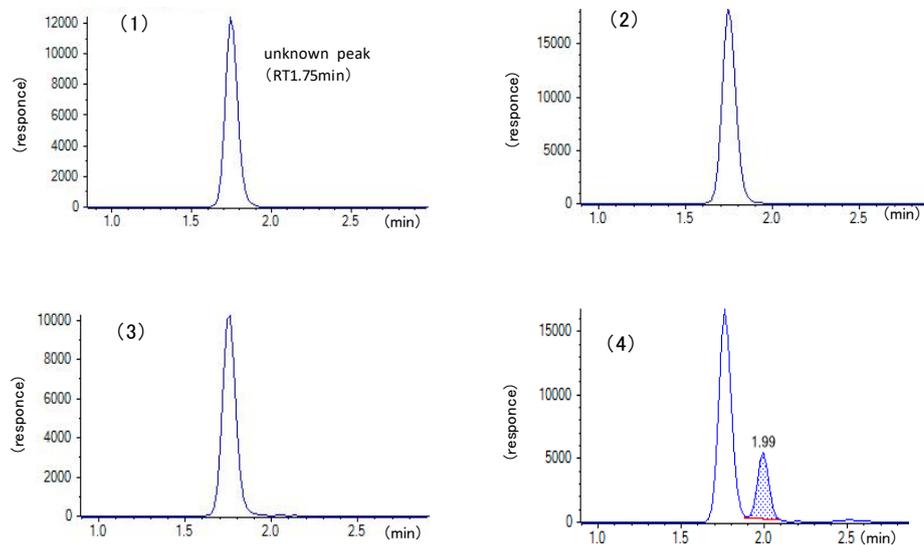


図8 綿100%防災加工エプロンについて精製前後のSRMクロマトグラム

(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）

R2～R4 年度年度終了報告書

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

わが国の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 PAHs を規制している。現行試験法ではジクロロメタンを用いることが規定されているが、ジクロロメタンは特定化学物質予防規則対象の有害な試薬であることから、使用しないことが望ましい。また、クレオソート油には数千種もの化合物が含まれており、特定の化合物を分析するためには精製操作が必須である。現行試験法では、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、これのみでは不十分との指摘がある。さらに、欧州連合（EU）ではわが国の規制対象 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。

そこで現行試験法に関し、次の観点から改良を試み、新たな試験法を構築した。

- ① 分析対象 PAHs は EU の REACH 規則対象の 8 種の PAHs とした
- ② 抽出等の操作にジクロロメタンを使用しないものとした
- ③ 試料の精製を効果的に行えるよう、新たな精製法を開発した

①に関しては、分析対象の 8 種の PAHs のうち、クリセンと妨害物質の分離が困難なことが課題であった。検討の結果、まず汎用 GC カラムの一つである DB-17MS で分析を行った後、クリセンが検出された試料については、さらに PAHs 分析用カラムである SLB-ILPAH で分析を行うことで正確な定量が可能と考えられた。SLB-ILPAH に関しては、試料中夾雑物等の影響で保持時間がずれることがあるため、その欠点を補う方法も考案し、その有効性を確認した。

②に関してはクレオソート油処理木材からの抽出についてジクロロメタン代替溶媒を検討した。その結果、アセトンが代替溶媒として有効であることが明らかとなった。

③については、遠心処理、シリカゲルカートリッジ、SAX カートリッジによる精製法を検討した。特に SAX カートリッジによる精製は効果的であり、従来のシリカゲルカートリッジでの精製では除去できなかった成分の除去が可能であることを初めて明らかにした。

また、これらの検討結果から新たな試験法を構築し、添加回収試験を実施したところ、良好な真度（81.4-108.3%）及び精度(<6.8%)が得られた。また、定量下限値は現行基準値の 1/10 を十分に下回っていたため、改正試験法として十分なパフォーマンスを有していると考えられた。

さらに、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。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。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。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（3µg/g または 10 µg/g）を超えるものはなかった。

## 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。<sup>1)</sup>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、現行の方法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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>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。<sup>4)</sup>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。

本研究ではこれらの問題を解決するために、①REACH 規則制限対象の 8 種 PAHs の GC 分離条件、②ジクロロメタン以外の溶媒による抽出法、③効果的な精製方法を検討した。

## 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 (WX、WY、WZ) 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 WX 及び WY 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) と、トリフェニレン (東京化成工業製) をトルエンに溶解したものを用いた。内部標準物質は Chrysene-*d*<sub>12</sub> 及び Perylene-*d*<sub>12</sub> をトルエンで 10 mg/L に調製し、内部標準溶液として用いた。また、SLB-ILPAH を用いた分析におけるクリセンの保持指標算出用に Benzo[a]anthracene-*d*<sub>12</sub> を内部標準溶液に 10 mg/L になるように混ぜて用いた。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) 及び Inert Sep PRS (1 g)、アジレント・テクノロジー社の Bond Elut SAX (500 mg)、フェノメネクス社の Strata SAX (500 mg)、メルク社の Supelclean LC-SAX (500 mg) を用いた。

### B3. GC-MS の分析における試料夾雑物の影響の検討

試料 WX 1 g をジクロロメタン 20 mL で 37°C・24 時間静置して抽出し、抽出液をろ過・濃縮後、10 mL に定容した。これを 100 倍希釈したものを各種カラムで分析した (カラムの詳細は B13 参照)。

### B4. 抽出溶媒の検討

試料 WX 1 g を 20 mL のジクロロメタン、アセトン、アセトン/ヘキサン (8/2 v/v)、アセトン/ヘキサン (5/5 v/v)、アセトン/ヘキサン (2/8 v/v)、ヘキサンでそれぞれ 37°C・24 時間抽出した。抽出液をろ過し、ロータリーエバポレーター及び窒素気流下で濃縮後、10 mL に定容した。さらに、この溶液を 100 倍に希釈したものを試験溶液とした。GC-MS 分析は、試験溶液 1 mL に対し内部標準溶液を 50 µL 加えてから行った。

試料 WY は、ジクロロメタン及びアセトンで試料 WX と同様に前処理し、GC-MS で分析した。

### B5. 遠心処理による夾雑物除去

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、一晚放置した。これにヘキサン 3 mL を加え、3000 rpm で 5 分間遠心処理を行った。上清をヘキサンで 5 mL に定容後、その 1 mL に対し内部標準溶液を 50  $\mu$ L 加えてから GC-MS で分析した。

#### **B6. シリカゲルカートリッジ (Sep-Pak Silica) の溶出パターン**の検討

分析対象 PAHs の 500 ng/mL アセトン溶液を 0.5 mL とり、ヘキサン 3 mL を加えた。この溶液を、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 (Fr.1)。続いて、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v)3 mL で 3 回溶出し、それぞれ採取した (Fr.2-4)。得られた Fr. 1-4 は 5 mL に定容後、その 1 mL に対し内部標準溶液を 50  $\mu$ L 加えてから GC-MS で分析した。

#### **B7. SAX カートリッジ等 3 種**のカートリッジの溶出パターン

の検討

測定対象 PAHs の 5000 ng/mL アセトン溶液を 0.5 mL とり、ヘキサン 3 mL を加え、さらにジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 6 mL を加えた後、ロータリーエバポレーターで 2 mL 以下まで濃縮し、これをヘキサンで 10 mL に定容して試料とした。この試料 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、Sep-Pak Silica、InertSep PRS に負荷し、さらにジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 3 mL で溶出して溶出液を採取した (Fr.1)。続いて、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 3 mL (Fr.2) 及びアセトン/ヘキサン(5/95 v/v)3 mL を 3 回 (Fr.3-5) で溶出し、それぞれの溶出液を採取した。得られた Fr. 1-5 は 5 mL

に定容後、その 1 mL に対し内部標準溶液を 50  $\mu$ L 加えてから GC-MS で分析した。

#### **B8. クレオソート油への添加回収試験と SAX カートリッジメーカー 4 社**の製品間における回収率の比較

クレオソート油 X 0.5 g を 15 mL PP 製遠沈管にとり、1  $\mu$ g/g となるように PAHs 混合標準液を添加し、一晚放置した。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 4 種の SAX カートリッジ (InertSep SAX、Bond Elut SAX、Strata SAX、Supelclean LC-SAX) にそれぞれ負荷した後、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(5/95 v/v)またはアセトン/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  $\mu$ L 加え、GC-MS で分析した。

定量下限値は SAX カートリッジで行った添加回収試験の結果の 10  $\sigma$  で算出した。

#### **B9. クレオソート油処理された木材**にお

## ける添加回収試験

試料 WZ 1 g に 0.3 µg/g となるように PAHs 混合標準液を加え、一晚放置した。これにアセトン 20 mL を加え、37°C で 24 時間静置して抽出を行った。得られた抽出液をガラスろ過器（細孔記号 2）でろ過後、ロータリーエバポレーター及び窒素気流下で 1 mL 以下に濃縮した。これにヘキサン 3 mL を加えた後、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、ヘキサンの 10 mL に定容した。

以上で得られた溶液の 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、GC-MS で分析した。

定量下限値は添加回収試験の結果の 10σ で算出した。

## B10. 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 WX 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。

## B11. 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

B8、9 と同様に操作して試験溶液を調製後、SLB-ILPAH を装着した GC-MS で分析した。なお、クレオソート油試料における SAX カートリッジからの溶出溶媒はアセトン/ヘキサン(1/9 v/v) 6 mL とした。

定量下限値は添加回収試験の結果の 10σ で算出した。

## B12. 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。この分析でクリセンの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、クリセンを定量した。

## B13. GC-MS 測定条件

装置は Agilent Technology 社の 7890B GC/5977B MS を用いた。カラムは DB-1MS UI、DB-5MS UI (Agilent Technology 社、Length 30 m, I.D. 0.25 mm, Film thickness 0.25 µm)、DB-17MS (Agilent Technology 社、Length

30 m, I.D. 0.25 mm, Film thickness 0.15  $\mu\text{m}$ )、Rtx-200 (Restek 社, Length 30 m, I.D. 0.25 mm, Film thickness 0.25  $\mu\text{m}$ )、SLB-ILPAH (Merck 社, 20 m, 0.18mm, 0.05  $\mu\text{m}$ )、Rxi-PAH (Restek 社, 40 m, 0.18mm, 0.07  $\mu\text{m}$ )の6種を用いた。キャリアガスはヘリウムを用い、流量は Rxi-PAH のみ 1.2 mL/min、それ以外のカラムでは 1.0 mL/min とした。試験溶液は 1  $\mu\text{L}$  をスプリットレスモードで注入した。B3 におけるカラムオーブンプログラムは DB-1MS UI、DB-5MS UI、DB-17MS、Rtx-200MS の4種については、100°C(0.5分)→30°C/min→230°C(2分)→3°C/min→310°C(5分)に設定した。また、SLB-ILPAH は 100°C(5分)→20°C/min→200°C(0分)→4°C/min→300°C(5分)、Rxi-PAH は 100°C(1分)→30°C/min→210°C(0分)→2°C/min→270°C(0分)→15°C/min→320°C(5分)とした。B4~9、12 の検討については、カラムは DB-17MS を用い、カラムオーブンプログラムは 100°C(0.5分)→30°C/min→230°C→2°C/min→310°C(5分)に設定した。B10、11 の検討については、SLB-ILPAH を用い、カラムオーブンプログラムは 100°C(5分)→20°C/min→200°C(0分)→4°C/min→300°C(5分)、Rxi-PAH は 100°C(1分)→30°C/min→210°C(0分)→2°C/min→270°C(0分)→15°C/min→320°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ブンプログラムの最終温度と同一にした。注入口温度、イオン源温度はいずれのカラムにおいても 300°C に設定した。また、定量イオン及び定性イオンは表 1 に示した。

#### B11. GC-FID 条件

装置はアジレント・テクノロジー社の

6890N を用いた。カラムは DB-5MS (アジレント・テクノロジー社, Length 30 m, I.D. 0.25 mm, Film thickness 0.25  $\mu\text{m}$ )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  $\mu\text{L}$  をスプリットレスモードで注入した。カラムオーブンプログラムは 100°C(1分)→15°C/min→200°C→8°C/min→320°C(10分)に設定した。注入口温度、検出器温度は 300°C に設定した。

### C. 結果及び考察

#### C1. GC-MS 分析条件の検討

分析対象 PAHs は、REACH 規則<sup>1)</sup>の制限対象である 8 種[ベンゾ[a]ピレン(BaP)、ベンゾ[a]アントラセン(BaA)、クリセン(CRY)、ベンゾ[b]フルオランテン(BbF)、ベンゾ[k]フルオランテン(BkF)、ジベンゾ[a,h]アントラセン(DahA)、ベンゾ[j]フルオランテン(BjF)、ベンゾ[e]ピレン(BeP)]とし、さらに妨害となり得る 3 種の PAHs も併せて分析した(表 1)。GC-MS 分析における課題として、CRY がトリフェニレン(TRP)と分離が困難であり、さらに BbF・BkF・BjF においても互いの分離が困難であることがよく知られている。そこで、保持特性の異なる 6 種のカラムを用いて、分析対象 PAHs の分離を調べた。

汎用カラムで液相情報が公開されている 4 種のカラム (DB-1MS、DB-5MS、DB-17MS、及び Rtx-200) の検討結果は図 1~4 に示した。DB-1MS、DB-5MS 及び Rtx-200 では CRY と TRP、そして BbF・BkF・BjF の分離が困難であることが分かった。一方、DB-17MS は、BbF・BkF・BjF の分離が可能であり、汎用カラムの中では最も良好な

結果が得られた。しかし、CRY と TRP の完全な分離は困難であった。

続いて、PAHs の分離に特化した SLB-ILPAH 及び Rxi-PAH を検討した (図 5、6)。SLB-ILPAH は、測定した全 PAHs の分離が実現できたものの、実際の試料 (試料 WX) の分析で保持時間のずれが生じた (図 7)。SLB-ILPAH では TRP と CRY、BeP と BaP がそれぞれ近接した保持時間に溶出されることから、このようなずれにより、ピークを誤認するおそれがある。この保持時間のずれは他の 5 種のカラムでは認められなかった (図 7)。SLB-ILPAH は膜厚が 0.05  $\mu\text{m}$  と非常に薄いため、カラムが保持することのできる物質量が少ない可能性がある。この保持時間のずれは、試験溶液中の夾雑物がカラム保持容量を超えて含まれていたためと考えられた。

一方、Rxi-PAH は、対象とした全 PAHs の分離が実現できた (図 6)。さらに、Rxi-PAH は SLB-ILPAH と同様に膜厚が非常に薄い (0.07  $\mu\text{m}$ ) もの、SLB-ILPAH で認められた保持時間のずれは起きなかった (図 7)。このカラムは Restek 社独自の液相を使用しており、それが SLB-ILPAH のような保持時間のずれを防いでいると考えられた。

なお、図 8 に示したとおり、クレオソート油木材から CRY の分析を妨害する TRP が検出された。また、図 6 に示した様に、標準溶液では DB-5MS 及び DB-17MS で TRP と CRY のピークトップの分離ができたが、実際の試料 (WX) の分析ではピークトップの分離ができず、TRP の存在の有無が判別できなかった。これは、CRY の濃度に対して、TRP の濃度が低いため、CRY の

ピークの下部と TRP のピークトップが重なってしまったためと考えられた (図 8)。このようなケースでは、CRY の正確な定量は非常に困難と考えられた。一方、SLB-ILPAH や Rxi-PAH ではこれらが十分に分離でき、抽出液中に TRP が存在していることが判別できた (図 8)。このことから、これら 2 つのカラムを用いれば、CRY の定量が正確に行えることが示めされた。

以上のことから、本研究の分析対象物質の分析において、Rxi-PAH が最も良好な結果を与えることが分かった。しかし、このカラム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。一方で、その他 5 種のカラムは液相が公表されているため、公定法での規定に問題はないが、分析においてはそれぞれに欠点がある (表 2)。今回の検討結果から、Rxi-PAH を用いることができない場合は、まず汎用カラムである DB-17MS で定量を行い、CRY が検出された場合は SLB-ILPAH を用いてクリセンを定量する方法が有効と考えられた。

## C2. 抽出方法の検討

現試験法では、クレオソート油処理木材からの抽出溶媒はジクロロメタンが規定されている。上述のとおり、ジクロロメタンは有害性が高く、他の有機溶媒よりも厳密な健康障害防止対策をとることが法令で義務付けられている。したがって、今年度の研究では、ジクロロメタンより安全な溶媒での抽出法を検討した。

固体試料からの PAHs 抽出溶媒としては、欧米等の公定法等では、シクロヘキサン、ジメチルスルホキシド、n-ペンタン、トルエン、

アセトン/ヘキサン混合溶媒、トルエン/メタノール混合溶媒<sup>4)</sup>、食品分析ではトルエン、n-ヘキサン、シクロヘキサン/酢酸エチル混合溶媒等<sup>5)</sup>が用いられている。近年、わが国では、ジクロロメタン使用における義務付けの強化に伴い、水道水中の農薬類の分析法で使用されるジクロロメタンを、アセトン/ヘキサンで代替する検討がなされている。<sup>6)</sup>そこで今年度の検討では、ジクロロメタンよりも毒性が低く、ジクロロメタンの代替溶媒として検討された実績のあるアセトン、ヘキサン及びその混合溶媒にて実際の試料（試料 WX）を抽出し、その効率を現行法と比較した。その結果、ヘキサンでは明らかに現行法より抽出効率が低かったが、アセトン及びアセトン/ヘキサン混合溶媒では良好な抽出効率が得られることが分かった（図 9）。アセトン及びアセトン/ヘキサン混合溶媒の間では抽出効率に大きな差は認められなかったため、作業効率の観点からアセトンがジクロロメタンを代替する抽出溶媒として適していると考えられた。

さらに確認のため、別の試料（試料 WY）でもアセトンとジクロロメタンにおける抽出効率の差を確認したところ、溶媒間で抽出効率に差は認められなかった（図 10）。以上の検討結果から、アセトンがジクロロメタンの代替溶媒として利用可能であることがわかった。

### C3. 遠心処理による夾雑物除去

クレオソート油にヘキサンを添加すると濁りが生じる。そこで、クレオソート油 0.5 g にヘキサンを 3 mL 加え、遠心処理を行ったところ、夾雑物を沈殿させることができた。さらに、添加回収試験を行ったところ、

良好な真度（90.1-109.4%）及び精度（3.8-8.1%）が得られた（表 3）。

### C4. シリカゲルカートリッジ（Sep-Pak Silica）の溶出パターンの検討

遠心処理により得られた上清をシリカゲルカートリッジで精製するため、シリカゲルカートリッジ（Sep-pak Silica）での PAHs 溶出挙動を調べた。

シリカゲルカートリッジは極性相互作用により化合物を保持する。したがって、極性の低い溶出溶媒を用いることで、夾雑物はカートリッジ内に残留し、高い精製効果が得られる。現行試験法では溶出溶媒にジクロロメタンを用いているが、極性が低いヘキサンを用いることで、高い精製効果が得られると考えられた。ヘキサンのみでは PAHs の溶出は困難であったことから、今回の検討では、ジエチルエーテルとヘキサンの混合溶媒で検討を行った。

シリカゲルカートリッジにおける PAHs の溶出挙動を図 11 に示した。検討結果から、Fr.3 までにすべての分析対象 PAHs が概ね 100%溶出することが明らかになった。したがって、シリカゲルカートリッジに遠心処理後の上清を負荷した後、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 6 mL で溶出することで良好な回収率が得られると考えられた。

### C5. InertSep SAX 等 3 種のカートリッジの溶出パターンの検討

以上で検討した遠心処理及びシリカゲルカートリッジによる精製を行っても多くの夾雑物が残っており、特に BaP や BeP のピークの近傍に妨害ピークが多く認められた（図 12）。このことから、更なる精製を行う

必要があると考えられた。

EU の REACH 規則における石油製品中 PAHs の分析法を示した EN16143:2013 では、シリカゲルカラムによる精製に加えて Sephadex LH20 による精製が規定されている。<sup>7)</sup> Sephadex LH20 はサイズ排除による分離が可能な充填剤であり、シリカゲルと異なる分離モードで精製を行うことから、効果的な精製が可能である。しかし、Sephadex LH20 はカートリッジに充填された状態では販売されておらず、自らカラムに充填する必要がある。また、溶出溶媒量が 1 試料あたり 70 mL と多いのも欠点である。

また、メルク社が PAHs 分析に特化した SupelMIP PAHs や Supelclean EZ-POP NP を販売している。前者は分子鑄型ポリマーを用いた製品で、PAHs を特異的に保持するように設計されており、高い精製効果が期待できる。<sup>8)</sup> しかし、BaA の回収率が低いという欠点がある。後者はフロリジル、ジルコニアコート化シリカゲル、C18 の 3 種を積層したカートリッジである。<sup>9)</sup> こちらは食品中の脂質除去を主な目的としたものであり、鉱油由来であるクレオソート油へ適用しても効果は薄いと考えられた。

本研究では、シリカゲルと異なる分離モードという観点から、カチオン- $\pi$ 相互作用に着目した簡便かつ効果的な精製法を検討した。カチオン- $\pi$ 相互作用は、 $\pi$ 電子を多く有する化合物とカチオンとの間に働く分子間相互作用として知られている。PAHs はその構造に  $\pi$ 電子が豊富なベンゼン環を複数有しており、この相互作用が強く働くと予想される。PAHs のカチオン- $\pi$ 相互作用は、生体内のリン脂質のプロトン化したアミン<sup>10)</sup>や土壌<sup>11)</sup>との相互作用において報告

されているが、機器分析の試料の精製に応用したという報告は未だ無い。そこで本研究では、官能基にカチオンを有する陰イオン交換カラム (SAX カートリッジ) を利用した精製法の検討を行った。

まず、カチオン- $\pi$ 相互作用が精製に応用可能か検証するため、性質の異なるカートリッジと溶出パターンを比較した。比較対象として、SAX カートリッジのベースゲルであるシリカゲル、そして SAX カートリッジとは逆にアニオンを有する PRS カートリッジを選択した。

比較した 3 種のカートリッジの溶出パターンを図 13 に示した。シリカゲル及び PRS カートリッジでは Fr.2 までにほとんどの PAHs が溶出したが、SAX カートリッジは Fr.1-2 ではほぼ溶出が認められなかった (図 13)。今回用いた SAX カートリッジは充填剤量がシリカゲル及び PRS カートリッジの半分であったにも関わらず、最も強く PAHs を保持していることが分かった。この実験から、SAX カートリッジはカチオン- $\pi$ 相互作用により PAHs を保持している可能性が高いと考えられた。

以上の検討結果から、SAX カートリッジを用いて試料中の PAHs を保持し、ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v)を用いた洗浄工程を行うことで、試料中夾雑物を効果的に除去できると考えられた。

## C6. クレオソート油への添加回収試験と SAX カートリッジメーカー 4 社の製品間による回収率の比較

C3~5 までの検討結果の妥当性を評価するため、クレオソート油への添加回収試験を行った。また、SAX カートリッジについ

ては、メーカー間の差の有無を確認するため、4社の製品を用いた。

SAXカートリッジからの溶出にアセトン/ヘキサン(5/95 v/v)を用いた場合、Bond Elut SAX 及び Strata SAX ではジベンゾ[a,h]アントラセンの回収率が低かった(図 14)。Bond Elut SAX 及び Strata SAX は他の2社の製品に比べて DahA を強く保持していることが原因として考えられた。そこで、アセトンの含有率を上げたアセトン/ヘキサン(1/9 v/v)で溶出を行ったところ、いずれの SAX カートリッジでも良好な回収率が得られた(図 14)。

SAXカートリッジからの溶出にアセトン/ヘキサン(1/9 v/v)を用いた場合における、全分析対象 PAHs の回収率を表 4 に示した。81.4-102.7%の良好な回収率が得られ、相対標準偏差(%RSD)も 0.6-6.8%の良好な結果が得られた。

また、GC-FID を用いて精製効果の確認を行った。図 15、16 のように、SAX カートリッジによる精製を加えることで、遠心処理・シリカゲルカートリッジ精製のみでは除去できなかった成分が大幅に除去できていることが分かった。また、GC-MS においては、m/z252 における妨害ピークが SAX カートリッジにより減少していることが確認できた(図 17)。

以上のことから、今回の検討で開発した精製法は、効果的かつ簡便に妨害物質を除去することができ、さらに良好な回収率が得られる方法であることが示された。

## C7. クレオソート油処理された木材における添加回収試験

前年度の検討により、クレオソート油処

理された木材からの PAHs の抽出に、アセトンが有効であることが分かっている。したがって、アセトン抽出後、クレオソート油と同様に精製操作を行い、添加回収試験を行った。

表 5 に添加回収試験の結果を示した。回収率は 83.5-108.3%、%RSD は 0.2-4.0%という良好な結果が得られた。

## C8. 定量下限値の算出

C4 及び C5 で得られた結果を元に定量下限値を算出したところ、表 5 のようになった。いずれも現行基準値である 10 µg/g 及び 3 µg/g の 1/10 を大きく下回っていた。また、REACH 規則におけるゴム・プラスチック製品の制限値<sup>3)</sup>は 1 µg/g (玩具等は 0.5 µg/g) であり、この値も十分に下回っていたことから、今回の検討で開発した試験法は良好な性能を有していることが示された。

## C9. SLB-ILPAH の保持時間のずれに関する検討

PAHs 分析用カラムである Rxi-PAH 及び SLB-ILPAH が CRY と妨害物質を良好に分離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 CRY よりも保持時間が短かった (図 18)。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 BaA-*d*<sub>12</sub> 及び CRY-*d*<sub>12</sub> を基準として用いる方法を検討した。その結果、CRY の保持時間は BaA-*d*<sub>12</sub> 及び CRY-*d*<sub>12</sub> の間であることがわかった (図 19)。そこで、CRY の濃度や夾雑物の有無等、条件を変えて分析したところ、CRY の保持時間は必ず BaA-*d*<sub>12</sub> 及び CRY-*d*<sub>12</sub> の間であった (表 7)。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 7)。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 CRY 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: CRYの保持指標

RTc: CRYの保持時間(min)

RTbd: BaA-*d*<sub>12</sub>の保持時間(min)

RTcd:CRY-*d*<sub>12</sub>の保持時間(min)

### C10. SLB-ILPAH を用いた時の CRY の添加回収試験

SLB-ILPAH を用いた場合の CRY 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% (RSD:1.5%)、処理木材で 88.4% (RSD:4.1%) であった。さらに、SLB-ILPAH を用いた場合の CRY 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 BaA 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、本研究で開発した試験法は、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。

### C11. 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 (図 20) 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 8)。その内、BaA 及び CRY 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 9)。BaA はすべての検体で検出されたが、その濃度は 0.023~0.338  $\mu\text{g/g}$  であり、現行基準値を超えるものはなかった。また、BaA の最大検出濃度である 0.338  $\mu\text{g/g}$  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<sup>12)</sup>。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製品だと考えられた。

#### D. まとめ

わが国の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 PAHs を規制している。この規制に係る試験法に関し、次の観点から改良を試み、新たな試験法を構築した。

- ① 分析対象 PAHs は EU の REACH 規則対象の 8 種の PAHs とした
- ② 抽出等の操作にジクロロメタンを使用しないものとした
- ③ 試料の精製を効果的に行えるよう、新たな精製法を開発した

①に関しては、分析対象の 8 種の PAHs のうち、CRY と妨害物質の分離が困難なことが課題であった。検討の結果、汎用 GC カラムの一つである DB-17MS で分析を行った後、CRY が検出された試料については、さらに PAHs 分析用カラムである

SLB-ILPAH で分析を行うことで正確な定量が可能と考えられた。SLB-ILPAH に関しては、試料中夾雑物等の影響で保持時間がずれることがあるため、その欠点を補う方法を考案し、その有効性を確認した。

②に関してはクレオソート油処理木材からの抽出についてジクロロメタン代替溶媒を検討した。その結果、アセトンが代替溶媒として有効であることが明らかとなった。

③については、遠心処理、シリカゲルカートリッジ、SAX カートリッジによる精製法を検討した。特に SAX カートリッジによる精製は効果的であり、従来のシリカゲルカートリッジでの精製では除去できなかった成分の除去が可能であることを初めて明らかとした。

また、これらの検討結果から新たな試験法を構築したところ、良好な真度 (81.4-108.3%) 及び精度 (<6.8%) が得られた。また、定量下限値は現行基準値の 1/10 を十分に下回っていたため、改正試験法として十分なパフォーマンスを有していると考えられた。

さらに、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。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。その内、BaA 及び CRY が比較的高濃度であった。検出濃度は 0.204~1.944  $\mu\text{g/g}$  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。BaA はすべての検体で検出されたが、その濃度は 0.023~0.338  $\mu\text{g/g}$  であり、現行基準値を超えるものはなかった。

## E. 研究発表

### E1. 論文発表

- 1) 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, 薬学雑誌 140(6) 809-818 (2020).
- 2) 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報告 50 15-20 (2020).
- 3) 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, 薬学雑誌 141(8) 1031-1040 (2021).
- 4) I. Nishi · T. Kawakami · S. Sakai · T. Obama · R. Kubota · K. Inoue · Y. Ikarashi: Characterization of synthetic turf rubber granule infill in Japan: Polyaromatic hydrocarbons and related compounds., Science of The Total Environment, 842, 156684, 2022.

### E.2 学会発表

- 1) 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: 家庭用品試験法における防虫剤改正試験法の妥当性評価, 第 57 回全国衛生化学技術協議会年会 (2020.11)
- 2) 西以和貴, 吉富 太一, 上村 仁, 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—GC 分析条件及び抽出法—, 第 58 回全国衛生化学技術協議会年会, 2021.11.25-26 (名古屋市) .

- 3) 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, 2022.10.31-11.1 (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) IARC, list of classifications  
<<https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications/>> (2021/3/19 閲覧)
- 2) 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
- 3) ECHA, ANNEX XVII TO REACH – Conditions of restriction, Entry 50,  
<<https://echa.europa.eu/documents/10162/176064a8-0896-4124-87e1-75cdf2008d59>> (2021.3.19 閲覧)
- 4) イー・アール・エム日本株式会社: 化学物質安全対策「諸外国における多環芳香族炭化水素規制に関する動向調

- 査」報告書（平成 26 年度経済産業省委託事業）, 2015.
- 5) Zelinkova, Z., & Wenzl, T. (2015). The Occurrence of 16 EPA PAHs in Food - A Review. *Polycyclic aromatic compounds*, 35(2-4), 248–284.
- 6) 森口泰男, 平林達也 (2021). ヘキサン-アセトン混合溶媒を用いた固相抽出-GC-MS 法による農薬類の一斉分析. *水道協会雑誌*, 90(2), 3-12.
- 7) European Standard, EN 16143:2013 Petroleum products – Determination of content of Benzo(a)pyrene (BaP) and selected polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) in extender oils – Procedure using double LC cleaning and GC/MS analysis.
- 8) Geiss, O., Senaldi, C., Bianchi, I., Lucena, A., Tirendi, S., Barrero-Moreno, J. (2018). A fast and selective method for the determination of 8 carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in rubber and plastic materials. *Journal of chromatography A*, 1566, 13-22.
- 9) Chung, S. W., Lau, J. S. (2015). Single laboratory validation of an environmentally friendly single extraction and cleanup method for quantitative determination of four priority polycyclic aromatic hydrocarbons in edible oils and fats. *Analytical Methods*, 7(18), 7631-7638.
- 10) Qu, X., Wang, X., Zhu, D. (2007). The partitioning of PAHs to egg phospholipids facilitated by copper and proton binding via cation- $\pi$  interactions. *Environmental science & technology*, 41(24), 8321-8327.
- 11) Keiluweit, M., Kleber, M. (2009). Molecular-level interactions in soils and sediments: the role of aromatic  $\pi$ -systems. *Environmental science & technology*, 43(10), 3421-3429.
- 12) 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 <sup>a</sup>	REACH <sup>b</sup>	Quantifying ion (m/z)	Qualifying ion (m/z)
1	Benz[a]anthracene	BaA	✓	✓	228	226
2	Triphenylene	TRP			228	226
3	Chrysene	CRY		✓	228	226
4	Benzo[b]fluoranthene	BbF		✓	252	250
5	Benzo[j]fluoranthene	BjF		✓	252	250
6	Benzo[k]fluoranthene	BkF		✓	252	250
7	Benzo[e]pyrene	BeP		✓	252	250
8	Benzo[a]pyrene	BaP	✓	✓	252	250
9	Indeno[1,2,3- cd]pyrene	INP			276	274
10	Dibenz[a,h]anthracene	DahA	✓	✓	278	279
11	Benzo[ghi]perylene	BghiP			276	274
IS1	Chrysene- <i>d</i> <sub>12</sub>	CRY- <i>d</i> <sub>12</sub>			240	236
IS2	Perylene- <i>d</i> <sub>12</sub>				264	260
IS3	Benz[a]anthracene - <i>d</i> <sub>12</sub>	BaA- <i>d</i> <sub>12</sub>			240	236

<sup>a</sup> Regulated by Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances

<sup>b</sup> Restricted in entry 50 of Annex XVII to REACH

表 2 本研究で用いた GC カラムの検討結果

Name	Separation <sup>a</sup>	Retention time drift <sup>b</sup>	Phase
DB-1MS	×	○	100% dimethylpolysiloxane
DB-5MS	×	○	(5%-phenyl)-methylpolysiloxane
DB-17MS	×	○	(50%-phenyl)-methylpolysiloxane
Rtx-200	×	○	trifluoropropylmethyl polysiloxane
SLB-ILPAH	○	×	1,12-Di(tripropylphosphonium)dodecane bis(trifluoromethanesulfonyl)imide
Rxi-PAH	○	○	proprietary

<sup>a</sup> "○" means 11 PAHs can be separated.

<sup>b</sup> "○" means no drift in the retention time was observed.

表3 遠心処理における添加回収試験の結果 (RSD：相対標準偏差)

Compound	Recovery (%)	RSD (%)	Compound	Recovery (%)	RSD (%)
BaA	92.3	7.6	BjF	102.0	7.6
CRY	90.1	6.9	BeP	90.2	8.1
BbF	101.8	6.5	BaP	101.0	3.8
BkF	105.4	8.0	DahA	104.5	6.1

表 4 クレオソート油における PAHs の添加回収率

Compound	Inertsep SAX (n=5)		Bond Elut SAX (n=3)		Strata SAX (n=3)		Supelclean LC-SAX (n=3)	
	Recovery	RSD	Recovery	RSD	Recovery	RSD	Recovery	RSD
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
BaA	81.4	1.2	83.0	1.3	85.9	2.6	84.2	3.7
CRY	84.6	2.9	84.2	2.8	86.1	4.6	82.1	4.4
BbF	94.8	1.0	92.9	2.1	92.7	4.6	96.4	3.0
BkF	96.2	3.1	97.6	1.2	95.6	4.5	99.2	3.4
BjF	98.3	3.1	100.2	0.6	98.6	5.1	102.7	3.9
BeP	101.8	2.8	94.3	1.6	92.2	4.5	101.2	6.8
BaP	87.9	1.2	96.5	3.9	97.4	6.6	94.1	3.5
DahA	85.9	3.5	86.8	1.7	91.6	4.8	93.7	4.2

表 5 クレオソート処理された木材における PAHs の添加回収率

Compound	Recovery (%)	RSD (%)	Compound	Recovery (%)	RSD (%)
BaA	83.5	0.2	BjF	91.8	0.3
CRY	108.3	2.2	BeP	99.6	4.0
BbF	99.1	0.3	BaP	84.5	3.8
BkF	93.5	1.7	DahA	92.1	1.9

表 6 クレオソート油及びクレオソート油処理された木材における分析対象 PAHs の定量下限値

Compound	LOQ ( $\mu\text{g/g}$ )	
	Creosote	Creosote-treated wood
BaA	0.17	0.02
CRY	0.22	0.06
BbF	0.14	0.03
BkF	0.27	0.06
BjF	0.24	0.03
BeP	0.21	0.10
BaP	0.21	0.11
DahA	0.29	0.06

表7 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 8 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9 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

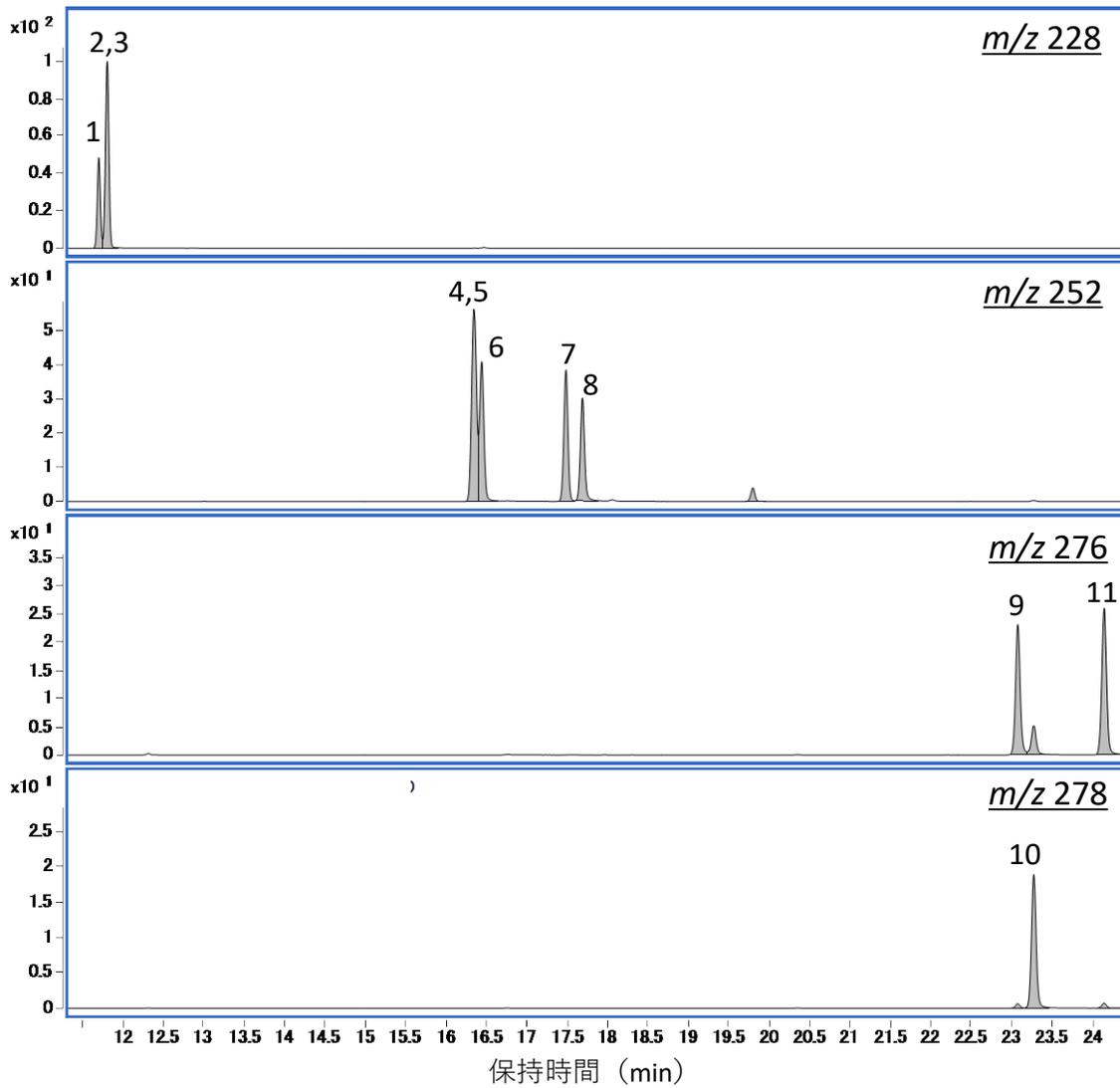


図1 PAHs 11種のクロマトグラム (DB-1MS, 番号は表1に対応)

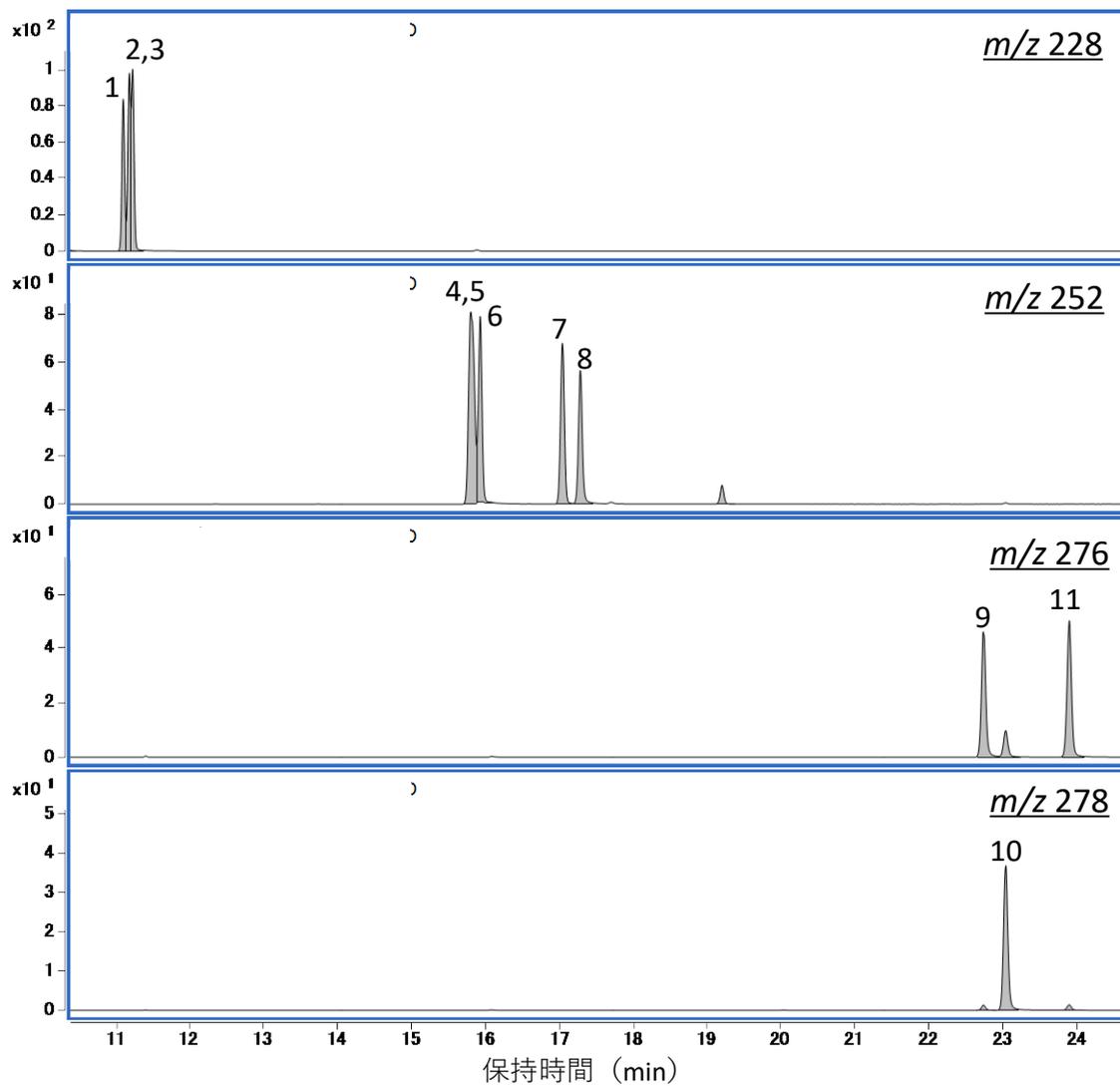


図2 PAHs 11 種のクロマトグラム (DB-5MS, 番号は表 1 に対応)

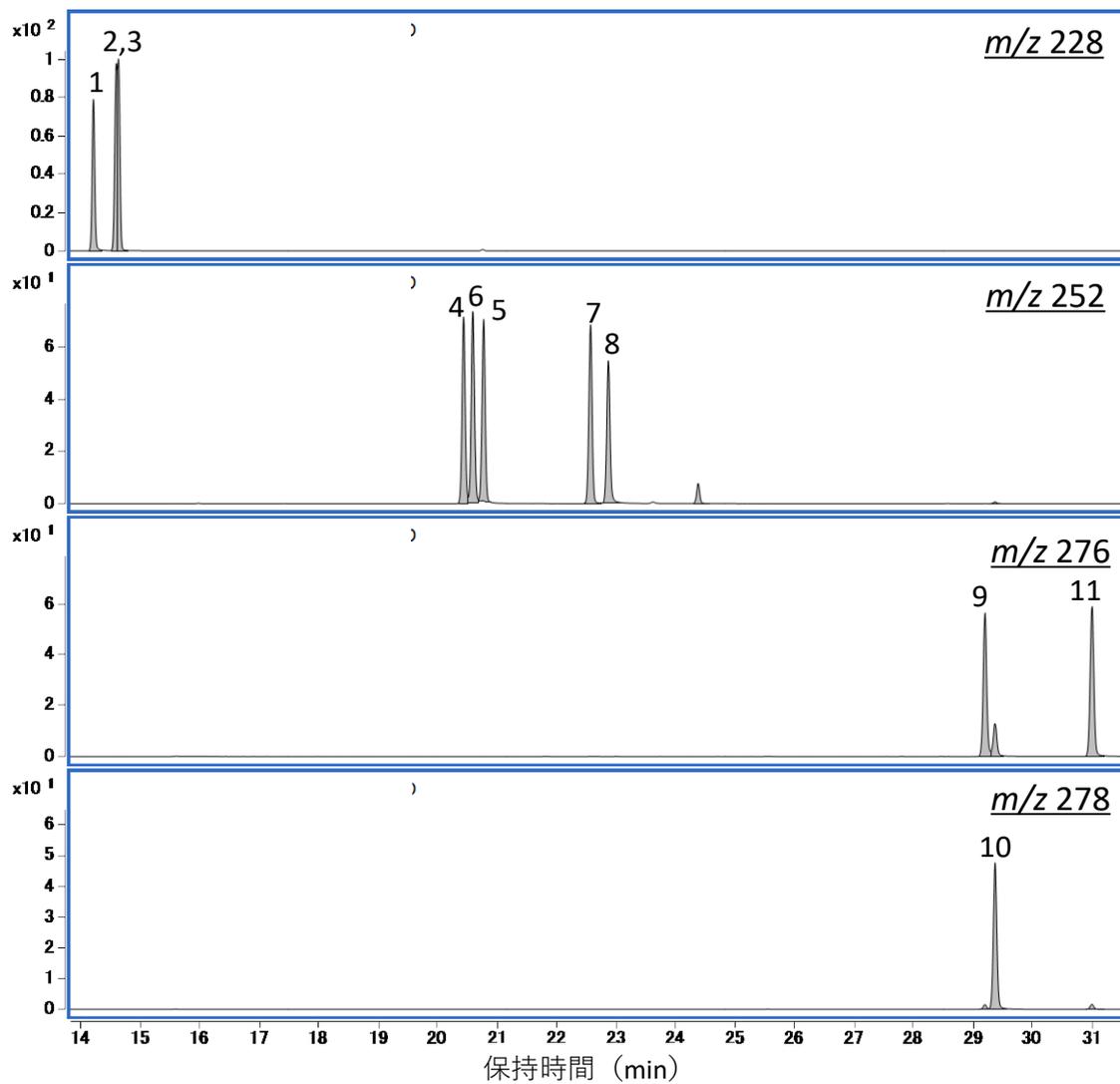


図3 PAHs 11種のクロマトグラム (DB-17MS, 番号は表1に対応)

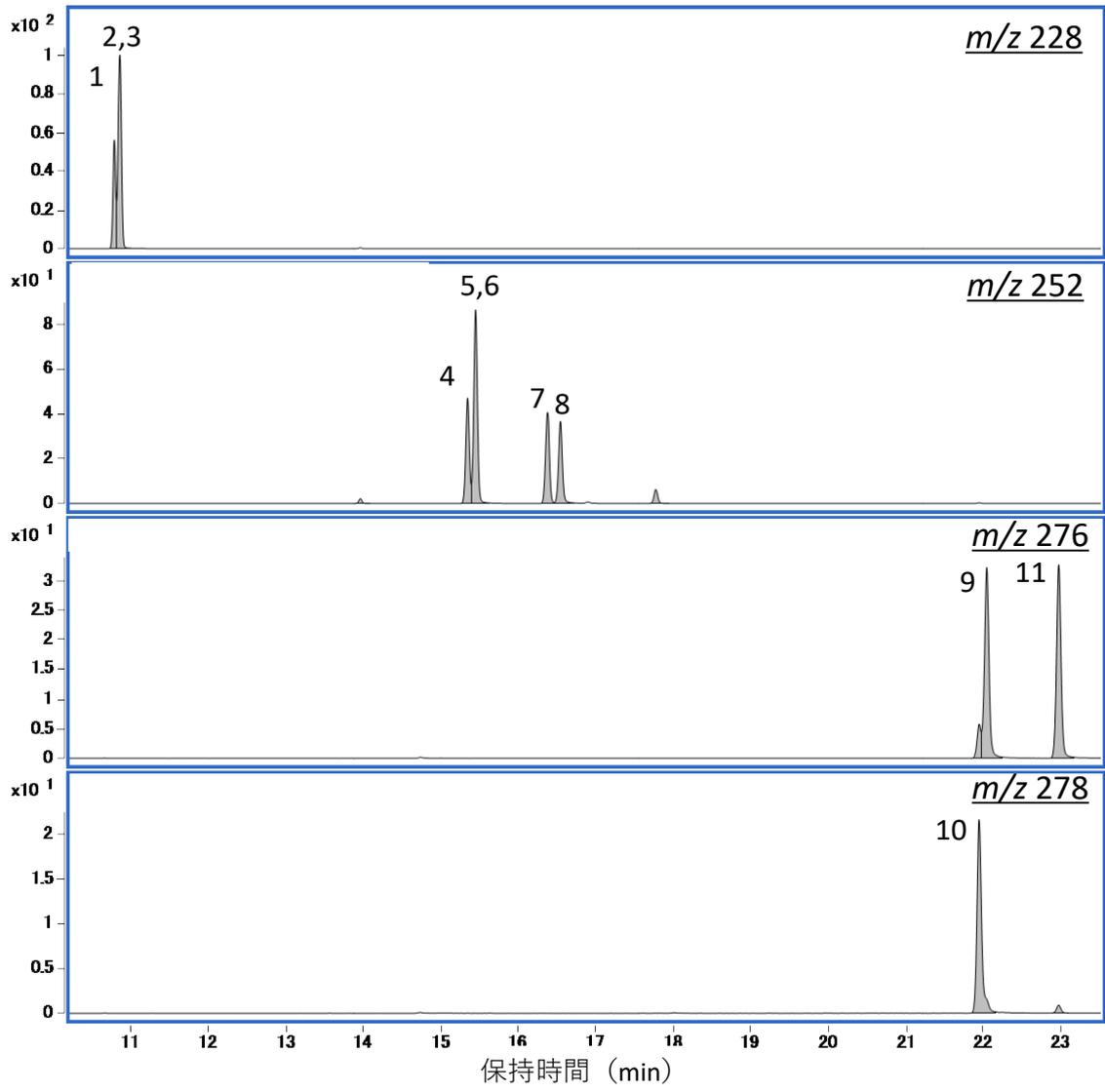


図4 PAHs 11種のクロマトグラム (Rtx-200, 番号は表1に対応)

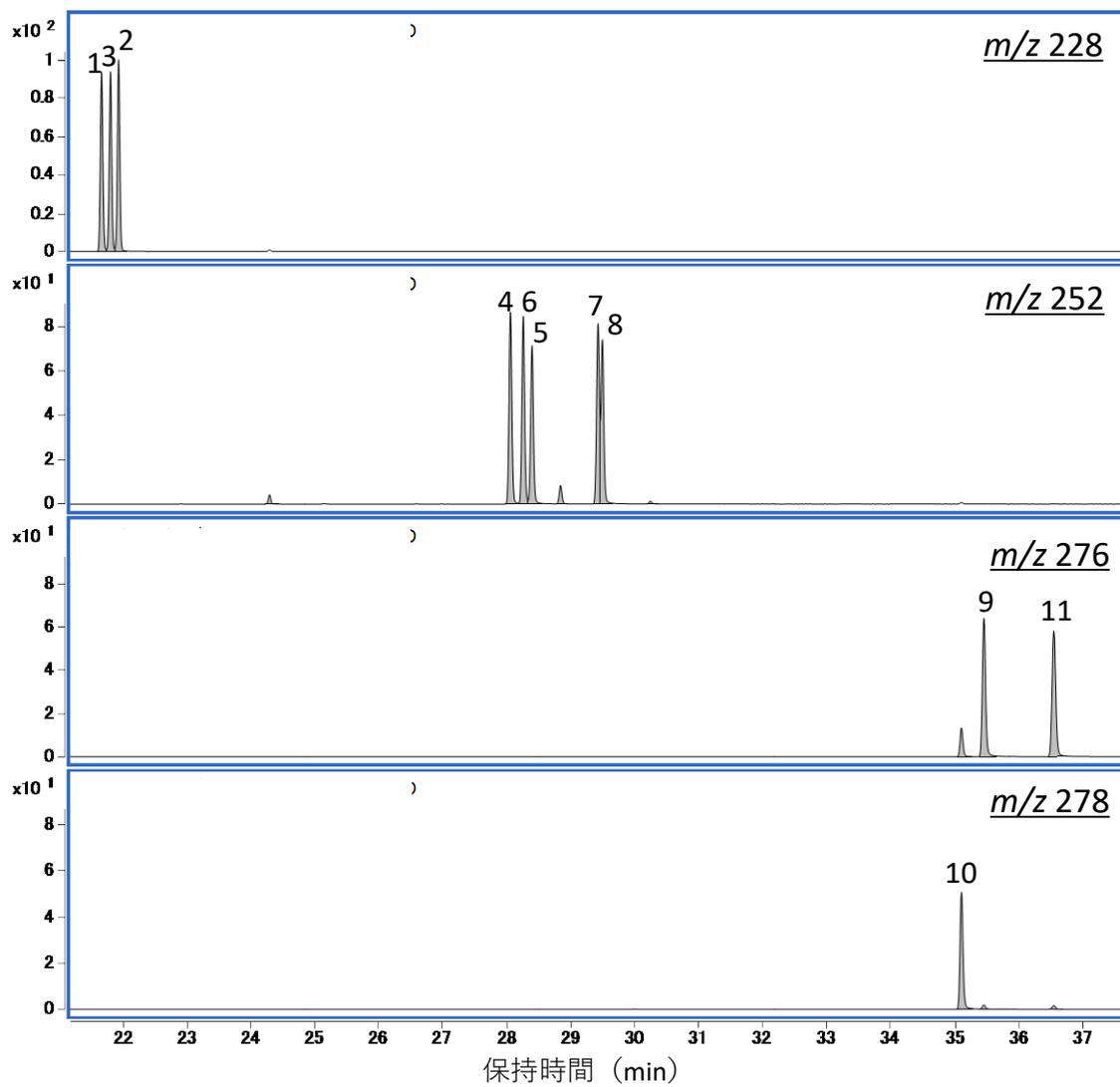


図5 PAHs 11種のクロマトグラム (SLB-ILPAH, 番号は表1に対応)

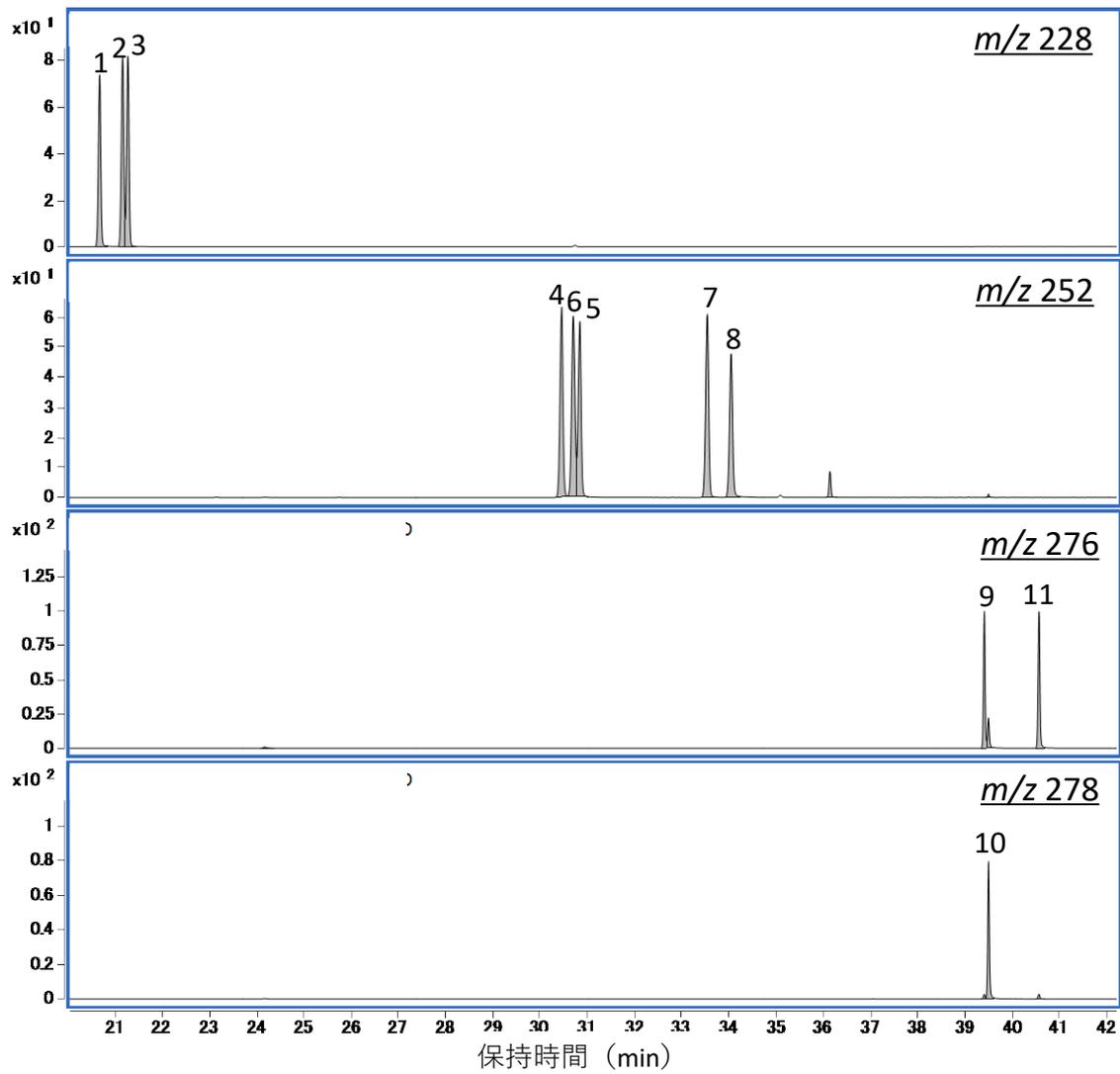


図6 PAHs 11種のクロマトグラム (Rxi-PAH, 番号は表1に対応)

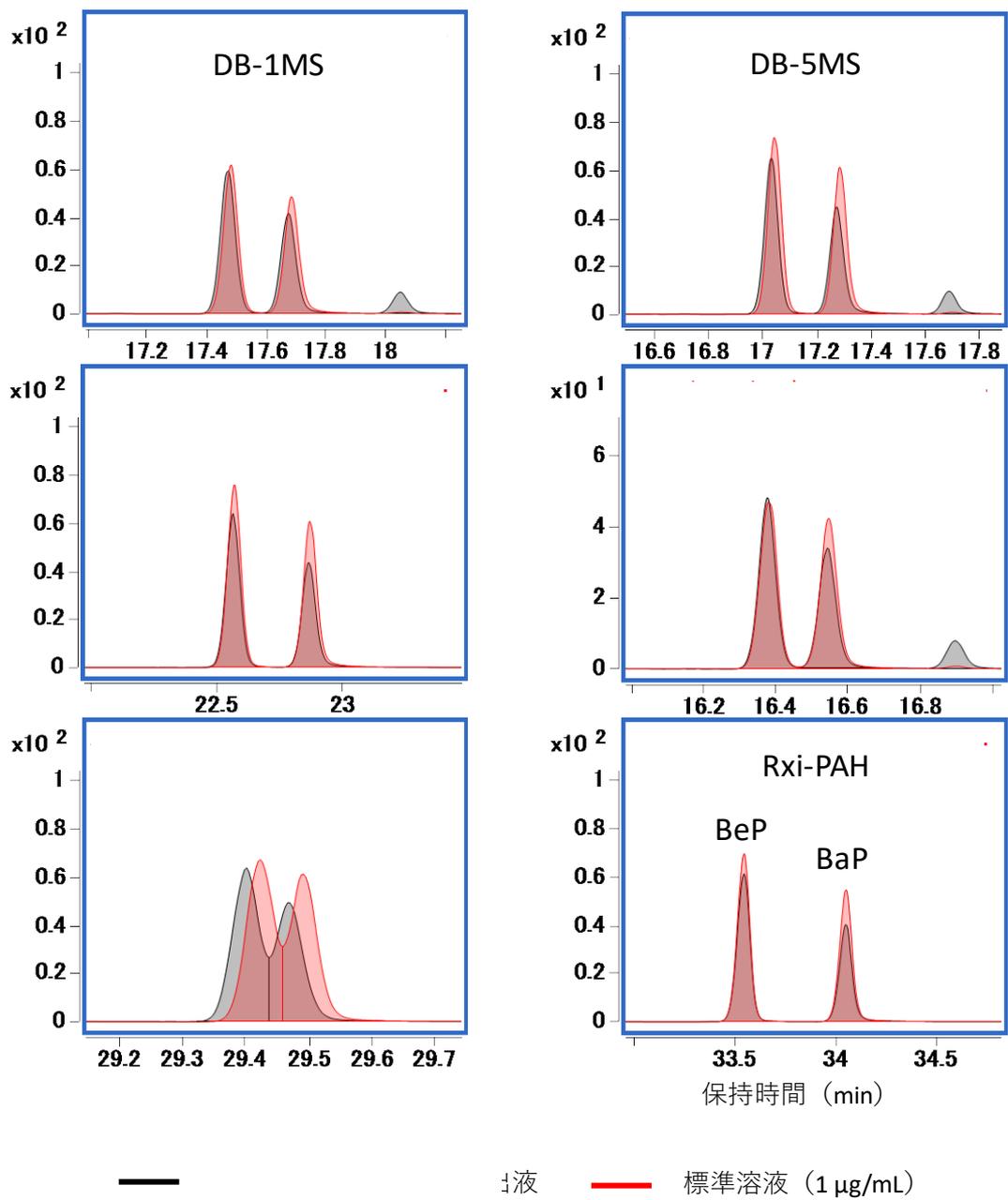


図7 各種カラムでクレオソート油処理木材抽出液及び標準液を分析した際の保持時間の比較 (例として BeP 及び BaP のクロマトグラムを示した)

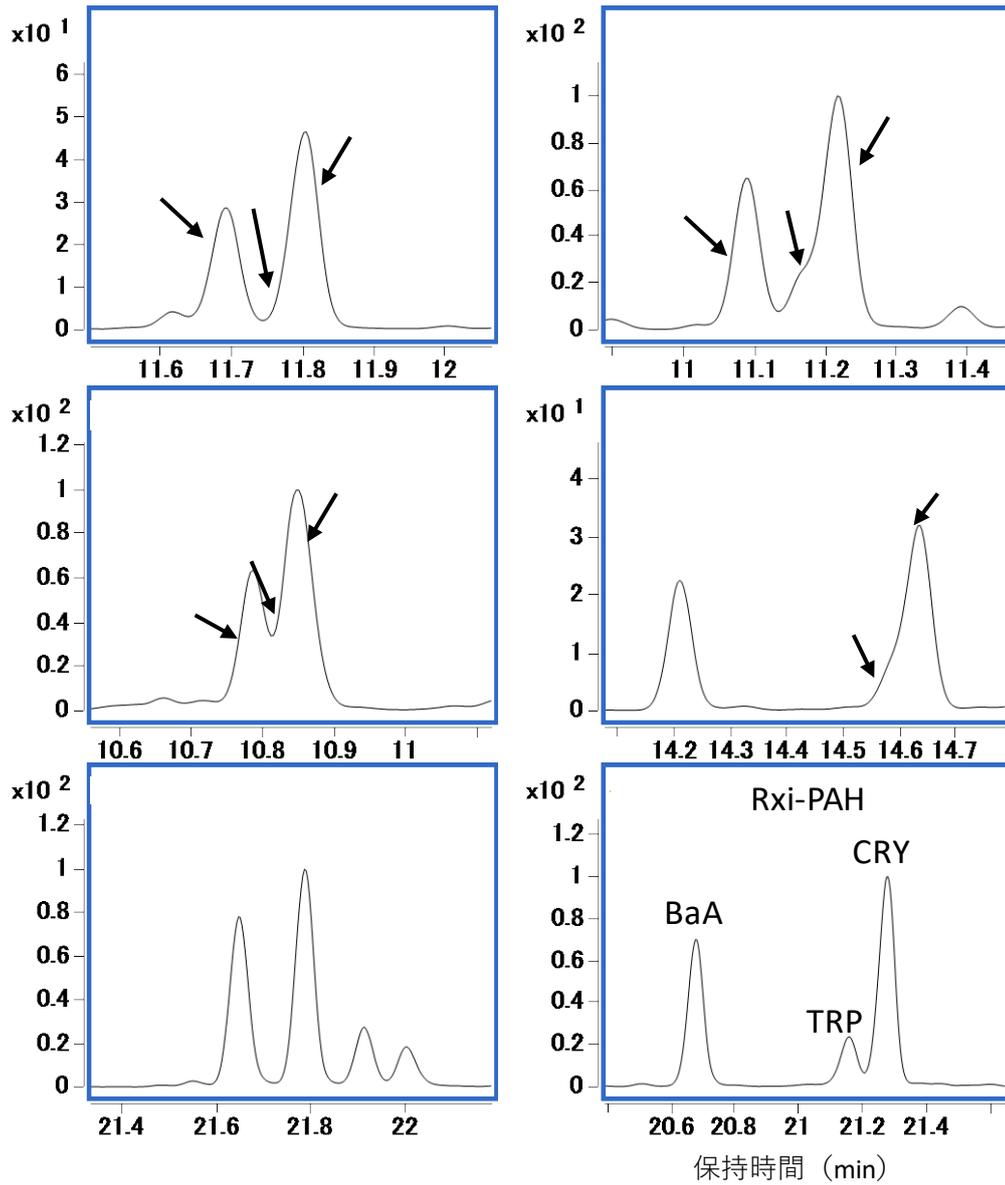


図8 各種カラムでの TRP (規制対象外) 及び CRY (REACH 規制対象) の分析 (試料: クレオソート油処理木材抽出液)

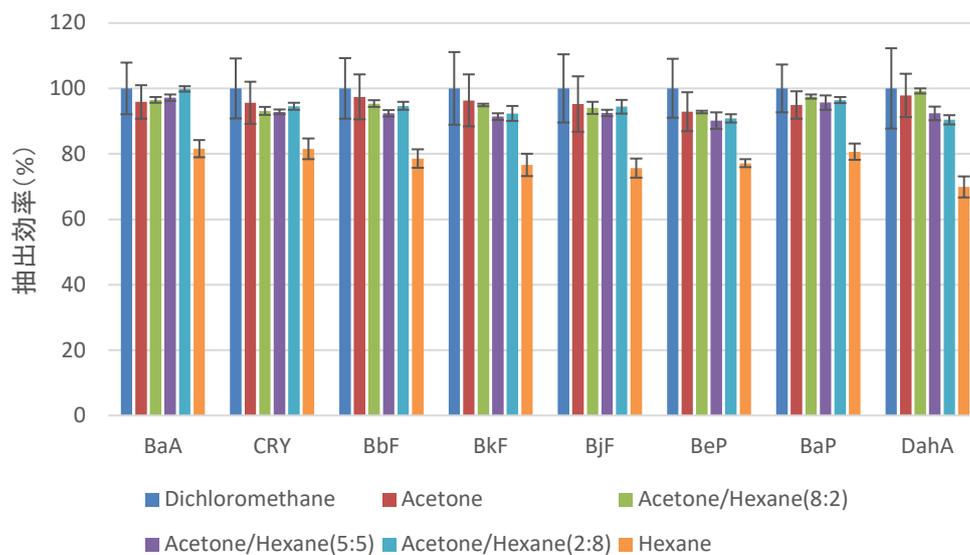


図9 各種溶媒によるクレオソート油処理木材（試料 WX）からの PAHs 抽出効率（ジクロロメタンで抽出した場合を 100%とした）

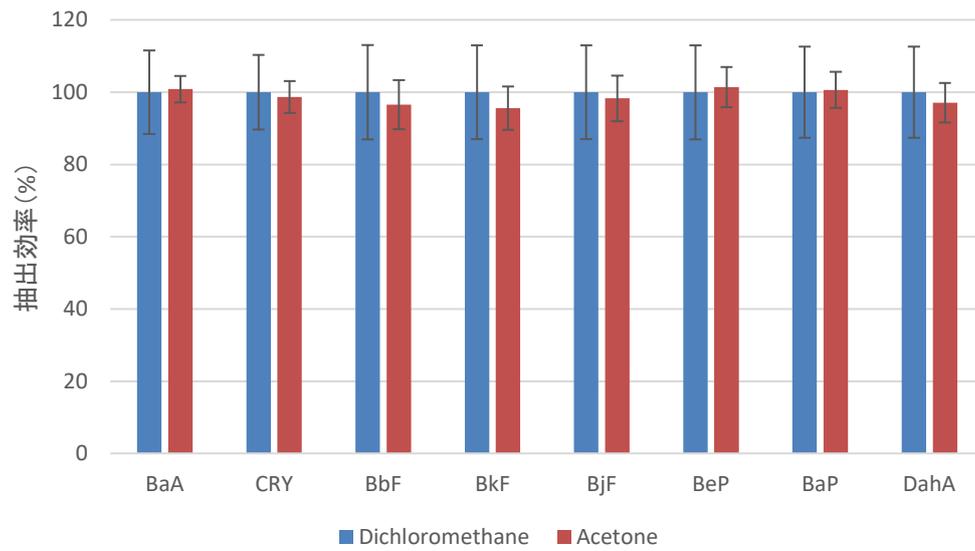


図 10 ジクロロメタンとアセトンによるクレオソート油処理木材（試料 WY）からの PAHs 抽出効率の比較（ジクロロメタンで抽出した場合を 100% とした）

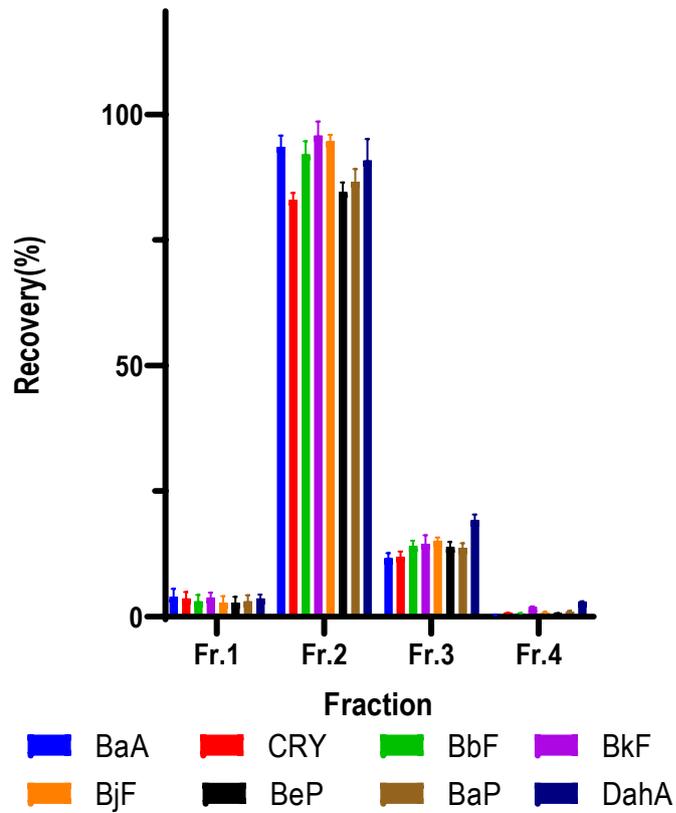


図 11 シリカゲルカートリッジからの PAHs の溶出挙動 (溶出溶媒：ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v))

Fr.1：試料負荷時の溶出液、Fr.2-4：ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 3mL で 3 回溶出したときに得られた画分

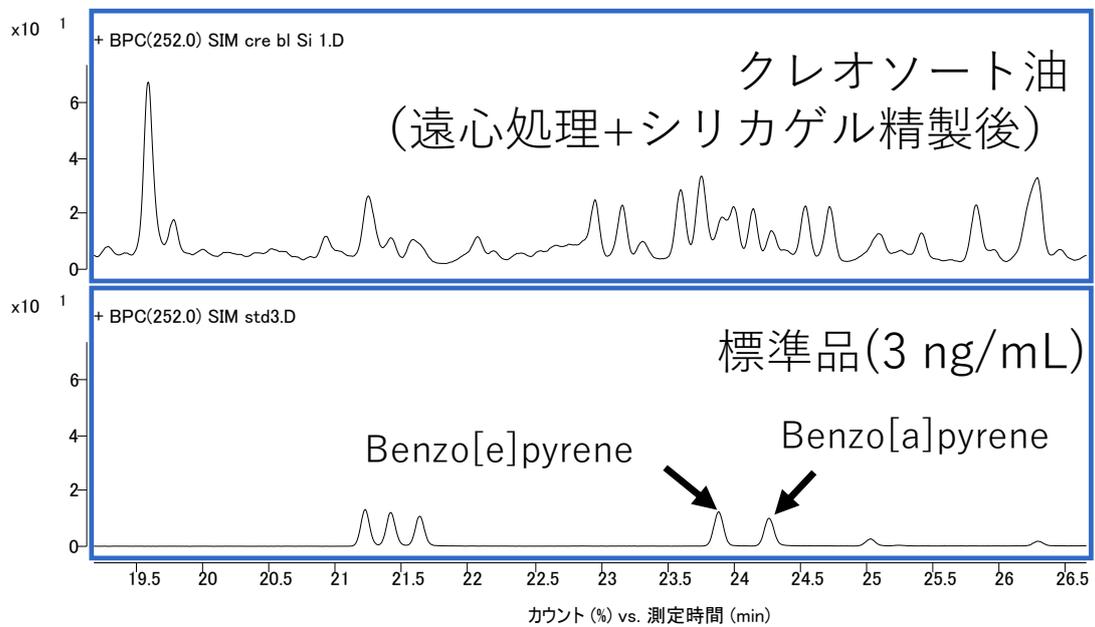


図 12 遠心処理・シリカゲルカートリッジ精製後のクレオソート油試料の GC-MS クロマトグラム (m/z 252、下段は 3 ng/mL 標準液のクロマトグラム)

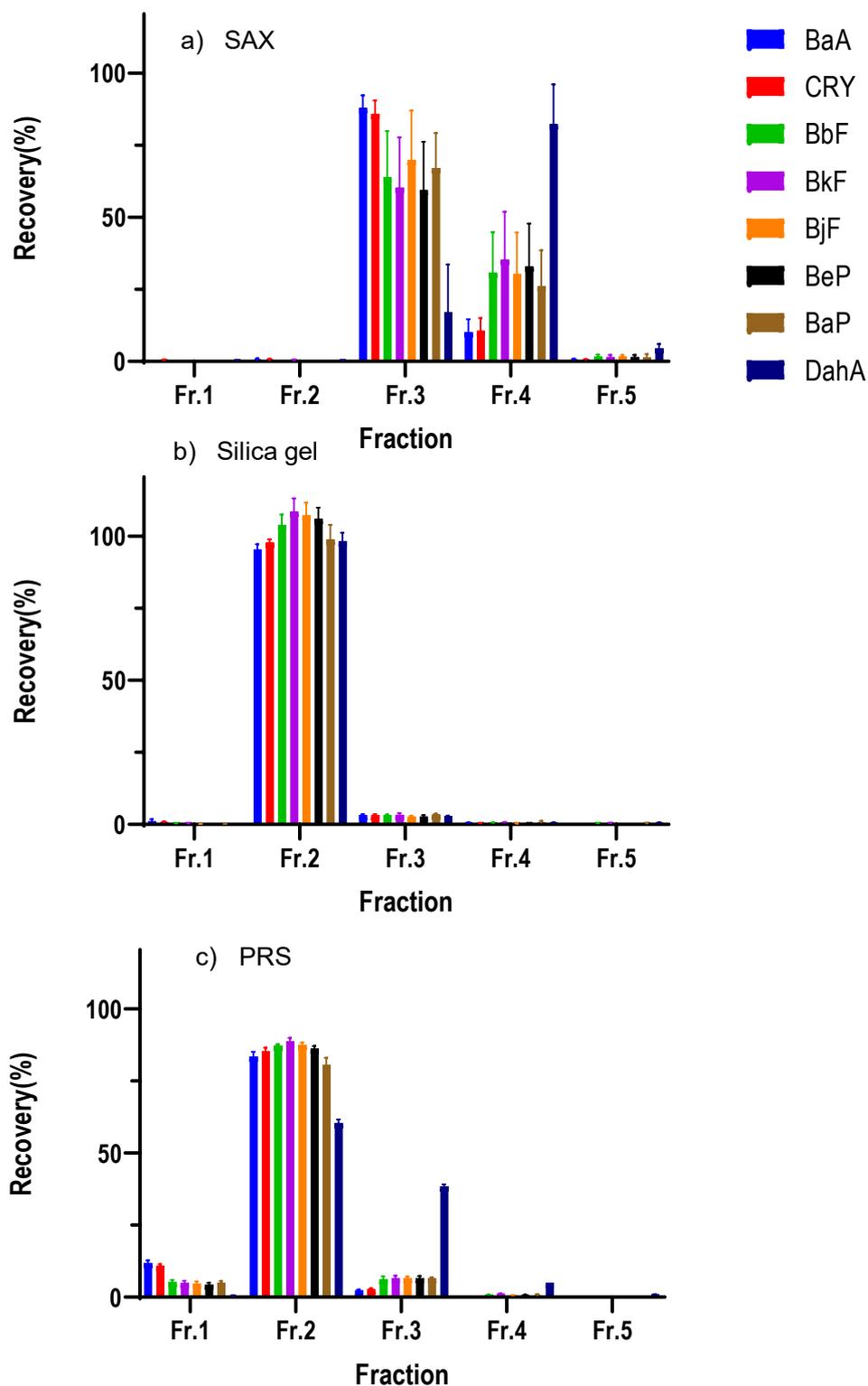


図 13 SAX(a)、シリカゲル(b)、PRS(c)カートリッジにおける PAHs の溶出挙動 (充填剤量は SAX が 500 mg、シリカゲルが 1 g、PRS が 1 g)

Fr.1-2 : ジエチルエーテル/ヘキサン(1/9 v/v) 3mL で 2 回溶出したときに得られた画分、

Fr.3-5 : アセトン/ヘキサン(5/95 v/v) 3mL で 3 回溶出したときに得られた画分

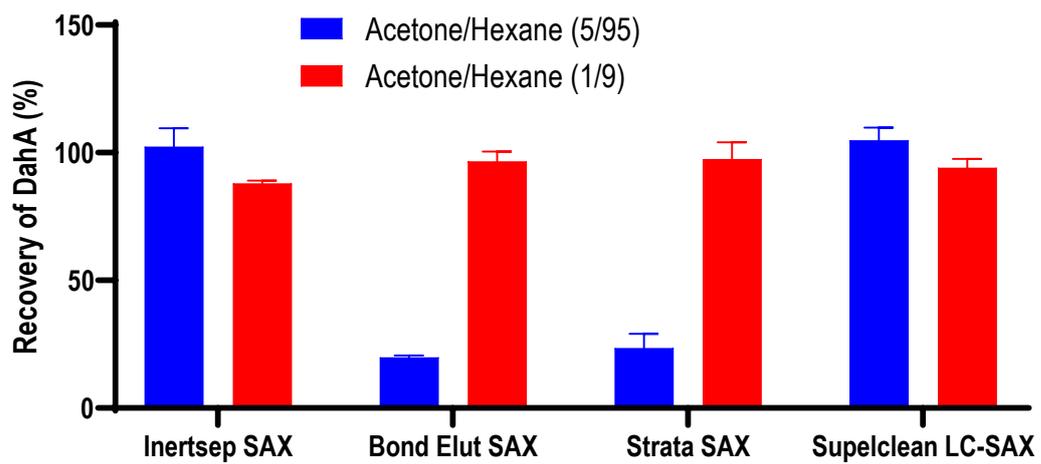


図 14 SAX カートリッジメーカー4 社の製品間及び溶出溶媒のアセトン含有率の違いにおけるジベンゾ[a,h]アントラセンの回収率の比較

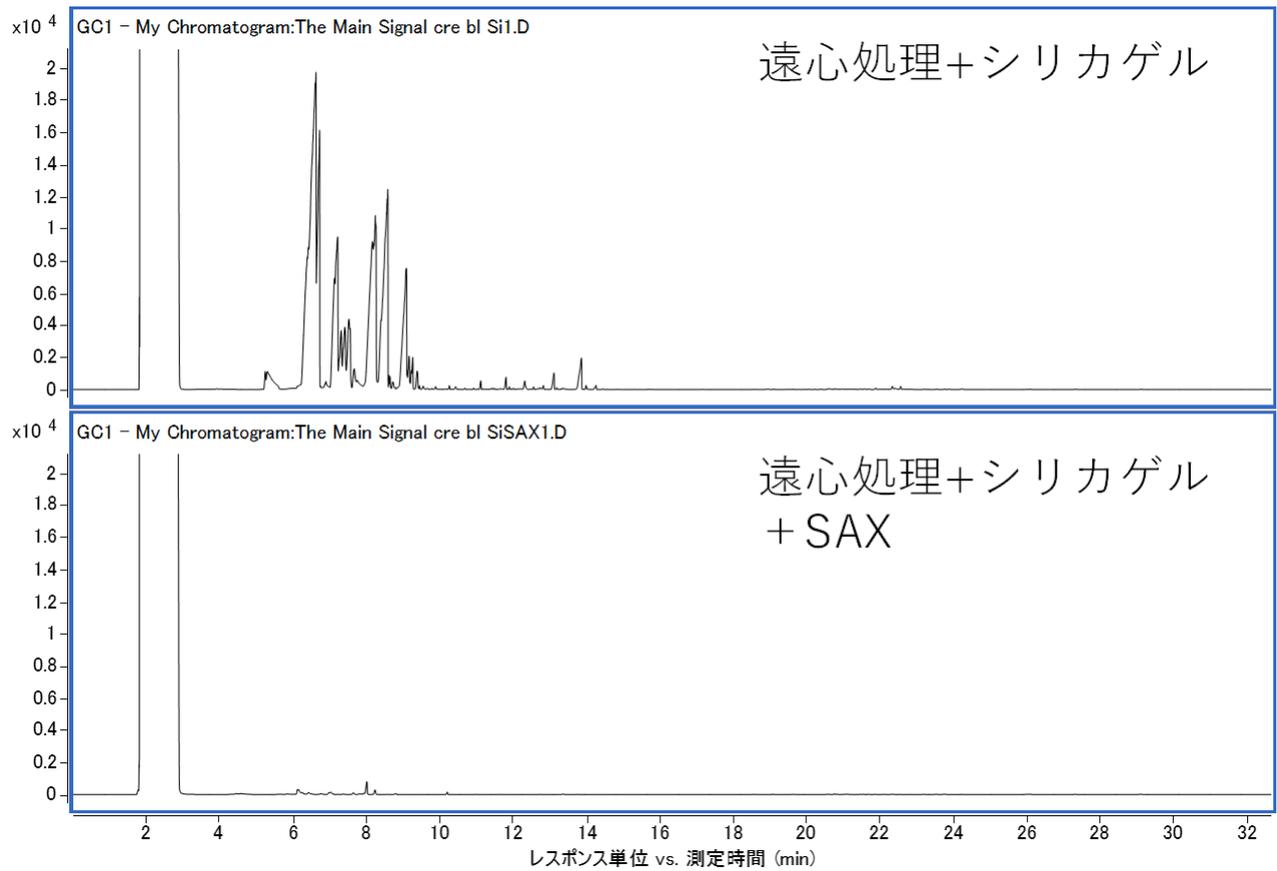


図 15 クレオソート油の GC/FID クロマトグラム

上段：クレオソート油を遠心処理及びシリカゲルカートリッジにより精製したもの

下段：上記に SAX カートリッジによる精製を加えたもの

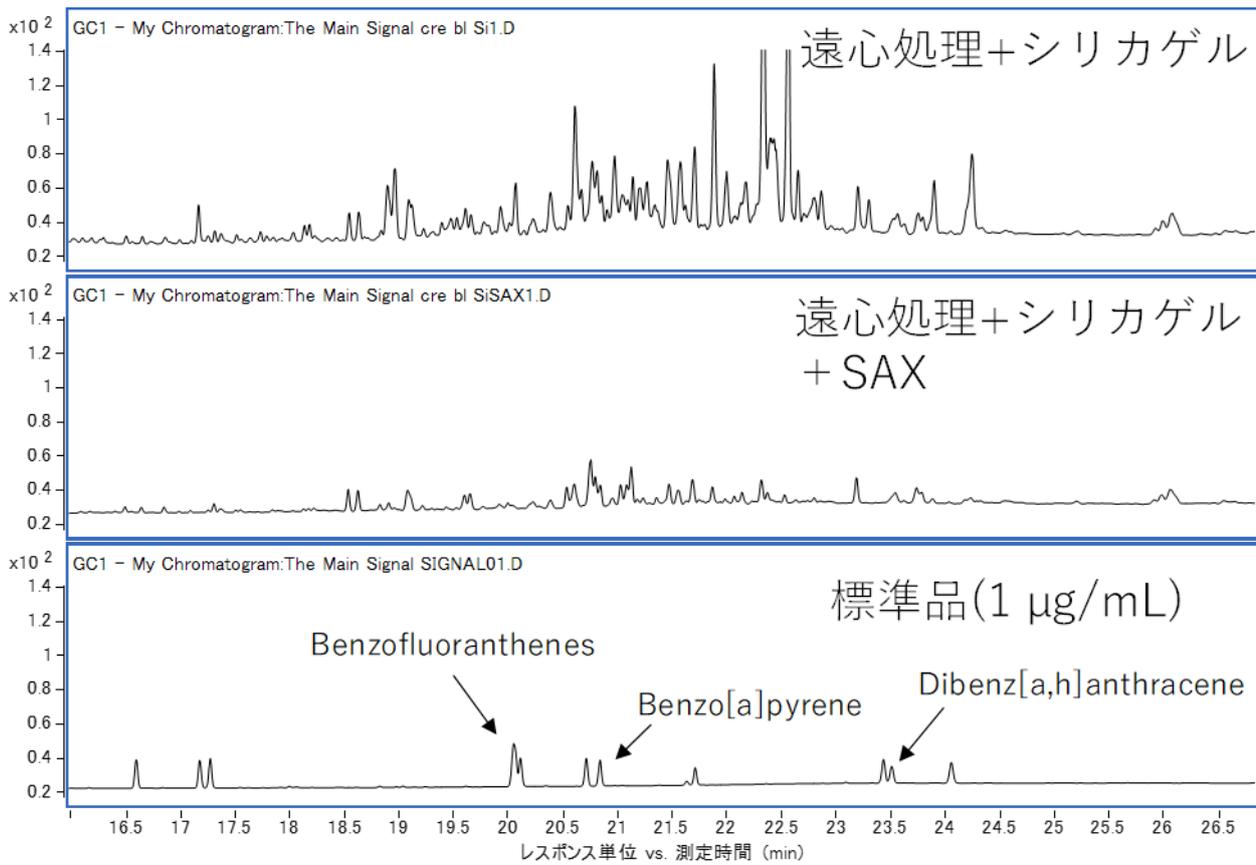


図 16 クレオソート油の GC/FID クロマトグラム（分析対象物質の保持時間付近を拡大表示したもの）

上段：クレオソート油を遠心処理及びシリカゲルカートリッジにより精製したもの

中段：上記に SAX カートリッジによる精製を加えたもの

下段：標準品（1µg/mL）

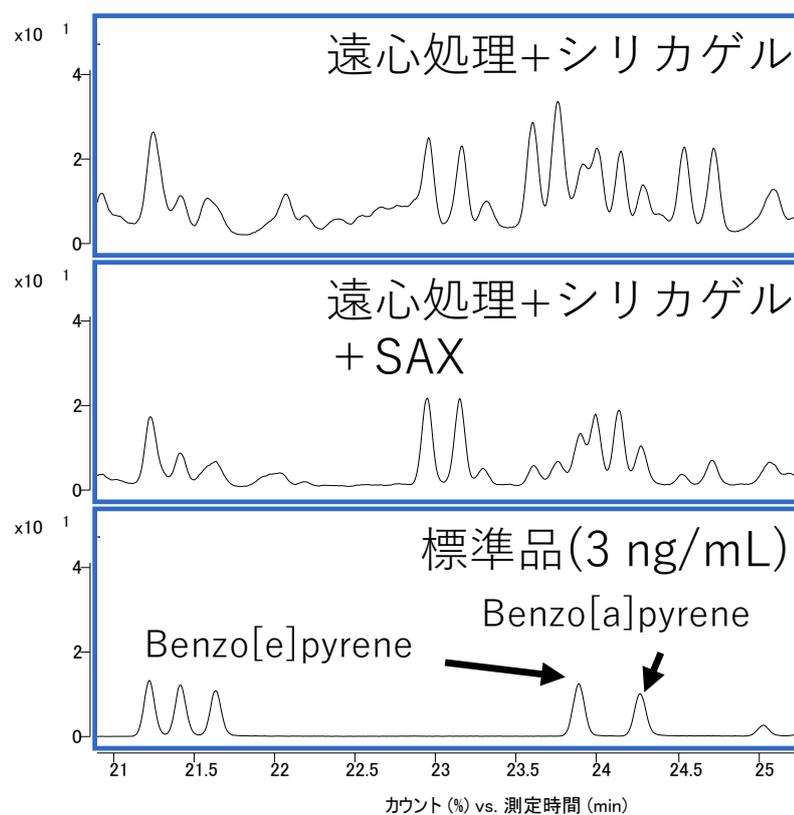


図 17 クレオソート油の GC-MS クロマトグラム ( $m/z$  252)

上段：クレオソート油を遠心処理及びシリカゲルカートリッジにより精製したもの

中段：上記に SAX カートリッジによる精製を加えたもの

下段：標準品 (3 ng/mL)

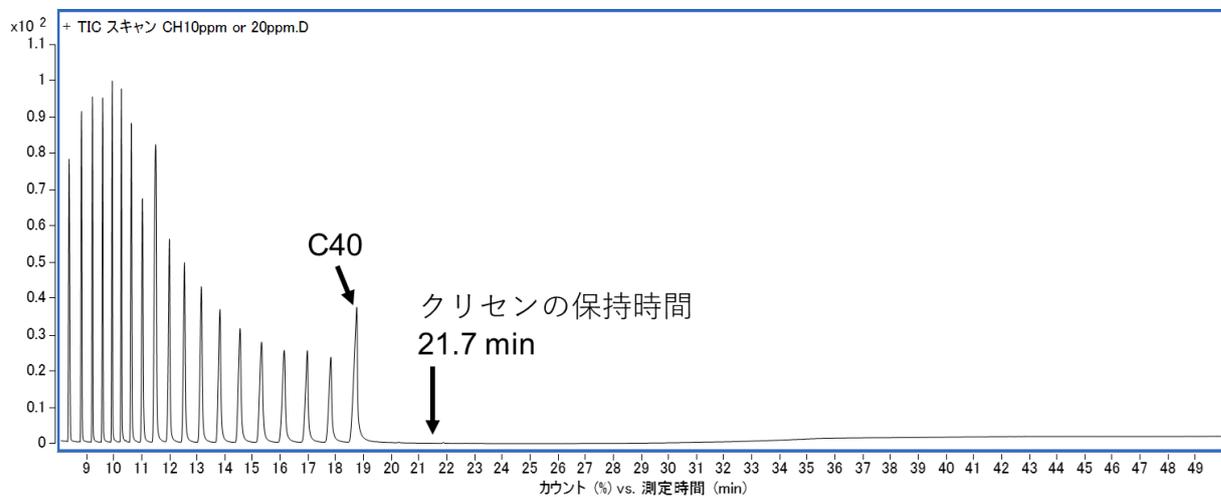


図 18 直鎖炭化水素混合標準液を SLB-ILPAH で分析した結果

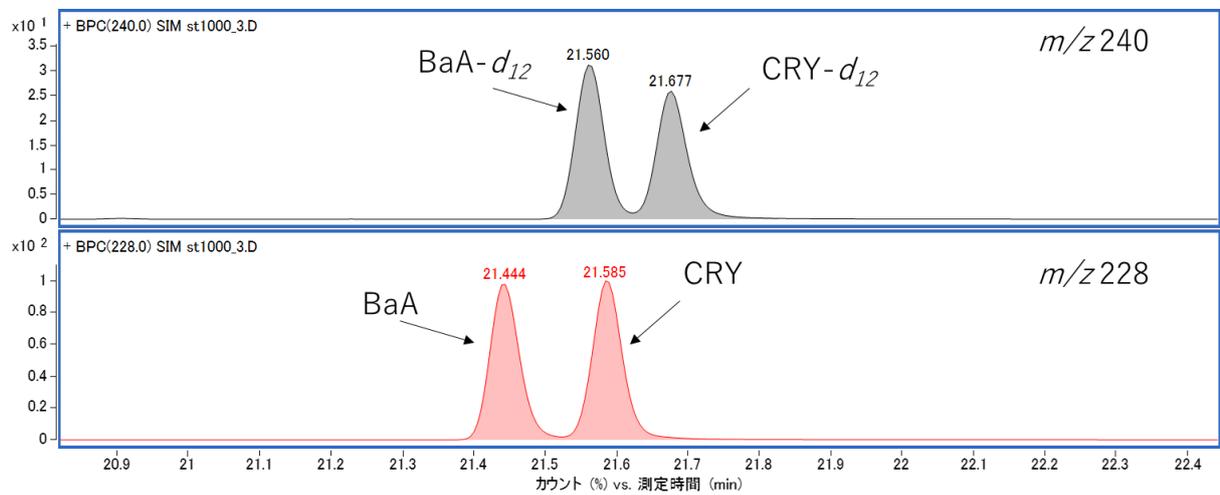


図 19 ベンゾ[a]アントラセン-*d*<sub>12</sub>、クリセン-*d*<sub>12</sub>及びクリセンを SLB-ILPAH で分析した結果

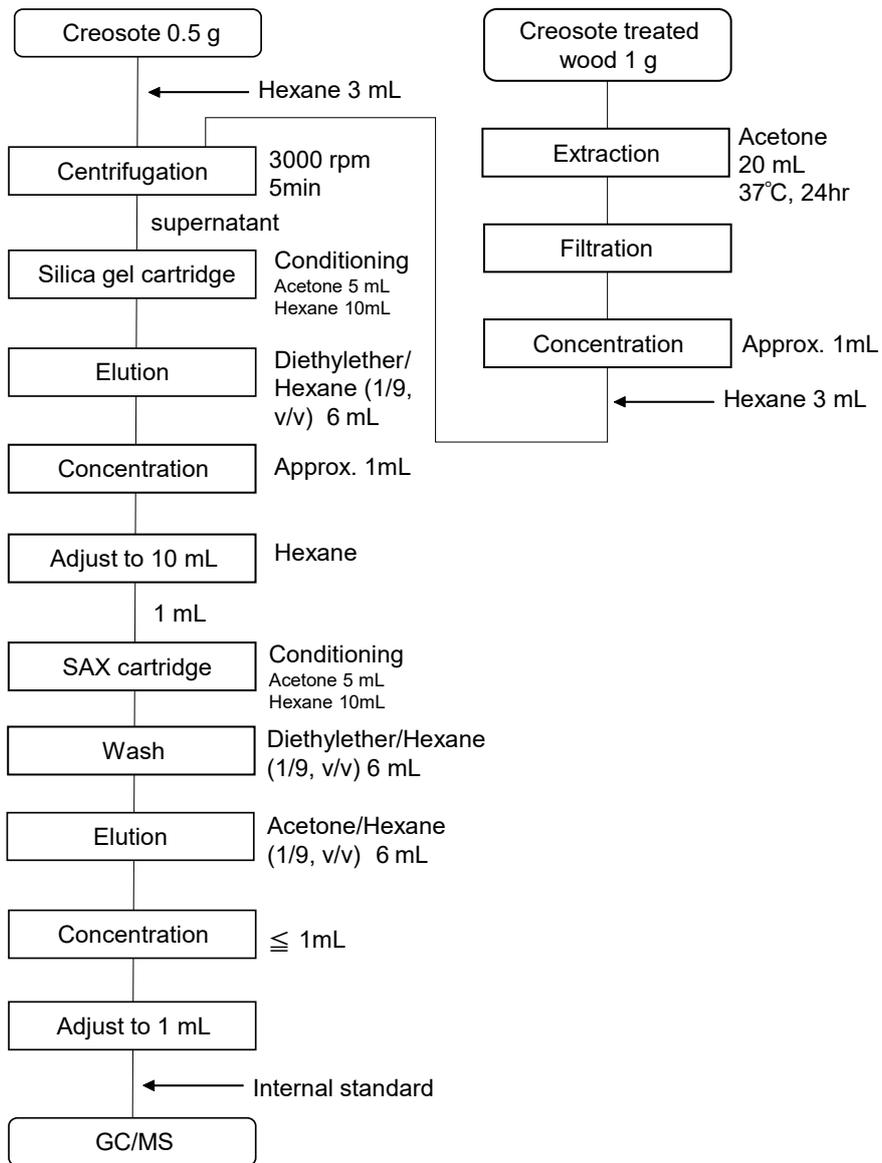


図 20 本研究で構築した試験法のスキーム

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）

R2～R4 年度年度終了報告書

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、有機水銀化合物試験法では、昭和 50 年に規定されてから改正されておらず操作が煩雑・有害試薬が使用されていることや、有機錫化合物では抽出、誘導体化及び精製の煩雑な操作があり、基準値はそれぞれ水銀量及び錫量で判定するにもかかわらず化学形態別分析法が規定され、多元素同時分析できない等の問題がある。令和二年度は、主要な国際規格等の水銀試験法の情報を収集し、「家庭用品中水銀の迅速・簡便な最新試験法」について検討した。情報収集で得た前処理不要の加熱気化全自動水銀測定法について、認証標準物質を用いた妥当性評価を行い、同法は妥当であると判断できた。令和三年度は、マイクロ波分解-ICP-MS の前処理条件及び分析時の機器流路への水銀メモリー低減策を検討し、硝酸及び塩酸、硝酸及びフッ化水素酸の分解条件と、Au 200 ppb もしくは塩酸 2%以上のメモリー低減条件が適当と判断した。また、市販家庭用品を用いた添加回収試験によって現行の有機水銀化合物試験法の有効性を検証し、抽出の際に四塩化炭素に着色やエマルジョンがあった製品で回収率が低くなり、改善が必要と考えられた。令和四年度は、マイクロ波分解 - ICP-MS によるスクリーニング分析法による市販家庭用品の実態調査と、現行法の四塩化炭素を代替溶媒に変更した添加回収試験でその有効性を評価した。市販家庭用品の実態調査では、家庭用塗料で全般的に金属類が高濃度であり、また、一部の繊維製品の Sb や靴クリーム of Cr で特異的に高濃度な傾向が認められた。また、本法により 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。現行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、ポジティブコントロール試料及び市販家庭用品を使った試験結果で現行法と代替法とで統計学的な有意差は認められず、代替溶媒で同等の性能が得られていると判断した

## 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）」<sup>1)</sup>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及び有機錫化合物（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、水銀の基準は、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）、有機錫化合物はそれぞれ錫として1 ppm以下（ガスクロマトグラフ質量分析法）と規定されている。有機水銀化合物の試験法（図 R234-1）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り、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。

令和二年度の研究では、現在の主要な

国際規格等の水銀試験法で採用されている方法等の情報を収集し、家庭用品規制法の試験法の改正を視野に、「家庭用品中水銀の迅速・簡便な最新試験法」について検討した（B.1及びB.2）。

令和三年度の研究では、令和二年度に収集した現在の主要な国際規格等の水銀試験法で採用されている方法等の情報を参考に、家庭用品規制法の試験法の改正を視野に、「B.3 家庭用品中水銀スクリーニング法としての総水銀試験法2」について検討した。また、現在流通している家庭用品製品への現行法の有効性を確認するために、添加回収試験を実施した（B.3及びB.4）。

令和四年度の研究では、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.5及びB.6）。

## B. 研究方法

### B.1 家庭用品中有害元素の試験法改正のための情報収集

調査対象の水銀の試験法について、主要な国際規格や欧米で採用されている基準・規格を中心に調査した。現在の有機水銀化合物試験法は、昭和50年に規定されてから一度も改正されておらず、操作が煩雑で有害試薬が使用されていることや、

多元素同時分析に対応できないため、それらの問題点を解消できる最新の試験法で迅速・簡便なものを中心に、水銀の化学形態分析に限定せずに調査した。

## B.2 家庭用品中水銀スクリーニング法としての総水銀試験法の検討

家庭用品中有害元素の試験法改正のための情報収集により得られた情報を参考に、加熱気化全自動水銀測定法について妥当性評価を行った。本分析法は、廃棄物、土壌、石炭、食品などの試料を、酸やアルカリ等による湿式前処理をせずに簡易迅速に直接測定できる試験法であり、試料中の有機及び無機水銀を合算した総水銀として測定するものである。現在の試験法は試料中の有機水銀化合物のみを有機溶媒で抽出した画分中の総水銀を原子吸光光度法で測定するものであるが、検討した加熱気化全自動水銀測定法は、無機及び有機水銀化合物の合算である総水銀を測定するものであり、前処理不要な迅速・簡便な水銀スクリーニング法であるため検討対象とした。家庭用品規制法では、有機水銀化合物の基準は検出せずであるが、バックグラウンド値として1ppmを超えないこととしている。そのため、検討には、水銀濃度を認証している認証標準物質（CRM）で、同等の濃度レベルのERM-EC680m（認証値：2.56 mg/kg）及びERM-EC681m（認証値：9.9 mg/kg）（いずれもポリエチレン製）を検討用試料として選択した。評価には、両CRMについて、各5 併行試験を3 回行い、真度（回収率）、併行精度及び室内精度（参考値）を評価して、試験法の妥当性を確認した。

水銀標準溶液等の調製は、水銀濃度の変動を抑えるために L-システイン溶液（100 mg/L）を用いた。L-システイン溶液（100 mg/L）の調製は、L-システイン 100 mg を測り取り、1 L メスフラスコにて精製水及び硝酸 2 mL を加えて定容して行った。水銀標準液（10 mg/L）は、水銀標準原液（1000 mg/L、JCSS）を 1 mL 分取し、L-システイン溶液（100 mg/L）を加えて全量を 100 mL にして調製し、0.2、0.5、1、2 及び 5 mg/L の水銀検量線試料は水銀標準液（10 mg/L）から L-システイン溶液（100 mg/L）で希釈して調製した。これらの検量線試料は各 100 µL を試料ボートに分取して測定したため、試料ボート当たりの水銀量は 20、50、100、200 及び 500 ng/boat となる。

## B.3 家庭用品中水銀スクリーニング法としての総水銀試験法の検討 2

家庭用品中の有害元素の改正試験法の開発のため、水銀に関する国際規格や標準試験法を参考に食品や環境試料等の Au 属分析にも用いられている、マイクロ波分解法と誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）を組み合わせたマイクロ波分解-ICP-MS による試験法を検討した。本試験法は、試料をマイクロ波による酸分解により溶液化し、ICP-MS 分析により複数元素について各溶液中総濃度が得られる方法である。本方法は、令和二度に検討した加熱気化全自動水銀測定法に比べ、試料を溶液化する酸分解処理等が必要になるが、多元素一斉分析が可能のため、水銀に加え、合計 7 種の金属類（As、Cd、Pb、Cr、Zn、Sn 及び Sb）も対象として検討し

た。

家庭用品規制法の有機水銀化合物の基準は検出せず（バックグラウンド値として 1 ppm を超えないこと）としているため、バックグラウンド値と同レベル（1 ppm）の濃度で水銀を認証している認証標準物質（CRM）の、ERM-EC680m（認証値：2.56 mg/kg）及びERM-EC681m（認証値：9.9 mg/kg）（いずれもポリエチレン製）を検討用試料として選択した。本 CRM は、本研究で対象としている、いわゆる BIG 4 と呼ばれる有害元素（As、Cd、Pb、Hg）に加え、Cr、Zn、Sn 及び Sb も認証している。

使用した試薬・標準液及び主な装置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。
- ・塩酸：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。

#### 【標準液】

水銀標準液（Hg1000）：富士フィルム和光純薬製（ICP 分析用）を用いた。

クロム標準液（Cr1000）：富士フィルム和光純薬製（ICP 分析用）を用いた。

亜鉛標準液（Zn1000）：富士フィルム和光純薬製（ICP 分析用）を用いた。

ヒ素標準液（As1000）：富士フィルム和光純薬製（ICP 分析用）を用いた。

カドミウム標準液（Cd1000）：富士フィルム和光純薬製（ICP 分析用）を用いた。

スズ標準液（Sn1000）：富士フィルム和光純薬製（ICP 分析用）を用いた。

アンチモン標準液（Sb1000）：富士フィルム和光純薬製（ICP 分析用）を用いた。

鉛標準液（Pb1000）：富士フィルム和光純薬製（ICP 分析用）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 及び 10、20、50 及び 100ppb の標準液を調製した。

#### 【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）

マイクロ波分解の検討条件は、試料 0.1 g に対し、混酸条件①（硝酸 5 mL）、混酸条件②（硝酸 5 mL 及び塩酸 1 mL）及び混酸条件③（硝酸 5 mL 及びフッ化水素酸 0.5 mL）とし、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、各酸分解条件で共通とした。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、内部標準元素として

Rh、Te、Ir 及び Bi を用いて定量した。検討試料の ICP-MS 分析時の水銀メモリー低減操作は Au 200 ng/mL を用いた。

ICP-MS で水銀分析する際に必要となる ICP-MS の流路への水銀のメモリー低減対策の検討条件は、Au 200 ng/mL、塩酸 2% 及び 0.2% の 3 条件とし、検討の際は、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。

いずれの検討試験も、各 5 併行試験を 3 回行い、真度（回収率）、併行精度及び室内精度（参考値）を評価して、試験法の妥当性を確認した。

#### B.4 家庭用品製品を用いた現行法の有効性の検証

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）に規定されている有機水銀化合物の試験方法に基づき、添加回収試験を実施した。測定方法は加熱気化-金アマルガム法を採用した。検討に用いた 10 製品は、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）、靴クリーム（2 製品）である。試料溶液の調製について、各試料 1.0 g を分液ロートに入れた段階で、添加用標準溶液を 100 µL（水銀として 60 ng）添加し、以後、家庭用品規制法のとおり実施した。各製品から 1 回サンプリングし、各サンプリング試料について 3 回繰り返し測定した。

使用した試薬・標準液及び主な器具と装置は次のとおりである。

##### 【試薬】

・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。

・四塩化炭素：富士フィルム和光純薬製（和光特級）を用いた。

・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を 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を 0.8 g 硫酸ナトリウム（残留農薬・PCB 試験用）富士フィルム和光純薬製を 12.5 g 超純水で全量を 100 mL とした。

##### 【標準液】

酢酸フェニル水銀 100 µg/mL in メタノール AccuStandard Inc. をシステイン-アセテート溶液を用いて希釈した（水銀としての濃度は 0.6 をかけた値となる。）。

##### 【添加回収試験液】

酢酸フェニル水銀 100 µg/mL in メタノール（AccuStandard Inc.）を超純水で 1 µg/mL になるよう希釈した。本液 100 µL（水銀として 60 ng；基準値の約 1/10 相当になるよう設定した）を各試料 1.0 g 中に添加した。

##### 【主な器具と装置】

100 mL 分液ロート

50 mL ポリプロピレン製容器

加熱気化水銀分析装置（日本インストルメンツ社製 MA3000）

その他ガラス器具（ピペット等）

試料溶液の調製は次のように行った。各試料 1.0 g、精製水 1 mL、0.5 mol/L 塩酸 50 mL、添加回収試験液 100 µL（1 µg/mL 酢酸フェニル水銀 (II) 液（水銀として 60 ng））を分液ロートに入れ 30 分放置した。四塩化炭素 10 mL を加えて 5 分間振り混

せて、四塩化炭素層をポリプロピレン製の容器に分取（本操作を合計2回）した。システイン・アセテート溶液 10 mL をホールピペットで加えて混和した。システイン・アセテート溶液層を分取し、試験溶液とした。試験溶液 100  $\mu$ L を添加剤とともにボートに入れて測定した。

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（定量下限値 12 ng/g 未満）ことを確認した。

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  $\mu$ g/mL 及び 0.01  $\mu$ g/mL）を用い、水銀として 0.12ng(0.01  $\mu$ g/mL を 20  $\mu$ L)、0.3 ng(0.01  $\mu$ g/mL を 50  $\mu$ L)、0.6 ng(0.01  $\mu$ g/mL を 100  $\mu$ L)、1.2 ng(0.1  $\mu$ g/mL を 20  $\mu$ L)、3 ng(0.1  $\mu$ g/mL を 50  $\mu$ L)、6 ng(0.1  $\mu$ g/mL を 100  $\mu$ 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た（図 R3-2）。

### B.5 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

令和三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、靴クリーム 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 R4-2～R4-4)。

#### 【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.6 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  $\epsilon^\circ$  (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 溶媒の溶媒強度×比率) + (B 溶媒の溶媒強度×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令和三年度に行った「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 µg/mL）（AccuStandard Inc.製）、システイン-アセテート溶液を用いて 0.01 µg/mL 及び 0.1 µg/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 µg/mL）（AccuStandard Inc.製）、超純水で 1 µg/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 テクノグラス株式会社製）

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 R4-5 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）。

【ブランク試料（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ブランク試料（以下、BL）とした。また、添加用標準液 100 µL、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 µg/mL 及び 0.01 µg/mL) を用い、水銀として 0.12 ng (0.01 µg/mL を 20 µL)、0.3 ng (0.01 µg/mL を 50 µL)、0.6 ng (0.01 µg/mL を 100 µL)、1.2 ng (0.1 µg/mL を 20 µL)、3 ng (0.1 µg/mL を 50 µL)、6 ng (0.1 µg/mL を 100 µL) 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 R4-6)。

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 家庭用品中有害元素の試験法改正のための情報収集

試験法の調査対象の水銀について情報収集した (表 R2-1)。主要な国際規格等の水銀試験法では、まず、国際電気標準会議 (IEC) の規格 IEC 62321-4:2013/AMD1:2017<sup>2)</sup> は、高分子材料、金属及び電子装置中の総水銀測定について、試料を酸で溶解し、還元気化原子吸光光度法 (CV-AAS)、誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)、または誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) の方法、もしくは、試料を直接測定可能な加熱気化-

金アマルガム-原子吸光光度法を用いるとしていた。次いで、欧州標準化委員会 (EN) の規格 EN71-3:2019<sup>3)</sup> では、玩具指令の化学的安全性試験で、総水銀を含む 17 元素 19 物質が対象で、試料を人工胃液で溶出処理し、ICP-MS または ICP-AES を用いて測定するとしていた。ASTM インターナショナルの規格である ASTM Method D-6722-01<sup>4)</sup> では、石炭と石炭燃焼残渣中の総水銀の測定に直接燃焼法を、米国環境保護庁 (US.EPA) の US EPA Method 7473<sup>5)</sup> では、熱分解、アマルガム化及び原子吸光分光法による固体・液体試料中の総水銀試験法が示されていた。ASTM 及び US.EPA の試験法は、いわゆる加熱気化全自動水銀測定法である。

調査の結果、試料中の総水銀を測定する試験法が殆どで、多元素同時分析も可能な酸分解-ICP-MS 及び、前処理不要の加熱気化全自動水銀測定法が主な水銀試験法として用いられていることが明らかとなった。家庭用品規制法では、無機水銀 (金属水銀及び無機水銀化合物) と有機水銀 (アルキル水銀及びアリル水銀) をそれぞれ分画し、有機水銀画分に含まれる水銀化合物のみを“総水銀”として定量する試験法が規定されている。主要な国際規格では、対象試料中の無機及び有機水銀の全てを総水銀として定量する試験法であり、家庭用品規制法規定の試験法に比べてより安全側に立った測定法であるといえる。

### C.2 家庭用品中水銀スクリーニング法としての総水銀試験法の検討

家庭用品中の有害元素の改正試験法の

開発のための情報収集により得られた情報を参考に、加熱気化全自動水銀測定法について妥当性評価を行った。加熱気化水銀測定装置 MA-3000（日本インスツルメンツ株式会社）を用い、2種類のCRMで添加回収試験を行った。図 R2-2 に加熱気化全自動水銀測定法の測定フローを、表 R2-2 に加熱気化水銀測定装置（MA-3000）の主な仕様及び表 R2-3 に加熱気化水銀測定装置（MA-3000）の試料の詳細をそれぞれ示す。検量線試料の測定は、測定装置モード：HIGH（10～10000 ng）で行った。その結果、検量線試料において相関係数（ $r$ ）=1.000 の良好な直線関係が得られた（図 R2-3）。検量線範囲に収まるように両認証標準物質を約 20 及び 40 mg をセラミック製ボートに量り取り、5 併行試験を 3 回行った（表 R2-4 及び R2-5）。その結果、真度（回収率）は ERM-EC680m で 101～104%、ERM-EC681m で 100～106%、併行精度は ERM-EC680m で 4.74～9.85%、ERM-EC681m で 2.73～11.5%、室内精度（参考値）は ERM-EC680m で 1.28%、ERM-EC681m で 2.81% となった。本検討で用いた CRM は、ポリエチレンのペレットであり、1 粒が約 20 mg の形状であった。そのため、ERM-EC680m では 2 粒、ERM-EC681m では 1 粒がそれぞれの分析量である。併行精度で 5% 以上と、ややばらついたバッチの要因は、試料調製時のばらつきによると考えられた。以上、本検討により概ね良好な結果が得られていたことから、加熱気化全自動水銀測定法は妥当であると判断した。

### C.3 家庭用品中水銀スクリーニング法と

#### しての総水銀試験法の検討 2

添加回収試験を実施するにあたり、測定対象の金属類について検量線を作成、直線性を評価した結果、いずれも良好な直線性を示した（図 R3-3 及び R3-4）。マイクロ波分解条件については、硝酸、硝酸及び塩酸、硝酸及びフッ化水素酸の 3 条件で、水銀メモリー低減に Au を用いて測定した。表 R3-1 に分解条件が硝酸 5 mL の結果を、表 R3-2 に分解条件が硝酸 5 mL 及び塩酸 1 mL の結果を、表 R3-3 に分解条件が硝酸 5 mL 及びフッ化水素酸 0.5 mL の結果を示す。硝酸のみで行った場合、水銀及び多くの金属で良好な結果が得られたものの、Sn 及び Sb でのみ低い真度（回収率）（37.2%、73.8%）や、併行精度及び室内精度が 10% を超えるばらつきが確認された。一般に、Sn、Sb、Te 及び Zr などは硝酸分解で不溶性塩として沈殿することが知られており、それが原因と考えられた。一方、硝酸及び塩酸、硝酸及びフッ化水素酸で行った場合、両条件ともに全ての元素で真度（回収率）、併行精度及び室内精度で良好な結果が得られた。検討の結果、水銀のみであれば全ての混酸条件でも良好な結果が得られたが、家庭用品規制法で対象となっているスズ化合物の Sn や、Sb 等の他の元素も一斉分析するためには、硝酸及び塩酸、硝酸及びフッ化水素酸以上の条件が必要と考えられた。

ICP-MS の試料溶液等の流路に水銀が吸着・残存するメモリーの対策に、一般に知見のある Au と塩酸について検討した。Au による水銀のメモリー低減効果の検討は、ICP-MS 分析に必要なすべての溶液を Au 濃度が 200 ppb となるように調製し、

検量線試料の最高濃度（1 ppb）の測定後にブランク試料を複数回測定して検出濃度で評価した。図 R3-5 に結果を示す。検討の結果、検量線の最高濃度試料測定後にブランク試料を 2 回程度測定することで、水銀の検出濃度が検量線試料の最低濃度（0.01 ppb）の 1/10 程度に低下することが確認でき、良好な低減効果が確認された。次に、塩酸による水銀のメモリー低減効果を評価した。検討した塩酸濃度は、市販試薬を 100%として、2%と 0.2%とし、ICP-MS 分析に必要なすべての溶液を同濃度に調製した。図 R3-6 に結果を示す。検量線試料の最高濃度（1 ppb）の測定後にブランク試料を複数回測定して検出濃度で評価した結果、塩酸濃度が 0.2%では、検量線試料の最低濃度（0.01 ppb）の 1/10 程度に低下するのに 5 回程度測定する必要があるのに対し、塩酸濃度が 2%では、3 回程度で同様に低下した。さらに、各塩酸濃度の条件にて添加回収試験を行った結果、Au 濃度が 200 ppb の時と同様にすべての対象元素について真度（回収率）、併行精度及び室内精度ともに良好な結果が得られていることを確認できた（表 R3-4 及び R3-5）。以上の結果から、実際の実験家庭用品試買等の検査時の操作効率等から、Au 200 ppb もしくは塩酸 2%以上の条件が適当と判断した。

マイクロ波分解での混酸条件と水銀メモリー低減効果の検討結果から、硝酸及び塩酸でマイクロ波分解し、その後塩酸濃度が 2%となるように定容し、希釈等が必要な場合は塩酸 2%の溶液を用いることが、ICP-MS による水銀を含む多元素分析において効率的な条件と考えられた。

一方、硝酸及びフッ化水素酸の分解条件は、硝酸及び塩酸と同様に良好な回収率等が得られているが、フッ化水素酸が ICP-MS のガラス製パーツを損傷するために別途 ICP-MS に高額なテフロン製のフッ化水素酸対応キットが必要になること、もしくは、フッ化水素酸対応キットが不要な酸濃度（市販試薬を 100%として 0.1%以下）まで希釈が必要となること、さらには、フッ化水素酸は検査室や検査員において特別な作業環境や安全性担保のためのハンドリング等が必要となること、等から、避けることが望ましいと考えられた。また、Au 200 ppb は水銀のメモリー低減に十分な効果があるが、反面、ICP-MS の流路に Au が残るため、Au を測定する可能性がある検査機関等では、王水等を用いた洗浄、もしくは、交換用パーツを別途用意する等対応が必要であるため、Au 200 ppb による条件の採用は難しいと考えられた。

#### C.4 家庭用品製品を用いた現行法の有効性の検証

実験結果を表 R3-6 に示す。今回実施した 10 製品における回収率は 39.3%から 90.4%の間であった。四塩化炭素で分配した層の性状は、無色透明な製品（試料番号 1～3、5）、着色した製品（試料番号 6～10）、エマルジョンした製品（試料番号 4）があった。無色透明な製品では、加えた四塩化炭素をほぼ全量回収できたのに対して、着色した製品とエマルジョンした製品では、加えた四塩化炭素を全量回収できなかった。このことが回収率低下に影響を及ぼしていると考えられる。公定法によ

る添加回収率を示す文献によると、サンプルとして水を使用した場合 92.3%、繊維製品（綿）：88.3%、革製品：80.6%であり<sup>6)</sup>、瀬村らの報告では、おしめ：76.7%、ワックス：82.3%、靴クリーム 69.3%、でんぷんのり：79.2%、靴墨：70.1%、衛生パンツ：71.8%であった<sup>7)</sup>。

### C.5 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 R4-1）。各金属類の最高濃度で 100 µg/g 以上であったのは、Co (979 µg/g)、Sb (253 µg/g) 及び Cr (161 µg/g) であり、その他の金属類の最高濃度は 2.60 µg/g (Ni) ~10.4 µg/g (Sn) であった。最高濃度で 100 µg/g 以上であったこれらの金属類の中央値では、数十 µg/g であったのは Co (84.7 µg/g) のみであり、その他の金属類では 1.83 µg/g (Sb) 及び 2.26 µg/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 R4-7~R4-9）。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ことが明らかとなり、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 1 ppm 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  $\mu\text{g/g}$  と他の家庭用品 {定量下限値未満 ( $<0.01 \mu\text{g/g}$ )} に比べ高く、Ni では濃度範囲は 0.706~2.60  $\mu\text{g/g}$  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 R4-10)。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  $\mu\text{g/g}$  及び 194  $\mu\text{g/g}$  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<sup>8)</sup> 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  $\mu\text{g/g}$ ) 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  $\mu\text{g/g}$  及びコニャック色の 126  $\mu\text{g/g}$  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、水のみを表示で、Cr を高濃度を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、クロム鉄マンガンプ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  $\mu\text{g/g}$  及び 64.0  $\mu\text{g/g}$  と他の製品カテゴリーではいずれも定量下限値未満 ( $<0.005 \mu\text{g/g}$ ) 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  $\mu\text{g/g}$  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.6 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 R4-2 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）、エマルシ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。エマルションを生成した 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。

令和三年度に同じ製品で行った添加回収試験結果を表 R4-3 に、現行法と代替法との添加回収実験結果の比較を表 R4-4 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 R4-11)。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

現在の主要な国際規格等の水銀試験法で採用されている方法等の情報を収集し、「家庭用品中水銀の迅速・簡便な最新試験法」について検討した。主要な国際規格等の水銀試験法では、総水銀を対象とした試験法が殆どで、多元素同時分析も可能な酸分解-ICP-MS及び、前処理不要の加熱気化全自動水銀測定法が主な水銀試験法として用いられていた。主要な国際規格の試験法は対象試料中の無機及び有機水銀の全てを総水銀として定量する試験法であり、家庭用品規制法規定の試験法に比べてより安全側に立った測定法であるといえる。加熱気化全自動水銀測定法について妥当性評価を行った。検量線については、測定装置モード：HIGHで、20～500 ng/boatで行った結果、相関係数 ( $r$ ) =1.000 の良好な直線関係が得られ、ポリエチレン製の2種類の認証標準物質を用いた添加回収試験では、100～106%の真度(回収率)、2.73～11.5%の併行精度、1.28及び2.81%の室内精度が得られ、妥当であると判断できた。今後は加熱気化全自動水銀測定法と同様に主要な試験法である、酸分解-ICP-MSについても水銀以外の有害元素を対象とした多成分同時分析について同様に評価する予定である。

家庭用品中の有害元素の改正試験法の開発のため、国際規格や標準試験法を参考に食品や環境試料等の金属分析にも用いられている、マイクロ波分解-ICP-MSを検討した。マイクロ波分解条件を、硝酸、硝酸及び塩酸、硝酸及びフッ化水素酸の3

条件で検討した結果、硝酸のみでは、水銀及び多くの金属で良好な結果が得られたものの、Sn及びSbでのみ低い回収率とばらつきが確認されたが、硝酸及び塩酸、硝酸及びフッ化水素酸では、両条件ともに全ての元素で真度(回収率)、併行精度及び室内精度で良好な結果が得られ、家庭用品規制法で対象となっているスズ化合物のSnや、Sb等の他の元素も一斉分析するためには、硝酸及び塩酸、硝酸及びフッ化水素酸以上の条件が必要と考えられた。ICP-MSの試料溶液等の流路における水銀のメモリー対策に、Auと塩酸について検討した。Auではすべての溶液を200 ppbとすることで良好な低減効果が確認された。一方、塩酸では市販塩酸試薬を100%とした2%と0.2%を検討した結果、0.2%では、検量線試料の最低濃度(0.01 ppb)の1/10程度に低下するのに5回程度測定する必要があったのに対し、2%では、3回程度で同様に低下した。以上の結果より、実際の家庭用品試買等の検査時の操作効率等から、Au 200 ppbもしくは塩酸2%以上の条件が適当と判断した。

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、現在流通している製品(10製品)について添加回収試験を実施した。その結果、四塩化炭素による液々分配の段階で、着色やエマルジョンがあった製品で回収率が低い傾向が見られた。

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、令和三年度に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 µg/g)、Sn (6.37 µg/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.

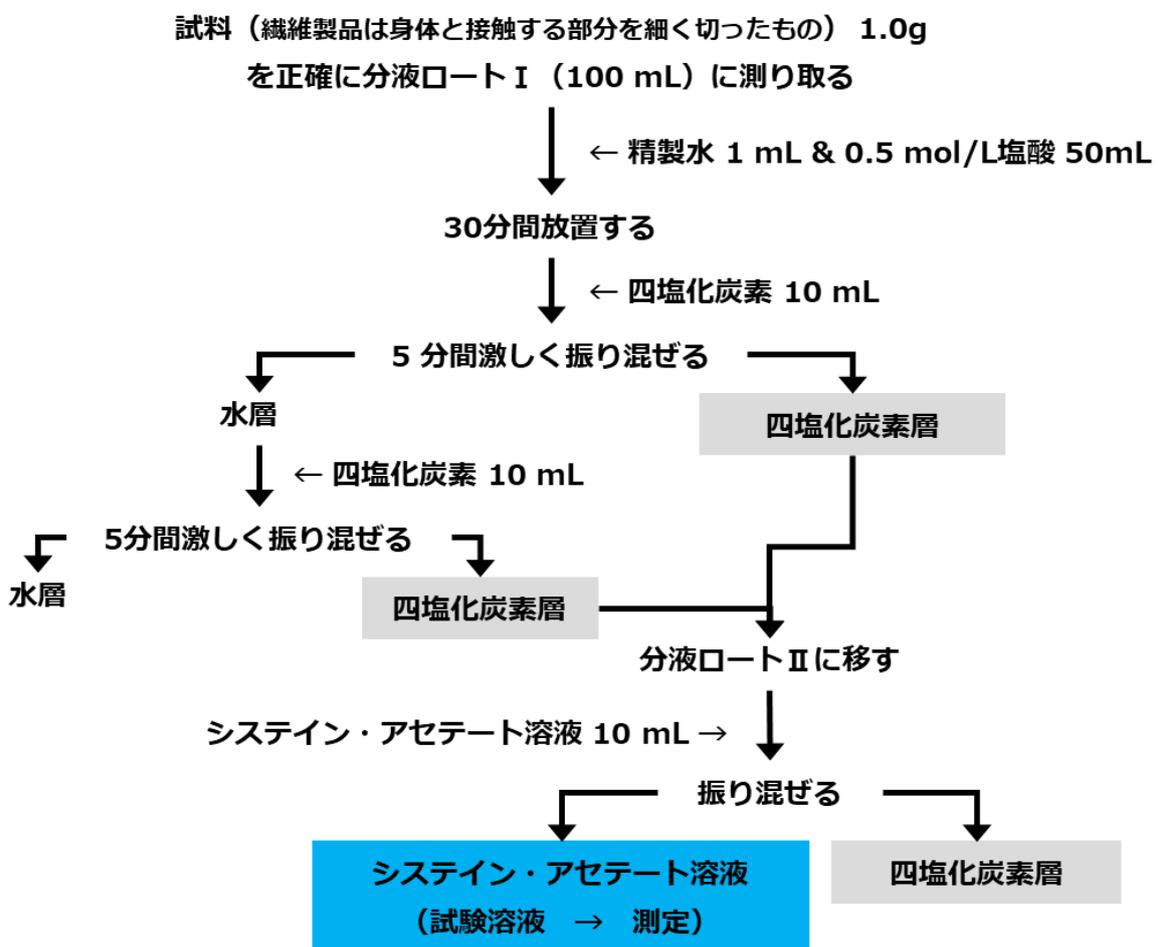
久保田領志, 河上強志, 五十嵐良明 (2023) : マイクロ波分解-ICP-MS による家庭用品中金属類スクリーニング法の検討, 日本薬学会第 143 年会, 札幌, 3 月 26 日, 講演要旨集, 26P2-am1-004.

## 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) IEC 62321-4:2013/AMD1:2017: Ammendment 1 - Determination of certain substances in electrotechnical products - Part 4: Mercury in polymers, metals and electronics by CV-AAS, CV-AFS, ICP-OES and ICP-MS  
<https://webstore.iec.ch/publication/32148>
- 3) EN 71-3:2019: Safety of Toys - Part 3: Migration of Certain Elements  
[https://standards.cen.eu/dyn/www/f?p=CE\\_NWEB:110:::FSP\\_ORG\\_ID,FSP\\_PROJE\\_CT:6036,40614&cs=1C83A668E1AC2686F57A56F6DE9A1BDA1](https://standards.cen.eu/dyn/www/f?p=CE_NWEB:110:::FSP_ORG_ID,FSP_PROJE_CT:6036,40614&cs=1C83A668E1AC2686F57A56F6DE9A1BDA1)
- 4) ASTM D6722 – 01: Standard Test Method for Total Mercury in Coal and Coal Combustion Residues by Direct Combustion Analysis  
<https://www.astm.org/DATABASE.CART/HISTORICAL/D6722-01.htm>
- 5) EPA Method 7473 (SW-846): Mercury in Solids and Solutions by Thermal Decomposition, Amalgamation, and Atomic Absorption Spectrophotometry  
[https://www.epa.gov/esam/epa-method-7473-sw-846-mercury-solids-and-](https://www.epa.gov/esam/epa-method-7473-sw-846-mercury-solids-and-solutions-thermal-decomposition-amalgamation-and)
- 6) 保健衛生安全基準 家庭用品規制関係実務便覧 技術編<家庭用品の基準> 有機水銀化合物 2072-2114
- 7) 瀬村俊亮ら「酸循環分解装置を用いた家庭用品中の有機水銀化合物の分析」京都市衛生環境研究所年報 No.78(2012)89-91
- 8) 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>

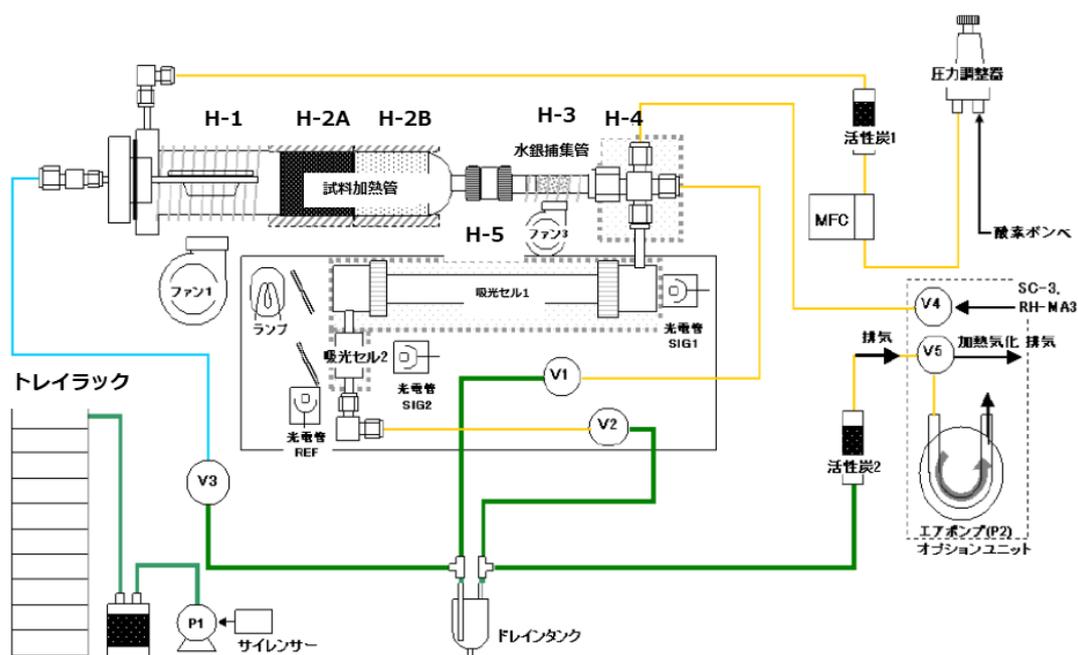


図R234-1 家庭用品規制法における有機水銀化合物試験法の現行法による操作フロー

表R2-1 主要な国際規格等の水銀試験法の比較

項目	IEC 62321-4:2013/AMD1:2017	EN71-3: 2013	ASTM Method D-6722-01	US EPA Method 7473
対象試料	ポリマー、金属、電気・電子機器	玩具	石炭、石炭燃焼残渣	固体、液体
対象金属類	Hg	Al、Sb、As、Ba、B、Cd、Cr*、Co、Cu、Pb、Mn、Hg、Ni、Se、Sr、Sn及びZn	Hg	Hg
前処理法	酸分解（マイクロ波分解法等）	酸抽出（人工胃液）	—	—
測定法	CV-AAS、ICP-MS、ICP-AES、加熱気化-金アマルガム-AAS*	ICP-MS、ICP-AES	加熱気化-金アマルガム-AAS*	加熱気化-金アマルガム-AAS*
備考	*前処理を伴わない直接分析法	Crは3価と6価、Snは総スズと有機スズ（10物質）の化学形態分析を行う。	*前処理を伴わない直接分析法	*前処理を伴わない直接分析法

CV-AAS：還元気化原子吸光光度法、ICP-AES：誘導結合プラズマ発光分光分析法、ICP-MS：誘導結合プラズマ質量分析法、AAS：原子吸光光度法



- ① 試料加熱炉 (H1) で、加熱してサンプル中の水銀化合物を気化させる。
- ② 酸化促進炉 (H2A、H2B) で、H1で発生したガス中の水銀化合物の分解および妨害成分の除去を行い、水銀を原子化する。
- ③ 水銀捕集炉 (H3) で、原子化された水銀ガスを金アマルガムとして捕集し、妨害成分を除去、濃縮・精製する。
- ④ 加熱分解シーケンス終了後に水銀捕集管を加熱し、水銀を再度水銀ガスとして遊離させてその吸光度を測定 (H5) する。

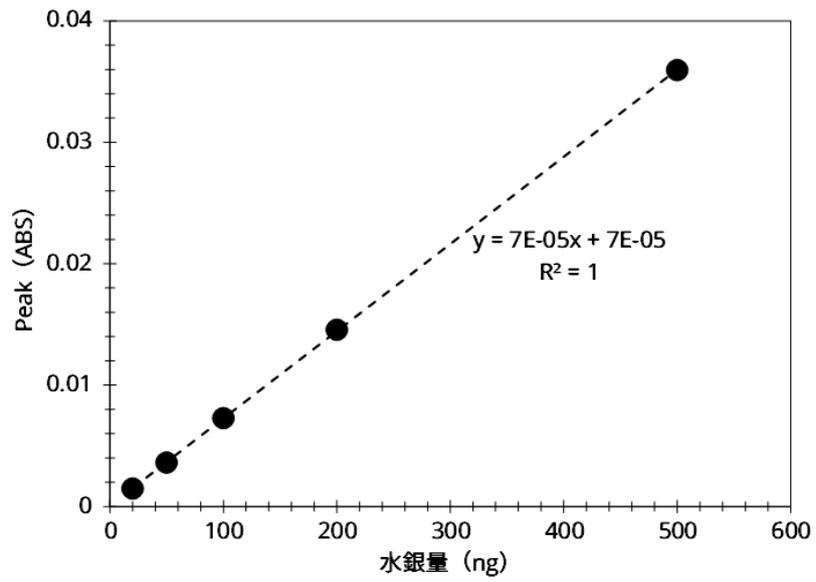
図R2-2 加熱気化全自動水銀測定法の測定フロー

表R2-2 加熱気化水銀測定装置 (MA-3000) の主な仕様

試料前処理部	試料加熱管	石英製 (触媒充填済)
	試料ポート	セラミックス
	最大加熱温度	1,000℃
水銀検出部	測定原理	非分散トリプルビーム冷原子吸光法
	波長	253.7nm
	検出器	光電管
	検出限界	<1pg ( <0.001ng)
	測定範囲	~70,000ng (RSD <3%@0.1ng)
	測定時間	約5分

表R2-3 加熱気化水銀測定装置 (MA-3000) の試料による測定メソッド及び試料量の詳細

種類	メソッド	標準的な試料量
標準液、水 (河川)	標準液・液体試料	~200μL
尿、血液	尿・血液	~200μL
生体試料(固体)、魚肉・植物他	固体試料	~200mg
土壌、汚泥	土壌	~200mg、~100μL
鉱物、石炭・金属・鉱石	鉱石	~200mg
プラスチック	プラスチック	~100mg
排水	排水	~200μL



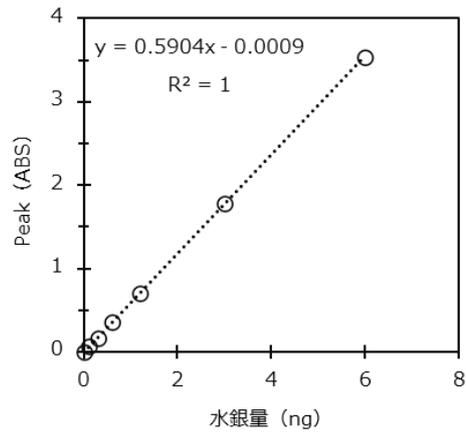
図R2-3 水銀の検量線

表R2-4 ERM-EC680mの添加回収試験結果（認証値：2.56ppm）

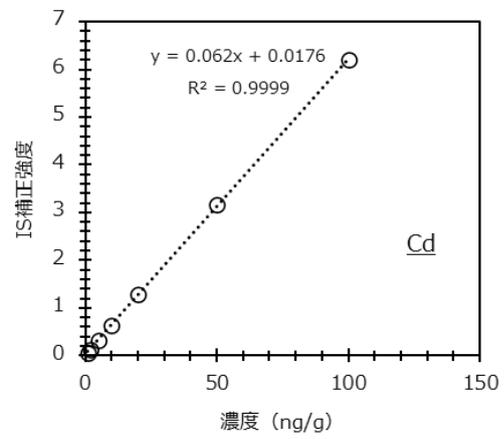
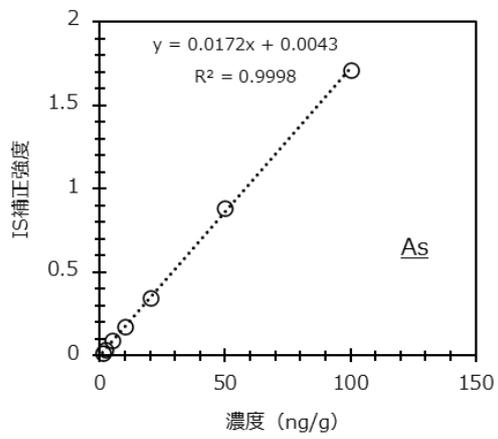
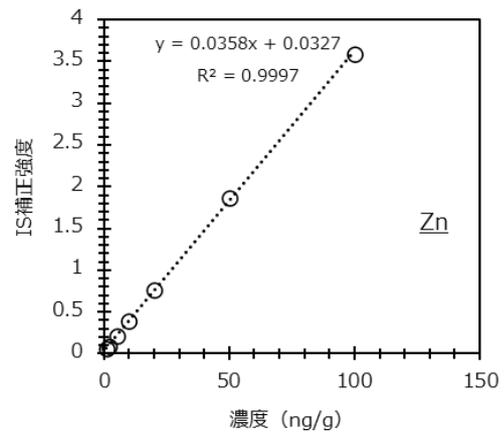
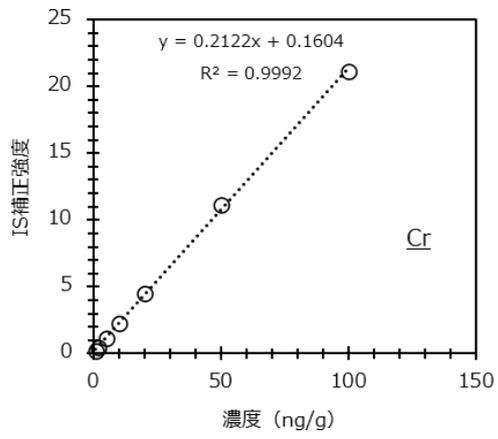
	5併行分析の結果（回収率%）					平均（真度）	SD	併行制度（RSD%）
	#1	#2	#3	#4	#5			
一回目	110	107	104	97.5	100	104	4.91	4.74
二回目	106	88.8	98.6	115	97.0	101	9.96	9.85
三回目	107	102	102	95.3	108	103	5.19	5.04
	平均					103		
	SD					1.31		
	室内精度（RSD%）					1.28		

表R2-5 ERM-EC681mの添加回収試験結果（認証値：9.9ppm）

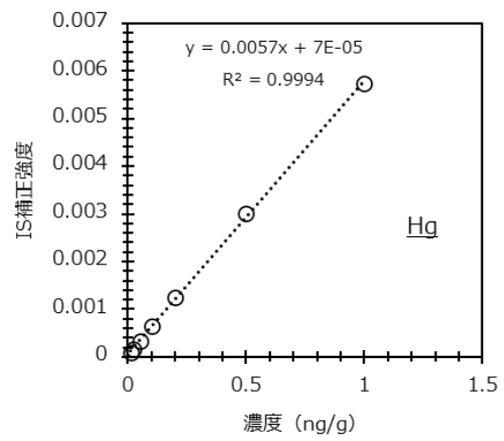
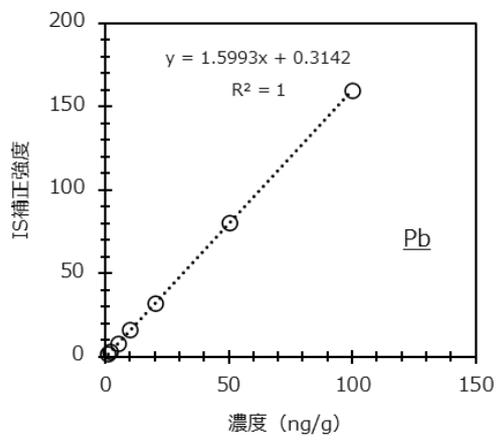
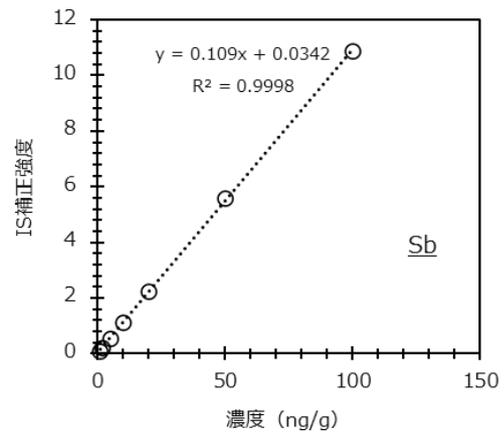
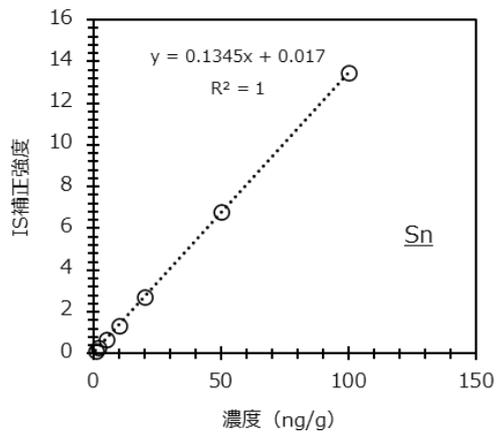
	5併行分析の結果（回収率%）					平均（真度）	SD	併行制度（RSD%）
	#1	#2	#3	#4	#5			
一回目	103	97.3	102	102	97.7	100	2.73	2.72
二回目	112	93.9	111	110	105	106	7.42	6.99
三回目	87.4	94.8	106	115	110	103	11.46	11.2
	平均					103		
	SD					2.90		
	室内精度（RSD%）					2.81		



図R3-2 水銀の検量線



図R3-3 対象金属類の検量線①



図R3-4 対象金属類の検量線②

表R3-1 硝酸分解による添加回収試験の結果 (Au 200ppb使用)

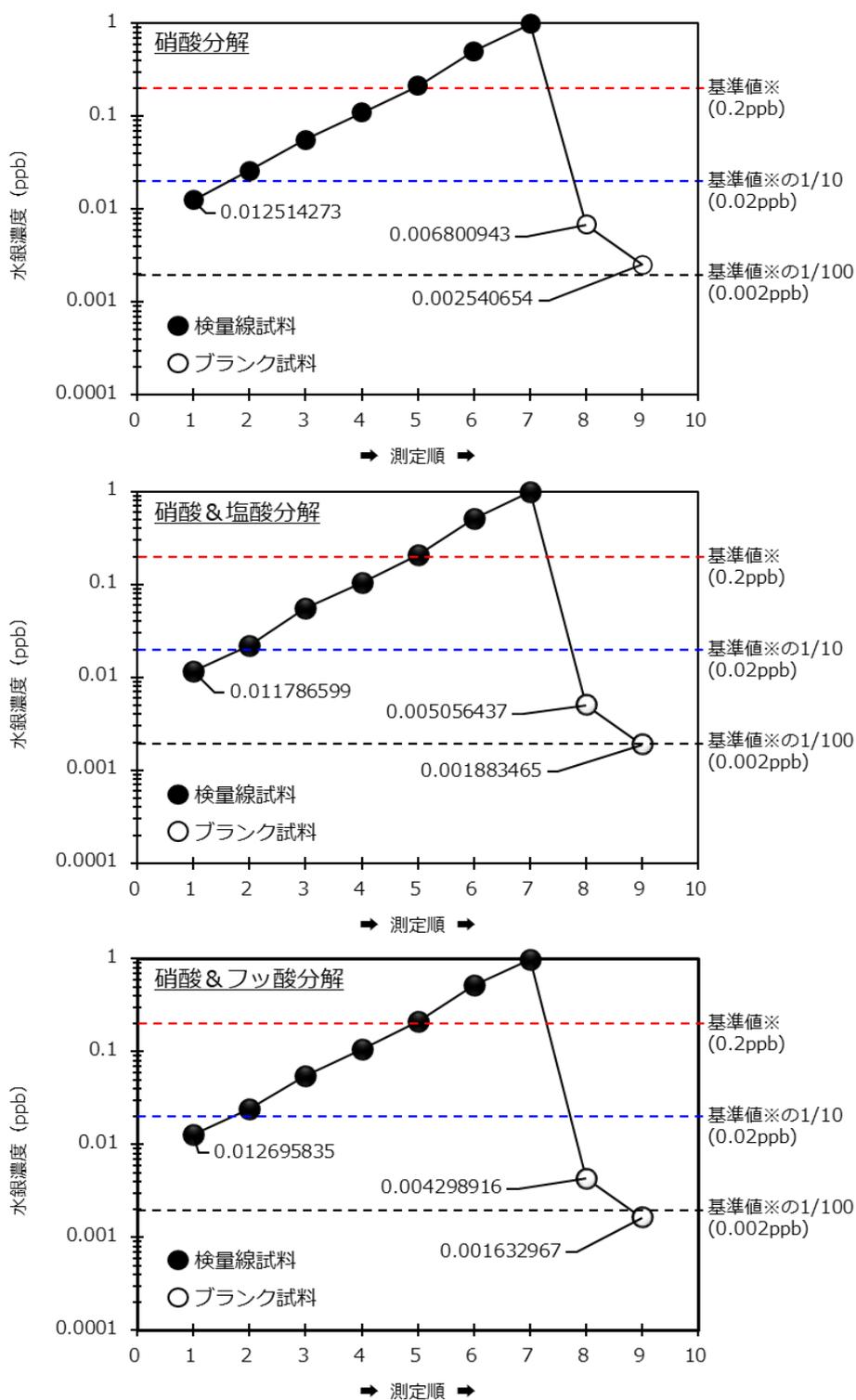
対象元素	#1 (n=5)		#2 (n=5)		#3 (n=5)		平均値	室内精度 (RSD%)
	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)		
Cr	113	3.6	119	4.4	113	5.3	115	3.2
Zn	100	2.8	103	1.7	101	2.3	101	1.5
As	90.5	3.8	93.6	2.2	91.8	3.1	92.0	1.7
Cd	97.9	3.2	101	2.3	98.8	3.1	99.3	1.7
Sn	31.9	2.1	44.8	1.6	34.9	1.1	37.2	1.8
Sb	77.8	8.9	68.0	8.9	75.6	1.1	73.8	7.0
Pb	94.2	3.6	96.6	3.0	96.1	3.2	95.6	1.4
Hg	100	3.2	102	2.1	101	3.1	101	0.8

表R3-2 硝酸及び塩酸分解による添加回収試験の結果 (Au 200ppb使用)

対象元素	#1 (n=5)		#2 (n=5)		#3 (n=5)		平均値	室内精度 (RSD%)
	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)		
Cr	103	2.1	104	1.5	104	2.1	104	0.31
Zn	100	2.5	101	0.89	102	2.1	101	0.99
As	93.9	3.5	94.5	1.6	96.4	2.5	94.9	1.4
Cd	100	2.4	102	1.1	102	2.7	101	0.83
Sn	101	2.7	102	1.4	103	2.9	102	0.71
Sb	99.8	2.6	102	0.81	102	2.7	101	1.2
Pb	99.8	2.3	101	1.3	101	3.4	101	0.70
Hg	100	2.5	101	0.77	103	2.7	101	1.4

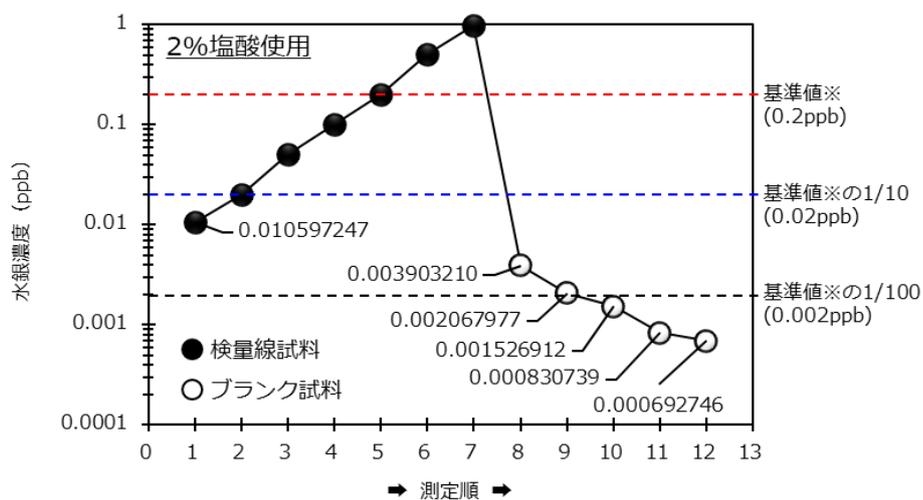
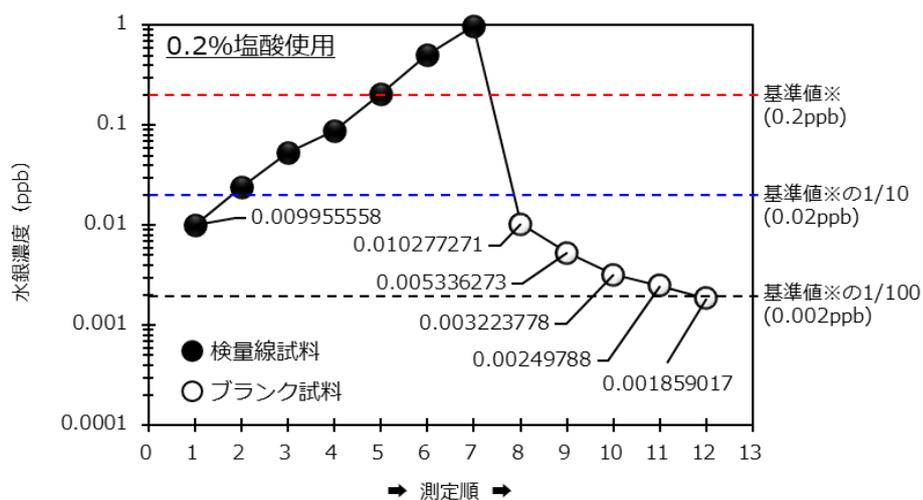
表R3-3 硝酸及びフッ化水素酸による添加回収試験の結果 (Au 200ppb使用)

対象元素	#1 (n=5)		#2 (n=5)		#3 (n=5)		平均値	室内精度 (RSD%)
	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)		
Cr	109	2.2	109	3.8	111	3.9	110	1.2
Zn	102	2.7	103	3.4	102	2.5	102	0.31
As	94.7	3.5	95.5	5.0	95.2	1.7	95.1	0.44
Cd	103	3.4	103	4.5	103	2.5	103	0.11
Sn	103	3.4	103	4.6	104	2.2	103	0.40
Sb	103	3.2	102	4.3	103	2.5	103	0.23
Pb	101	3.5	103	4.0	102	1.9	102	1.0
Hg	103	3.4	103	4.7	103	2.4	103	0.24



図R3-5 ICP-MSにおける流路の水銀メモリー低減効果の検討  
(使用条件：Au 200 ppb)

※基準値：≤1ppm (バックグラウンド値として1ppmを越えてはいけない)  
製品中濃度 1 ppm → 試料溶液中濃度0.2ppb (定容→1/10希釈後の濃度)



図R3-6 ICP-MSにおける流路の水銀メモリー低減効果の検討  
(使用条件：2%塩酸及び0.2%塩酸)

※基準値：≤1ppm (バックグラウンド値として1ppmを越えてはいけない)  
製品中濃度 1 ppm → 試料溶液中濃度0.2ppb (定容→1/10希釈後の濃度)

表R3-4 硝酸及び塩酸分解による添加回収試験の結果（0.2%塩酸使用）

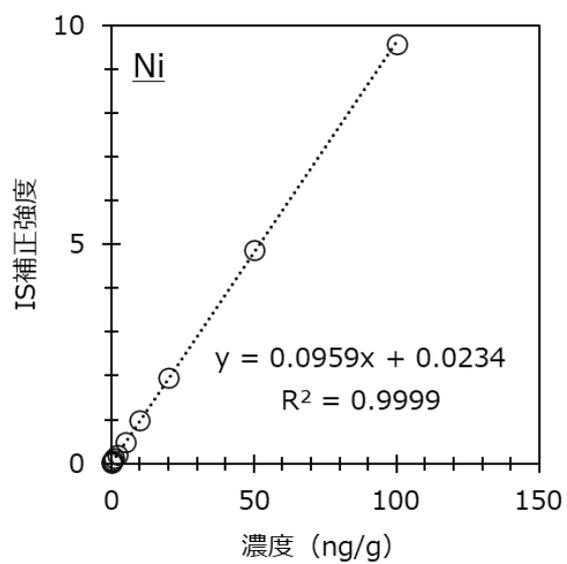
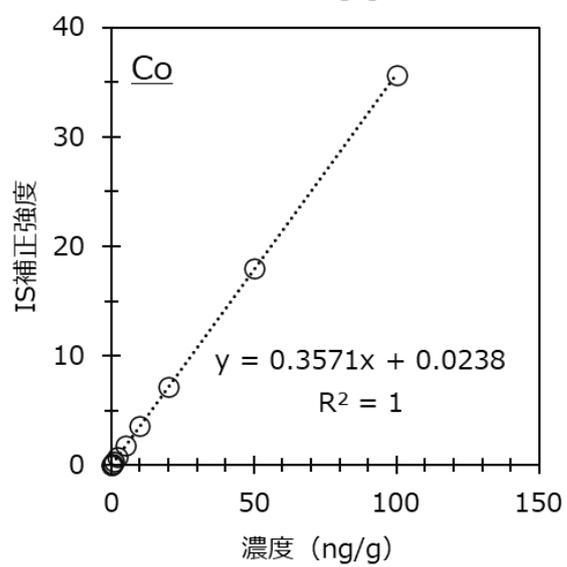
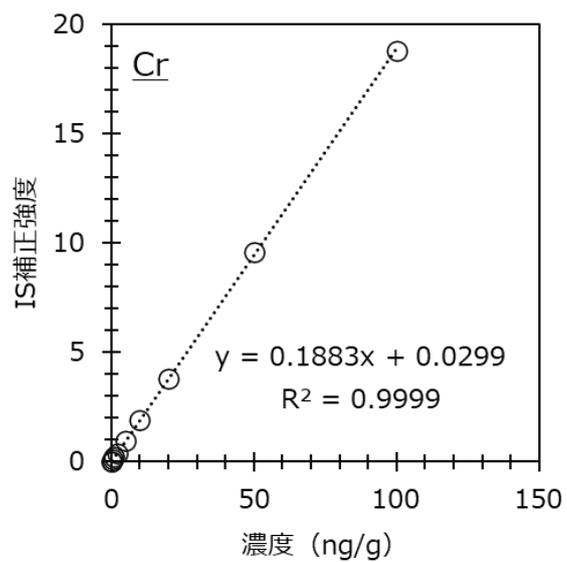
対象元素	#1 (n=5)		#2 (n=5)		#3 (n=5)		平均値	室内精度 (RSD%)
	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)		
Cr	103	3.8	103	2.5	104	2.6	103	0.95
Zn	102	3.6	104	2.4	105	2.7	104	1.5
As	96.5	5.3	98.2	2.0	101	4.3	98.4	2.1
Cd	96.2	2.6	97.9	0.40	100	3.2	98.0	1.9
Sn	94.7	2.1	96.3	0.69	98.5	3.4	96.5	1.9
Sb	95.7	2.6	97.5	0.31	99.6	3.0	97.6	2.0
Pb	97.7	2.8	99.8	0.79	102	3.8	100	2.1
Hg	106	4.4	108	3.2	110	4.2	108	1.5

表R3-5 硝酸及び塩酸分解による添加回収試験の結果（2%塩酸使用）

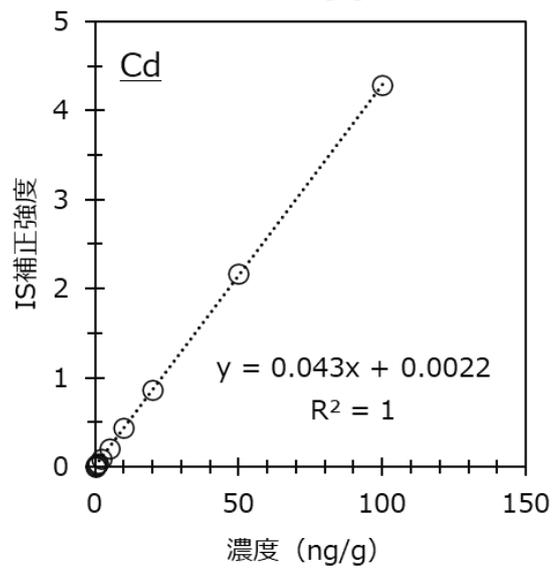
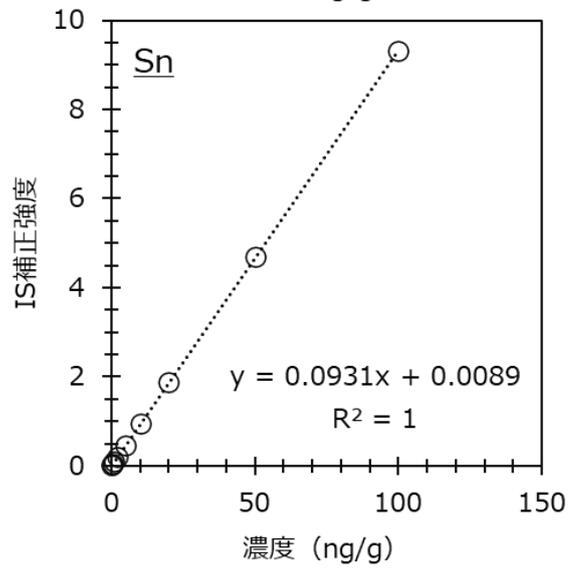
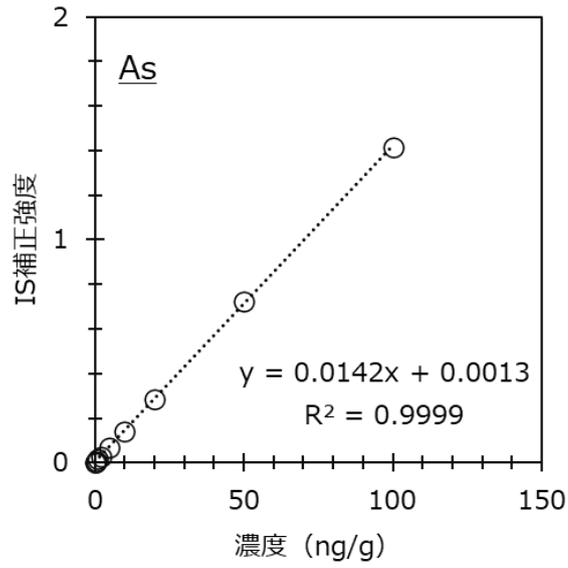
対象元素	#1 (n=5)		#2 (n=5)		#3 (n=5)		平均値	室内精度 (RSD%)
	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)	真度 (回収率%)	併行精度 (RSD%)		
Cr	106	4.9	102	2.2	100	2.5	102	3.0
Zn	103	3.2	102	1.2	101	2.4	102	0.85
As	94.6	5.3	93.9	2.0	94.6	4.0	94.4	0.43
Cd	100	2.7	99.7	1.0	100	2.8	100	0.29
Sn	99.5	3.0	99.6	1.4	99.6	2.7	99.6	0.049
Sb	98.9	2.8	99.0	1.3	99.9	2.8	99.3	0.56
Pb	101	3.8	98.7	1.3	99.2	3.1	100	1.4
Hg	102	3.6	102	1.3	103	3.2	102	0.10

表R3-6 公定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

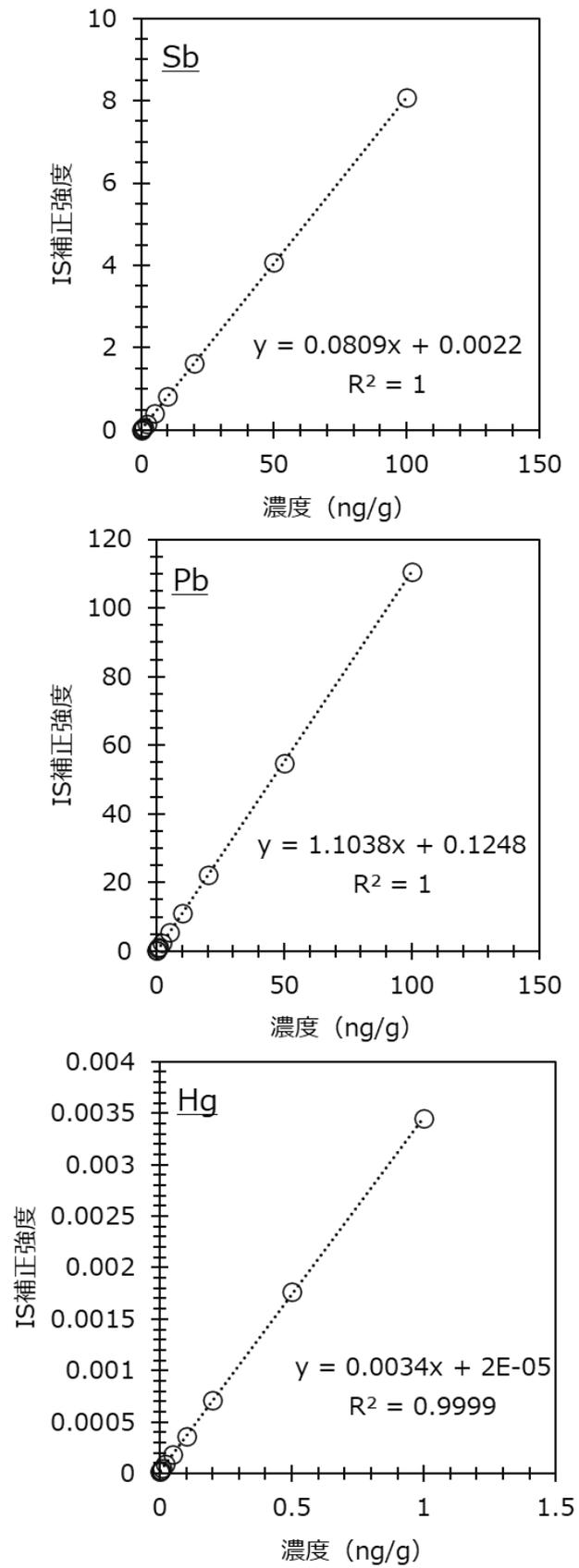
試料番号	製品カテゴリー	回収率 (%)			平均	SD	RSD%
		#1	#2	#3			
1	くつ下	54.2	47.7	50.2	50.7	3.3	6.5
2	下着 (シャツ)	93.0	89.8	88.3	90.4	2.4	2.7
3	下着 (タンクトップ)	78.3	75.0	76.2	76.5	1.7	2.2
4	水性系接着剤	65.8	62.0	69.2	65.7	3.6	5.5
5	水性床用ワックス	64.2	60.7	61.0	62.0	1.9	3.1
6		55.7	51.0	54.5	53.7	2.4	4.5
7	水性合成樹脂塗料	53.0	46.2	49.7	49.6	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



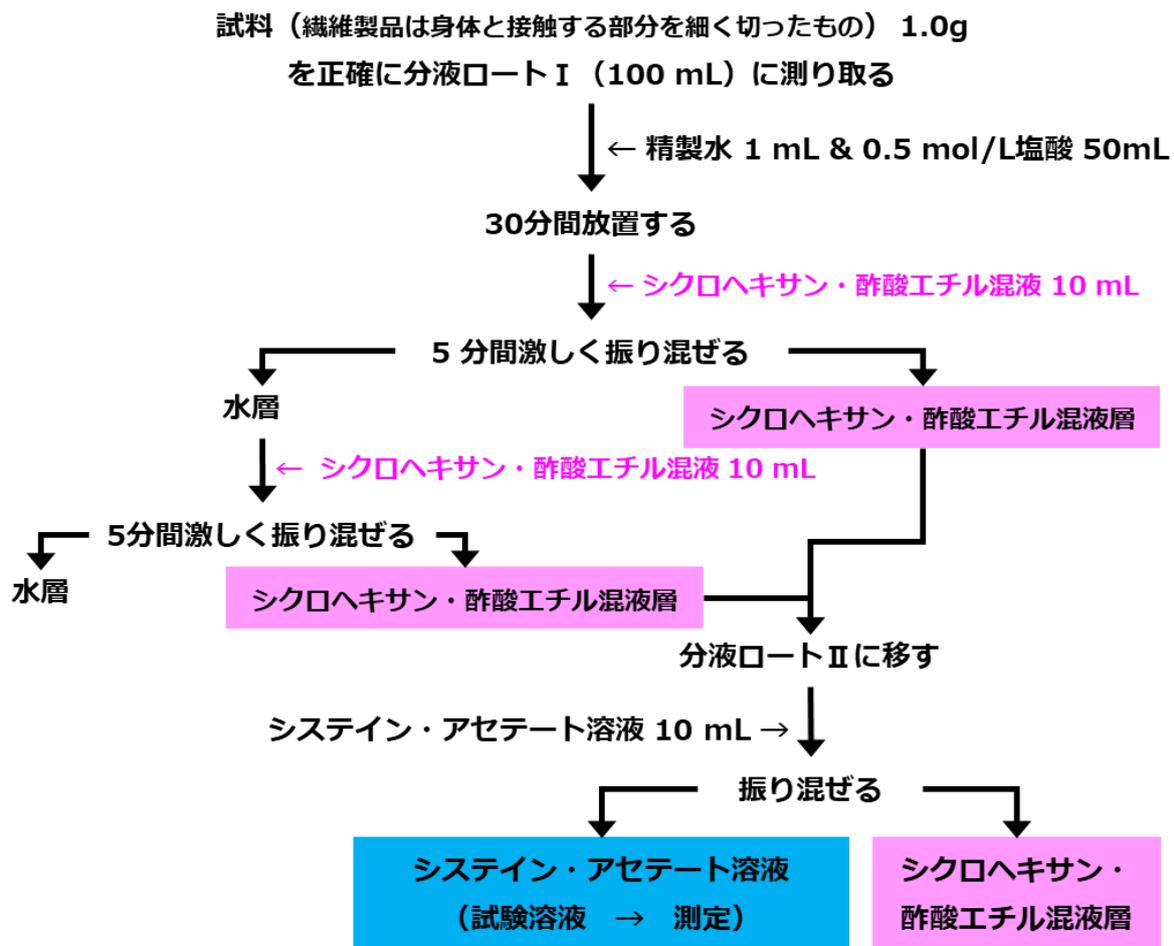
図R4-2 ICP-MSによる対象金属類の検量線①



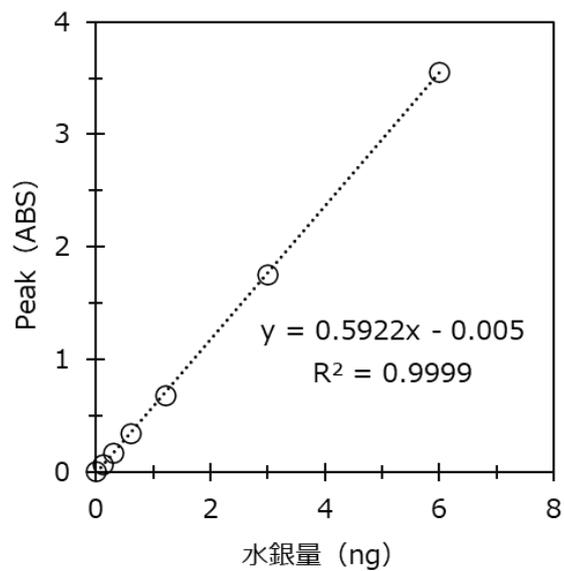
図R4-3 ICP-MSによる対象金属類の検量線②



図R4-4 ICP-MSによる対象金属類の検量線③



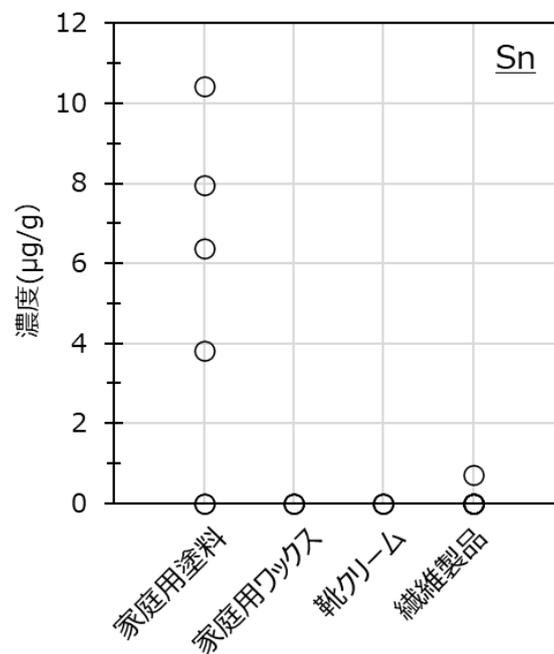
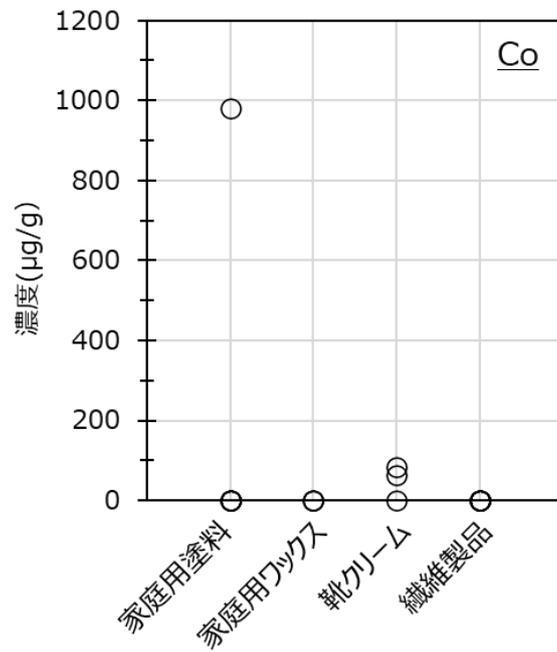
図R4-5 家庭用品規制法における有機水銀化合物試験法の代替溶媒を用いた操作フロー



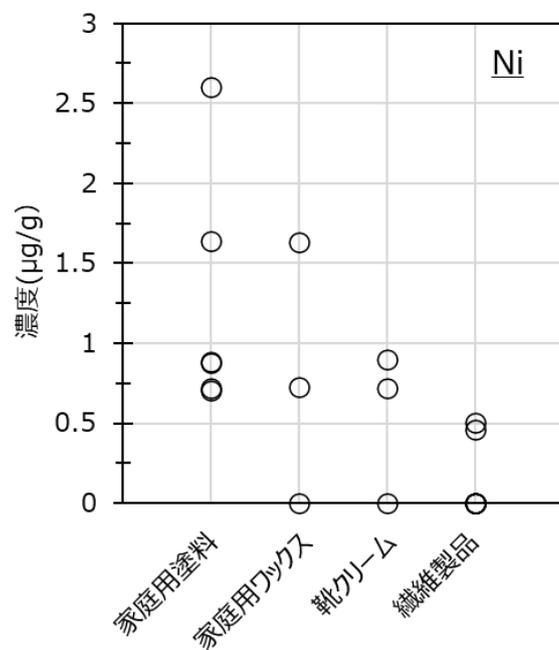
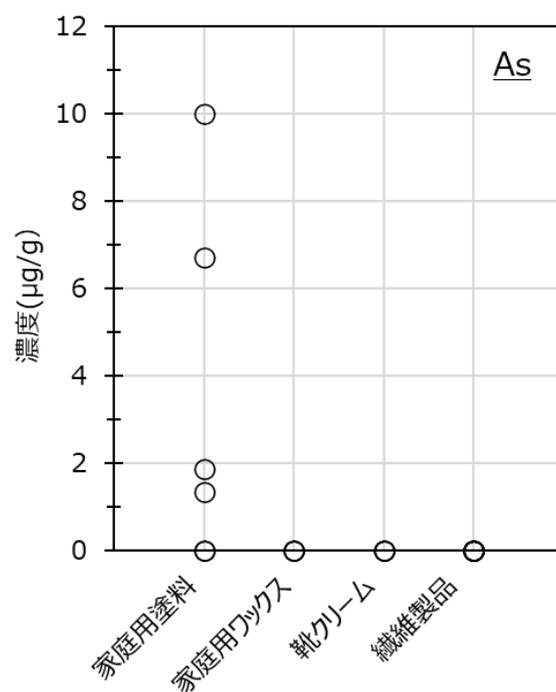
図R4-6 加熱気化－金アマルガム法による水銀の検量線

表R4-1 市販家庭用品を対象にした金属類の含有実態調査結果

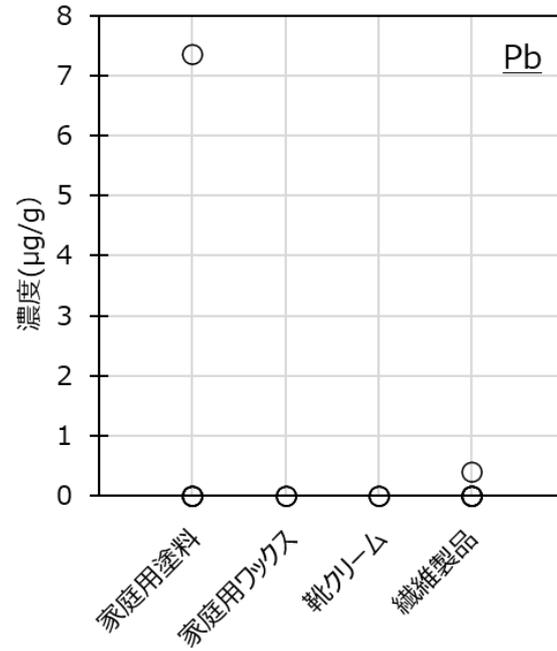
試料番号	製品カテゴリー	検出濃度 (µg/g)								
		Cr	Co	Ni	As	Cd	Sb	Sn	Pb	Hg
P-01	合成樹脂塗料	1.28	ND	0.877	10.0	ND	2.57	7.95	ND	ND
P-02	合成樹脂塗料	3.02	ND	1.64	1.88	ND	0.578	3.82	ND	ND
P-03	合成樹脂塗料	1.79	979	2.60	ND	ND	ND	ND	ND	ND
P-04	合成樹脂塗料 (水性)	1.52	ND	0.887	6.71	ND	1.09	10.4	ND	ND
P-05	合成樹脂塗料 (水系)	1.38	ND	0.706	ND	ND	ND	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



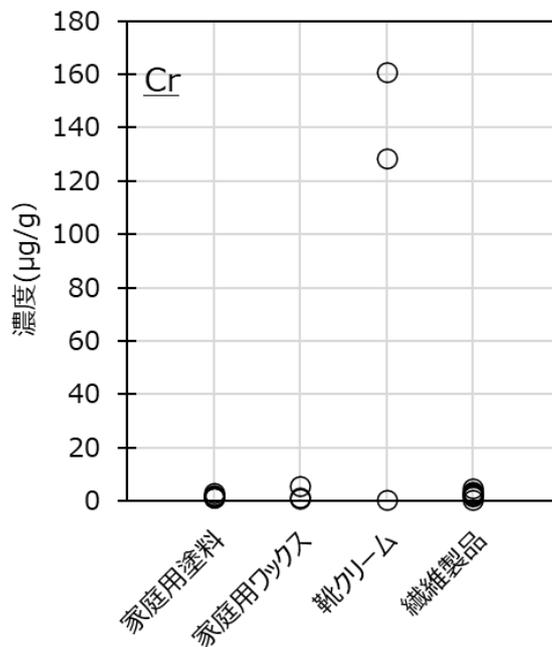
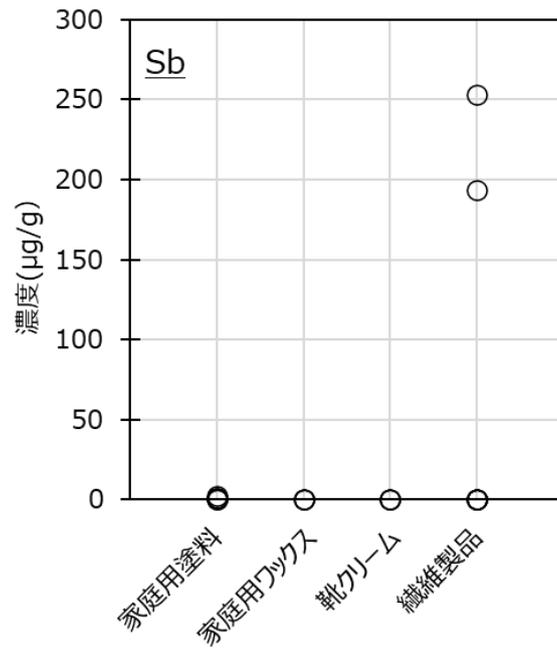
図R4-7 家庭用品中金属の製品カテゴリーごとの比較：家庭用塗料で高濃度の試料があった金属類①



図R4-8 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R4-9 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R4-10 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R4-2 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

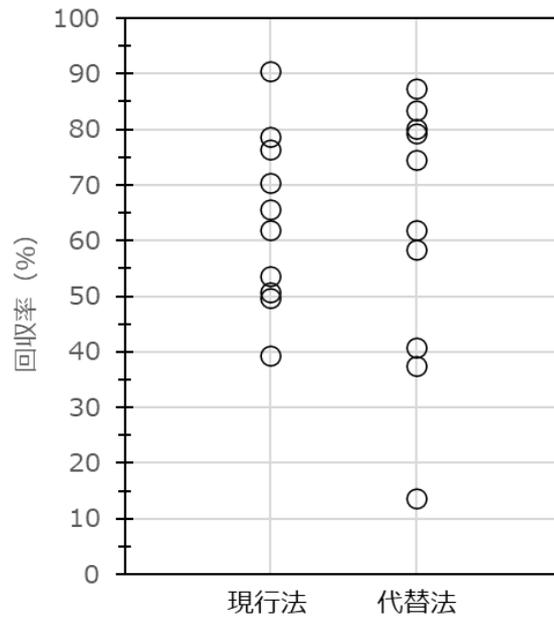
試料番号	製品カテゴリー	回収率 (%) (カッコ内は有機層の回収量)			平均	SD	RSD%
		#1	#2	#3			
1	くつ下	18.0 (10.0)	7.3 (15.0)	15.8 (15.0)	13.7 (13.3)	5.7	41.2
2	下着 (シャツ)	85.7 (15.0)	84.3 (15.0)	92.3 (15.0)	87.4 (15.0)	4.3	4.9
3	下着 (タンクトップ)	81.3 (15.0)	81.3 (15.0)	87.8 (15.0)	83.5 (15.0)	3.8	4.5
4	水性系接着剤	37.8 (23.0)	37.8 (20.0)	36.8 (25.0)	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R4-3 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R4-4 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R4-11 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  
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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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、川崎市衛生研究所、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-d<sub>15</sub>並びにBDBPP-d<sub>10</sub>はToronto Research Chemicals社製をそれぞれ用いた。Phenanthrene-d<sub>10</sub>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 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

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-d<sub>15</sub> 及び BDBPP-d<sub>10</sub> 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-d<sub>10</sub> 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<sup>3)</sup>。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  $\mu$ 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  
 $\mu$ 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  $\mu$ 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-d<sub>15</sub>：定量 123、定性 125, 430

BDBPP-Me-d<sub>10</sub>：定量 237、定性 156

Phenanthrene-d<sub>10</sub>：定量 188

### B6. 検量線

各標準液を希釈し、TDBPP では 0.1~5  
 $\mu$ g/mL、BDBPP 化合物では 0.1~2  $\mu$ 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-d<sub>15</sub> [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」<sup>4)</sup>で示された基準(真度 70~120%、  
RSD<sub>r</sub> 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&A<sup>5)</sup>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。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  $\mu\text{g/g}$  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- $\text{d}_{10}$  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<sup>2)</sup>。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<sup>6,7)</sup>。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  $\mu\text{g/g}$  及び 10  $\mu\text{g/g}$  とされており<sup>3)</sup>、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  $\mu\text{g/g}$ ) 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。

#### 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](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
<b>Gas chromatograph</b>	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 <sup>a</sup> 250°C <sup>b</sup>	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)				
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
<b>Mass spectrometer</b>	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)

<sup>a</sup> For BDBPP

<sup>b</sup> 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 (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
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	3.2	82	3.3	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	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	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	5.1	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	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<sub>r</sub>) 及び試験全体の 空間精度 (RSD<sub>R</sub>)

	RSD <sub>r</sub> (%)										RSD <sub>R</sub> (%)		
	Lab.1	Lab.2	Lab.3	Lab.4	Lab.5	Lab.6	6 Laboratories	5 Laboratories	5 Laboratories <sup>a</sup>				
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				

<sup>a</sup> RSD<sub>R</sub> 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(%)

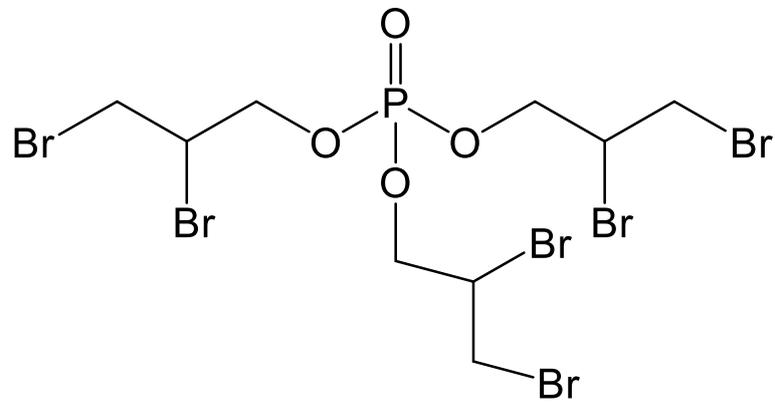
		Lab.1	Lab.2	Lab.3	Lab.4	Lab.5	Lab.6	
TDBPP	Sample A	4µg/g	101	161	104	94	170	71
			112	156	135	100	154	91
			189	178	141	86	140	90
			104	226	134	112	137	70
	Sample A	8µg/g	101	206	101	101	171	— <sup>a</sup>
			108	188	149	93	109	90
			185	205	157	91	84	120
			183	170	122	99	67	74
	Sample B	20µg/g	166	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	53
			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	

<sup>a</sup> Not calculated because part of the sample solution was lost.

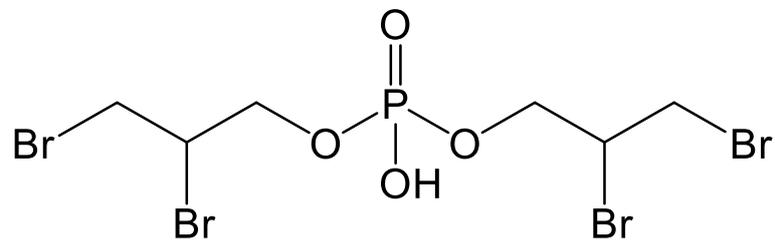
表5. 各機関のTDBPP及びBDBPP化合物の内部標準物質を用いて定量した濃度及び回収率

	Lab.1			Lab.2			Lab.3			Lab.4			Lab.5			Lab.6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
	Concentration (µg/g)	Recovery (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Sample A	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	1.40	5.6	140	2.5	63	5.5	138	5.9	147	5.9	148	5.2	124	5.0	124	3.0	75	4.8	120	7.1	178	1.41	88	3.5	88	4.6	114	1.8	44	6.4	80	15	182	7.1	89	5.9	74	10	130	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	6.6	82	14	170	9.7	121	14	173	14	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	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	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	5.7	71	5.9	74	8.5	106	8.5	107	5.5	68	12	150	6.4	79	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	18	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	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	131	10	258	3.2	80	27	340	13	161	9.2	115	4.7	58	18	228	3.3	41	27	336	9.2	115	7.1	88	5.1	63	11	138	5.0	63	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	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	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	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

<sup>a</sup> 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

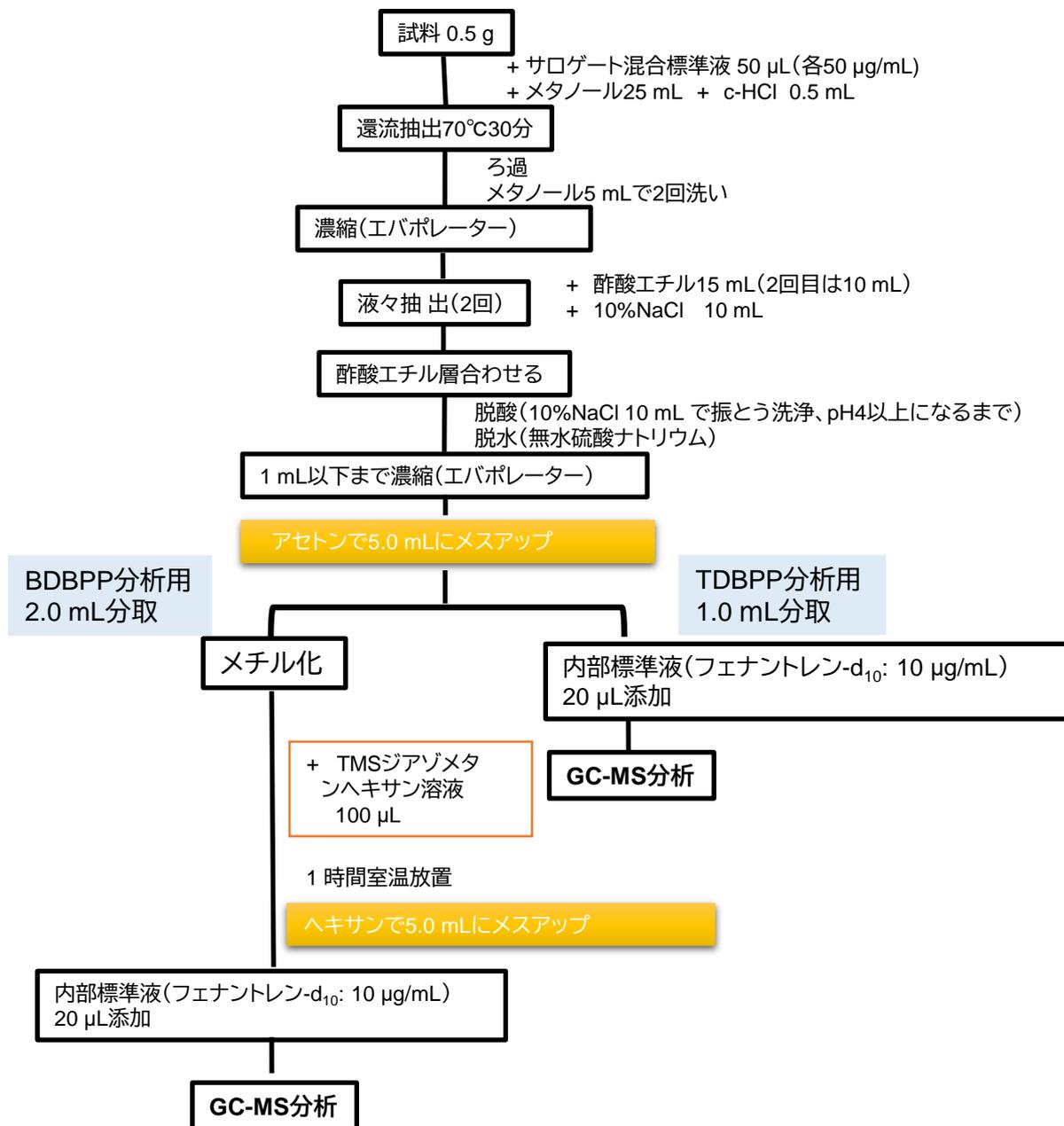


図 2. 分析フロー

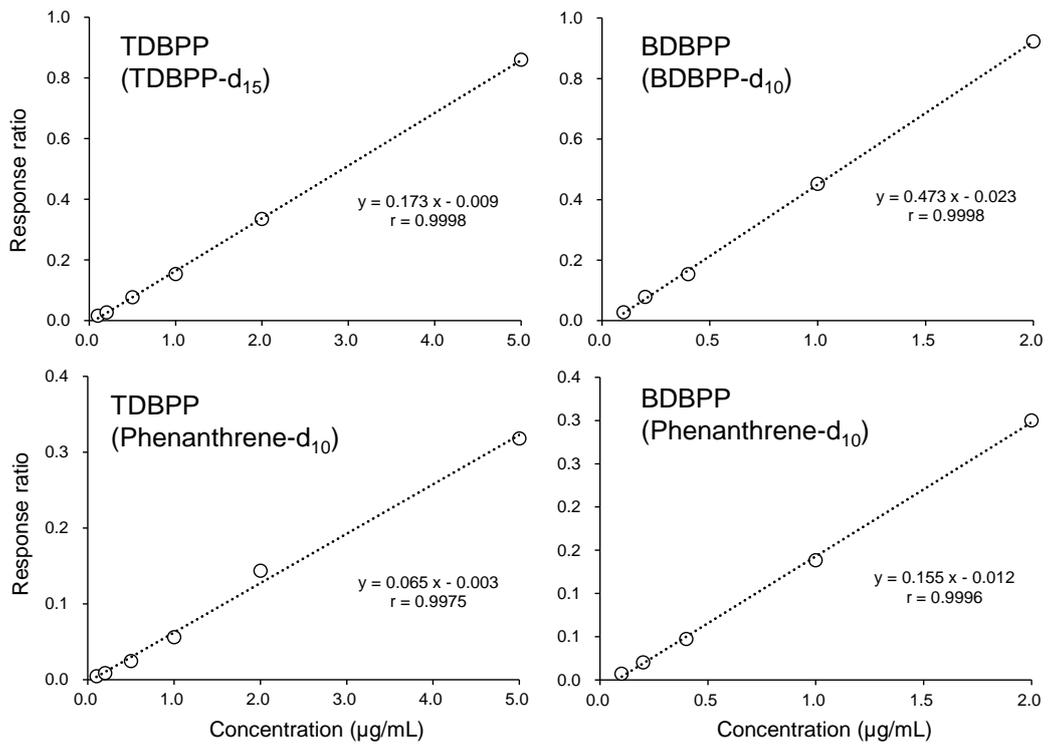


図 3. 検量線例 (機関③)

(上段：サロゲート物質使用、下段：内部標準物質使用)

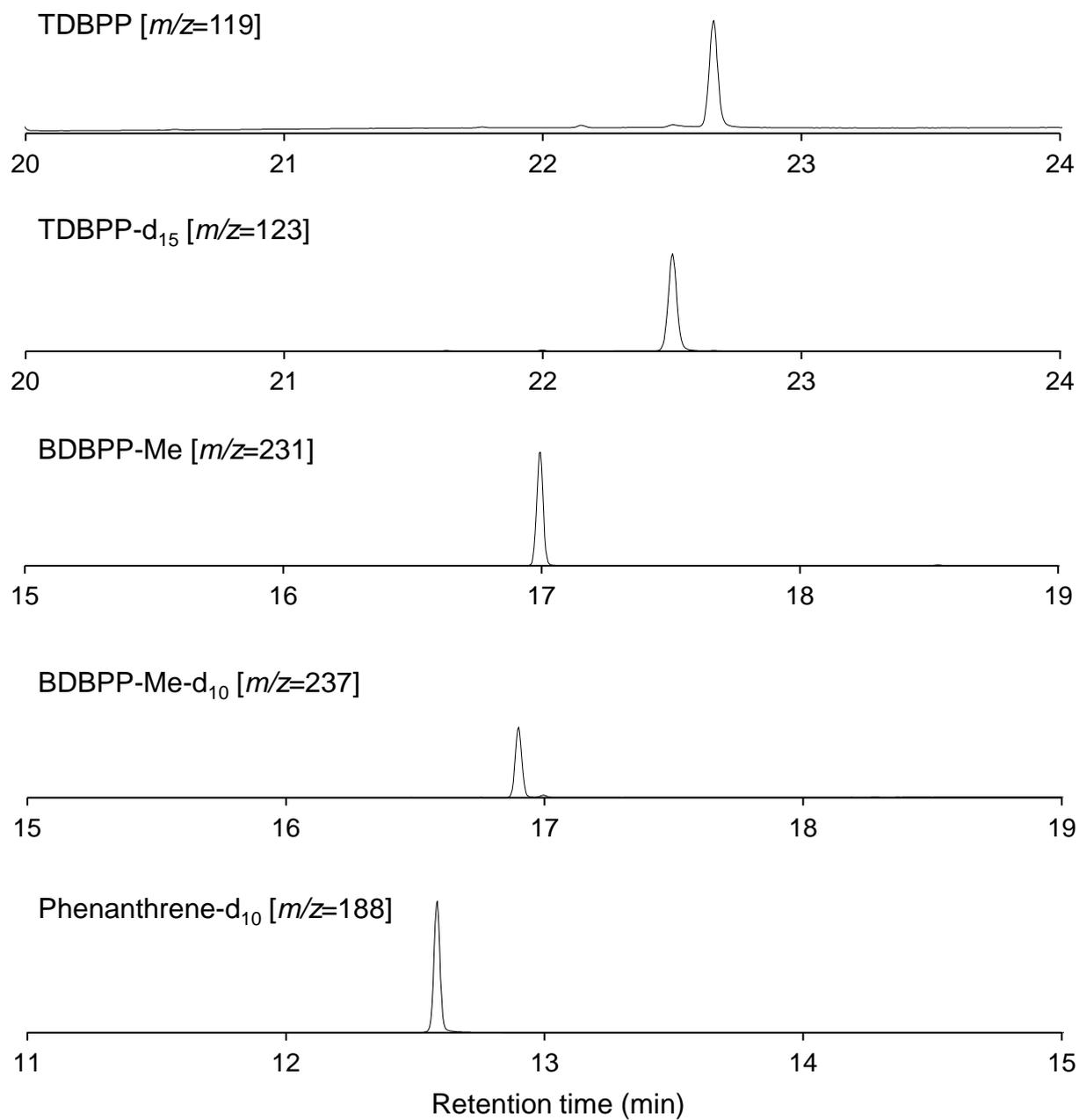


図4. 標準溶液のマスキングクロマトグラム例 (機関②)

(TDBPP 及び BDBPP 化合物: 1  $\mu\text{g/mL}$ 、TDBPP-d<sub>15</sub>: 0.5  $\mu\text{g/mL}$ 、BDBPP-Me-d<sub>10</sub>: 0.2  $\mu\text{g/mL}$ 、phenanthrene-d<sub>10</sub>: 0.2  $\mu\text{g/mL}$ )

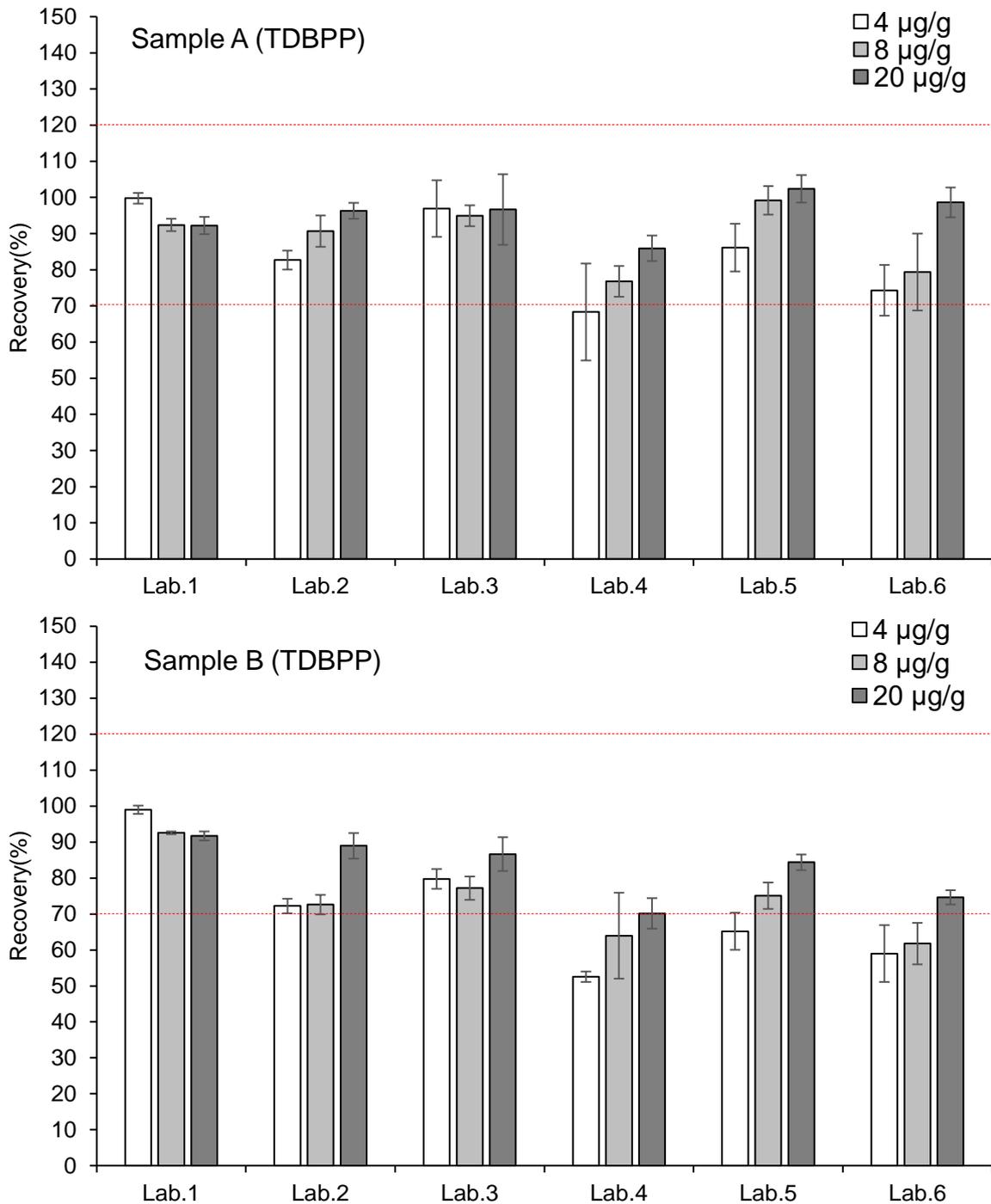


図5. 各機関における TDBPP 回収率の平均値 (%)  
(エラーバーは標準偏差)

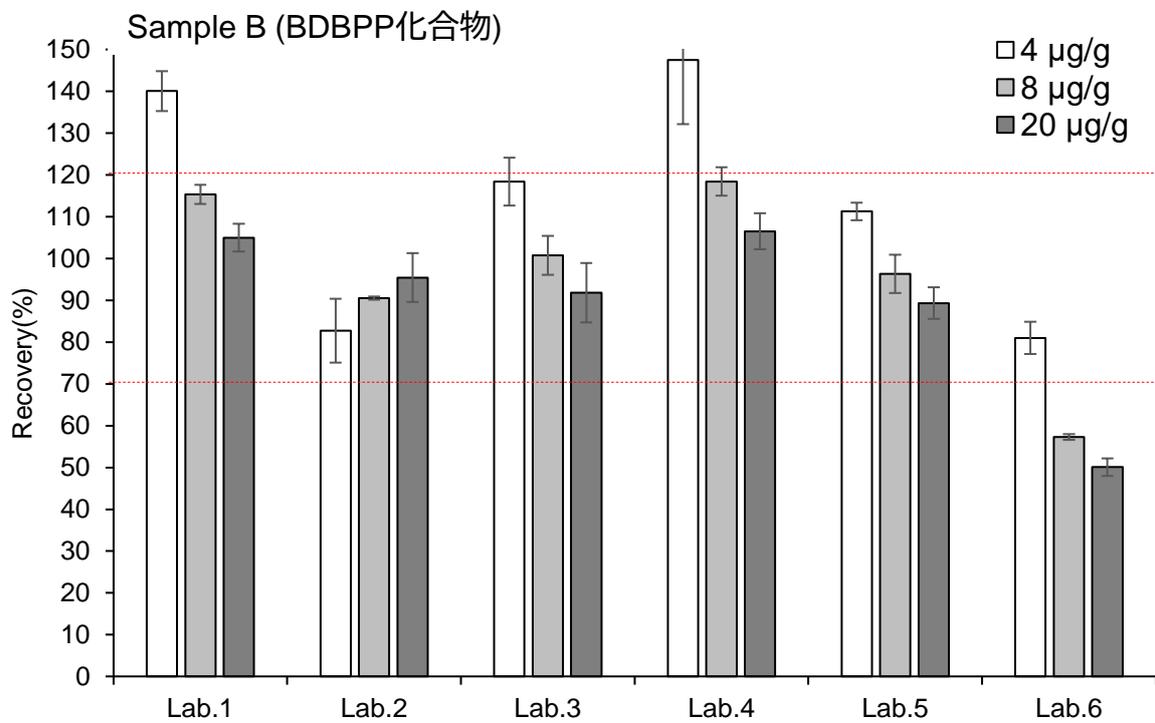
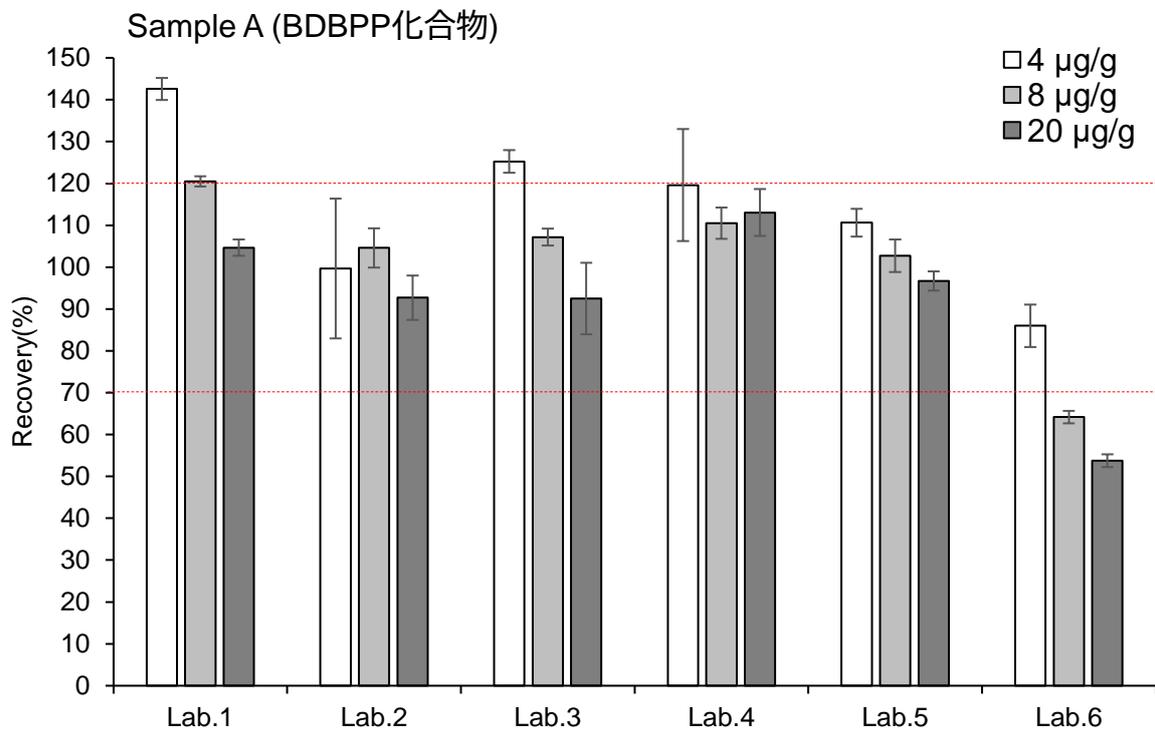


図 6. 各機関における BDBPP 化合物回収率の平均値 (%)  
(エラーバーは標準偏差)

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）

R2～R4 年度年度終了報告書

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）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 を採用している有害物質のうち、①メタノール（MeOH）、トリクロロエチレン（TCE）およびテトラクロロエチレン（PCE）の溶剤 3 種、②アゾ化合物（測定対象は特定芳香族アミン等 26 物質）、③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、試験法のカラム、オープン昇温条件等は変更することなく、一部流量のみを変更することで各製品中の①②③の対象化合物が測定できる分析条件を構築できた。ただし、いずれの対象化合物でも、ヘリウムおよび水素使用時の感度は同程度であったが、これらに比べて窒素使用時は感度損失がみられ、ヘリウムと比べた各化合物のピーク面積は 1/400～1/20 程度であった。しかし、いずれのキャリアガスを用いても現行基準値（①MeOH：5 w/w%、TCE および PCE：0.1%、②および③ 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。これらのことから、家庭用品規制法の①②③の 6 項目の 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）<sup>1)</sup>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（GC）を採用している（Table 1）。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<sup>2,3)</sup>。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急務である。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装置に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。

対象化合物は当該研究3年間で、①家庭用エアゾル製品中の有害物質として指定されている、メタノール (MeOH)、トリクロロエチレン (TCE) およびテトラクロロエチレン (PCE) の溶剤3種、②繊維製品および革製品中の有害物質として指定されているアゾ化合物 (測定対象は特定芳香族アミン類24物質および*p*-フェニルアゾアニリンから還元されて生成する可能性がある2物質の計26物質)、③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 (別名: デイルドリン、以下デイルドリンと示す) 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 (略称: DTTB、以下DTTBと示す) の6項目を対象とした。①③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<sup>4)</sup>、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ガスクロマトグラフ-質量分析計 (GC-MS) による試験法 (改正試験法) に改正された<sup>5,9)</sup>。本研究では、①②③の現行および改正試験法における条件をなるべく変更せず、試験法へのヘリウム代替キャリアガスとしての水素および窒素の適用性について検討した。

## B. 研究方法

### B1. 試薬および試料調製

各年度終了報告書をご参照ください。

### B2. 装置

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。

測定はスキャンモードおよび選択イオンモニタリング (Selected ion monitoring, SIM) モードで実施し、定量は SIM モードにおける各定量イオンのピーク面積で行った。内部標準物質 (Internal standard, IS) は、①は MeOH-*d*<sub>3</sub> および TCE-*d* を、②はナフタレン-*d*<sub>8</sub> およびベンジジン-*d*<sub>8</sub> を、③はフルオランテン-*d*<sub>10</sub> およびクリセン-*d*<sub>2</sub> を使用した。

### B3. 相対標準偏差および装置定量下限値の算出

検量線最下点付近の濃度の 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 ( $\sigma$ )より  $10\sigma$ 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。

#### B4. 製品の分析

3種キャリアガスを用いて、①②③の各対象製品の定量を行った。①では、令和元年度の先行研究において妥当性評価を実施した際の評価試料として作製された、対象3物質が基準値濃度の試料Aと基準値濃度の1/10の試料Bの2種類のエアゾル試料を用いた。本試料には対象3物質に加え、妨害物質として存在する可能性のある揮発性有機化合物 (VOC) 12種が添加されている。②では、既報<sup>10,11)</sup>において還元操作により特定芳香族アミン類が検出された繊維製品3製品および革製品2製品の計5製品について、③では、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製品について、試験に供した。

### 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

試験法におけるヘリウム使用時の分析条件を用いて測定した結果、水素および窒素使用時に適用するために、ガス流量、定量イオン、注入方法の一部分分析条件を検討した。

ガス流量については、①および③において、水素使用時には注入口圧力が保て

なかったため、ガス流量をそれぞれ 1.5 mL/min および 1.0 mL/min に変更した。

マススペクトルについて、化合物によってはヘリウムおよび窒素と水素とでスペクトルパターンが異なることがある。①では、TCEの分析で、定量イオンと定性イオンのイオン強度比が水素使用時は異なっていた。②では、4-クロロ- $\sigma$ -トルイジンは  $m/z$  106 と 141 のフラグメントイオンのピーク強度の比率が異なっており、ヘリウム使用時は  $m/z$  106 と 141 は同程度の強度であったが、水素使用時は  $m/z$  106 の方が大きかった。一方で、2-メチル-5-ニトロアニリンは、ヘリウム使用時には  $m/z$  121 および 122 のフラグメントイオンピークはほとんど見られなかったが、水素使用時にはメインのフラグメントイオンピークとなっていた。③では、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。6項目の各対象化合物およびISの定量イオンについては、ヘリウムと水素でスペクトルパターンが異なる化合物はあったが、すべてのキャリアガスで同じ定量イオンを用いても問題なく定量可能であったため、キャリアガスの影響で変更しなかった。ただし、窒素使用時には、全体のノイズが多くベースが高いスペクトルを示し、主なフラグメントイオンは観察できるが明瞭ではない化合物もあった。

注入方法について、①では、スプリットとパルスドスプリットについて検討したが、どのキャリアガスでもピーク形状はスプリット分析の方が良好であった。②

では、スプリットレスとパルスドスプリットレスについて検討したが、どのキャリアガスでもパルスドスプリットレスでの測定の方がSIMのピーク高さおよび面積が大きかった。③では、スプリットレスとパルスドスプリットレスについて比較した結果、パルスドスプリットレスの方が感度がよく、加圧に伴って感度の上昇がみられた。

これらの条件検討の結果、最終的に構築した分析条件をTable 2に、その条件で測定したクロマトグラムをFig. 1~3に示す。水素をキャリアガスとして使用する際に、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、不飽和結合を構造中に有する化合物等では還元による化合物の消失などが報告されている<sup>12)</sup>が、今回対象とした物質ではそのような現象は認められなかった。窒素をキャリアガスとした場合には、Scanモードでの測定では感度不足から良好なクロマトグラムが得られなかったが、SIMモードでの測定では各物質の検出は可能であったため、Scanと併せてSIMの結果を示す。検量線最高濃度付近のピーク面積を比較した結果、いずれの対象化合物でも、ヘリウムおよび水素使用時の感度は同程度であったが、これらに比べて窒素使用時は感度損失がみられ、ヘリウムと比べた各化合物のピーク面積は、①では1/30~1/20、②では1/300~1/100、③では1/400~1/200程度であった。

## C2. 検量線およびIQL

得られた分析条件を用いて検量線を作成した。①では、いずれのキャリアガスでも実試料換算でMeOH 0.05-10%、TCEおよびPCE 0.001-0.2%の濃度範囲で相関係数0.999以上の良好な直線性を示した。②では、ヘリウムおよび水素では0.01~10 mg/Lの5点以上を含む範囲で、ヘリウムでは相関係数(r)が0.987~1.00、水素では0.993~1.00と良好な直線性が得られた。窒素では0.1~3 mg/Lの5点以上を含む範囲でrが0.984~1.00と概ね良好な直線性が得られた。③では、ヘリウムおよび水素は1.5~300 µg/Lの範囲でそれぞれrが0.996~1.000および0.9999~1.000、窒素は30~750 µg/Lの範囲で0.9952~0.9999といずれも良好な直線性が得られた。

検量線最下点濃度(0.05% MeOH、0.001% TCE および 0.001% PCE, n=3)の測定における面積値のRSDを併行精度として算出した結果、ヘリウムおよび水素使用時は溶剤3種すべて5%以内であったが、窒素においては3.6~32%と、特にTCEおよびPCEにおいて非常に大きなばらつきがみられた。これは倍濃度(0.1% MeOH、0.002% TCE および 0.002% PCE, n=5)の測定においても同様の傾向がみとめられた(Table 3 ①)。②ではヘリウムは3.2~15%とすべての化合物で15%以内、水素はヘリウムに比べるとばらつく傾向はあるが、2.7~24%とすべて25%以内であった。窒素は最もばらついており概ね10~30%であった(Table 3 ②)。③では、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 ③)。

IQL は①では窒素ガス使用時が最も高く、MeOH が 0.026%、TCE が 0.066%、PCE が 0.074%であった (Table 3 ①)。②では、各キャリアガスの IQL は、24 物質すべてで窒素ガス使用時が最も高く、ヘリウムは 0.0021~0.012 mg/L、水素は 0.0018~0.036 mg/L (ヘリウムと比較して 0.16~13 倍)、窒素は 0.13~0.87 mg/L (同:25~220 倍)であった (Table 3 ②)。③では、ヘリウムで 0.0065 µg/g~0.015 µg/g、水素で 0.0052 µg/g~0.020 µg/g、最も高い窒素で 0.34 µg/g~0.73 µg/g (ヘリウムと比較して 38~110 倍) となった (Table 3 ③)。以上の結果から、現行の基準値である①MeOH は 5 w/w%、TCE および PCE は 0.1%、②および③では 30 µg/g を十分に下回る濃度での分析が可能であった。

### C3. 製品の定量

①②③における各対象製品を定量した結果、ヘリウム、水素、窒素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。

### D. まとめ

①エアゾル製品中の MeOH、TCE および PCE の溶剤 3 種、②繊維製品および革製品中のアゾ化合物 (測定対象は 26 物質)、③繊維製品中のディルドリンおよび

DTTB の 6 項目の試験法である 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、一部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。

以上のことから、6 項目の GC-MS 分析においては、いずれのキャリアガスでも現行基準値(①MeOH : 5 w/w%、TCE および PCE : 0.1%、②および③: 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

1) 田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明: イオンクロマトグラフィーを用いた家庭用洗剤中の酸およびアルカリのイオン種確認方法に関する検討, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 139, 51-58 (2021)

#### E.2 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)
- 3) 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  
に対応したエアゾール製品中の溶剤の試  
験法に関する検討, 第 58 回全国衛生化  
学技術協議会年会 (2021.11)
- 4) 田原麻衣子, 河上強志, 五十嵐良明:  
イオンクロマトグラフィーを用いた家  
庭用洗浄剤中の酸およびアルカリのイ  
オン種確認方法, 第 58 回全国衛生化学  
技術協議会年会 (2021.11)

#### 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/pp19110  
6/koizumipp.pdf](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) Sugaya N., Takahashi M., Sakurai  
K., Tahara M., Kawakami T.,  
Headspace GC/MS analysis of  
residual solvents in dietary  
supplements, cosmetics, and  
household products using ethyl  
lactate as a dissolution medium, J.  
AOAC Int., 103, 407-412, 2020.
- 6) 河上強志: 家庭用品中の溶剤試験法に  
関する研究, 厚生労働行政推進調査事  
業補助金 (化学物質リスク研究事  
業) 家庭用品中有害物質の試験法及  
び基準に関する研究 平成 29 年度～  
令和元年度総合研究報告書, 15-49,  
2020.
- 7) 河上強志, 菅谷なえ子, 田原麻衣子,  
大嶋智子, 西以和貴, 上村仁, 塩田寛  
子, 鈴木郁雄, 田畑佳世, 五十嵐良明:  
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  
試験法改定に係る検討, 薬学雑誌, 140,  
1485-1494, 2020.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Kawakami T, Isama K, Nishimura T: Survey of primary aromatic amines originating from azo dyes in commercial textile products in direct contact with skin and in commercial leather products in Japan. *Journal of Environmental Chemistry*, 22(4), 197-204 (2012).
- 11) Kawakami T, Isama K, Nakashima H, Tsuchiya T, Matsuoka A: Analysis of primary aromatic amines originated from azo dyes in commercial textile products in Japan. *Journal of Environmental Science and Health Part A*, 45, 1281-1295 (2010).
- 12) 渡邊卓朗: ガスクロマトグラフィー研究会座談会話題, 第318回ガスクロマトグラフィー研究会, [http://www.jsac.or.jp/~gc/doc\\_files/318\\_zadankai.pdf](http://www.jsac.or.jp/~gc/doc_files/318_zadankai.pdf)

Table 1 家庭用品規制法の有害物質および各分析装置

有害物質	分析装置
アゾ化合物	GC-MS
ジベンゾ (a,h) アントラセン	GC-MS
ベンゾ (a) アントラセン	GC-MS
ベンゾ (a) ピレン	GC-MS
トリフェニル錫化合物	GC-MS
トリブチル錫化合物	GC-MS
ディルドリン	GC-ECD → GC-MSへ改正
DTTB	GC-ECD → GC-MSへ改正
メタノール	GC-FID → GC-MSへ改正
テトラクロロエチレン	GC-ECD → GC-MSへ改正
トリクロロエチレン	GC-ECD → GC-MSへ改正
塩化ビニル	赤外分光装置 → GC-MSへ変更中
TDBPP	GC-FPD → GC-MSへ変更中
BDBPP化合物	GC-FPD → GC-MSへ変更中
APO	GC-FPD → GC-MSへ変更中
塩化水素	中和滴定
硫酸	中和滴定
水酸化カリウム	中和滴定
水酸化ナトリウム	中和滴定
ホルムアルデヒド	分光光度計
有機水銀化合物	フレイムレス原子吸光光度計

GC-ECD:

Gas Chromatography-Electron Capture Detector (ガスクロマトグラフ-電子捕獲型検出器)

GC-FID:

Gas Chromatography-Flame Ionization Detector (ガスクロマトグラフ-水素炎イオン化検出器)

GC-FPD: Gas Chromatograph-Flame Photometric Detector (ガスクロマトグラフ-炎光光度検出器)

Table 2 ①②③の各対象化合物における測定条件

①	
Column	Rxi-624 Sil MS , Restek (60 m × 0.32 mm i.d., 1.8 μm)
Column temperature	35°C (5 min)→5°C/min→120°C →20°C/min→200°C (10 min)
Gas flow	Constant flow 1 mL/min (H <sub>2</sub> 1.5 mL/min)
Injection mode	Split (1:10)
Injection volume	1 μL
Inlet temperature	200°C
MS transferline temperature	200°C
Ionization	Electron Ionization, 70 eV
Ion source temperature	230°C
Scan range ( <i>m/z</i> )	29-200
SIM monitor ion ( <i>m/z</i> )	Quantitation ion, identification ion MeOH: 31, 32, TCE: 130, 95, PCE: 166, 164 MeOH- <i>d</i> <sub>3</sub> : 33, 35, TCE- <i>d</i> : 131, 96
②	
Column	DB-35MS, Agilent (30 m × 0.25 mm i.d., 0.25 mm)
Column temperature	55°C (5 min)→15°C/min→230°C →5°C/min →290°C →20°C/min→310°C (5 min)
Gas flow	Constant flow 1 mL/min
Injection mode	Pulsed splitless (170 kPa, 0.5min)
Injection volume	1 μL
Inlet temperature	250°C
MS transferline temperature	250°C
Ionization	Electron Ionization, 70 eV
Ion source temperature	230°C
Scan range ( <i>m/z</i> )	60-300
Quantitative ion ( <i>m/z</i> )	Included in the report for the fiscal year 2021

Table 2 (続き) ①②③の各対象化合物における測定条件

③

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)
Gas flow	Constant flow 0.6 mL/min (H <sub>2</sub> 1.0 mL/min)
Injection mode	Pulsed splitless (He, H <sub>2</sub> : 350 kPa, 1 min, N <sub>2</sub> : 170 kPa, 1min)
Injection volume	2 μL
Inlet temperature	240°C
MS transferline temperature	280°C
Ionization	Electron Ionization, 70 eV
Ion source temperature	300°C
Scan range ( <i>m/z</i> )	50-500
Quantitative ion ( <i>m/z</i> )	Dieldrin: 263, Me-DTTB: 392, 429 Fluoranthene- <i>d</i> <sub>10</sub> : 212, Chrysene- <i>d</i> <sub>12</sub> : 240

Table 3 ①②③の各キャリアガスにおける RSD および IQL の比較

①検量線最下点濃度 (0.05% MeOH、0.001% TCE および 0.001% PCE, n=3) の測定における RSD、IDL および IQL

(%)		MeOH	TCE	PCE
Concentration		0.05	0.001	0.001
RSD	He	0.56	1.9	3.0
	H <sub>2</sub>	1.7	4.4	4.6
	N <sub>2</sub>	3.6	27	32
IQL	He	0.0026	0.0022	0.0012
	H <sub>2</sub>	0.011	0.0069	0.0032
	N <sub>2</sub>	0.026	0.066	0.074

Table 3 (続き) ①②③の各キャリアガスにおけるRSDおよびIQLの比較

②	Compounds	<i>m/z</i>	He			H <sub>2</sub>			N <sub>2</sub>		
			RSD <sup>a)</sup>	IQL <sup>b)</sup>	RSD	IQL	Ratio <sup>c)</sup>	RSD	IQL	Ratio	
1	<i>o</i> -Toluidine	106	8.5	0.011	13	0.018	1.7	19	0.27	25	
2	2,4-Dimethylaniline	121	3.3	0.0052	6.2	0.0091	1.8	22	0.21	40	
3	2,6-Dimethylaniline	121	3.2	0.0030	4.6	0.0040	1.3	19	0.13	44	
4	<i>o</i> -Anisidine	123	3.5	0.0029	6.4	0.0029	0.99	13	0.26	88	
5	4-Chloroaniline	127	3.9	0.0046	2.7	0.0025	0.54	23	0.22	48	
6	2-Methoxy-5-methylaniline	137	5.7	0.0033	5.0	0.0018	0.54	23	0.73	220	
7	2,4,5-Trimethylaniline	120	5.6	0.0075	7.8	0.0081	1.1	12	0.25	34	
8	4-Chloro- <i>o</i> -toluidine	141	5.3	0.0043	7.3	0.0044	1.0	16	0.14	33	
9	2,4-Diaminotoluene	121	10	0.0084	17	0.0064	0.76	18	0.44	52	
10	2,4-Diaminoanisole	123	15	0.012	13	0.0020	0.16	12	0.87	71	
11	2-Naphthylamine	115	9.1	0.0089	18	0.0098	1.1	21	0.62	70	
12	2-Methyl-5-nitroaniline	152	10	0.0033	16	0.0061	1.9	19	0.46	140	
13	4-Aminobiphenyl	169	6.7	0.0063	6.7	0.0035	0.55	20	0.25	39	
14	<i>p</i> -Phenylazoaniline	197	3.9	0.0021	19	0.027	13	24	0.23	110	
15	4,4'-Diaminodiphenylether	200	3.4	0.0035	15	0.0073	2.1	16	0.31	88	
16	4,4'-Methylenedianiline	198	4.8	0.0038	24	0.017	4.5	30	0.41	110	
17	Benzidine	184	3.4	0.0035	17	0.014	4.0	22	0.25	70	
18	2-Methyl-4-(2-tolylazo)aniline	225	11	0.0050	20	0.026	5.3	31	0.26	51	
19	4,4'-Diamino-3,3'-dimethyldiphenylmethane	226	4.7	0.0086	18	0.036	4.2	27	0.43	51	
20	3,3'-Dimethylbenzidine	212	3.6	0.0059	3.0	0.0044	0.74	9.5	0.16	27	
21	4,4'-Diaminodiphenyl sulfide	216	5.2	0.0043	7.0	0.0035	0.80	24	0.41	96	
22	3,3'-Dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethane	266	8.4	0.0053	17	0.010	1.9	25	0.52	98	
23	3,3'-Dichlorobenzidine	252	4.8	0.0028	9.5	0.0068	2.4	27	0.26	93	
24	3,3'-Dimethoxybenzidine	244	5.5	0.0044	22	0.0080	1.8	23	0.39	89	
14-1	Aniline	93	13	0.011	17	0.018	1.7	7.5	0.0075	0.71	
14-2	1,4-Phenylenediamine	108	12	0.0024	16	0.00013	0.057	13	0.072	31	

<sup>a)</sup>RSD: Relative standard deviation (%), *n*=5), <sup>b)</sup>IQL: Instrument Quantification Limit (%), *n*=5), <sup>c)</sup> Ratio of He IQL to 1

Table 3 (続き) ①②③の各キャリアガスにおける RSD および IQL の比較

③

Compounds	He		H <sub>2</sub>			N <sub>2</sub>		
	RSD <sup>b)</sup> (%)	IQL <sup>c)</sup> (μg/g)	RSD (%)	IQL (μg/g)	Ratio <sup>d)</sup>	RSD (%)	IQL (μg/g)	Ratio
Dieldrin (PTAH-) <sup>a)</sup>	5.2	0.0091	3.1	0.0052	0.58	5.1	0.34	38
Dieldrin (PTAH+) <sup>a)</sup>	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

<sup>a)</sup> PTAH-: PTAH no coexistence, PTAH+: PTAH coexistence

<sup>b)</sup> RSD: Relative standard deviation (% , n=5)

<sup>c)</sup> IQL: Instrument Quantification Limit (μg/g)

<sup>d)</sup> Ratio of He IQL to 1

Table 4 ①②③の各対象製品の定量結果

①エアゾル試料 A および B の定量値 (%) および RSD (%)

Additive conc. A	MeOH		TCE		PCE	
	Value	RSD	Value	RSD	Value	RSD
	5		0.1		0.1	
He	4.06	2.0	0.0930	2.5	0.0915	1.2
H <sub>2</sub>	4.06	1.4	0.0935	1.5	0.0915	4.7
N <sub>2</sub>	4.00	1.5	0.0965	1.1	0.0907	1.2
Additive conc. B	0.5		0.01		0.01	
He	0.370	2.7	0.0103	2.9	0.0105	3.2
H <sub>2</sub>	0.368	3.4	0.00994	1.2	0.00976	1.9
N <sub>2</sub>	0.386	1.1	0.0108	12	0.0103	8.0

②

	A	B	C	D	E
Sample surface					
Compounds detected above 3μg/g and their concentrations	2,4-Diamino-toluene	Benzidine	Benzidine	Benzidine	σ-Toluidine
He:	340	860	1400	110	270
H <sub>2</sub> :	390	900	1200	150	240
N <sub>2</sub> :	400	580	860	120	380
(Unit: μg/g)	2,4-Diamino-anisole	4-Amino-biphenyl	4-Amino-biphenyl	3,3'-Dimethyl-benzidine	3,3'-Dimethyl-benzidine
He:	85	6.1	26	14	51
H <sub>2</sub> :	110	3.9	26	14	45
N <sub>2</sub> :	72	3.7	22	16	40
*Less than 3 μg/g, listed for reference as a comparison	σ-Toluidine	2,4-Diamino-anisole	—	3,3'-Dimethoxy-benzidine	—
He:	16	4.5	—	25	—
H <sub>2</sub> :	8.7	2.2*	—	22	—
N <sub>2</sub> :	17	4.9	—	28	—

Table 4 (続き) ①②③の各対象製品の定量結果

③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 <sub>2</sub>	3.4	3.4	-	-
	N <sub>2</sub>	-	-	-	-
B Carpet	He	200	195	-	-
	H <sub>2</sub>	186	170	-	-
	N <sub>2</sub>	190	169	-	-
C Carpet	He	-	-	39	37
	H <sub>2</sub>	-	-	39	40
	N <sub>2</sub>	-	-	37	48
D Carpet	He	-	-	59	57
	H <sub>2</sub>	-	-	61	57
	N <sub>2</sub>	-	-	66	63

Unit : µg/g

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

\*\* - : Less than IQL

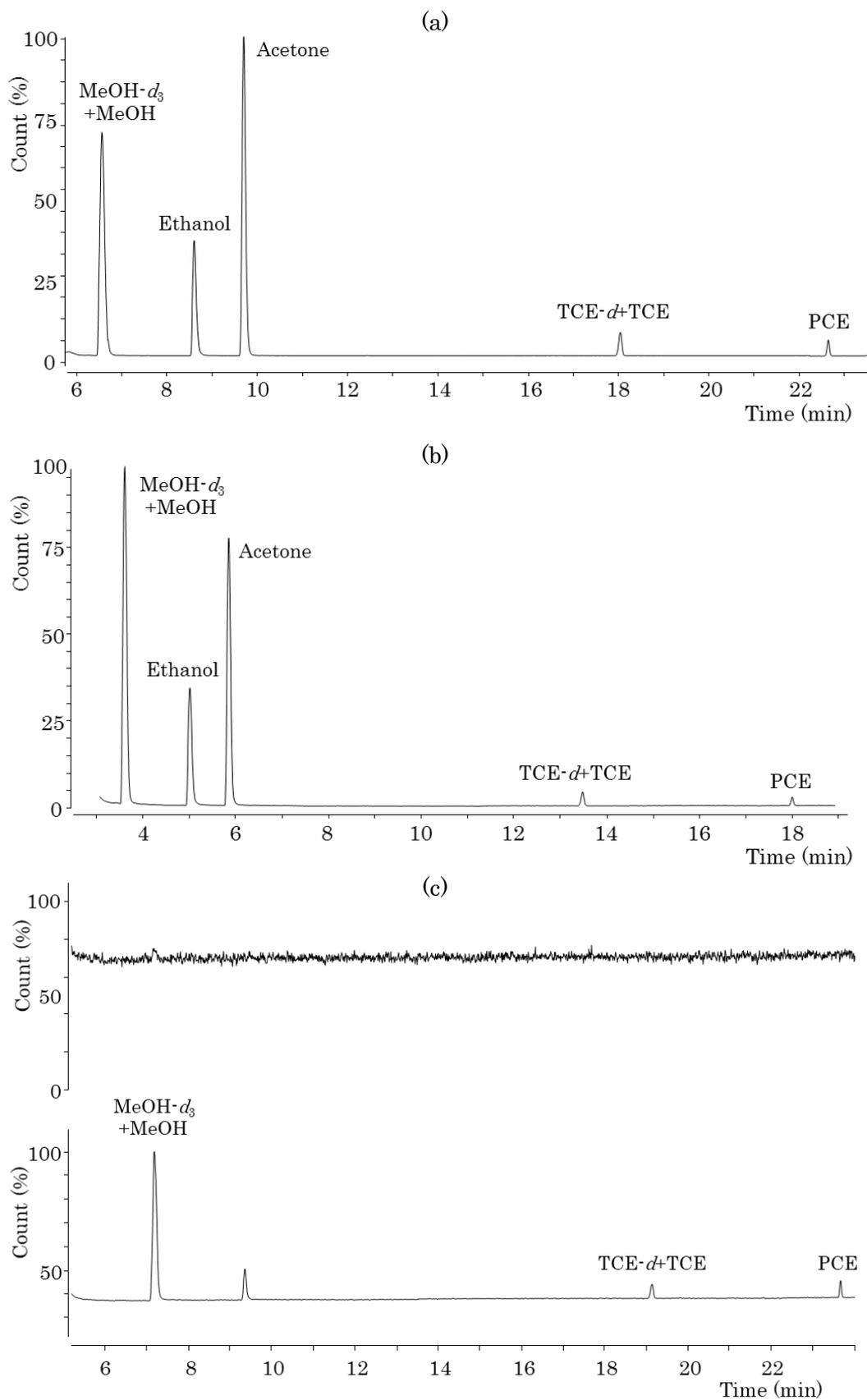


Fig. 1 ① (a) ヘリウムおよび (b) 水素で測定した Scan モードのクロマトグラム、  
 (c) 窒素で測定した上段: Scan モード、下段: SIM モードのクロマトグラム

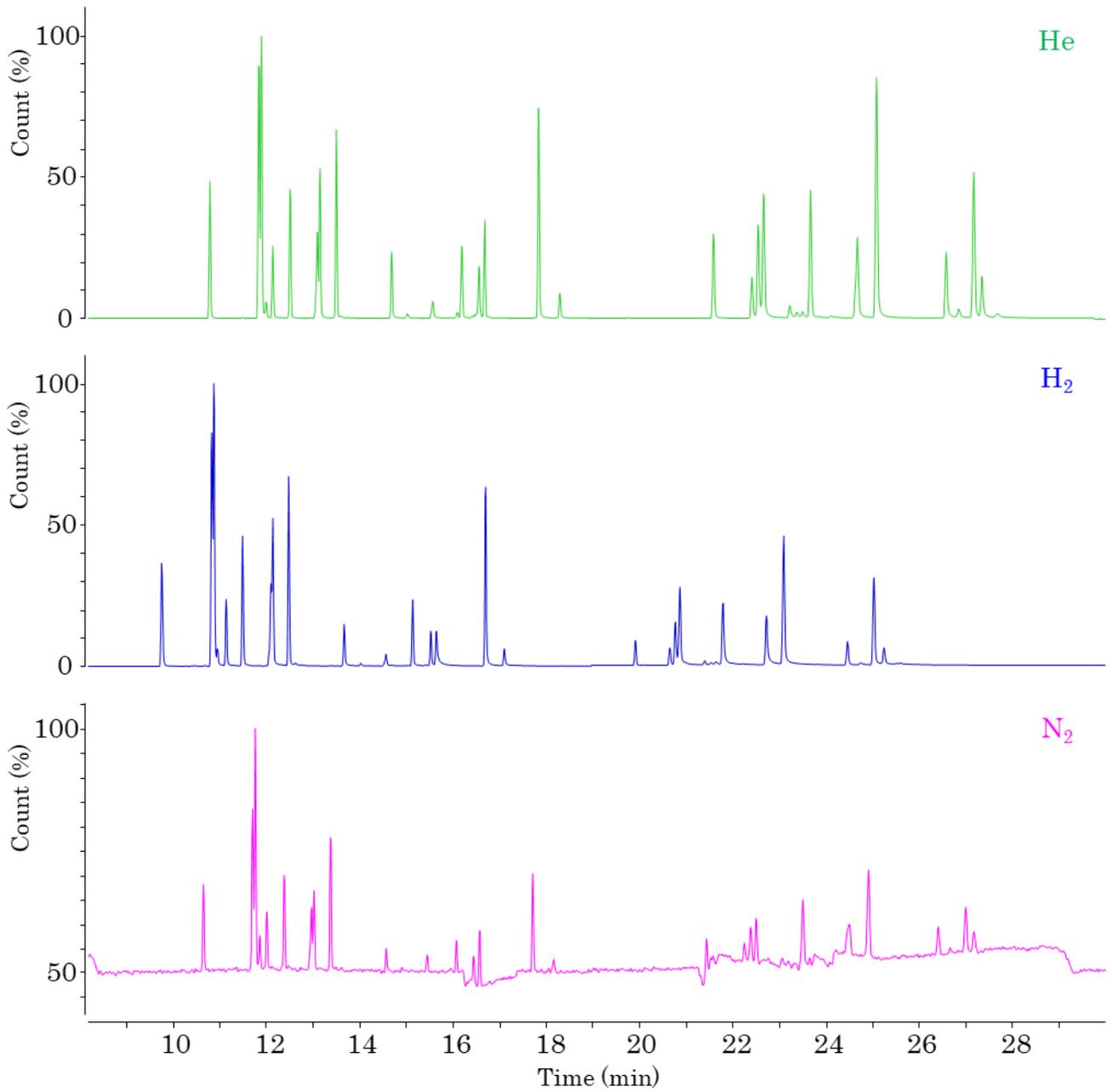


Fig. 2 ②各キャリアガスにおける試料濃度 3 mg/L の SIM クロマトグラム  
 上段: ヘリウム、中段: 水素、下段: 窒素

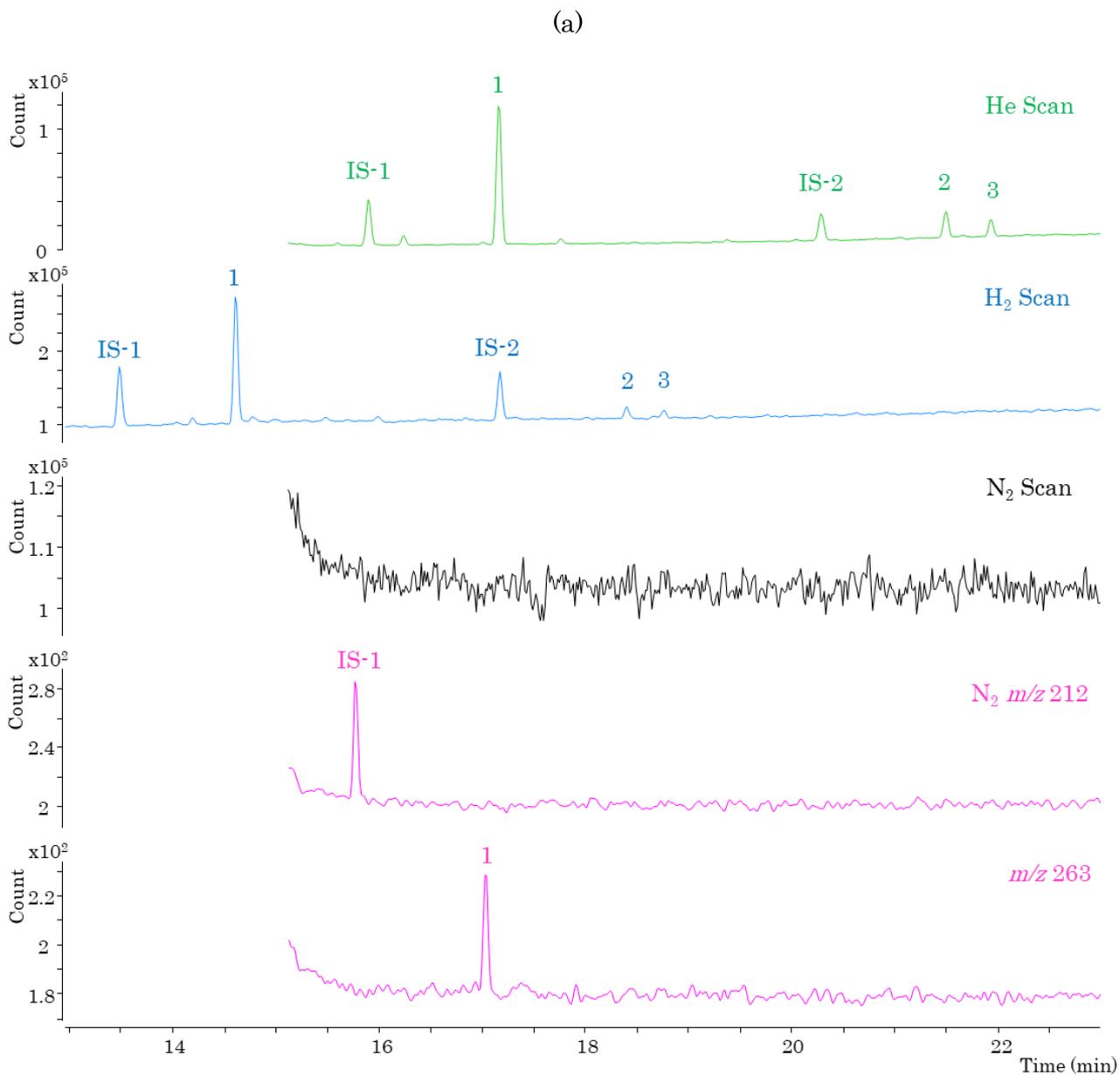


Fig. 3 ③各キャリアガスにおける (a) PTAH なしおよび (b) PTAH ありのクロマトグラム上から順に、ヘリウム、水素および窒素のスクアンモード、窒素の SIM モードの  $m/z$  212、263  
 1: ディルドリン、2: Me-DTTB-1\*、3: Me-DTTB-2\*、IS-1: フルオランテン- $d_{10}$ 、IS-2: クリセン- $d_{12}$   
 (\*PTAH を添加した試料を繰り返し注入することによるメモリーの影響で、PTAH を添加していなくても Me-DTTB が検出される場合がある)

(b)

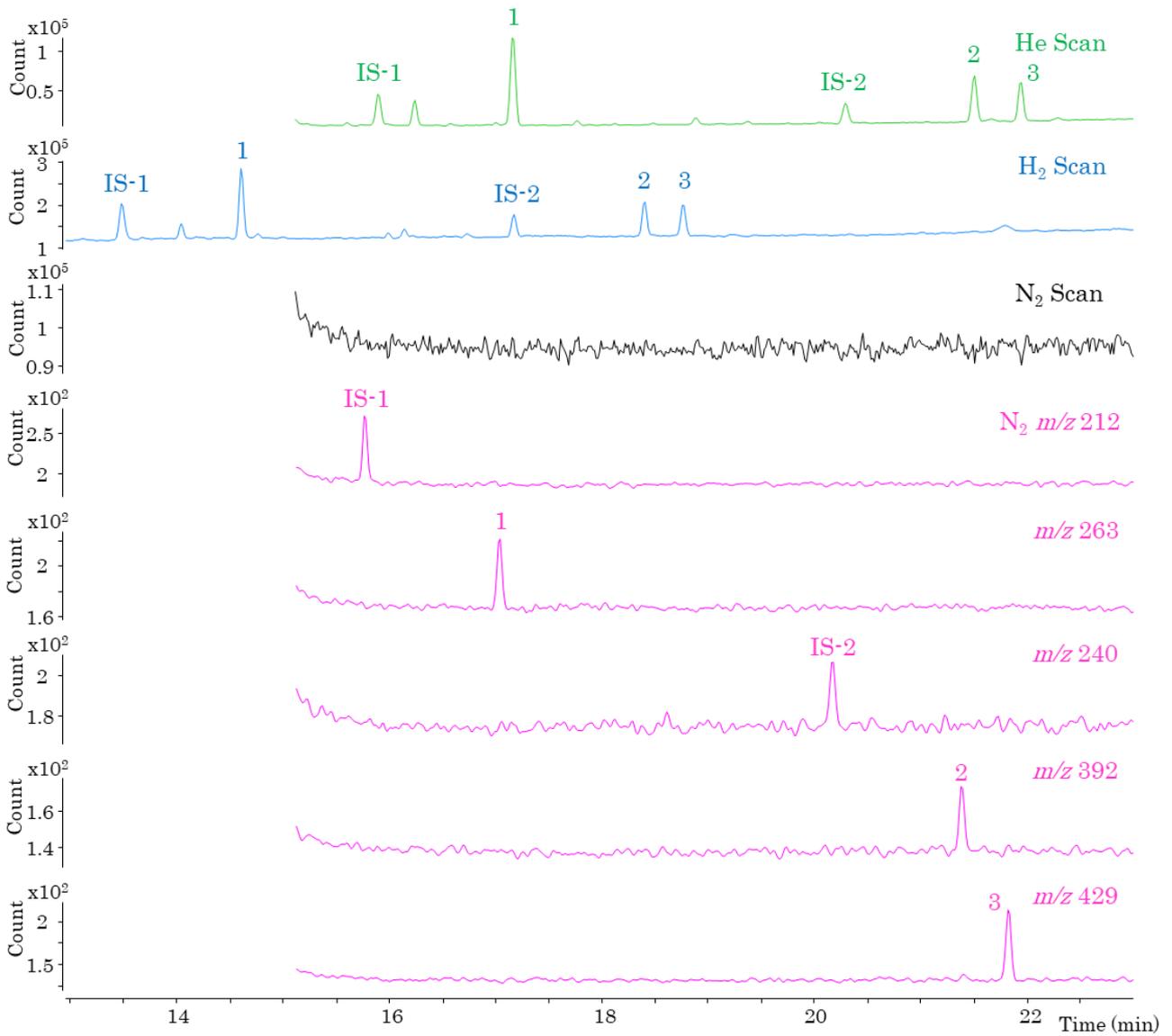


Fig. 3 (続き) ③各キャリアガスにおける (a) PTAAH なしおよび (b) PTAAH ありのクロマトグラム  
上から順に、ヘリウム、水素および窒素のスキャンモード、窒素の SIM モードの各定量イオン  
1: ディルドリン、2: Me-DTTB-1、3: Me-DTTB-2、IS-1: フルオランテン-*d*<sub>10</sub>、IS-2: クリセン-*d*<sub>12</sub>

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）

R2～R4 年度年度終了報告書

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 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 井上 薫 室長

要旨

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2年度は、(トリス(2,3-ジブromoプロパン-1-イル)ホスファート (TDBPP)及びビス(2,3-ジブromoプロピル)ホスフェイト (BDBPP)化合物を、令和3年度は、塩化ビニルモノマー及びトリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (APO)を、令和4年度は有機水銀化合物を対象とした。

各物質の有害性情報は、信頼性が担保された国際機関及び国内外のリスク評価機関から公表された評価資料を情報源として収集した。また、得られた人健康に関する有害性情報を毒性項目及び曝露経路毎に整理しまとめ、有害性評価値の導出の可能性の検討及び可能な場合は有害性評価値案の提案を行った。

その結果、TDBPP 及び BDBPP については、TDBPP のげっ歯類における腎発がん性に基づく  $10^{-5}$  発がんリスクレベルを、塩化ビニルモノマーについては、化審法の評価Ⅱにおいて導出された吸入経路の有害性評価値を、APO については、類似物質と考えられた Thio-TEPA のラット及びマウスを用いた発がん性試験で認められた造血系腫瘍の発生頻度に基づく  $10^{-5}$  発がんリスクレベルを、有機水銀化合物については、有害性情報が唯一得られた酢酸フェニル水銀のラットにみられた非発がん影響（腎毒性）に基づく値を、各物質の有害性評価値案として提案することができた。

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。

本検討での対象物質は、以下の通りである(表1参照)。

- ・(トリス(2,3-ジブロモプロパン-1-イル) =ホスファート (TDBPP)
- ・ビス(2,3-ジブロムプロピル)ホスフェイト化合物 (BDBPP)
- ・塩化ビニルモノマー
- ・トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (APO、別名 TEPA)
- ・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)

これらの物質について、有害性情報の収集及び各毒性項目の情報整理ならびに有害性情報に基づく評価値案の導出を試みた。

## B. 研究方法

有害性情報の収集は、基本的に、「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 に記載されている「List 1 の情報源リスト」を情報源とした。また、情報が少ない場合には、上記ガイダンスの「List 2 の情報源リスト」、EU ECHA の REACH 登録情報及びインターネット検索を調査し、情報収集を行った。塩化ビニルモノマーについては、平成 26 年に化審法の評価Ⅱが実施されていたため、既存の評価結果及び評価書を有効に活用することとした。具体的には、評価Ⅱ以降に公表された有害性情報を新たに検索・収集し、有害性情報の信頼性評価を行った上で、有用と考えられた毒性試験等の情報を、評価Ⅱの評価書を附属資料として扱いながら整理することとした。また、有害性情報が乏しい

対象物質については、類似物質の有害性情報や体内動態等を追加的に調査し、有害性評価値案導出のために必要な情報を可能な限り入手した。最後に、入手できた情報を毒性項目毎及び曝露経路毎に整理し、各物質の有害性評価値案の導出を試みた。

## C. 結果及び考察

### C1. TDBPP 及び BDBPP

#### 1) 有害性情報収集

TDBPP については、以下に示す情報源を入手することができた。TDBPP を主として扱った最新の評価資料は、豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) のための Priority Existing Chemical Assessment Report (2005) であった。また、BDBPP については、単独の情報源はなく、TDBPP の代謝物として TDBPP と同じあるいは臭素化難燃剤に関する評価資料に記載があった。その他、TDBPP、BDBPP からさらに分解され生成される 2,3-dibromopropanol (DBP)についても、入手した評価資料から可能な限り有害性情報を収集し整理した。また、急性毒性等の一部の毒性項目に関する情報は、U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database より収集した。

<入手できた主要な有害性情報>

- ・ WHO 国際化学物質安全性計画 (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY/EHC, IPCS)における環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria, EHC) 173 (1995)
- ・ WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR

RESEARCH ON CANCER (IARC)による IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Volume 71. RE-EVALUATION OF SOME ORGANIC CHEMICALS, HYDRAZINE AND HYDROGEN PEROXIDE. p. 912-929 (1999).

- ・ 豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) による Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27.(2005)
- ・ AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBFRs) に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001)
- ・ 環境省 化学物質の環境リスク初期評価 (2004)
- ・ European Food Safety Authority (EFSA)による Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food (2012)

## 2) 有害性情報のとりまとめ

1) で収集した情報源から、TDBPP, BDBPP 及び DBP の人健康に関する有害性情報を、毒性項目及び曝露経路毎に整理しまとめた。その結果は別添 1 のとおりである。各評価資料から収集できた有害性情報の多くは、本物質規制時前後の古いものがほとんどであり、特にヒトにおける有害性情報は、子供用パジャマ等から TDBPP を経口または経皮曝露することを想定したデータが散見された。TDBPP 及びその代謝物の慢性曝露による毒性影響のうち、重視すべきと考えたのは、規制時の根拠となった遺伝毒性と発がん性であった。別添 1 に示した通り、TDBPP 及び BDBPP

は、いずれも変異原性を有し、発がん性試験によりラット及びマウスに各種臓器組織を標的とした発がん性を示すことが報告されている。したがって、TDBPP 及び BDBPP の有害性評価値は、発がん性試験データに基づき導出することが妥当であると考えた。

## 3) TDBPP の有害性評価値 (案) の導出

別添 1 に示した通り、TDBPP は *in vitro*, *in vivo* 共に変異原性を示し、発がん性については、ヒトに関する情報はなかったが、動物についてはラット及びマウスを用いた混餌投与による発がん性試験 (National Cancer Institute (NCI), 1978) とマウスを用いた経皮曝露による発がん性試験 (Van Duuren et al., 1978) の情報がある。本検討では、一般市民が繊維製品に加工された TDBPP を経皮経路で慢性的に曝露されることを想定した有害性評価値を導出することを目指しているため、経皮曝露による Van Duuren らによる発がん性試験結果に基づき評価値を導出することが望ましい。しかし、本試験は試験ガイドラインが策定される前に実施したと考えられ、雌動物しか用いていないこと、各群の試験期間が異なること (溶媒対照群: 424 日、低用量群: 496 日、高用量群: 474 日)、無処置対照群の試験期間に幅があること (400-649 日)、体重や摂餌量等の他の検索項目について情報がないこと (公開されていない) 等の課題があったため、有害性評価値導出の根拠試験として本試験データを採用するのは妥当ではないと考えた。

そこで、本検討では、NCI が実施したラット及びマウスを用いた経口曝露による発がん性試験をキースタディとし、当該試験において誘発された各種腫瘍の発生頻度データに基づき、発がん性に関する有害性評価値導出を試みた。このとき、本研究で想定する TDBPP の曝露経路 (経皮) と、

発がん性試験の曝露経路（経口）が異なることから、本物質の吸収率や分布等の体内動態が経口と経皮曝露で同じという仮定をおいて、評価値を導出することにした。

TDBPP は、前述の通り変異原性を有することから、本物質の発がん性は閾値がないと考えられた。発がん性の有害性評価値は、化審法における評価Ⅱと同様の方法で導出することとした。つまり、ベンチマークドーズ（BMD）法により、バックグラウンドに比して 10%の反応量の変化（Benchmark Response, BMR）をもたらす用量である BMD 及びその信頼区間の下限值である Benchmark Dose Lower Confidence Limit, BMDL を算出し、求めた BMDL に基づき生涯過剰発がんリスクを  $10^{-5}$  とした実質安全量（VSD at  $10^{-5}$ ）を導出した。BMD 法による計算は、米国 EPA が開発した公開ソフトウェア BMDS version 3.2 を用いた。また、適合する数理モデル及び BMDL の選定法は、「BMDS を用いたベンチマークドーズ法適用ガイダンス ([https://dra4.nihs.gov/BMD/BMDS\\_guidance.pdf](https://dra4.nihs.gov/BMD/BMDS_guidance.pdf))」に従った。

BMD 法を適用した腫瘍の発生頻度データは、以下の通りである。

- ①雄性ラット腎臓（腎細胞腺腫またはがん）
- ②雄性マウス腎臓（腎細胞腺腫またはがん）
- ③雄性ラット包皮腺（腺腫 NOS、がん NOS または腺がん）
- ④雄性マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）
- ⑤雌性マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）
- ⑥雄性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん）
- ⑦雌性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫

またはがん）

- ⑧雌性マウス肝臓（肝細胞腺腫またはがん）

上記の腫瘍は、投与群において統計学的に有意にかつ用量依存的に増加していたものを選択した。

BMD 法による計算結果を別添 2 に示した。計算の結果が妥当であると考えられたのは、腎腫瘍に基づく①及び②のみであり、求めた BMDL<sub>10</sub> 及び VSD at  $10^{-5}$  は、各々①0.219 mg/kg/day 及び 0.0219 µg/kg/day、②31.807 mg/kg/day 及び 3.18 µg/kg/day であった。ラット及びマウスの発がん性試験を比較すると、ラットの方が設定した投与用量は低く腎腫瘍の発生率が高い、つまり感受性が高かったため、安全側の評価とする場合は、ラットの計算結果を採用することが第 1 案であると考えられた。

以上は、発がん性に基づく TDBPP の有害性評価値を独自に導出する場合の案である。

一方、既存の発がん性に関する指標に基づき有害性評価値を求める場合を、第 2 案として以下に提案する。

別添 1 に示した通り、米国カリフォルニア州 EPA は、NCI が実施したラットを用いた発がん性試験（経口）でみられた腎細胞腺腫に基づき、経口スロープファクター 2.3 (mg/kg/day)<sup>-1</sup>、体重 70 kg のヒトの VSD at  $10^{-5}$  相当の値として 0.3 µg/day を導出している(CalEPA. 1992: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/report/expcancer.pdf>)。このスロープファクターに基づき、VSD at  $10^{-5}$  を求めると、

⑨ VSD at  $10^{-5}$  =  $0.00001 \div 2.3 = 0.0000043$  (mg/kg/day) = 0.0043 (µg/kg/day)  
(CalEPA による体重 70 kg のヒトの VSD at  $10^{-5}$  相当値と同じ値)

以上で求めたラットまたはマウスの腎発がん性に基づく VSD at  $10^{-5}$  を表 2 にまとめた。

また、TDBPP の一般毒性等の発がん性以外の毒性項目に関する評価値について追加的に検討した結果、最小の評価値となったのは、ラットを用いた 103 週間混餌投与試験（発がん性試験）でみられた腎臓の非腫瘍性病変（近位尿管細管の拡張と過形成及び異型尿管（前がん病変））に基づく LOAEL 2 mg/kg bw/day から導出された値 0.002 mg/kg bw/day（不確実係数合計 1000：種差 10、個体差 10、LOAEL 採用 10）であった。なお、発がん性以外の毒性項目についても、経皮曝露による妥当な試験情報が無かったため、有害性評価値を求めることができなかった。

#### 4) BDBPP の有害性評価値（案）の導出

別紙 1 のとおり、BDBPP についても、TDBPP と同様に変異原性を有し発がん性があることが示されたため、発がん性に基づき有害性評価値を導出することが望ましいと考えた。しかし、唯一入手できた BDBPP マグネシウム塩のラットを用いた混餌投与による発がん性試験 (Takada et al., 1991) は、試験ガイドラインに準拠した条件で実施されておらず、最高用量については 18 ヶ月以上（雄）または 24 ヶ月（雌）の投与群で全例死亡し、腫瘍の発生頻度が検索されていない等、用量反応関係を解析するにはデータが不十分であったため、キースタディとして妥当な試験ではないと考えた。したがって、BDBPP については、発がん性に関する有害性評価値を導出することができなかった。なお、BDBPP の発がん性以外の毒性項目について有害性評価値の導出を試みたところ、BDBPP マグネシウム塩に関するラッ

トを用いた 45 日間混餌投与でみられた肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加と腎尿管上皮細胞の剥離、腫大、核の大型化及び尿管拡張等に基づく NOAEL 300 mg/kg bw/day から導出された値 0.5 mg/kg bw/day（不確実係数合計 600：種差 10、個体差 10、試験期間 6）が得られた。この値は、門馬らの報告（1982）による試験における発生毒性の NOAEL 540 mg/kg/day から導出された値 0.54 mg/kg bw/day（不確実係数合計 1000：種差 10、個体差 10、試験の質（経世代の影響に関する情報不十分 10）とほぼ同値であった。したがって、一般毒性及び生殖発生毒性に関する BDBPP マグネシウム塩の有害性評価値案として、0.5 mg/kg bw/day を提案する。

#### 5) 考察

以上の通り、本検討では変異原性を有する TDBPP 及び BDBPP の発がん性に基づく有害性評価値案の導出を試みた。

TDBPP については、経口曝露の発がん性試験でみられた腎腫瘍の発生頻度に基づき評価値案を導出することができた。しかし、本来は経皮曝露を想定した評価値が必要であった。入手できた体内動態に関する情報（別添 1）によると、経口と経皮曝露による体内動態の相違点は、吸収速度（経口：ラット消化管で速やかに吸収、経皮：ラット及びウサギ皮膚から緩やかに吸収）の差があるようだが、曝露経路に関わらず腎臓等の諸臓器に分布し、TDBPP を経口曝露されたラット腎臓では半減期が他臓器に比し長く、経皮曝露されたウサギでも腎臓に高レベルで検出された。また、動物及びヒトにおいて、TDBPP の代謝物が主に尿中に排泄される。そして、90 日間（13 週間）反復投与毒性試験結果から、動物種や曝露経路にかかわらず、TDBPP は腎尿管上皮細胞を傷害

し腎炎を誘発した。以上のことから、動物種や曝露経路に関わらず、TDBPPは腎臓を標的とすることが明らかである。したがって、発がん性についても、曝露経路に関わらず腎臓が標的となる可能性が高いと考えられたため、TDBPPの経口曝露により誘発された腎腫瘍の発生頻度データに基づき本検討の有害性評価値案は、経皮曝露の場合にも適用できると考えた。

評価値案からわかる通り、ラット及びマウスにはTDBPPによる発がん感受性に違いがあり、ラットの方が高い感受性を示した。また、*in vitro*の代謝に関する研究結果から、げっ歯類に比しヒト由来の肝ミクロソームの方が反応性代謝物の生成率が低いことが示されている。TDBPPは変異原性を有することから、本物質による腎発がんはヒトにも起こりうると考えられるが、発がん感受性には種差がある可能性がある。得られた情報からはラットが最も高感受性であることが考えられたため、ラットの発がん性データに基づき評価値を導出すれば、おそらく人健康が担保されることになるだろう。

BDBPPについては、妥当な発がん性試験結果がないため、BDBPPの発がん性試験データに基づき有害性評価値を導出することができなかった。しかし、TDBPPの代謝に関する情報から、TDBPPは吸収後、肝臓における酸化的代謝により速やかにTDBPPからBDBPPが生成され、多くは腎臓に分布し、グルタチオン抱合により反応性代謝物を生成し、DNAあるいは蛋白質に結合することが考えられている。したがって、BDBPPの発がん性に関する有害性評価値は、TDBPPと同じ値でもよいと考えることもできるのではないかと。

## C2. 塩化ビニルモノマー

### 1) 有害性情報収集

塩化ビニルモノマーについては、化審法の評価Ⅲにおいて詳細評価が行われ、経口及び吸入経路の有害性評価値が導出されている(評価書は平成26年12月に公表)。そこで、本検討では、家庭用品のための人健康影響評価の効率化を図るため、既存の評価結果及び評価書を有効に活用することとした。具体的には、評価Ⅱ以降に公表された有害性情報を新たに検索・収集し、有害性情報の信頼性評価を行った上で、有用と考えられた毒性試験等の情報を、評価Ⅱの評価書を附属資料として扱いながら整理することとした。新たに行った有害性情報の検索・収集は、化審法のスクリーニング評価における有害性情報の収集方法に従って、信頼性が担保された国際機関及び国内外のリスク評価機関から公表された評価資料を情報源とし、人健康に関する有害性情報を収集した。その際、経口及び吸入経路の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する情報の他、評価Ⅱの評価対象ではない経皮経路の毒性試験等の情報や、短期曝露による影響(急性毒性、刺激性・腐食性、感作性：全ての曝露経路について)を対象とした。

### 2) 有害性情報のとりまとめ

塩化ビニルモノマーの有害性情報を毒性項目及び曝露経路毎に整理した結果を別添3に示す。

一般毒性について、経口及び吸入経路の曝露については、評価Ⅱでの評価結果の更新を要する新たな有害性情報はなかった。吸入曝露については、ヒトへの影響(中枢及び末梢神経系障害、四肢障害、肝臓障害、循環器障害、呼吸器障害、免疫障害、甲状腺障害等)に関する情報が多数あったが、無毒性量等を明確に判断できる詳細な情報はないため、これらの情報に基づき有害性評価値

を導出するのは困難であると考えた。また、本物質の経皮曝露による一般毒性については、ヒト及び動物ともに有害性情報はなかった。以上より、家庭用品のための有害性評価において、本物質の一般毒性については、評価Ⅱの評価結果及び有害性評価値を採用することが望ましいと考えた。

生殖発生毒性については、本物質の吸入曝露によるヒトへの影響についての情報が4件あったが、いずれも対象集団や曝露状況の詳細が不明であるため、有害性評価値の導出の根拠とするには不適切であった。また、その他にヒトや動物を対象とした新たな有害性情報は、いずれの曝露経路に関しても無かった。以上より、家庭用品のための有害性評価において、本物質の生殖発生毒性については、評価Ⅱの評価結果及び有害性評価値を採用することが望ましいと考えた。

遺伝毒性（変異原性）については、事故による曝露あるいは労働者曝露（曝露量は不明）により染色体異常や点突然変異が検出された報告が複数あった。評価Ⅱにおいても、種々の *in vitro* 及び *in vivo* 試験において陽性結果が得られていることから、変異原性ありと判断されている。この判断を覆す新たな情報な無かったため、家庭用品のための有害性評価において、本物質については、遺伝毒性（変異原性）物質として扱うべきと考えた。

発がん性については、本物質の吸入曝露によるヒトでの発がん性が多数報告されていた（別添3表5）。しかし、その情報のほとんどは曝露量が明確ではなく、曝露量が明らかな情報は評価Ⅱにおいて有害性評価値導出に参照されていた。ラットを用いた吸入曝露による発がん性試験情報が2件あったが、いずれも年代が古く、ガイドラインに準拠していないため、化審法の評価Ⅱの際に採用されなかったと考えられたため、参考扱いとした。ヒト及び動物に関する経皮曝露による

発がん性情報は無かった。以上より、家庭用品のための有害性評価において、本物質の発がん性については、評価Ⅱの評価結果及び有害性評価値を採用することが望ましいと考えた。

短期曝露による毒性影響のうち、急性毒性については経口及び吸入曝露のLD<sub>50</sub>またはLC<sub>50</sub>を確認することができた。これらの値が高値であり、政府向けGHS分類結果\*でも区分外となっていたことから、本物質の急性毒性は弱いと考えられた。

皮膚または眼に対する刺激性・腐食性については、別添3の表9に示した事故によって本物質を高濃度曝露されたヒトでの刺激性に関する事例があった。また、動物における粘膜や眼への刺激性を示唆する報告があった。政府向けGHS分類結果\*では、皮膚刺激性のみ区分2とされている。

以上より、本物質は皮膚や眼への刺激性を有することが示唆された。

\*<https://www.nite.go.jp/chem/ghs/09-mhlw-2076.html>。

感作性については、いずれの曝露経路についても情報が無かったため、評価できなかった。

### 3) 有害性評価値（案）の導出

前述の通り、今回の検討で収集した有害性情報からは、化審法の評価Ⅱの評価結果を更新するに値する情報は無かったため、家庭用品のための有害性評価においては、評価Ⅱでの評価結果及び有害性評価値を活用するのが良いと考えた。

附属資料とした評価Ⅱでの評価書のとおり、経口及び吸入経路の有害性評価値は、いずれも最も感受性の高い指標とされた発がん性に基づく値となる。

経口： $6.8 \times 10^{-5}$  mg/kg/day

Feron ら(1981) の発がんデータのうち最も感度の高い指標である雌ラットに対する肝細胞がんの発生率に基づきベンチマークドース法で算出して求めたBMDL<sub>10</sub> 0.678 mg/kg/dayから原点まで直線外挿したときの、10<sup>-5</sup> リスクに相当する用量。

#### 吸入：0.010 mg/m<sup>3</sup>

(一日摂取量4.0×10<sup>-3</sup> mg/kg/day に相当)

中央環境審議会 (2003) が採用したユニットリスク (UR) 1.0×10<sup>-6</sup> (μg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup>(Fox ら (1976) の報告における肝がんの UR)から求めた10<sup>-5</sup> リスクに相当する用量。

#### 4) 考察

塩化ビニルモノマーについては、化審法の評価II以降に公表された有害性情報を検索・収集し、入手できた情報を確認したが、結局、家庭用品のための本物質の慢性影響に関する有害性評価においては、評価IIの評価結果及び有害性評価値を活用するのが良いと考えた。本物質は、家庭用品としてはスプレー噴霧剤として使用されることが想定されているため、ヒトへの主要な曝露経路は吸入経路であると考えられる。したがって、本物質のリスク評価においては、吸入経路の有害性評価値 0.010 mg/m<sup>3</sup> (一日摂取量 4.0 × 10<sup>-3</sup> mg/kg/day に相当) を活用し、推定曝露量との比 (ハザード比) を求めるのが良いと考えた。また、経皮曝露の情報が無かったため、家庭用品を介して本物質がヒトに曝露されることが想定される場合は、現時点では吸収率等が経口経路と同じだと仮定して経口の有害性評価値を援用するしかないと考えた。短期曝露による影響については、皮膚や眼への刺激性が示唆されたため、有害性評価においては考慮が必要になると考えた。

### C3. APO

#### 1) 有害性情報収集

APO については、既存の評価書がないため、有害性情報の収集から始めた。情報収集の情報源は、「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 に記載されている「List 1 の情報源リスト」とした。また、情報が少ない場合には、上記ガイダンスの「List 2 の情報源リスト」、EU ECHA の REACH 登録情報及びインターネット検索を調査し、情報収集を行った。情報収集の結果、本物質の毒性情報が記載されていたのは、WHO の国際がん研究機関 (IARC)によるモノグラフ (1975)のみであり、有害性情報が非常に限られていた。他に WHO による難燃剤に関する General Introduction がまとめられた ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 192 に情報があつたが、毒性に関する情報は記載がなかった。そのため、構造が類似し、肝臓で代謝されると APO となり尿中に排泄されることが報告されている Tris(aziridin-1-yl)phosphane sulfide (Thio-TEPA : CAS. 52-24-4)の有害性情報も、APO と同様に収集し、Thio-TEPA の有害性情報を活用した APO の有害性評価が可能かを検討した。

#### 2) 有害性情報のとりまとめ

APO 及び Thio-TEPA 各々について、毒性項目及び曝露経路毎に有害性情報を整理した。その結果は、別添 4 及び 5 の通りである。なお、APO は繊維製品に含まれるとされ、ヒトへは経皮経路で曝露されることが想定されるが、いずれの物質についても経皮曝露による有害性情報はなかった。

APO の唯一の情報源である IARC (1975)には、有害性情報として、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、急性毒性と体内動態に関する情報が掲載

されていたが、一般毒性や刺激性、感作性については情報がなかった。また、得られた有害性情報はいずれも古く、有害性評価値を導出するには情報が不十分であったため、APO そのものの情報からの有害性評価値導出は困難であると判断した（別添4参照）。

Thio-TEPA については、複数の情報源から有害性情報を得ることができた。本研究では、IARC (1975, 1990, 2012)及び NTP (1999)から得られた Thio-TEPA の体内動態、遺伝毒性、発がん性についての情報を別添5に整理した。

NTP(1999)には、Thio-TEPA の主要な代謝物である APO についても一部言及があり、Thio-TEPA 及び APO はいずれも強力なアルキル化剤であり、このアルキル化能が動物及びヒトにおける発がん性の原因であるとしていた。したがって、本研究では、Thio-TEPA の発がん性試験情報を中心に精査し、発がん性に関する有害性評価値の導出が可能か、Thio-TEPA の有害性情報から APO の有害性評価値に相当する値を求めることは妥当かを検討することとした。

### 3) 有害性評価値 (案) の導出

前述の通り、APO の発がん性試験情報はあったが、試験条件が不十分だったことから、有害性評価値導出は困難であった。

Thio-TEPA については、別添5に示した通り、NCI (1978)が実施したマウス及びラットの発がん性試験（週3回、52週間腹腔内投与）でみられた悪性リンパ腫及び白血病（ヒトでも発生の報告あり）の発生頻度に基づき、有害性評価値を導出することを試みた。NCI(1978)では、上記の造血系腫瘍いずれかが認められた動物数を統計学的解析に供していたため、本試算では統計学的解析に用いられていた発生頻度データを採用することとした。また、本試算では溶媒対照群での発

生頻度を採用することとした。

ここでの有害性評価値の導出方法は、化審法の評価IIと同じ方法を採用することとした。Thio-TEPA は遺伝毒性発がん物質であるため、ベンチマークドース (BMD)法により BMDL<sub>10</sub> を求め、10<sup>-5</sup> 発がんリスクレベルを有害性評価値として求めた。

#### a) 悪性リンパ腫またはリンパ球性白血病の担腫瘍動物数 (マウス：雄) \*1

溶媒対照群：1/14 匹

低用量群 (1.15 mg/kg bw/day)：2/30 匹

中間用量群 (2.3 mg/kg bw/day)：26/34 匹

\*1: Lymphoma or lymphocytic leukemia の発生頻度を採用 (NCI(1978) Table F1 より)。

#### b) 悪性リンパ腫またはリンパ球性白血病の担腫瘍動物数 (マウス：雌) \*2

溶媒対照群：0/15 匹

低用量群 (1.15 mg/kg bw/day)：5/30 匹

中間用量群 (2.3 mg/kg bw/day)：32/32 匹

\*2: Lymphoma or lymphocytic leukemia の発生頻度を採用 (NCI(1978) Table F2 より)。

#### c) 悪性リンパ腫、リンパ球系白血病、顆粒球系白血病の担腫瘍動物数 (ラット：雄)

溶媒対照群：0/10 匹

低用量群 (0.7 mg/kg bw/day)：8/37 匹\*3

中間用量群 (1.4 mg/kg bw/day)：6/30 匹\*4

\*3: 顆粒球系白血病 (2例) と悪性リンパ腫、リンパ球系白血病 (6例) を合算した (NCI(1978) Table E1 より)。

\*4: 全ての白血病 (All leukemia)の発生頻度を採用 (NCI(1978) Table E2 より)。

注) 高用量群で死亡率が高く 52 週より前に死亡

した動物数が多かったため、time-adjusted alanalysis が行われた後の発生頻度データが NCI (1978) の Table E5 以降に示されていたが、計算の過程が不明であるため、本試算では同分析を行っていない発生頻度データを採用した。また、ラットの試験では、低用量群と、低用量群用と中間用量群用の溶媒対照群の試験開始日が他群とは異なるため、本来はこれらの群から得られたデータと中間用量群のデータを横並びに等しく扱うべきではないが、本試算では用量反応分析を行うため、いずれかの群の溶媒対照群（発生頻度は同じことを確認）と、低及び中間用量群のデータを同等に扱った。

以上に挙げた a)~c)のデータに基づき、米国 EPA が開発した BMDS ver. 3.2 を用いて BMDL<sub>10</sub> を求めた（別添 6）。最小の BMDL<sub>10</sub> を示したのは、c) に基づく 0.11 mg/kg bw/day であった。この最小 BMDL<sub>10</sub> 値を採用した場合、発がん性試験での投与頻度が週 3 日であったことから、毎日曝露した場合の換算をした上で 10<sup>-5</sup> 発がんリスクレベルを求めると、 $0.11 \times 3 / 7 \div 10,000 = 0.0000471 \text{ mg/kg bw/day}$  (0.0047 µg/kg bw/day) となる。

#### 4) 考察

APO については、有用な有害性情報を得ることができなかったが、Thio-TEPA に関する情報源から、遺伝毒性発がん物質であることが示唆された。有害性情報が不十分であったため、本物質独自の有害性評価値案を求めることはできなかったが、本研究では、類似物質と考えられた Thio-TEPA の有害性情報から APO の有害性評価値に相当する値を求めることが可能かを検討した。結果的に、Thio-TEPA の発がん性試験で認められた造血系腫瘍の発生頻度に基づく有害性評価値を

試算し数値を得ることはできたが、以下の点については今後議論しなければならない。

- 1) APO と Thio-TEPA のヒト及び動物での体内動態（代謝含む）や毒性は同等であると言えるか。
- 2) APO は家庭用品から経皮曝露されることが想定されるため、腹腔内投与による発がん性試験に基づく有害性評価値を採用できるか（考慮すべき点は何か）。
- 3) 採用したエンドポイント（ラット及びマウスでみられた造血系腫瘍）は妥当か。
- 4) キースタディとした発がん性試験の条件等に課題があるが、有害性評価値の根拠として扱う場合に考慮すべき点はあるか。
- 5) BMD 法を適用したエンドポイントや採用したモデルの結果等は妥当か。

1)、2)については、現時点では以下のように考察している。

別添 5 に示した Thio-TEPA の体内動態に関する情報から総合的に判断すると、Thio-TEPA をラットまたはマウスに腹腔内投与した場合、速やかに血漿中に移行し全身に分布されることが推測された。Thio-TEPA が経皮曝露された場合の体内動態に関する情報はないが、Thio-TEPA が皮膚からどの程度吸収されるかを確認する必要があると考え、Thio-TEPA の分子量及び脂溶性について調査した結果、Pubchem では分子量 189.22、log P 0.53 であることを確認した。また、NTP (1999) に本物質の有機溶媒への溶解性に関する記載（Freely Soluble in Alcohol, Soluble in Benzene, Ether, and Chloroform）があったため、本物質は皮膚から比較的吸収されやすい物質であることが予想された。一般的に、化学物質の毒性は、吸収の面から経皮曝露より腹腔内投与の方が強く出ることが知られる。したがって、本物質がヒトや動物に経皮曝露または腹腔内投与された場合、経

皮曝露の場合の吸収率等は腹腔内投与の場合と同程度あるいはそれ以下であると仮定して、腹腔内投与による発がん性試験の結果からヒトに経皮経路でばく露される Thio-TEPA の有害性評価値を求めることは可能であると考えた。

また、ラットとマウスでは、主要な尿中代謝物が異なったことから代謝効率に種差があることが推察されるが、体内動態データから、Thio-TEPA は吸収された後、速やかに全身に分布し肝臓にて代謝され TEPA 等の代謝物が生成されることが推察されたため、Thio-TEPA の発がん性試験結果に基づき導出した有害性評価値を APO に援用することは可能と考えた。

#### C4. 有機水銀化合物

##### 1) 有害性情報収集

別添 7 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 7: 3. 参照文献を参照のこと)。

##### 2) 有害性情報のとりまとめ

###### 2-1) 酢酸フェニル水銀の有害性情報

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 7 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評価値の導出は 1 件のみで、米国 EPA IRIS (1987)による Reference Dose (RfD)  $8 \times 10^{-5}$  (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 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、発がん性の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、結果は陰性であった。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 LD<sub>50</sub> 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。

## 2-2) 追加調査

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 8 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 7 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 7 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 を求めている (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 BMDL<sub>10</sub> 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 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UF3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11 ppm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 46~79 ppb を BMDL<sub>05</sub> 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/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 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 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。

### 3) 有害性評価値(案)の導出

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)  $8 \times 10^{-5}$  (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。

### 4) 考察

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、経皮曝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。

### D. まとめ

本検討では、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、有害性情報に基づく有害性評価値案を提案することができた。ただし、本分担研究において提案した全ての有害性評価値は、あくまでも一研究者による検討結果であり、特に対象物質そのものの有害性情報を根拠としていないケースについては、

その妥当性について客観的な意見に基づき確認する必要がある。したがって、本検討で導出した有害性評価値を将来審議会等で提案する場合は、毒性及び体内動態等を専門とする複数の専門家による議論を要することに留意していただきたい。

## **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

表 1. 本検討の対象物質

物質名	別名	CAS No.	用途	規制状況
トリス(1-アジリジニル)ホスフィンオキシド (APO)	トリアジリジニルホスフィンオキシド	545-55-1	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
ビス(2,3-ジプロムプロピル)ホスフェイト化合物 (BDBPP化合物)	マグネシウム=ビス(2,3-ジプロムプロピル)=一水素=ホスファート(1:2)	36711-31-6	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
	アンモニウム=ビス(2,3-ジプロムプロピル)=ホスファート	34432-82-1	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
トリス(2,3-ジプロムプロピル)ホスフェイト (TDBPP)		126-72-7	防炎加工剤 (寝衣、寝具、カーテン、床敷物)	検出せず
塩化ビニルモノマー	クロロエチレン(別名塩化ビニル)	75-01-4	噴射剤 (エアロゾル製品)	検出せず
有機水銀化合物	塩化フェニル水銀	100-56-1	防臭加工剤(殺菌剤) (おしめ、よだれ掛け、手袋、靴下等)	検出せず
	酢酸フェニル水銀	62-38-4	防臭加工剤(殺菌剤)	
	オレイン酸フェニル水銀	104-60-9	防臭加工剤(殺菌剤)	
	phenyl mercuric dioctyl sulfosuccinate	(38565-43-4)	防臭加工剤(殺菌剤)	

表 2. ラットまたはマウスの腎発がん性に基づく  $10^{-5}$  発がんリスクレベル

	$10^{-5}$ 発がんレベル ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	POD <sup>1</sup>	根拠 <sup>2</sup>
①	0.0219	BMDL <sub>10</sub> 0.219 mg/kg/day (本研究にて計算)	ラット経口発がん性試験における腎細胞腺腫またはがんの発生頻度データ(雄)
②	3.18	BMDL <sub>10</sub> 31.807 mg/kg/day (本研究にて計算)	マウス経口発がん性試験における腎細胞腺腫またはがんの発生頻度データ(雄)
⑨	0.0043	経口スロープファクター 2.3 (mg/kg/day) <sup>1</sup> (CalEPA)	ラット経口発がん性試験における腎細胞腺腫の発生頻度データ(雄)

<sup>1</sup> Point of Departure (POD)、各種の動物試験等から得られた用量反応評価の結果から得られ、評価値導出の基点となる値。

<sup>2</sup> 根拠となった発がん性試験は、いずれも NCI (1978)。



## 別添 1

トリス（2，3－ジブロモプロパン－1－イル）＝ホスファート及びその代謝物に関する有害性情報

## はじめに

本報告書では、トリス (2,3-ジブロモプロパン-1-イル) =ホスファート (CAS No. 126-72-7、以下 TDBPP)に関する毒性情報を収集し、毒性項目毎、曝露経路毎にまとめた。また、体内動態の項に詳細を記載したが、TDBPP の代謝物である bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BBBP)のマグネシウム塩であるマグネシウム=ビス (2,3-ジブロモプロピル) =一水素=ホスファート (1:2) (CAS No. 36711-31-6)及びアンモニウム塩であるアンモニウム=ビス (2,3-ジブロモプロピル) =ホスファート (CAS No. 34432-82-1)、そして 2,3-dibromo-1-propanol (CAS No. 96-13-9)についても、毒性情報があった場合は収集し、本報告書にまとめた。

対象とした各物質に関する信頼性が担保された評価文書等を検索した結果、主に以下の情報源から毒性情報を得ることができた。

- ・ WHO 国際化学物質安全性計画 (INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY/EHC, IPCS)における Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate 及び Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria, EHC) 173 (1995).
- ・ WHO INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) による IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS Volume 71. RE-EVALUATION OF SOME ORGANIC CHEMICALS, HYDRAZINE AND HYDROGEN PEROXIDE. p. 912-929 (1999).
- ・ 豪州 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (AU NICNAS) による Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27.(2005)
- ・ AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBFRs)に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001)
- ・ 環境省 化学物質の環境リスク初期評価 (2004)
- ・ European Food Safety Authority (EFSA)による Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food (2012)

また、急性毒性等の一部の毒性項目に関する情報は、U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database より収集した。RTECS は、政府向け GHS 分類ガイダンス ver. 2.0 においては List 3 の情報源として扱われているため、審議等で扱う場合は、その扱い (参照するだけか評価資料として本採用するか) について判断を要する。

上記の各情報源から得られた毒性情報を、毒性項目毎及び曝露経路毎に以下の通りまとめた。ただし、試験条件や結果の詳細が不明であった試験については、評価に資する情報とはみなすことができないため、記載しなかった。また、一部の有害性情報 (発がん性試験情報等) については、試験ガイドラインに従った試験条件ではない等の留意点があるため、評価に採用することを検討する場合は、複数の毒性専門家による確認が必要である。

# I. TDBPP

## 1. 急性毒性

### (1) 経口

#### ヒト

ヒトの経口曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

#### 動物

AUNICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、体重 202-250 g の雄性 Spartan ラットに 5 用量の TDBPP をプロピレングリコールの懸濁液として投与し 14 日間観察した結果、1980 および 3150 mg/kg 体重を投与されたすべての動物が生存し、5000 mg/kg 体重以上で死亡が観察された (Kerst, 1974)。本試験の結果より、経口 LD<sub>50</sub> は 5240 mg/kg 体重と計算された。

また、AUNICNAS (2005)によると、TDBPP の急性毒性試験において、雌雄 Wistar ラット (1 群 10 匹/用量) に 6 用量の TDBPP を投与した結果、LD<sub>50</sub> は各々 810 mg (雄) および 1000 mg (雌) TDBPP/kg 体重であった。臨床症状として鎮静及びうずくまりが認められた。剖検では肝うっ血が観察された (Hasegawa et al., 1989)。

### (2) 経皮

#### ヒト

ヒトの経皮曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

#### 動物

AUNICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、雌雄 NZW ウサギ (1 群 2 匹/性) の背中に、1、2、4、または 8 g/kg 体重の濃度で TDBPP を閉塞性包帯下で 24 時間適用し 14 日間観察した結果、どの濃度でも死亡または臨床徴候は見られなかった。経皮 LD<sub>50</sub> は > 8000 mg/kg 体重と判断された (Kerst, 1974)。また、WHO IPCS (1995)によると、皮膚毒性試験においてウサギの急性 LD<sub>50</sub> が 17.6 g/kg 体重であることが示された (Ulsamer et al., 1980)。

### (3) 吸入

ヒト及び動物の吸入曝露による急性毒性に関する情報はなかった。

以上の急性毒性試験及び RTECS から得られた LD<sub>50</sub> 値を下表にまとめた。

表1. TDBPPの急性毒性

動物種	曝露経路	LD <sub>50</sub>	元文献
ラット	経口	810 mg/kg	Hasegawa et al., 1989
ラット	経口	5,240 mg/kg	Kerst, 1974
マウス	経口	6,800 mg/kg	Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya. Labor Hygiene and Occupational Diseases., 29(12)(53),

			1985
マウス	経口	1,149 mg/kg	JNCI, Journal of the National Cancer Institute., 66(691), 1981
ウサギ	経皮	>8,000 mg/kg	Kerst, 1974
ウサギ	経皮	17600 mg/kg	Ulsamer et al., 1980

## 2. 刺激性・腐食性及び感作性

刺激性・腐食性及び感作性に関する情報は、AU NICNAS (2005)からの情報をまとめた。

### 2-1. 皮膚刺激性

#### ヒト

ヒトの皮膚刺激性に関する情報はなかった。

#### 動物

動物については、6匹のアルビノウサギに TDBPP 1100 mg を 24 時間皮膚に局所塗布し、塗布部位を洗浄直後及び 48 時間後に検査した。本試験は、OECD テストガイドライン 404 で推奨されている曝露時間より 4 時間長く、適用用量も推奨用量を超えていたが、ウサギに皮膚刺激性は認められなかった (Kerst, 1974)。さらに、NZW ウサギに TDBPP を最高 8000 mg / kg bw の用量で 24 時間背部皮膚に適用した急性毒性試験においても、皮膚刺激性は認められなかった (Kerst, 1974)。

### 2-2. 眼刺激性

#### ヒト

ヒトの眼刺激性に関する情報はなかった。

#### 動物

6匹のウサギに TDBPP 220 mg を単回点眼し、24, 48, 72 時間後に検査した。本試験は OECD テストガイドライン 405 で推奨されているよりも高い用量で実施したが、刺激性は認められなかった。(Kerst, 1974)。

### 2-3. 皮膚感作性

#### ヒト

ボランティアによる 3 件のマキシマイゼーション法に関する報告があり、いずれもラウリル硫酸ナトリウムの前処理を行った。最初の試験では、感作曝露濃度を 100%、惹起曝露濃度を 25% として実施した結果、24 人中 8 人 (33%) が感作された。第 2 の試験では感作および惹起曝露濃度をともに 20% とした結果、25 人中 2 人 (8%) が感作された。第 3 の試験では、感作曝露濃度を 20%、惹起曝露濃度を 5% とした結果、20 人中 4 人がごく軽度から中等度の感作性がみられた。これらの 4 人の被験者にパッチを 48 時間適用し、除去してから適用終了 24 時間後に再検査した結果、2 人は明確に感作され、1 人は弱い感作性が認められたが、残り 1 人は陰性であった (Morrow et al., 1976)。同試験について、環境省 (2004) によると、20% 溶液に感作反応を示したボランティアでは本物質で処理した布地に対する反応もみられたが、その反応

は布地（基質）の種類で異なった。感作の程度は繊維表面の薬剤の吸収率や布地の種類、難燃処理方法で異なり、洗濯により布地表面の TDBPP 濃度は減少した。

TDBPP に感作及び非感作された 3 名のボランティアに TDBPP を処置した 8 種の布地を 72 時間皮膚に適用し、適用後 24 時間目に検査した結果、1 人以上の感作者において 8 種のうち 7 種の布地に反応がみられた。全ての感作者に反応を誘発した布地は 3 種のみだった。非感作者には反応は見られなかった(Morrow et al., 1976)。また、200 名のボランティアによるパッチテスト試験では、布地に 4.5% または 8% の TDBPP を含ませ、男性には腕の、女性には腕または脚の皮膚に 6 日間適用し、適用 2 日目及びパッチ除去後 6 日目に検査した。さらに、適用 2 日目の検査後またはパッチ除去した 15 日後に新しいパッチを 48 時間適用したが、どの被験者にも皮膚炎は認められなかった(Morrow et al., 1976)。

52 人のボランティアの上腕に 1100 mg の TDBPP を含むパッチを 24 時間適用し、適用 1～3 日後から 10 個のパッチを 24 日間にわたって適用する間、同じ操作を繰り返した。50 人の被験者については、試験期間中皮膚に反応は見られなかった。6 回目または 7 回目の適用後に 2 名の被験者に痒みと蕁麻疹が認められた。この 2 人の被験者に対する試験は 1 か月間中止され、その後再開した。各被験者において、その他の有意な影響はみられなかった (Kerst, 1974; US EPA, 1976)。この試験結果から、TDBPP に皮膚感作能があるとは言えなかった。

その他、感作性については、欧州内 7 か国から集まった 1103 名の被験者を対象としたパッチテストにおいて、2 名の陽性者がみられたとの報告がある (Andersen, 1977)。

## 動物

AU NICNAS (2005)及び WHO IPCS (1995)によると、1 群 5-10 匹モルモットを用いた 2 本の試験(Landsteiner 変法及び footpad technique) の結果、両試験共に TDBPP はモルモットに感作性を惹起しなかった (試験の詳細は不明) (Morrow et al., 1976)。

### 2-4. 呼吸器感作性

AU NICNAS (2005) によると、動物及びヒトにおける呼吸器感作性については、利用できる情報はなかった。

## 3. 一般毒性

### (1) 経口

#### ヒト

TDBPP の経口曝露によるヒトでの一般毒性に関する情報はなかった。

#### 動物

環境省 (2004) 及び WHO IPCS (1995)によると、雄性ラット (系統ほか不明) に 0、250 mg/kg/day の TDBPP を 10 日間強制経口投与した結果、投与 2 日目からネフローゼの症状が現れ、経時

的に症状は悪化した。本試験では、肝臓や精巣への毒性影響を認めなかった。なお、AU NICNAS(2005)では、本試験情報は WHO IPCS (1995)に報告されているものの原著である Osterberg et al (1979)には同様の内容の記載がなかったため、信頼性が不十分と判断されている。

環境省 (2004) によると、雌性 Sprague-Dawley ラット (10 匹/群) に、0、100、150、500、1,000 mg/kg/day の用量で TDBPP を 10 日間強制経口投与した結果、死亡率は 0、0、0、70、100% であった (Seabaugh et al., 1981)。

AU NICNAS (2005)によると、離乳した雄性ラット (系統ほかは不明、5 匹/1 群) に、TDBPP を 0、100 または 1000 ppm (各々 0、10、100 mg/kg 体重/日に相当：環境省 (2004) での換算値は各々 0、90、850 mg/kg/day 程度) の用量で 4 週間混餌投与した。投与 7 日目と 28 日目に血液学及び血清生化学並びに尿検査を実施した。投与 28 日目は病理組織学的検査に加え、筋肉、肝臓、脂肪の臭素レベルを測定した。その結果、100 mg/kg 体重/日群において、対照群に比し、体重増加 (16%) と摂餌量 (12%) の有意な減少がみられた。血液学的、血清生化学及び尿検査では、投与に関連した影響は観察されなかった。100 mg/kg 体重/日群では、対照群に比し心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣の重量減少 (13%以上) が認められたが、各臓器において病理組織学的変化は伴っていなかった。また、100 mg/kg 体重/日 g 群では、筋肉、肝臓、脂肪における臭素の組織残留量が、対照群に比し約 40~50 倍増加していた (Kerst, 1974)。以上の結果より、本試験の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と判断された。

上記試験 (Kerst, 1974) の回復群では、投与終了後 6 週目までに、TDBPP 投与群における体重増加量、摂餌量、臭素の筋肉、肝臓および脂肪中残留量は、対照群と同等であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄ラット (系統ほか不明) に TDBPP を 0、10、50、100 mg/kg/day の用量で 6 週間強制経口投与した結果、血中臭素濃度の増加を認めた以外には、投与に関連した影響はなかった。この結果より、本試験の NOAEL は 100 mg/kg/day であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄 Osborne-Mendel ラット (48 匹/群) に TDBPP (溶媒：プロピレングリコール) を 0、25、100、250 mg/kg/day の用量で 90 日間強制経口投与した結果、25 mg/kg/day 以上の全ての投与群で体重増加抑制 (対照群に比し雄 34-50%、雌 40%減) がみられた。また、投与群において雌雄の腎臓相対重量 (18%)及び精巣相対重量 (25%) の有意な減少と、雌雄 25 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の減少、250 mg/kg/day 群の雌で肝臓相対重量の増加がみられた。雌雄全ての投与群の腎臓において、尿細管上皮細胞の再生と肥大及び核の異形性を伴う慢性腎炎が、用量依存性に発生頻度および重症度を増して発生した。重症度は雌より雄の方が高かった。他の臓器・組織には投与による影響はみられなかった。この結果から、この試験における LOAEL は 25 mg/kg/day と判断された (Osterberg et al., 1978)。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌雄 B6C3F1 マウス (50 匹/性) に、TDBPP を 500 または 1000 ppm (雄は 60 および 120 mg/kg 体重/日、雌は 65 および 130 mg/kg 体重/日に相当) の用量で 103 週間投与し、その後 1 週間の観察期間を設けた後に解剖した。TDBPP 投与群と対照群の動物の生存率に関する有意差の有無は報告されていないが、投与群の体重増加量は試験期間を通して対照群に比し 20%低値だった。腎臓の組織病理学的検査結果のみが報告され、唯一の重要な非腫瘍性所見として、近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管が認められた。異型尿細管および過形成は対照群では認めず、投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 46/50、49/50、雌で 20/50、40/46 であった (Reznik et al., 1979)。以上の結果より、

本試験の LOAEL は雌雄各々60 および 65 mg / kg 体重/日であると判断された。

また、雌雄 Fischer 344 ラット (55 匹/群/性) に、TDBPP を 50 または 100 ppm (雄は 2 および 4 mg / kg bw / day、雌 2.5 および 5 mg / kg bw / 日に相当) の用量で 103 週間混餌投与し、その後 1 週間の観察期間を設けた後に解剖した。各性の対照群 (50 匹) は試験開始 107 週後に解剖した。TDBPP 投与群と対照群の動物の生存率に関する有意差の有無は報告されていないが、投与群の体重増加量は対照群と同様であった。腎臓の組織病理学的検査結果のみが報告され、唯一の重要な非腫瘍性所見として、近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管(前がん病変)が認められた。異型尿細管および過形成は対照群では認めず、投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 53/54、39/54、雌で 25/54、46/54 であった (Reznik et al., 1979)。以上の結果より、本試験の LOAEL は雌雄各々2 及び 2.5 mg / kg bw/day であると判断された。

## (2) 吸入

ヒト及び動物共に、TDBPP の吸入経路からの曝露による一般毒性に関する情報はなかった。

## (3) 経皮

### ヒト

TDBPP の経皮経路からの曝露によるヒトにおける一般毒性に関する情報はなかった。

### 動物

AU NICNAS (2005)及び WHO IPCS(1995)によると、ウサギに TDBPP を 2200、4400、または 8800 mg / kg bw/日の用量で剃毛した皮膚への局所適用した結果、すべてのウサギが 4 週間以内に死亡した。血中及び尿中の臭素レベルが用量依存的に増加した。剖検では、腎臓と肝臓に変性 (詳細不明) がみられ、投与群ではコリンエステラーゼ活性のわずかな低下が認められた (Brieger et al., 1968)。また、ウサギに 50 および 250 mg / kg 体重/日を投与した別の研究 (投与期間不明 : おそらく 4 週間) では、血中および尿中の臭化物レベルは増加したが、死亡動物は認められなかった (Ulsamer et al., 1980)。この試験は簡単に要約されただけだったが、AU NICNAS(2005) は本試験の NOAEL を 250 mg TDBPP / kg 体重/日と判断した。

AU NICNAS (2005)及び WHO IPCS(1995)によると、3 か月齢の雌雄 New Zealand White (NZW)ウサギ (6 匹/群) に、TDBPP を毎週 0 または 2270 mg TDBPP / kg 体重/日の用量で週 1 回、13 週間擦過または非擦過の背部皮膚に局所塗布した。また、対照群として、6 匹のウサギを剃毛し無処置のまま同期間飼育した。

TDBPP を塗布した部位は閉塞せず、ウサギにエリザベスカラーを装着し、試験物質の経口摂取を防いだ。その結果、投与に関連した死亡および有意な体重の変動はみられなかった。試験期間中に皮膚刺激性は観察されなかった。

TDBPP 投与群において、病理組織学的変化を伴わない相対肝臓重量の有意な高値 (擦過及び非擦過群で各々53%または 59%) がみられた。投与群においては、精巣重量の有意な低値 (擦過及び非擦過群で各々54%及び 40%) および萎縮が認められ、8 匹中 7 匹の精細管内に精原細胞及び二次精母細胞は認められたものの、精子は認められなかった。腎臓においては、臓器重量に投与の影響は見られなかったが、病理組織学的に尿細管委縮や尿細管上皮細胞の異型性を伴う慢性間質性腎炎が、雄の投与群の 6/8 にみられた。雄のその他の臓器及び雌の投与群には投与による影響は見られなかった (Osterberg et al., 1977, 1978)。本試験は 1 用量試験であり、投与群で毒性影響がみられたことから、NOAEL は判断できなかった。

## 4. 生殖発生毒性

### (1) 経口

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、Sprague-Dawley ラット雌 (10 匹/群) に、TDBPP を 0、250、1,000 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群では妊娠 9~11 日目に全動物が、250 mg/kg/day 群では 1 匹死亡した。各群の死亡率は各々 0、10、100%であった (次に示す試験の用量設定試験として実施)。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)、WHO IPCS (1995)によると、雌性 Sprague-Dawley ラット (30 匹/群) に TDBPP を 0、5、25、125 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与し、妊娠 20 日目に解剖した。その結果、125 mg/kg/day 群の母動物に有意な体重増加の抑制 (12%) を認めたが、黄体数、着床数、胎仔の妊娠期間中の早期または後期死亡、体重、頭殿長に影響はみられず、さらに吸収胚の発生率、胎仔の生存率、着床前胚損失率も投与に関連した変化を示さなかった。また、軟組織及び骨格で変異がみられたものの、用量依存性はなく、有意な差も認めなかった。この結果から、本試験における母動物の生殖能および児動物の発生に関する NOAEL は最高用量の 125 mg/kg/day であった。

環境省 (2004)及び AU NICNAS (2005)によると、雌性 Wistar ラット (匹数不明) に 0、25、50、100、200 mg/kg/day の用量で妊娠 7 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、200mg/kg/day 群の母動物に、死亡および臨床症状 (詳細不明) のほか、顕著な体重増加抑制と摂餌量低下がみられた。200 mg/kg/day 群の胎仔で骨格変異の発生率に有意な増加を認めた。また、50、100 mg/kg/day 群で生存率の有意な低下を認めたが、授乳期と 10 週間の生存率は対照群と同等であった。機能試験では、投与の影響は見られなかった。これ以上の詳細情報を得ることができなかった。この結果から、環境省 (2004)は本試験における児動物の発生に関する NOAEL を 100 mg/kg/day と判断した。また、母動物の一般状態についても NOAEL は 100 mg/kg/day であると考えられた。AU NICNAS(2005) によると、本試験について詳細情報はないが、母動物への影響がみられた本試験で、唯一発生毒性がみられたとしている。

### (2) 吸入

ヒト及び動物共に、吸入経路の TDBPP 曝露による生殖発生毒性に関する情報はなかった。

### (3) 経皮

生殖発生毒性試験ではないが、動物における生殖器への影響についての情報は以下の通りであった (一般毒性の章に同じ試験情報の記載あり)。

AU NISNAS(2005)及び WHO IPCS (1995)によると、3 か月齢の雌雄 NZW ウサギ (6 匹/群) に、TDBPP を毎週 0 または 2270 mg TDBPP / kg 体重/日の用量で週 1 回、13 週間擦過または非擦過の背部皮膚に局所塗布した。また、対照群として、6 匹のウサギを剃毛し無処置のまま同期間飼育した。TDBPP を塗布した部位は閉塞せず、ウサギにエリザベスカラーを装着し、試験物質の経口摂取を防いだ。その結果、投与に関連した死亡および有意な体重の変動はみられなかった。TDBPP 投与群の精巣においては、臓器重量の有意な低値 (擦過及び非擦過群で対照群に比し各々 54%及び 40%) が認められ、8 匹中 7 匹に中等度から重度の精巣委縮が認められた。病理組織学的に、精細管内に精原細胞及び二次精母細胞は認められたものの、精子はまれにしか認められなかった。また、精細管内腔は線維様物で満たされ、巨細胞または合胞体

細胞も一部認められた。一方、対照群と皮膚を擦過した投与群の1例の精巣に変化は認められなかった。雌においては、TDBPP投与群の卵巣に投与による影響は認められなかった(Osterberg et al., 1977)。以上より、2270 mg TDBPP / kg 体重/日の皮膚への局所適用は、肝臓及び腎臓に対する毒性(一般毒性の項参照)と共に、精巣に重篤な毒性影響をもたらした。

#### (4) その他の投与経路

腹腔内投与による試験において、TDBPPによる精巣および精子への影響がみとめられたが、家庭用品を介したヒトへの曝露経路としては想定されないため、以下は参考資料とした。

環境省(2004)及びAU NICNAS(2005)によると、Sprague-Dawley ラット雄6匹を1群とし、0、0.4、0.9、1.8、3.5、7.1、14.2、28.4、56.8、113.5 mg (0、2.0、4.5、9.0、17.5、35.5、71.0、142.0、284.0、567.5 mg/kg bw に相当)をプロピレングリコールに添加して72日間(3回/週)腹腔内投与した(対照群にはプロピレングリコール投与または無処置)。14.2 mg以上の用量では、被検物質は完全に溶解しなかったため、乳濁液として投与した。その結果、TDBPP投与群において臨床症状は認められなかったが、最高用量群で2匹死亡した。また、142.0 mg TDBPP / kg 体重以上の群で統計的に有意で用量相関性がある体重増加抑制(9-25%)が観察された。投与群の雄性生殖器の重量が、用量相関性はないが統計学的に有意な減少を示した：71.0 mg TDBPP / kg 体重で前立腺(15-24%)および精嚢重量(22-43%)、142.0 mg TDBPP / kg 体重以上で精巣上体重量(19-55%)、284.0 mg TDBPP / kg 体重以上で精巣重量(42-58%)の減少がみられた。最高用量群の精細管には生殖細胞がほとんどなく、間質にマクロファージの活発な食作用が認められた。最高用量群のライディヒ細胞や284.0 mg TDBPP / kg 体重未満の群の雄性生殖器には、病理組織学的変化は認められなかった。142.0 mg TDBPP / kg 体重以上群の精巣上体に精子含有量の減少(41~96%)が、284.0 mg TDBPP / kg 体重以上群の精巣に精子産生減少(40~82%)が、統計学的有意差及び用量相関性をもって認められた。また、567.5 mg TDBPP / kg 体重群で精子運動能の統計的に有意な減少(36%)が見られた。なお、投与群において、精子頭部の形態や血清テストステロン濃度に治療関連の影響は見られなかった(Cochran & Wiedow, 1986)。結論として、他の毒性影響がない場合、前立腺と精嚢の相対重量の減少がみられたが、全身への影響(体重増加抑制)が認められた場合は、精巣への影響(病理組織学的変化や精子産生減少など)がみられたことが確認された。

環境省(2004)及びAU NICNAS(2005)、WHO IPCS(1995)によると、15週齢の雄性B6C3F1マウス(12~15匹/群)にTDBPPを0、400、600、800、1,000 mg/kg/dayの用量で5日間腹腔内投与し、最終投与後35日目に解剖し精巣上体内の精子頭部の奇形について検査した結果、400 mg/kg/day以上の群で精子奇形の発生率に有意な増加を認め、800 mg/kg/day以上の群で顕著であった。全身への影響等について、詳細は記載されていなかった(Salamone & Katz, 1981)。

## 5. 遺伝毒性

AU NICNAS(2005)からの遺伝毒性に関する情報を以下にまとめた。

### 細菌を用いた試験

Ames試験プレート法により、TDBPPを最高1µL/プレートの用量で*S. typhimurium* TA 1535、TA 1538に処理した結果、代謝活性化の有無に関わらずTA 1535では最低用量0.1 µL/plateから陽性、TA 1538では陰性であった。本試験では代謝活性化の有無に関わらず細胞

毒性は認められず、陽性対照は試験の有効性を保証する結果を示した(Carr & Rosenkranz, 1978)。

その他のプレート法による Ames 試験でも陽性結果が得られた。短報の試験報告では、TDBPP を最高用量 11200 µg/プレートの用量で *S. typhimurium* TA 100 に処理した結果、代謝活性化系の存在下では 112 µg/プレート (本試験の最低用量) 以上から、代謝活性化系の非存在下では 2240 µg/プレートから陽性であった。本試験では代謝活性化の有無に関わらず細胞毒性は認められなかったが、陽性対照が設定されたか等の詳細情報は得られなかった (Salamone & Katz, 1981)。また、TDBPP の Ames 試験については、代謝活性化の有無に関わらず *S. typhimurium* TA 100 及び TA 1535 で陽性、TA 1537 及び TA1538 で陰性であった(Blum & Ames, 1977; Brusick et al., 1978; Prival et al., 1977)。同様に、代謝活性化系の存在下で *S. typhimurium* TA 100 及び TA 1535 で陽性 (Lynn et al., 1982)という報告があったが、代謝活性化系の非存在下では両菌株とも弱陽性であった。

フェノバルビタール (PB)で前処理したラット S9 肝臓画分を用いたプレインキュベーション法による Ames 試験では、*S. typhimurium* TA 100 及び TA 104 で陽性結果を示し(Van Beerendonk et al., 1998)、TA100 では、TDBPP 0.05 mmol/L で処理した時、PB 未処理 S9 使用時よりも変異原性が増加した (Holme et al., 1983)。

TDBPP をラットに経口投与で最高 500 mg/kg、経皮投与で最高 5000 mg/kg 曝露、または最高 67,000 mg の TDBPP を表面に含ませた布地を皮膚に 5 日間適用したラットの尿サンプルを用いて TA1535 株で実施した Ames 試験の報告がある (Brusick et al., 1978; Ulsamer et al., 1980)。その結果は、最高用量の TDBPP をラットに経口または経皮投与したときの尿サンプルは陽性、布地を適用したときの尿サンプルは陰性であった (代謝活性化の有無については詳細不明)。

また、CD-1 マウスに TDBPP を 500 mg/kg bw の用量で皮膚に適用し尿サンプルを用い Ames 試験を行った結果、*S. typhimurium* TA 100 では陽性、TA 1535 及び TA 1537 では陰性であった (Brusick et al., 1982)。

他にも、TDBPP は Ames 試験で陽性だったという報告が複数ある (WHO IPCS, 1995)。以上より、TDBPP は細菌において変異原性を有すると結論付けられた。

### 哺乳類細胞を用いた試験

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞 (*tk* 遺伝子座) を用いた遺伝子突然変異試験において、TDBPP は 5 mg/L の用量で突然変異を 2-3 倍増加させた (\*Brusick et al., 1978)。TDBPP による遺伝子突然変異頻度の増加は、0.02 mmol/L の用量で、フェノバルビタールで前処理したラット S9 肝臓画分存在下の V79 チャイニーズハムスター細胞においても認められた(Holme et al., 1983; Söderlund et al., 1985)。一方、TDBPP を最高 150 µg/mL までの用量でチャイニーズハムスターV79 細胞に処置した試験では、代謝活性化の有無に関わらず変異頻度の増加は見られなかった。この試験では、陽性対照では代謝活性化しない場合に變異頻度の明らかな増加が認められたものの、代謝活性化した場合の結果が示されていなかった (Sala et al., 1982)。

TDBPP の染色体異常試験については、相反する結果が報告されている。マウスリンパ腫 L5178Y 細胞(Brusick et al., 1980)及び代謝活性化系存在下のチャイニーズハムスター肺細胞 (Ishidate et al., 1981)において陽性との報告がある一方、チャイニーズハムスターV79 細胞 (Furukawa et al., 1978)または代謝活性化系非存在下でのヒト線維芽細胞株 HE 2144 (10 週齢の

雄胚由来)に TDBPP 0.349 mg/ml を処理した結果、陰性であった(Sasaki et al., 1980)。

チャイニーズハムスターV79細胞を用いた姉妹染色分体交換 (SCE)試験については、陽性結果が報告されている(\*Furukawa et al.,1978)。同様の細胞を用いた Sala らによる試験では、代謝活性化系非存在下で 35 µg/ml 以上の用量および代謝活性化系存在下で 50 µg/ml (本試験の最高用量。細胞毒性は伴わず) の用量で陽性であった (Sala et al.,1982)。

陽性結果は、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞(Brusick et al,1980)、ヒト線維芽細胞 HB2144 に代謝活性化系非存在下で TDBPP 0.070 mg/ml を処理した場合にも見られた (Sasaki et al., 1980)。

TDBPP を単層培養増殖中のラット肝細胞に 0.01 - 0.1 mmol/L の用量で 18-19 時間処理したとき UDS の誘発が認められた(Holme et al., 1983; Holme & Söderlund, 1984; Gordon et al., 1985; Söderlund et al., 1985)。同様にヒト KB 細胞においては UDS 及び DNA 傷害の誘発が認められた(Gutter & Rosenkranz, 1977; Blum & Ames, 1977)。DNA 傷害は TDBPP を 5 µmol/L 処理したラット単離肝細胞でも認められた一方、精巣細胞では 10 倍以上高い用量が DNA 傷害を誘発するのに必要であった(Söderlund et al., 1992)。一方、TDBPP 10-99 あるいは 100-400 µg/ml を凍結保存した包皮上皮細胞に 24 時間処理した非標準的な試験において、UDS 陰性との報告がある(Lake et al., 1978)。さらに代謝活性化系非存在下での Reuber ラット肝細胞では DNA 障害はみられなかった (Gordon et al., 1985)。

以上より、哺乳類細胞を用いた各種試験で相反した結果が得られているが、TDBPP は *in vitro* で再現性をもって陽性結果が認められていることから、TDBPP は哺乳類細胞に対して明らかに変異原性及び染色体異常誘発性を有すると考えられた。

### ***In vivo* 試験**

TDBPP を雌性 B6C3F1 マウスに 1 回あるいは複数回腹腔内投与した小核試験については、以下の通りである。1 群 3-8 匹のマウスに TDBPP を 0, 1020 or 1530 mg/kg 単回投与し、25 時間後に骨髄を採取した。また、追加群として TDBPP を 1020 mg/kg、単回投与後 44 時間後に骨髄を採取する群 (4 匹) も設定した。1 匹あたり 500 個の多染赤血球を観察し小核の有無を確認した。その結果、1020 mg TDBPP/kg を 44 時間処理した群のみ対照群と比較して小核出現数の統計学的に有意な増加がみられ、この結果は 2 回目の同様の試験において再現性を示した。より高用量では死亡率の増加がみられたため、より長い処理時間の群は採用できなかった。本試験については、これ以上の詳細情報を得ることができなかった(Salamone % Katz, 1982)。また、TDBPP を雌性 B6C3F1 マウスに 1 群 3 から 4 匹で 0, 204, 408, 612, 816, 1020 mg TDBPP/kg の用量で 24 時間ごとに 2 回腹腔内投与し、48, 72 または 96 時間後に骨髄を採取した試験では、投与群において統計学的に有意な小核出現増加は認められなかった (Salamane & Katz, 1982)。

小核試験に関する短報によると、TDBPP を 0, 200, 400, 800 mg TDBPP/kg bw の用量で雌雄チャイニーズハムスター (1 群 2 匹) に単回腹腔内投与し、24 時間後に採取した骨髄を用いて 1 匹あたり 2000 個の多染赤血球(PCEs)中の小核の有無を解析した結果、400 mg/kg bw 以上の用量で用量依存性のある統計学的に有意な小核出現数の増加がみられた。陽性対照では明らかな小核出現数の増加が確認された。これ以上の詳細情報は得ることはできなかった (Sala et al., 1982)。

*in vivo* 染色体異常試験と SCE 試験に関する短報によると、雄性 C57BL/6J マウス (1 群当たりの動物数は不明) に TDBPP を最高 1500 mg TDBPP/kg の用量で静脈内投与し、骨髄を採取 (処理時間は不明) し検査した結果、最高用量で明白な染色体異常と姉妹染色分体交換数 (SCE)の増加が認められた (最高用量での結果のみの報告)。1500 mg/kg TDBPP/kg 以上で

は、細胞毒性がみられた。陽性対照群でも統計学的に有意な染色体異常と姉妹染色分体交換数の増加が認められた (Nakanishi and Schneider, 1979)。

アルカリ溶出法で解析した TDBPP の DNA 損傷能については、雄性 Wistar ラット (1 群当たりの動物数不明) に  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を 0, 36, 72 or 143  $\mu\text{mol/kg}$  の用量で単回腹腔内投与し、20, 60 または 180 分後に剖検して調べた。DNA 損傷は、肝臓及び腎臓における核の溶出率により測定し(重水素置換)、肝臓及び腎臓の溶出率が明白に用量依存的な増加を示した(結果はグラフで示した)。肝臓に比し腎臓の方が DNA 損傷の程度が強かった。腎臓では 36  $\mu\text{mol/kg}$  TDBPP を投与し 20 分後の DNA 損傷が顕著であったが、肝臓では同等の DNA 損傷誘発に 143  $\mu\text{mol/kg}$  TDBPP の投与量が必要であった。

以上の結果から、TDBPP は DNA 損傷性を検出する本試験法で陽性と判断された (Pearson et al., 1993b)。また、雄性 Wistar ラットに TDBPP を 350  $\mu\text{mol/kg}$  の用量で単回腹腔内投与し、2 時間後に DNA 損傷を自動化アルカリ溶出法で解析した試験では、広範な DNA 損傷が肝臓、腎臓、小腸に、相当な DNA 損傷が脳と肺に認められた。精巣、脾臓、大腸では損傷は軽度であった (Holme et al., 1983; Söderlund et al., 1992)。

トランスジェニック動物を用いたガイドラインに準拠しない試験に関する報告は以下の通りである。

標準化した *lambda/lacI* (Big Blue) トランスジェニック B63F1 マウス (5 匹/群) に TDBPP を 150 mg/kg の用量で 5 匹の雄マウスに 2 日間または 300, 600 mg/kg の用量で 4 日間強制経口投与した。対照群 (6 匹/群) には溶媒を 5 日間同様に投与した。動物は、投与後 20 日目に剖検し、肝臓、腎臓、胃における *lacI* の突然変異頻度を解析した。その結果、腎臓のみ 300 (63 %) 及び 600 mg/kg (45 %) の用量で統計学的に有意な増加が認められた (Provost et al., 1996)。腎臓における変異のシークエンス解析では、G : C 塩基対の欠失増加を伴う G : C から A : T への変異が用量依存的に減少した (De-Boer et al., 1996)。

雄性 *lacI* (Big Blue) トランスジェニック F344 ラット (4-6 匹/群) に TDBPP を 0, 100, 2000 ppm の用量で 45 日間混餌投与し、腎皮質と髄質内層及び外層における *lacI* 遺伝子の変異を解析した。その結果、対照群と比較して 3 領域全てにおいて用量依存性ある変異頻度の増加がみられ、その変異頻度の増加は髄質内層から皮質に向かって徐々に誘発されていたことがわかった。最高レベルの変異頻度の誘発は、皮質、髄質外層、髄質内層において、対照群に比し各々 6.4, 3.7, 2.2 倍にそれぞれ増加していた (De Boer et al., 2000)。

単回投与による 2 つの小核試験、染色体異常試験の短報、DNA 損傷試験及び 2 つのトランスジェニック動物を用いた突然変異試験で陽性結果が得られた。一方で、反復投与による小核試験では陰性結果が得られた。以上のことから、TDBPP は明らかに動物の体細胞に遺伝子突然変異と染色体異常を誘発することが示された。

## 6. 発がん性

### 6-1. 発がん性分類

主な機関による発がん性分類を表 2 に示す。

表 2. TDBPP の発がん性分類

機関名・発表年	分類
---------	----

IARC (1999)	2A
NTP (2000)	R 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
EPA	情報なし
ACGIH	情報なし
EU	情報なし
日本産業衛生学会 (1992)	2A

## 6-2. 発がん性試験等

### (1) 経口

#### ヒト

経口経路の TDBPP 曝露によるヒトでの発がん性に関する情報はなかった。

#### 動物

環境省 (2004) 及び AUNICNAS (2005)によると、雌雄 B6C3F1 マウス雌雄 (50 匹/群) に TDBPP を 0、50、100 ppm (雄 : 0、59、120 mg/kg/day、雌 : 0、64、130 mg/kg/day) の用量で 103 週間混餌投与し、投与終了 1 週後に解剖した。対照群は試験開始 105 週間後に解剖した。その結果、高用量群の雄の腎臓に、腎細胞がん単独及び腎細胞腺腫またはがんの発生頻度が対照群に比し統計学的に有意に増加した。腎腫瘍の発生増加は雌の投与群では認められなかった。また、雌雄の両投与群における前胃の扁平上皮乳頭腫またはがん、雄の両投与群及び雌の高用量群における肺の扁平上皮乳頭腫またはがんが、統計学的に有意に発生増加していた。その他、雌の両投与群において、肝細胞腺腫またはがんが統計学的に有意に増加していた (表 3) (NCI, 1978; Reznik et al., 1979)。なお、一般毒性の章 (3. (1)) に記載した通り、同試験の投与群の腎臓には非腫瘍性病変 (近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管) が認められ、異型尿細管および過形成の投与群での発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 46/50、49/50、雌で 20/50、40/46 であった。対照群にはいずれの病変もみられなかった。

この結果から、米国カリフォルニア州 EPA は、雄の腎尿細管腺腫またはがんの発生率に線形化多段階モデルを適用し、スロープファクターを  $2.3 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  と算出している (CalEPA, 1992)。

また、雌雄 Fischer 344 ラット (各 55 匹/群) に TDBPP を 0、50、100 ppm (雄 : 0、2.0、4.0 mg/kg/day、雌 : 0、2.5、5.0 mg/kg/day) の用量で 103 週間混餌投与し、投与終了 1 また 2 週間後に解剖した。対照群は試験開始 107 週間後に解剖した。その結果、腎臓において腎細胞腺腫の発生が雌雄の投与群に認められ、同病変の発生頻度は、雄の両投与群及び雌の高用量群において統計学的に有意に増加していた。雄の投与群では腎細胞がんも発生し、腎細胞腺腫またはがんの発生頻度は対照群に比し有意に高かった (表 4)。

その他に、同系統の加齢ラットに高頻度で認められる各種自然発生腫瘍の発生が、対照群を含む雌雄のすべての群に認められたが、雄の高用量群にわずかに発生増加した下垂体腺腫またはがん (対照群及び低、高用量群各々において 1/54、3/55、7/55\*) を除き、各腫瘍の発生頻度に対照群との統計学的有意差は認められなかった (NCI, 1978; Reznik et al., 1979)。なお、一般毒性の章 (3. (1)) に示した通り、同試験の雌雄の高用量群において、腎臓・近位曲尿細管の拡張と過形成及び異型尿細管が認められ、異型尿細管および過形成の発生率は、低用量群及び高用量群の雄で 53/54、39/54、雌で 25/54、46/54 であった (Reznik et al., 1979; AUNICNAS (2005) からの二次引用)。

<b>Table 3. Incidence of neoplastic lesions in mice treated with TBPP by gavage for 103 weeks.</b>						
<b>Organ/lesions</b>	<b>Males</b>			<b>Females</b>		
	<b>Dose (ppm)</b>			<b>Dose (ppm)</b>		
	<b>0</b>	<b>500</b>	<b>1000</b>	<b>0</b>	<b>500</b>	<b>1000</b>
<b>Kidney</b>						
Tubular cell adenoma	ND	ND	ND	0/55	2/50	2/46
Tubular cell adenocarcinoma	0/54	1/50	5/49*	ND	ND	ND
Tubular cell adenoma or adenocarcinoma	0/54	4/50	14/49***	ND	ND	ND
<b>Forestomach</b>						
Squamous cell carcinoma	0/51	0/47	2/48	0/53	4/48*	4/44*
Squamous cell papilloma or carcinoma	0/51	10/47***	13/48***	2/53	14/48***	22/44***
<b>Lung</b>						
Alveolar/bronchiolar carcinoma	6/54	8/44	13/50*	1/55	1/50	3/50
Alveolar/bronchiolar adenoma or carcinoma	12/43	18/44*	25/50**	4/55	9/50	17/50***
<b>Liver</b>						
Heparcellular carcinoma	24/54	20/49	19/49	7/54	12/50	20/49**
Heparcellular adenoma or carcinoma	28/54	31/49	23/49	11/54	23/50**	35/49***
ND, not detected						
*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively (Fisher exact test).						

<b>Table 4. Incidence of neoplastic lesions in rats treated with TBPP by gavage for 103 weeks.</b>						
<b>Organ/lesions</b>	<b>Males</b>			<b>Females</b>		
	<b>Dose (ppm)</b>			<b>Dose (ppm)</b>		
	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
<b>Kidney</b>						
Tubular cell adenoma	0/53	26/54***	26/54***	0/52	4/54	10/54**
Tubular cell adenocarcinoma	0/53	0/54	3/54	ND	ND	ND
Tubular cell adenoma or adenocarcinoma	0/53	26/54***	29/54***	ND	ND	ND
<b>Preputial gland</b>						
Carcinoma NOS or Adenocarcinoma	1/54	2/55	4/55	ND	ND	ND
Adenoma NOS or carcinoma NOS or Adenocarcinoma	1/54	3/55	7/55*	ND	ND	ND
ND, not detected						
*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively (Fisher exact test).						

## (2) 吸入

### ヒト

環境省 (2004) によると、米国の化学工場で 1935 年から 1976 年の間に本物質を含む種々の臭素化合物や DDT の曝露を受けた白人男性労働者 3,579 人を対象とした疫学調査の結果、本物質の曝露を受けたと推定される 628 人のうち 36 人 (期待値 35 人) が死亡しており、米国白人男性人口から求めた標準化死亡比 (SMR) は 1.03 (95%信頼区間 0.72~1.43) であった。また、このうちがんによる死亡は 7 人 (期待値 6.6 人) で、SMR は 1.05 (同 0.42~2.17) であり、死亡率の有意な上昇はなかった。ただし、この結果は TDBPP 単独曝露によるものではないため、参考情報とする。

### 動物

TDBPP の吸入曝露による発がん性試験の情報はなかった。

## (3) 経皮

### ヒト

経皮経路の TDBPP 曝露によるヒトでの発がん性に関する情報はなかった。

### 動物

AUNICNAS (2005)によると、雌性 ICR/Ha Swiss マウス (29 または 30 匹/群) の剃毛した皮膚に、TDBPP (溶媒はアセトン) を 0、10、30 mg (0, 400 and 1200 mg/kg bw/day に相当) の用量で週 3 回、最長 71 週間局所適用した。その結果、適用部位の皮膚において乳頭腫 (低及び高用量で各々 1 例及び 3 例)、がん (低及び高用量群で各 1 例)、肉腫 (高用量群で 1 例) が、前胃において乳頭腫 (低及び高用量群で各々 7 例及び 13 例)、扁平上皮がん (低及び高用量群で各々 3 例及び 7 例) が、口腔内において歯肉の乳頭腫 (低用量群で 1 例) 及び扁平上皮がん (低用量群及び高用量群で各々 1 例及び 2 例) と舌の扁平上皮がん (高用量群で 2 例) が、肺において papillary tumor (おそらく細気管支肺胞上皮腺腫またはがんの乳頭型: 低及び高用量群で各々 26 例及び 28 例) の発生増加がみられた (表 5) (Van Duuren et al., 1978, AUNICNAS, 2005, WHO IPCS, 1995)。原著を確認したところ、本試験は試験ガイドラインが策定される前に実施したと考えられ、片性のみ用いたこと、各群の試験期間が異なること (溶媒対照群: 424 日、低用量群: 496 日、高用量群: 474 日)、無処置対照群の試験期間に幅があること (400-649 日)、体重や摂餌量等の他の検索項目について情報がないこと等から、発がん性に関する定量評価に本試験データを採用するには留意が必要だと考えられた。

表 5: 雌性 ICR/Ha Swiss マウスへの TDBPP 局所皮膚適用により誘発された腫瘍の発生頻度 (WHO IPCS, 1995)

試験動物数	用量 (mg/個体)	各臓器・組織における腫瘍の発生頻度 <sup>a</sup>			
		前胃	肺	皮膚	口腔
29	0 (溶媒)	1	7	0	0
29	10	10	26	2	2
30	30	20	28	5	4

<sup>a</sup>投与群における各腫瘍の発生頻度は、対照群に比し統計学的に有意に増加していた ( $p < 0.05$ ).

(参考) AU NICNAS (2005)及びWHO IPCS (1995)によると、雌性 Swiss マウス (28-34 匹/群) を用いた二段階皮膚発がん性試験において、TDBPP をイニシエーターとして、tetradecanoyl phorbolacetate (TPA)をプロモーターとして投与した場合、対照群に比し皮膚腫瘍の発生率は有意に増加した。一方、dimethylbenzanthracene (DMBA)をイニシエーターとして、TDBPP をプロモーターとして投与した場合、対照群に比し肺腺腫の有意な増加がみられた (Sala et al., 1982)。

EFSA による科学的意見書 (2012)では、TDBPP の発がん性について、以下のように結論付けている。

WHO IPCS (1995) 及び IARC (1978, 1999)が結論付けている通り、TDBPP は動物に対し発がん性を有することが明らかであるが、疫学データからは TDBPP 曝露とヒトでの発がん性の関係性を評価するのに十分ではなかった。IARC (1999)は TDBPP を Group 2A (ヒトに対しおそらく発がん性がある) として分類した。2011 年の NTP による発がん性に関する報告では、動物のデータより、TDBPP がヒトに発がん性を有すると考えるのは合理的であるとしている。

## 7. 生体内運命 (体内動態)

以下は、主に AU NICNAS (2005)及び環境省 (2004) の情報に基づきまとめた。

### ヒト

AU NICNAS (2005)及び環境省 (2004) によると、7 才の女兒に TDBPP で防燃加工したパジャマを着用させた試験報告があった。本試験では、繰り返し洗濯したパジャマを 1、2 日目及び 8 ~12 日目に、新品のパジャマを 3~7 日目に着用させて尿中代謝産物の 2,3-ジブロモプロパノール (DBP) を分析したところ、新品着用前には尿中 DBP 濃度は  $0.4 \mu\text{g/L}$  であったが、新品着用 2 日後には尿中 DBP 濃度が最高値 ( $29 \mu\text{g/L}$ )となり、新品着用終了後も DBP の尿中への排泄は  $6-14 \mu\text{g/L}$  の濃度で 5 日間続いた。また、子供 10 人と大人 1 人の尿中 DBP を分析した結果、十分に洗濯した TDBPP 加工パジャマを着用していた子供 7 人に約  $0.5 \mu\text{g/L}$ 、1 人に  $5 \mu\text{g/L}$  の濃度で尿中 DBP が検出されたが、未着用の子供と大人では未検出であった。これらの結果から、TDBPP で加工された子供用パジャマによる経皮吸収量は約  $180 \mu\text{g/日}$  ( $9 \mu\text{g/kg/day}$ ) と推定された (Blum et al., 1978)。

この結果から、TDBPP は、防燃加工したパジャマからヒトに経皮吸収されることがわかった。

また、AU NICNAS (2005)によると、5 歳男児または成人 (各 1 名) に TDBPP で防燃加工した 100%ポリエステル製のパジャマを 7 晩着用させた試験では、尿中に DBP は検出されなかった。パジャマを着用した 7 日間とその後 8 日間の毎朝、尿サンプルを採取した結果、本試験での測定限界は  $0.2\text{mg/L}$  であった (St John et al., 1976)。

## 動物

以下は、主に AU NICNAS (2005)からの情報に基づく。

## 吸収

雄性 Sprague-Dawley ラットに  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口投与したとき、投与量の 24.0%が 24 時間かけて尿中に排泄された (Nomeir & Matthews, 1983)。

NZW ウサギの背部に  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を 0.9 ml/kg または 0.05 ml/kg の用量で経皮曝露させたとき、各々の用量の 3.5 - 3.8 %または 15.2%が 96 時間以内に吸収された。また、Osborne Mendel ラットにも同様に TDBPP を経皮曝露したとき、各用量の約 1/6 が吸収されたことを確認した (Ulsamer et al., 1980)。

以上より、TDBPP はラットの消化管で速やかに、ラット及びウサギの皮膚からは緩やかに吸収されることが示唆された。

## 分布

雄性 Sprague Dawley ラットに  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口投与し、血液、筋肉、肝臓、皮膚、脂肪組織、腎臓、肺における放射性同位体レベルを測定した結果、投与後 15 分後は肺、肝臓及び腎臓に高レベルで分布していた。投与 1 日後の血液、筋肉、肝臓、皮膚、脂肪、腎臓及び肺における分布割合は、各々 6.6, 5.5, 3.4, 3.4, 1.3, 0.7, 0.2%であった。半減期は、ほとんどの臓器、組織では約 2.5 日であったが、肝臓と腎臓では 3.8 日であった (Nomeir & Matthews, 1983)。

NZW ウサギの皮膚に  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を含んだポリエステル製布地を適用したところ、他臓器に比し腎臓と肝臓においてかなり高いレベルで検出された(Ulsamer et al., 1980)。

雄性 Sprague Dawley ラットに  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を単回静脈内投与し、5 分、30 分、8 時間及び 24 時間後に各臓器・組織の放射性同位体レベルを測定した結果、5 分後は全ての臓器、組織で検出されたが、多くの臓器で急速に減退した。しかし、腎臓においては、投与後 5 日の平均体内レベルの 11 倍の放射性活性が検出された。投与 5 分後は、精巣を除くすべての臓器で TDBPP が検出されたが、8 時間後には TDBPP は全ての臓器から消失していた。複数の臓器で主に検出されたのは、bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BDBPP)であった。血漿中の BDBPP 濃度は TDBPP 投与 1 時間後に二相性の減少を示し、1 相目の半減期は 6 時間、その後 (1~5 日) は約 36 時間であった。BDBPP の半減期はほとんどの臓器で比較的長かった (Lynn et al., 1982)。同様に、雄性 Sprague Dawley ラットに  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で静脈内投与した結果、投与 15 分後には筋肉、肝臓、皮膚、腎臓及び肺等の全ての臓器、組織に放射性活性が検出された (Nomeir & Matthews, 1983)。

以上より、TDBPP とその代謝物 (BDBPP 等)は、ラットとウサギにおいて、吸収後速やかに各臓器、組織に分布することが示唆された。

## 代謝

雄性 Sprague Dawley ラットに  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を 1.39 mg/kg の用量で経口及び静脈内投与したとき、TDBPP は直ちに代謝された。投与 24 時間後の尿中及び投与 3 時間後の胆汁中に 6 種の代謝物が検出された。各代謝物の尿中及び胆汁中に検出された割合は以下の通り：

代謝物	尿中	胆汁中
2,3-dibromopropanol (DBP)	1.0 %	1.1%
bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (BDBPP)	2.8%	25.8%
2-bromo-2-propenyl 2,3-dibromopropyl	4.8 %	13.8%

phosphate		
bis(2-bromo-2-propenyl) phosphate	10.3%	5.2%
2,3-dibromopropyl phosphate	4.1%	2.6%
2-bromo-2-propenyl phosphate	9.5%	2.4%

TDBPP は尿中及び胆汁中にわずかに認められた (各々0.8%及び2.0%)。尿中に排泄された放射性標識物質の大部分 (66.7%) 及び胆汁中の放射性標識のほぼ半分 (47.1%) は同定できなかった (Nomeir & Matthews, 1983)。

雄性 Sprague Dawley ラットに  $^{14}\text{C}$ -TDBPP を静脈内投与し、投与後最長 120 時間までの血漿中の TDBPP, BDBPP, DBP 濃度を測定した。投与 2 分後の血漿中の主要成分は TDBPP だったが、5 分後までに 75%以上が BDBPP となった。TDBPP は投与 1 時間後には検出されなくなり、BDBPP 濃度は 1 時間後から減少した。DBP 濃度は BDBPP より急速に減少し 8 時間後には検出されなくなった (Lynn et al., 1982)。

さらに、Lynn らは各組織中の TDBPP 及び BDBPP 濃度を測定した。投与 5 分後には、精巣を除くすべての組織に TDBPP が分布していたが、投与 8 時間後には検出されなくなった。一方、BDBPP は投与後 24 時間までにほぼ全ての組織において検出された (「分布」の項の記載内容と同じ)。

Nomeir & Matthews (1983) 及び Lynn et al (1982)によって同定された代謝物に加え、2-bromoacrolein (2-BA)、2-bromoacrylic acid、bis(2,3-dibromopropyl)-3-hydroxypropyl phosphate、S-(2,3-dihydroxypropyl) glutathione、S-(3-hydroxypropyl) glutathione、S-(2-carboxyethyl) glutathione が *in vitro* 及び/または *in vivo* で検出された (Marsden & Casida, 1982; Nelson et al., 1984)。

BDBPP の生成に関する研究により、TDBPP の酸化的代謝により BDBPP が形成されることは *in vivo* では重要であることが明らかになった。さらに、TDBPP の P450 を介した C3 位の酸化だけでなく、C2 位での酸化によっても肝臓において BDBPP が形成される可能性があることがわかった (Pearson et al., 1993; Dybing et al., 1989)。

グルタチオンは TDBPP の反応性代謝物を解毒する (Søderlund et al., 1984)が、抱合により反応性エピスルホニウムイオン中間体を形成することが示唆されている (Pearson et al., 1993a)。Sprague-Dawley ラットの胆汁中に S(2,3-dihydroxypropyl) glutathione が検出されたとの報告もある (Van Beerendonk, 1994)。TDBPP 及び/または BDBPP は、グルタチオン S トランスフェラーゼにより直接グルタチオン抱合され、その後、エピスルホニウムイオンが形成されることが示されている (Pearson et al., 1993)。

*in vitro* の代謝に関する複数の研究報告がある。マウス、モルモット、ハムスター、ヒト由来の肝ミクロソームは、TDBPP を代謝し反応性中間体を生成する。しかし、ヒト肝ミクロソームによる反応性代謝物の生成率は、げっ歯類の肝ミクロソームによる生成率よりも低かった (Søderlund et al., 1982)。ラット肝ミクロソームを用いた研究では、TDBPP の主要代謝物は BDBPP であった (Nomeir & Matthews, 1983)。代謝物は、BDBPP に加え、2-bromoacrolein, 2-bromoacrylic acid、プロピルヒドロキシル化合物及びグルタチオン抱合された代謝物が検出された (Marsden & Casida, 1982; Nelson et al., 1984)。

TDBPP は、*in vitro* および *in vivo* で蛋白質および DNA に共有結合する反応性代謝物を生成する

(Søderlund et al., 1981; 1984; Pearson et al., 1993a; 1993b)。

NMRI マウス、B6C3F1 マウス、Fischer 344 ラット、Duncan-Hartley モルモット (いずれも雄) に  $^3\text{H-TDBPP}$  を  $250 \text{ mg/kg bw}$  の用量で腹腔内投与した結果、投与 9 時間後の肝臓と腎臓における蛋白質との共有結合率は、ラット以外の動物においては同レベルであった。ラットでは、腎臓においてかなり高いレベルで蛋白質との共有結合が確認された (Søderlund et al., 1982)。一方、*in vitro* の試験では、5 名のヒトから採取した肝マイクロソームを用いた時の蛋白質との共有結合率がヒト肝マイクロソームサンプル間で 3 倍の差があったにもかかわらず、NMRI マウス、ラット、モルモット、ハムスター由来肝マイクロソームを用いた場合とヒト由来肝マイクロソームを用いた場合の共有結合率に差はみられなかった (Søderlund et al., 1982)。

以上をまとめると、ラットの *in vivo* データから、TDBPP は急速に代謝される。*in vivo* 及び *in vitro* での主要な代謝物は BDBPP で、尿中及び胆汁中に存在する。BDBPP は腎臓を含む複数の組織において検出され、TDBPP 由来代謝物は *in vivo* で蛋白質及び DNA に共有結合する。

### 排泄

雄性 Sprague-Dawley ラットに  $^{14}\text{C-TDBPP}$  を  $1.39 \text{ mg/kg}$  の用量で経口及び静脈内投与したときの TDBPP の排泄を解析した結果、経口投与後 24 時間目の尿中及び糞中に各々投与量の 24.0%、11.5% が検出されたが、呼気中には検出されなかった。静脈内投与後の尿中及び糞中の TDBPP 排泄量は経口投与と同レベルであった。また、静脈内投与後の呼気中排泄量を測定した結果、投与 24 時間後に総放射活性の 20% が検出された。尿中には TDBPP の他、6 種の代謝物が検出された。主要な代謝物は bis (2-bromo-2-propenyl) phosphate (総放射活性の 10.3%) 及び 2-bromo-2-propenyl phosphate (総放射活性の 9.5%) であった。尿中 TDBPP はごくわずか (0.8%) で、尿中の他の物質 (66.7%) は同定することができなかった。尿中と同様に、胆汁中では TDBPP はわずか (2.0%) で、他のほとんどの物質を同定できなかった。尿中に検出された 6 種の代謝物は胆汁中でも検出され、主要な代謝物は BDBPP (25.8%) 及び 2-bromo-2-propenyl 2,3-dibromopropyl phosphate (13.8%) であった (Nomeir & Matthews, 1983)。

ラットに TDBPP を処置したポリエステル製布地を噛ませた後、尿中に少量の DBP 及びその抱合体を検出したとの報告がある (St John et al., 1976)。

$^{14}\text{C-TDBPP}$  をラット及びウサギの皮膚に適用した後、ほとんどの放射活性が尿中に (各々 50% 及び 70%)、それより少量が糞中に、12-18% が呼気中に検出された。TDBPP は尿中に検出されず、DBP 等のいくつかの代謝物が尿中に検出された (Ulsamer et al., 1980)。また、100 mg の TDBPP を 7 日間皮膚に局所適用した結果、DBP 及び抱合化 DBP が各々  $17.61 \text{ mg/L}$  及び  $23.58 \text{ mg/L}$  の濃度で尿中に検出された (St John et al., 1976)。一方、TDBPP を処置したポリエステル 100% のフランネル製衣服を剃毛したラットの皮膚に 9 日間適用した結果、尿中に DBP は検出されなかった (St John et al., 1976)。

雄性 Sprague-Dawley ラットに  $^{14}\text{C-TDBPP}$  を静脈内投与した後、尿、糞及び呼気を 5 日間、露出した胆管から胆汁を 1 日間採取した。投与後 5 日間で投与量の 58% が尿中に、9% が糞中に、19% が呼気中に、9% が体内に検出された。尿中及び糞中には TDBPP は検出されなかった。胆管を露出させたラットでは、胆汁中に 1 時間で投与量の 20% が、24 時間で投与量の 34% が検出されたが、胆汁中に排泄された放射活性の最低 74% が再吸収されたことが確認された (Lynn et al., 1982)。この結果から、胆汁中排泄と腸肝循環が本物質の生体内分布における主経路と考

えられた

臭素レベルの測定により TDBPP の体内蓄積性を検索した試験において、雄性ラットに TDBPP を 0, 100, 1000 mg/kg の用量で 8 日間混餌投与し、筋肉、肝臓、脂肪組織中の臭素レベルを測定した結果、100 及び 1000 mg/kg 群において、臭素残留量は無処置群に比し各々約 6-7 倍及び約 40-50 倍であった。6 週間の回復期間後では、筋肉、肝臓、脂肪組織中の臭素残留量は、最高用量群であっても無処置群と同レベルであった (Kerst, 1974)。

以上より、ラットとウサギにおける主要な排泄経路は尿中で、TDBPP としてはごくわずかに排出されることが示唆された。また、TDBPP の代謝物が腸肝循環することも明らかになった。

## 8. 作用機序

AU NICNAS (2005) 及び EFSA (2012) によると、TDBPP の腎毒性について、投与初期にみられる変化を明らかにするための研究報告 (Fukuoka et al., 1988) がある。雄性 Wistar ラット 56 匹に TDBPP を 286.8  $\mu\text{mol/kg bw}$  (約 0.4  $\mu\text{g/kg bw}$ ) の用量で経口単回投与し、その後 7 日間毎日及び投与 10 日目 (4 匹/日。対照群は 15 匹/日) に動物を解剖した。尿細管上皮細胞において、投与後 1 日目に核濃縮、2 日目に壊死、3 日目から再生がみられ、4 日から大型核の形成がみられた。腎臓への影響は、腎臓の構成成分と酵素活性の変化によって特徴づけられていた。腎臓のシアル酸含有量の増加が 1 日目に観察されたが、これは尿細管上皮の細胞膜破壊を示唆している。また、5 日目にはイノシトール含有量の増加を伴う尿細管上皮細胞の再生がみられた (Fukuoka et al., 1988)。

NTP (1993) によると、DBP は TDBPP の代謝により生成し尿中に排泄されるにもかかわらず、TDBPP の腎毒性の主要な原因とはならないと考えられる。Soderlund et al. (1980) によると、雄性 Wistar ラットに TDBPP を 250 mg/kg 以上の用量で単回腹腔内投与すると、腎近位尿細管上皮細胞の壊死や血清中の尿素およびクレアチニンレベルの高値がみられたが、TDBPP 投与前にシトクローム P450 レベルの低下及びグルタチオンレベルの増加を誘発する塩化コバルトをラットに投与したとき、TDBPP による尿細管壊死は軽減した。また、DBP を 100 mg/kg bw (致死量の半分) の用量で同様に単回腹腔内投与したとき、尿細管壊死は生じなかった。また、同モル濃度の DBP と TDBPP を各々 SD ラットに腹腔内投与したとき、TDBPP により急性尿細管壊死や血清中尿素およびクレアチニン値の高値が認められたが、DBP はこれらの変化を誘発しなかった。一方、BDBPP は、TDBPP より高度な腎障害を誘発した (Elliot et al., 1982)。Soderlund らによる追加検討 (1982) においても、BDBPP 及び 2,3-dibromopropylphosphate は、TDBPP より高度の腎病変や血清中尿素及びクレアチニンの高値を誘発したことが確認された。以上より、TDBPP 投与後にみられる尿細管壊死等の腎障害は、同物質及びその代謝物である BDBPP が主原因であると考えられた。

TDBPP の腎発がん機序については、AU NICNAS (2005) の Appendix 1 にまとめられていた。その内容の概要を以下に示す。

TDBPP のヒトへの曝露と発がん性との関係を調査した疫学研究はないが、ラット及びマウスの経口投与による発がん性試験において腎尿細管上皮細胞由来の腫瘍の発生率増加が認められた。現在までに、TDBPP による腎発がんのキーイベント及び腫瘍誘発につながる先行キーイベントに関する研究データはない。腎発がんの用量相関性は、腎細胞腺腫については雌ラットで明ら

か(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/52, 5/54, 13/54)であったが、雄ラットでは明確ではなかった(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/53, 30/54, 27/54)。腎細胞がんは、雄の最高用量でのみ認められた(3/54)。同様に、マウスの発がん性試験においては、腎細胞腺腫については雌(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/55, 3/50, 3/46)及び雄(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/54, 5/50, 12/49)に、腎細胞がんについては雄(0, 50, 100 ppm 群において、各々0/54, 1/50, 5/49)に、用量相関性が認められた。ラット及びマウスの発がん性試験は、2用量での試験であったが、TDBPP曝露と腎発がん用量反応関係があることが示された。

げっ歯類にみられたTDBPPによる腎発がん機序は明らかになっていないが、*in vivo*で遺伝毒性を示したことから、根拠は限られているもののTDBPP誘発腎腫瘍の発生に遺伝毒性作用の関与があることが示唆される。また、TDBPPの体内動態から、TDBPPは吸収されると急速に全身に分布し、<sup>14</sup>C-TDBPP由来の放射能の半減期が腎臓(および肝臓)で著しく遅い。これらのことから、TDBPPは体内で吸収された後、腎臓に分布し、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。また、TDBPPの腎発がん機序には、遺伝毒性の関与の可能性があり、ヒトへの外挿性ありと考えるべきである。ただし、TDBPPの腎発がん機序については未だ不確実性があるため、腎発がん機序における遺伝毒性の関与については、更なる研究が必要である。

## 9. 国内の他法令による規制値等

国内の一般環境、労働環境等における大気や水の基準値、指針値、勧告値等の主な規制値について、下表にまとめた。

表 6: TDBPP の国内の他法令による規制値

法令	規制値
大気汚染防止法	大気基準：設定されていない 有害大気汚染物質（中環審第9次答申の247）
水質汚濁防止法	排水基準：設定されていない
水道法	水質基準：設定されていない
労働安全衛生法	名称等を表示し、又は通知すべき危険物及び有害物（ラベル表示・SDS 交付義務対象物質） 表示または通知の対象となる範囲（重量%） ≥0.1
室内濃度指針値	設定されていない
有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律	所定の試験法で検出せず 対象家庭用品：繊維製品のうち寝衣、寝具、カーテン及び床敷物

## II. BDBPP 及び DBP

TDBPP の生体内運命（体内動態）の章に示した通り、BDBPP 及び DBP は TDBPP の代謝物である。TDBPP と同様に、BDBPP とそのマグネシウム塩及びアンモニウム塩は、1960 年代および 70 年代に布地やプラスチックの難燃剤として使用されていたが、欧米で使用禁止となった。BDBPP 及び DBP の毒性情報は、曝露経路や毒性項目が限られていたが、WHO IPCS (1995)の他、主に AU NICNAS による Polybrominated Flame Retardants (PBFs)に関する Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20 (2001) 及び DBP に関する Human health tier II assessment (2015)並びに WHO IPCS (1995)に記載があったため、これらの情報源から得た毒性情報を、以下の通りまとめた。なお、一部の情報については RTECS から得たものであるため、データの質や信頼性を考慮し、試験情報の採用可否を判断する必要がある。

### 1. 急性毒性

#### ○BDBPP

表 7：BDBPP マグネシウム塩の急性毒性（RTECS より）

Organism	Test Type	Route	Reported Dose (Normalized Dose)	Effect	Source
rat	LD50	oral	262 mg/kg	SENSE ORGANS AND SPECIAL SENSES (NOSE, EYE, EAR, and TASTE): Eye: Ptosis; LIVER: Other changes; KIDNEY, URETER, AND BLADDER: Other changes	Science Reports of the Research Institutes, Tohoku University, Series C: Medicine. (Tohoku University, Research Institute for Tuberculosis and Cancer, 4-1 Seiryomachi, Sendai, Japan) V.1-1949- 36(1-4),10,1989

上記のほか、BDBPP 及びそのマグネシウム塩の急性毒性については、WHO IPCS (1995)に下記情報があつた。

BDBPP のマグネシウム塩を Wistar ラットに強制経口投与したとき、閉眼、うずくまり、振戦及びよろめき歩行が観察された。雌雄ラットの LD50 は各々 283 及び 261 mg/kg と判断された(衛生試験所報告, 1991; Takada et al., 1991b)。

この他に、腹腔内投与による試験報告を、参考情報として以下に記載する。

雄性 Wistar ラット（5 匹/群）に、溶媒として DMSO（2.5 ml / kg）を用い、BDBPP を 0（対照群）、10、25、50、100、または 200 mg / kg 体重の用量で単回腹腔内投与し、投与 40-48 時間後に解剖した。その結果、最高用量群の 1 匹が死亡した。腎臓の相対重量が 200mg / kg 群で増加した。同群の腎臓は肉眼的に退色し浮腫性であり、皮質内帯に壊死がみられた。病理組織学

的に、50mg/kg以上の群に尿細管壊死が認められた。さらに、血漿クレアチニン値は10mg/kg体重以上の群で有意に高値を示し、血漿中の尿素およびGOT値は200mg/kg体重群で高値であった(Soderlund et al., 1982b)。

雄性 Sprague-Dawley ラットに 120 mg/kg 体重の用量で BDBPP を腹腔内投与し、投与 48 時間後に解剖した。その結果、血清クレアチニン値が高値を示し、腎皮質ではパラアミノ馬尿酸と N-[<sup>14</sup>C]-メチルニコチンアミドの取り込みの減少が確認された。また、病理組織学的に、ヘンレールの尿細管上皮細胞の壊死が認められた (Elliot et al., 1982)。

### ○DBP

AU NICNAS (2015)によると、ラットにおける経口経路の LD50 は 177-375 mg/kg bw (NTP, 1993) または 681 mg/kg bw in rats (RTECS)であった。また、ラットにおける経皮経路の LD50 は、316 mg/kg bw (RTECS)または 750-1500 mg/kg bw (NTP, 1993)とされていた。吸入経路のラットにおける LC50 は 9.92 mg/L/4 hours(RTECS)であった。

## 2. 刺激性・腐食性及び感作性

### ○BDBPP とその塩

WHO IPCS (1995)によると、BDBPP とその塩に関する皮膚及び眼刺激性、感作性に関する情報はなかった。

### ○DBP

表 8 : RTECS より

Route/Organism	Dose	Effect	Reference
administration into the eye (irritant), rabbit	100 uL/24H	severe irritation effect	National Technical Information Service. (Springfield, VA 22161) Formerly U.S. Clearinghouse for Scientific and Technical Information. OTS0528368

## 3. 一般毒性

### ○BDBPP のマグネシウム塩

WHO IPCS (1995)及び衛生試験所報告 (1991)によると、Wistar ラット(各性 5 匹/群)に BDBPP マグネシウム塩を 0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg の用量で 45 日間混餌投与した結果、いずれの投与群にも死亡例はみられず、体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。血液検査において、雌では RBC が 300 mg/kg 以上で統計学的有意に減少した (ただし、用量相関性は明確ではなかった)。血清生化学的検査において、雄では 1000 mg/kg 群で CRN および Na の有意な減少および P の有意な増加が認められた。雌では BUN, ChE および TG が用量相関的に減少し、その他、1000 mg/kg 群で GPT の有意な低値、A/G 比の有意な高値が認められた。臓器重量は、雄の 300 mg/kg 群で腎臓の絶対重量の増加、雄の 1000 mg/kg 群では肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。病理組織学的に、雄の 1000 mg/kg 群では、腎尿細管上皮細胞の剥離、腫大、核の大型化及び尿細管拡張が認められたことから、BDBPP のマグネシウム塩は腎毒性物質であることが明らかになった (Takada et al., 1991b)。

### ○DBP

AU NICNAS (2015)によると、F344/N ラット (各性 10 匹/群) に DBP を 0, 44, 88, 177, 375 or 750 mg/kg bw/day の用量で週 5 日、13 週間反復経皮投与した結果、雄の 375 mg/kg bw/day 群で腎症の発生頻度及び重症度の有意な増加、雌の 750 mg/kg bw/day 群の全ての動物に軽度な肝細胞の単細胞壊死が認められたことから、NOAEL は 177 mg/kg bw/day と判断された (NTP, 1993)。

また、B6C3F1 マウス(各性 10 匹/群)に DBP を 0, 44, 88, 177, 375 or 750 mg/kg bw/day の用量で週 5 日、13 週間反復経皮投与した結果、雄の 88 mg/kg bw/day 以上の群に肺の細気管支上皮細胞の多型性 (核の大小不同を伴う細胞の大型化、異形成、合胞体化) が、雌の 177 mg/kg bw/day 以上の群に肝細胞の単細胞壊死または微小壊死巣の発生が認められたことから、NOEL は 44 mg/kg bw/day であると判断された。同試験では、雄の 750 mg/kg bw/day 群に気管支及び細気管支上皮細胞の壊死及び小葉中心性肝細胞壊死がみられ、これらの病変を示した動物は投与開始 4 日目までに死亡した。また、雌の 375 mg/kg bw/day 以上の群にも肺の細気管支上皮細胞の多型性が認められた (NTP, 1993)。

#### 4. 生殖発生毒性

##### ○BDBPP マグネシウム塩

門馬らの報告(1982)によると、雌性 Wistar ラット(1群 28-42匹)に BDBPP マグネシウム塩を 0, 167, 300, 540 mg/kg/day の用量で妊娠 8~16 日目に強制経口投与し、各群の母動物の 2/3 を妊娠 20 日目に帝王切開し妊娠末期胎子の観察を、1/3 を自然分娩させ児動物の観察に供した。その結果、母動物については 540 mg/kg/day 群に摂餌量の減少、体重増加抑制、死亡率の増加が認められた。また、投与群において、摂水量及び腎重量が用量相関性を持って増加した。胎子においては、540 mg/kg/day 群において、死亡率の有意な増加(母動物における全胎子の早期死亡)が認められたが、その他に BDBPP マグネシウム塩投与による影響はみられなかった。また、出生子については、出産仔数、4 日齢及び 8 週齢での生存率、哺育率、体重、臓器重量に投与による影響はみられなかった。以上の結果から、母動物における NOAEL は 300 mg/kg/day であると判断した。また、540 mg/kg/day 群における胎子死亡率の有意な増加は、母動物の全身状態の悪化による二次影響と考えられたため、本物質は胎子及び出生子に発生毒性や催奇形性を誘発しない(NOAEL 540 mg/kg/day)ことが示唆された(衛生試験所報告, 1982)。

##### ○DBP

DBP に関する生殖発生毒性試験に関する情報はなかったが、13 週間反復投与試験における生殖器への影響について下記報告があった。

AU NICNAS (2015)によると、DBP を 188 または 375 mg/kg bw/day の用量でラットに経皮曝露した 13 週間反復投与試験において、投与群に精巣及び精巣上体重量の低下及び精子密度の低下(精子の運動能低下を伴わない)が認められたが、用量相関性等の詳細は確認できなかった。雌においては性周期に投与の影響はみられなかった(NTP, 1993)。

#### 5. 遺伝毒性

BDBPP 及びそのマグネシウムまたはアンモニウム塩と DBP の遺伝毒性に関する情報は、主に WHO IPCS (1995)、NTP(1993) 及び RTECS から収集した。

##### 1) 細菌を用いる遺伝毒性試験 (Ames 試験、DNA 損傷性試験)

BDBPP は、TA 100, TA 1535 の直接法では陰性であったが、代謝活性化法では陽性となった(Lynn et al., 1982; Holme et al., 1983)。BDBPP のマグネシウム塩では、TA 100, TA 1535 において代謝活性化の有無に関わらず陽性となり、代謝活性化によりその活性は増強した。また、TA98 の代謝活性化法で弱陽性を示し、TA1537, TA1538 では陰性であった(Nakamura et al., 1979)。BDBPP のアンモニウム塩は、TA100 で比較するとマグネシウム塩より強い変異原活性を示した(Nakamura et al., 1983)。

DBP は *Salmonella typhimurium* TA 100, TA 1535 において代謝活性化の有無に関わらず陽性の結果を示し、代謝活性化によりその活性は増強した(Blum and Ames, 1977; Prival et al., 1977; Carr and Rosenkranz, 1978; Nakamura et al., 1979; Haworth et al., 1983; Lynn et al., 1982; Holme et al., 1983)。また TA98 では直接法、代謝活性化法とも陽性(Haworth et al., 1983)、TA1538 では代謝活性化の有無に関わらず陰性であった(Carr and Rosenkranz, 1978; Prival et al., 1977)。さらに、*Salmonella typhimurium* TA102、大腸菌 WP2/pkM101、WP2 $uvrA$ /pKM101 の代謝活性化法で陽性であった(Watanabe et al., 1998)。DBP の大腸菌(polA1-)を用いる DNA 損傷性試験では陽性と判定された(Hyman et al., 1980)。

## 2) ほ乳類培養細胞を用いる遺伝毒性試験

DBP は、遺伝子突然変異(*tk* 遺伝子座)を検出する L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ試験(MLA)の直接法で陽性(NTP, 1993)、また DBP, BDBPP とも V79 細胞を用いる遺伝子突然変異(*Hprt* 遺伝子座)試験で陽性(Holme et al.,1983)であった。また DBP は、CHO 細胞を用いる染色体異常試験並びに姉妹染色分体交換(SCE)試験で、代謝活性化の有無に関わらず陽性と判定された(NTP, 1993)。また、DBP, BDBPP とも CHL 細胞を用いる染色体異常試験の直接法において陽性と判定された (祖父尼監修, 1999)。ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験(UDS)では、BDBPP は陰性、DBP は陽性であった(Holme et al.,1983)。DBP では、同様の試験で陰性の報告もある(Gordon et al., 1985)。コメットアッセイにおいて DBP はヒト皮膚細胞に対して陽性であった(Reus et al., 2012)。ラット肝細胞を用いるアルカリ溶出法では DBP は陽性と判定され(Gordon et al., 1985)、また BDBPP ではアルカリ溶出法で肝並びに精巣細胞に対して陽性と判定された(Søderlund et al.,1992)。さらに、DBP はシリアンハムスター胎児細胞を用いる細胞形質転換試験で陽性と報告されている(Gordon et al., 1985)。

## 3) *in vivo* 試験

DBP を雄マウスに 25, 50 及び 100 mg/kg を 3 回腹腔内投与した小核試験では陰性であった(NTP, 1993)。BDBPP をラットに 70 µM/kg を腹腔内投与し、20 分後にアルカリ溶出法により腎の DNA 損傷性を検討したところ陽性であった(Søderlund et al.,1992)。また、ショウジョウバエを用いる試験で DBP は伴性劣性致死試験、相互転座試験で陽性 (NTP, 1993; Yoon et al., 1985) と判定され、染色体切断も誘発することが報告されている(Zimmering, 1983)。

表 9 : BDBPP の遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝活性化法	25-1000 nM/plate	直接法:陰性、代謝活性化法:陽性	Lynn et al. (Tox. Appl. Pharma.,63-105-119,1982)
Ames	TA100	代謝活性化法	50 µM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
Ames マグネシウム塩	TA100, TA1535 TA98, TA1537, TA1538	直接法、代謝活性化法	3-100 µM / plate	陽性 (TA100, TA1535, TA98 は代謝活性化法のみ陽性)TA1537,TA1538 は陰性	Nakamura et al. (Mutat Res., 66, 373-380, 1979)
Ames (マグネシウム並びにアンモニウム塩)	TA100	直接法、代謝活性化法	2-20 µM / plate	陽性、塩は代謝活性化法のみ実施	Nakamura et al. (Mutat Res., 117, 1-8, 1983)
遺伝子突然変異	V79 細胞( <i>Hprt</i> )	代謝活性化法	0.02 mM	陽性	Holme e al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)

染色体異常 (マグネシウム塩)	CHL 細胞	直接法, 24,48 時間	1-3 mg/ml	陽性	Sofuni T. (Ed.): Data Book of Chromosomal Aberration Test In Vitro, LIC, Tokyo (1999) in Japanese
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	0.025-0.1 mM	陰性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213- 224,1983)
アルカリ溶 出法	ラット肝細胞、 精巣細胞	—	10-100 μM	陽性	Søderlund et al., (Chem. Biol. Inter., 82,195- 207,1992)

表 10 : DBP の遺伝毒性試験 (*in vitro*)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
Ames	TA100	代謝活性化 (PCB 誘導)	0-100 μg/plate	陽性	Blum and Ames (Science,195,17- 23,1977)
Ames	TA1535, TA1538	直接法、代謝 活性化法	0.01-10 μl	陽性(直接法、代 謝活性化 法),TA1538 は陰性	Prival et al. (Science,195,76- 78,1977)
Ames	TA100, TA1535, TA1538	直接法、代謝 活性化法 (TA1538 は 直接法のみ)	0.1-10 μl	陽性(直接法、代 謝活性化法)、 TA1538 は陰性	Carr and Rosenkranz (Mutat Res., 57,381- 384,1978)
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝 活性化法	1-100 μM / plate	陽性(直接法、代 謝活性化法)	Nakamura et al. (Mutat Res., 66, 373-380, 1979)
Ames	TA100,TA98,TA 1537,TA1535	直接法、代謝 活性化法	3.3-2000 μg / plate	陽性(直接法、代 謝活性化法)、た だし TA1537 直接 法は陰性、代謝活 性化法は陰性～疑 陽性	NTP (1993), Haworth et al. (Environ Mutagen., Suppl.3,142 ,1983)
Ames	TA102, WP2/pkM101, WP2 <i>uvrA</i> / pkM101	代謝活性化法	313-5000 μg/plate	陽性	Watanabe et al., (Mutat Res., 412,17-31,1998)
Ames	TA100, TA1535	直接法、代謝 活性化法	25-1000 nM/plate	陽性	Lynn et al.(Tox. Appl. Pharma.,63- 105-119,1982)
Ames	TA100	代謝活性化法	50 μM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213- 224,1983)
DNA 損傷	大腸菌(polA1-)	不明	5 × 10 <sup>-2</sup> M	陽性	Hyman et al.(Mutat Res.,74,107- 111,1980)
マウスリン フォーマ	L5178Y 細胞	直接法	0.0625-0.75 μg/ml	陽性	NTP, 1993

遺伝子突然変異	V79 細胞(Hprt)	代謝活性化法	0.02 mM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
染色体異常	CHO 細胞	直接法、代謝活性化法	620.6-2493.1 µg/ml	陽性	NTP, 1993
染色体異常	CHL 細胞	直接法, 24,48 時間	300-500 µg/ml	陽性	Sofuni T. (Ed.): Data Book of Chromosomal Aberration Test In Vitro, LIC, Tokyo (1999) in Japanese
姉妹染色分体交換	CHO 細胞	直接法、代謝活性化法	50.9-1700 µg/ml	陽性	NTP,1993
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	0.025-0.1 mM	陽性	Holme et al. (Mutat Res.,124,213-224,1983)
不定期 DNA 合成	ラット肝細胞	—	5-50 µM	陰性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)
コメットアッセイ	ヒト皮膚細胞	—	160-1600 µg/cm <sup>2</sup>	陽性	Reus et al. (Tox. Appl.Pharma.,261,1 54-163,2012)
アルカリ溶出法	ラット肝細胞	—	1-5 µM	陽性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)
細胞形質転換	シリアンハムスター胎児細胞	—	0.1-0.5 µM	陽性	Gordon et al. (Carcinogenesis,6,7 05-709,1985)

表 11 : DBP, BDBPP の遺伝毒性試験 (in vivo)

試験名	材料	処理条件	用量	結果	文献
小核 (DBP)	マウス	腹腔内投与 3 回, 24 時間後に標本	25, 50, 100 mg/kg	陰性	NTP,1993
アルカリ溶出法 (BDBPP)	雄 Wister ラット	腹腔内投与, 1 回,20 分後に処理	70 µM/kg	陽性 (腎)	Söderlund et al., (Chem. Biol. Inter., 82,195-207,1992)
ショウジョウバエ伴性劣性致死 (DBP)	ショウジョウバエ	混餌	500 ppm	陽性	NTP, 1993, Yoon et al., Environ Mutagen,7,349-367,1985)
ショウジョウバエ相互転座(DBP)	ショウジョウバエ	混餌	400 ppm	陽性	NTP,1993, Yoon et al., Environ Mutagen,7,349-367,1985)
染色体異常	ショウジョウバエ	混餌	50 mg/ml	陽性	Zimmering

(DBP)	エ				(Environ Mutagen, 5,907-921, 1983)
-------	---	--	--	--	------------------------------------

DBP, BDBPP とも多くの *in vitro* 試験 (Ames, MLA, 染色体異常試験など) で陽性結果を示した。これらの結果から、両化合物とも変異原性を有する化合物と判断された。一方、*in vivo* 試験では DBP はショウジョウバエを用いる試験では陽性の結果であったが、マウス小核試験では陰性であった。BDBPP は、アルカリ溶出法で陽性(腎)と判定された試験以外に報告は見当たらなかった。これら代謝物が *in vivo* で変異原活性を示すか否かを検討するには、DBP などの Ames 試験における比活性が 1000 以上と強いことを考慮すれば、実際の曝露経路なども考慮しトランスジェニック動物を用いた試験など他の *in vivo* 試験によるさらなる検討が必要と考えられた。

## 6. 発がん性

### OBDBPP マグネシウム塩

WHO IPCS (1995) 及び原著 (Takada et al., 1991a) によると、雌雄 Wistar ラット (5 週齢) に BDBPP のマグネシウム塩を 0, 80, 400, 2000 mg/kg (ppm) の用量で最高 24 ヶ月間混餌投与した。投与開始後 6、12、18、24 ヶ月後に雌雄各群 8 匹の動物を解剖し、各種検査を実施した (テストガイドラインに準じた試験ではない)。その結果、有意な体重増加抑制が雌雄 2000 mg/kg 群にみられ、雄では 18 及び 24 か月投与群、雌では 24 か月投与群の全ての動物が試験期間終了前に死亡した。また、肝臓と腎臓の絶対・相対重量の有意な増加が雌雄の 2000 mg/kg 群及び雌の 400 mg/kg 群で認められた。腫瘍については、両性に高頻度で認められ、消化器系 (舌、食道、前胃) における乳頭腫及び扁平上皮がんや小腸における腺がん、肝細胞腺腫及びがんが認められた (表 12)。腎腫瘍については、腎細胞腺腫またはがんが雄の 400 mg/kg 群及び雌の 2000 mg/kg 群に認められたが、統計学的に有意な増加や用量相関性はみられなかった。なお、試験期間中の死亡率は、両性にみられた前胃の乳頭腫、雄にみられた小腸の腺がん、雌にみられた肝細胞がんの発生増加と相関していた。非腫瘍性病変は主に 400 mg/kg 群以上の腎臓に認められ、尿細管上皮細胞の腫大、剥離、大型異型核、核濃縮、尿細管基底膜の肥厚がみられた。血清生化学的検査では、主に 2000 mg/kg 群に、400 mg/kg 群にもわずかに影響がみられ、総蛋白質、アルブミン、コリンエステラーゼの有意な低値及び尿素窒素、総コレステロール、ALP、 $\gamma$ -GT、Mg、GOT 及び GPT の有意な高値が認められた (Takada et al., 1991a)。なお、この試験において誘発された腫瘍の発生頻度データは、1 群 40 匹として集計されているが、実際は投与開始後 12、18、24 ヶ月目における 1 群 8 匹の検索結果と途中死亡例の検索結果を合算したものである。また、2000 ppm 群では、雄は 18 ヶ月目以降の群が、雌は 24 か月目の群が、試験終了より前に全ての動物が死亡し、腫瘍の検索が行われていないため、発がん性に関する用量反応解析及び本試験データに基づく有害性評価値導出は困難であると考えられた。

Organ/lesions	Males				Females			
	Dose (ppm)				Dose (ppm)			
	0	80	400	2000 <sup>a</sup>	0	80	400	2000 <sup>a</sup>
<b>Total number of animals examined</b>	40	40	40	40	40	40	40	40
<b>Tongue</b>								
Papilloma	0	0	1	0	0	0	1	5
Squamous cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	1	0
<b>Oesophagus</b>								
Papilloma	0	0	6*	2	0	0	0	6*
Squamous cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
<b>Forestomach</b>								
Papilloma	0	0	8*	17**	0	0	4	20**
Squamous cell carcinoma	0	0	1	2	0	0	2	4
<b>Small intestine</b>								
Adenoma	0	0	0	2	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	0	2	14**	0	0	0	9**
<b>Liver</b>								
Neoplastic nodule	7	3	7	2	1	2	5	5
Hepatocellular carcinoma	1	2	2	2	0	1	7	24
<b>Kidney</b>								
Renal cell adenoma	0	0	5	0	0	0	0	1
Renal cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	0	1
<sup>a</sup> : All male and female rats at 2000 ppm did not survive until the end of the 18 and/or 24 month experiment.								
*, **: Significantly different from controls at p<0,05 or p<0.01, respectively (Chi-square test).								

## ○DBP

DBP の発がん性区分は、下表のとおりである。

表 13 : DBP の発がん性区分

機関名・発表年	分類
IARC (2000)	2B
NTP (2000)	R 合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
EPA	情報なし
ACGIH	情報なし
EU	1B
日本産業衛生学会 (2001)	2B

また、WHO IPCS (1995)によると、2,3-Dibromo-1-propanol (DBP)のラット及びマウスを用いた2年間発がん性試験において、DBPをラットには0, 188, 375 mg/kg bw、マウスには0, 88, 177 mg/kg bwの用量で経皮投与した結果、DBPが両動物の両性に明らかな発がん性を有することが確認された (US NTP, 1993)。ラットでは、皮膚、鼻腔、口腔粘膜、食道、前胃、小腸及び大腸、ジンバル腺、肝臓、腎臓に、雄にはその他に、精巣鞘膜と脾臓に、雌には陰核腺と乳腺に腫瘍の発生増加がみられた。また、マウスでは両性の皮膚と前胃に、雄ではさらに肝臓、肺に腫瘍の発生増加がみられた (表 14 及び 15)。

**Table 14.**  
**Incidences of Neoplasms and Nonneoplastic Lesions in Rats in the Long-Term Dermal Study of 2,3-Dibromo-1-propanol**

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
<b>Skin</b>						
Hyperkeratosis	0/50	1/50	23/50***	0/50	0/50	24/50***
Squamous Cell Papilloma	1/50	3/50 <sup>a</sup>	0/50	0/50	0/50	2/50
Squamous Cell Carcinoma	0/50	5/50*	8/50**	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	1/50	8/50*	8/50*	0/50	0/50	3/50
Basal Cell Tumor	0/50	13/50***	21/50***	0/50	3/50	12/50***
Sebaceous Adenoma	0/50	5/50*	5/50*	0/50	0/50	2/50
Keratoacanthoma	0/50	4/50	12/50***	0/50	0/50	5/50*
Basal Cell Tumor, Sebaceous Adenoma, or Keratoacanthoma	0/50	20/50***	31/50***	0/50	3/50	18/50***
Epithelial Neoplasms(all types)	1/50	22/50***	33/50***	0/50	3/50	18/50***
<b>Oral Mucosa</b>						
Squamous Cell Papilloma	0/50	40/50***	33/50***	0/50	27/50***	41/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	16/50***	25/50***	0/50	15/50***	27/50***
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	47/50***	48/50***	0/50	39/50***	49/50***
<b>Esophagus</b>						
Hyperkeratosis	0/50	18/50***	48/50***	1/50	20/50***	49/50***
Squamous Cell Papilloma	0/50	19/50***	33/50***	0/50	9/50**	38/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	20/50***	33/50***	0/50	9/50**	38/50***
<b>Forestomach</b>						
Hyperkeratosis	2/50	6/50	32/50***	0/50	6/50*	30/50***
Epithelial Dysplasia	0/50	6/50*	1/50	0/50	1/50	8/50**
<b>Forestomach (continued)</b>						
Acanthosis	0/50	1/50	6/50*	0/50	0/50	1/50
Squamous Cell Papilloma	0/50	1/50	17/50***	1/50	3/50	23/50***
<b>Small Intestine</b>						
Adenomatous Polyp	0/50	1/50	3/50	0/50	1/50	0/49
Adenocarcinoma	0/50	8/50**	11/50***	0/50	3/50	4/49
Adenomatous Polyp or Adenocarcinoma	0/50	9/50**	12/50***	0/50	4/50	4/49
<b>Large Intestine</b>						
Adenomatous Polyp	1/50	13/50***	29/50***	0/50	12/50***	37/50***
Adenocarcinoma	1/50	1/50	2/50	0/50	0/50	0/50
Adenomatous Polyp or Adenocarcinoma	2/50	14/50***	30/50***	0/50	12/50***	37/50***

**Table 14.**  
**Incidences of Neoplasms and Nonneoplastic Lesions in Rats in the Long-Term Dermal Study of 2,3-Dibromo-1-propanol**

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
<b>Nose</b>						
Adenoma	0/50	48/50***	48/50***	0/50	44/50***	49/50***
Adenocarcinoma	0/50	2/50	1/50			
Adenoma or Adenocarcinoma	0/50	49/50***	49/50***			
<b>Zymbal's Gland</b>						
Adenoma	0/50	1/50	7/50**	0/50	7/50**	3/50
Adenocarcinoma	0/50	8/50**	29/50***	1/50	2/50	19/50***
Adenoma or Adenocarcinoma	0/50	9/50**	35/50***	1/50	9/50**	22/50***
<b>Kidney</b>						
Hyperplasia	0/50	1/50	5/50*	0/50	1/50	2/50
Renal Tubule Adenoma	0/50	0/50	4/50	0/50	1/50	4/50
<b>Liver</b>						
Basophilic Cytoplasmic Change	2/49	28/50***	16/50***	5/50	27/50***	19/50***
Clear Cell Cytoplasmic Change	2/49	15/50***	5/50	1/50	8/50*	7/50**
Eosinophilic Cytoplasmic Change	0/49	2/50	4/50	0/50	1/50	3/50
Cellular Pleomorphism	0/49	0/50	37/50***	0/50	0/50	44/50***
Angiectasis	2/49	26/50***	46/50***	0/50	1/50	3/50
Periportal Bile Duct: Hyperplasia	20/49	13/50	10/50*	1/50	6/50	37/50***
Neoplastic Nodule	0/49	3/50	2/50	0/50	10/50***	11/50***
Hepatocellular Carcinoma	0/49	1/50	3/50	0/50	2/50	6/50*
Neoplastic Nodule or Hepatocellular Carcinoma	0/49	4/50	5/50*	0/50	11/50***	14/50***
<b>Clitoral Gland</b>						
Adenoma	ND	ND	ND	0/50	1/50	3/50
Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	0/50	3/50
Adenoma or Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	1/50	6/50*
<b>Mammary Gland</b>						
Adenocarcinoma	ND	ND	ND	0/50	0/50	5/50*
ND: not detected						
*, **, ***: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively.						

Organ/lesions	Males			Females		
	Dose (mg/kg)			Dose (mg/kg)		
	0	88	177	0	88	177
<b>Skin</b>						
Sebaceous Gland Hyperplasia	0/50	1/50	9/50**	0/50	0/50	0/50
					-	-
Epithelial Hyperplasia	0/50	6/50*	3/50	0/50	3/50	2/50
Hyperplasia, NOS	0/50	1/50	9/50**	0/50	5/50*	3/50
Squamous Cell Papilloma	0/50	3/50	9/50**	0/50	1/50	5/50*
Squamous Cell Carcinoma	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	1/50
		-				
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	3/50	11/50***	0/50	1/50	6/50*
Sebaceous Gland Adenoma	0/50	1/50	8/50**	0/50	3/50	2/50
Epithelial Neoplasms (all types)	0/50	4/50	18/50***	0/50	4/50	9/50**
<b>Forestomach</b>						
Epithelial Dysplasia	0/50	14/50***	33/49***	0/50	16/49***	41/50***
Squamous Cell Papilloma	0/50	12/50***	20/49***	0/50	12/49***	17/50***
Squamous Cell Carcinoma	0/50	2/50	1/49	0/50	7/49**	6/50*
Squamous Cell Papilloma or Squamous Cell Carcinoma	0/50	14/50***	21/49***	0/50	18/49***	19/50***
<b>Lung</b>						
Focal Hyperplasia	0/50	1/50	6/50*	0/50	6/50*	5/50*
Pleomorphism (Lung/bronchiole)	0/50	50/50***	50/50***	0/50	46/50***	50/50***
Alveolar/bronchiolar Adenoma	1/50	1/50	6/50	0/50	3/50	4/50
Alveolar/bronchiolar Carcinoma	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
Alveolar/bronchiolar Adenoma or Carcinoma	1/50	1/50	6/50	1/50	3/50	4/50
<b>Liver</b>						
Eosinophilic Cytoplasmic Change	0/50	0/50	11/50***	0/50	0/50	2/50
Hepatocellular Adenoma	1/50	2/50	9/50**	0/50	0/50	1/50
Hepatocellular Carcinoma	0/50	0/50	3/50	1/50	0/50	0/50
Hepatocellular Adenoma or Carcinoma	1/50	2/50	11/50**	1/50	0/50	1/50

\*, \*\*, \*\*\*: Significantly different from the controls at p<0.05, p<0.01 or p<0.001, respectively.

## 参考文献

(評価書から二次引用した文献は以下にリストアップしていない。ただし文献を入手し内容を確認したものは、リストアップした)

WHO International Programme on Chemical Safety (IPCS). 1995. Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate and Bis(2,3-dibromopropyl) phosphate. Environmental Health Criteria (EHC) 173.

WHO International Agency for Research on Cancer (IARC). 1999. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 71. Re-Evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. p. 912-929.

Australian Government. Department of Health and Ageing. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). 2005. Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate. Priority Existing Chemical Assessment Report No. 27.

Australian Government. Department of Health and Ageing. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). 2001. Polybrominated Flame Retardants (PBFRs). Priority Existing Chemical Assessment Report No. 20.

環境省. 2004. 化学物質の環境リスク初期評価 第3巻. [21] リン酸トリス(2,3-ジブロモプロピル)

European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Contaminants in the Food Chain. 2012. Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food. EFSA Journal 10(10): 2908.

California Environmental Protection Agency (CalEPA). 1992. Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain Proposition 65 carcinogens.  
<https://oehha.ca.gov/media/downloads/proposition-65/report/expcancer.pdf>

National Cancer Institute. 1978. Bioassay of Tris (2,3-dibromopropyl) phosphate for Possible Carcinogenicity. CAS No. 126-72-7. Technical Report Series No. 76.

National Toxicology Program (NTP). 1993. Toxicology and Carcinogenesis studies of 2,3-dibromo-1-propanol (CAS No. 96-13-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (Dermal studies). Technical Report Series No. 400.  
[https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt\\_rpts/tr400.pdf?utm\\_source=direct&utm\\_medium=prod&utm\\_campaign=ntpgolinks&utm\\_term=tr400](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr400.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tr400)

Van Duuren BL, Loewengart G, Seidman I, Smith AC, Melchionne S. 1978. Mouse skin carcinogenicity tests of the flame retardants tris(2,3-dibromopropyl)phosphate, tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride, and polyvinyl bromide. Cancer Res. 38: 3236-3240.

Momma J., Takada K., Aida Y., Kawamata K., Yoshimoto H., Suzuki Y and Tobe M. Effect of oral administration of bis(2,3-dibromopropyl)phosphate to pregnant rats on prenatal and postnatal developments. Bull. Natl. Inst. Health Sci. Jpn, 100: 85-92.  
[http://www.nihs.go.jp/library/078-100/100\(1982\).pdf](http://www.nihs.go.jp/library/078-100/100(1982).pdf)

Takada K, Naito K, Kobayashi K, Tobe M, Kurokawa Y, & Fukuoka M. 1991a. Carcinogenic effect of

bis(2,3-dibromopropyl) phosphate in Wistar rats. *J. Appl. Toxicol.* 11: 323-331.

Takada K, Naito K, Aida Y, Momma J, Yoshimoto H, Nakaji Y, Kurokawa Y, and Tobe M. 1991b. Acute and subacute toxicity studies of bis(2,3-dibromopropyl) phosphate magnesium in rats. *Bull Natl Inst Health Sci Jpn*, 109: 25-31.  
[http://www.nihs.go.jp/library/101-138/109\(1991\).pdf](http://www.nihs.go.jp/library/101-138/109(1991).pdf)



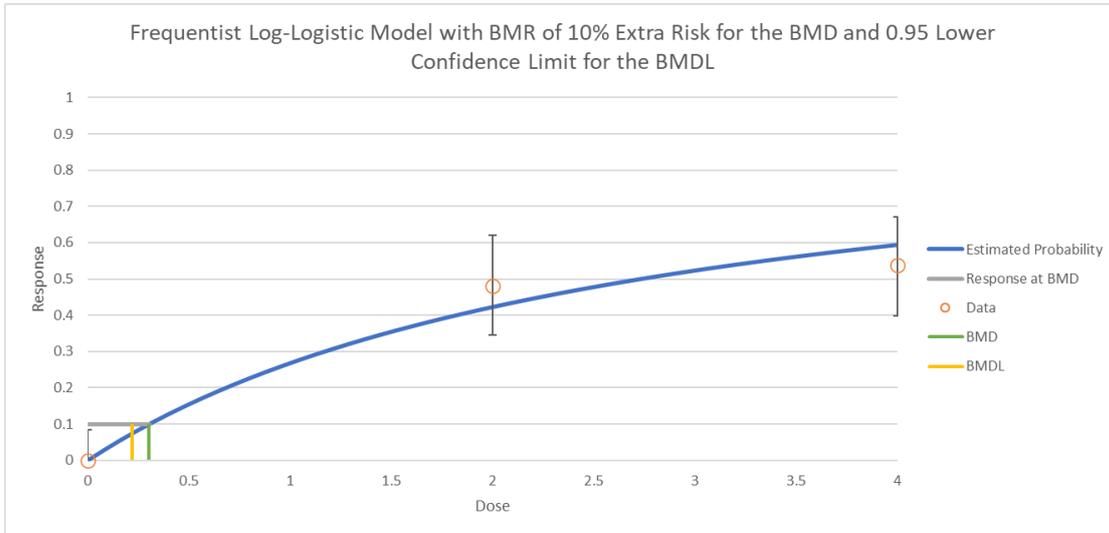
## 別添 2 : BMDS 解析結果 (TDBPP 発がん性)

### ① 雄性ラット腎臓 (腎細胞腺腫またはがん)

\* ラットの方がマウスより感受性が高い

Dose (mg/kg/day)	N	Incidence
0	53	0
2.0	54	26
4.0	54	29

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BM DL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDS Recommendation	BMDS Recommendation Notes
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.102886	0	#DIV/0!	Infinity	NA	155.3491337	-	-0.00089886	-0.00089886	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.7040112	0.152123	155.025297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.302502	0.21917	1.380203	0.635815	0.47313	152.829145	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Recommended	Lowest AIC BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.766563	0.627632	1.221358	0.9849114	0.0667606	156.5879544	-	-0.000898437	-0.000898437	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Multistage Dose 2</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351733	1.245951	0.5973764	0.152123	155.025297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Multistage Dose 1</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351732	1.245948	0.5545358	0.0523004	157.025297	-	-0.000898516	-0.000898516	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.6706169	0.0523004	157.025297	-	-0.000899773	-0.000899773	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.002684	0	#DIV/0!	0.4784831	6535	157.3491339	-	-0.000937289	-0.000937289	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.000823	0.000395	2.084728	Infinity	0.9900572	151.3691067	-	-0.000898437	-0.000898437	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.134723	0.91482	1.218516	1.3578553	<0.0001	173.9406288	-	2.981423072	-2.350099988	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 (Residual for Dose Group Near BMD) > 2 (Residual at control) > 2
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.002685	0	#DIV/0!	0.4784763	0.9928232	153.3491337	-	-0.000898437	-0.000898437	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.004306	0	#DIV/0!	0.5389364	NA	155.3491339	-	-0.000939789	-0.000939789	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Multistage Dose 2</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.235050	0.152366	1.542725	0.4113918	NA	155.3491339	-	-0.000898844	-0.000898844	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Multistage Dose 1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351732	1.245948	0.5545358	0.0523004	157.0253305	-	-0.00110663	-0.00110663	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.059154	0.874904	1.210595	1.2903038	<0.0001	172.3257864	-	3.013395357	-2.116037489	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 (Residual for Dose Group Near BMD) > 2 (Residual at control) > 2
<a href="#">Quadratic Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.438239	0.351743	1.245908	0.5545258	0.152123	155.025297	-	-0.000898437	-0.000898437	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.000684	0	#DIV/0!	Infinity	0.9989766	153.3491346	-	-0.000898437	-0.000898437	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMD 10x lower than lowest non-zero dose



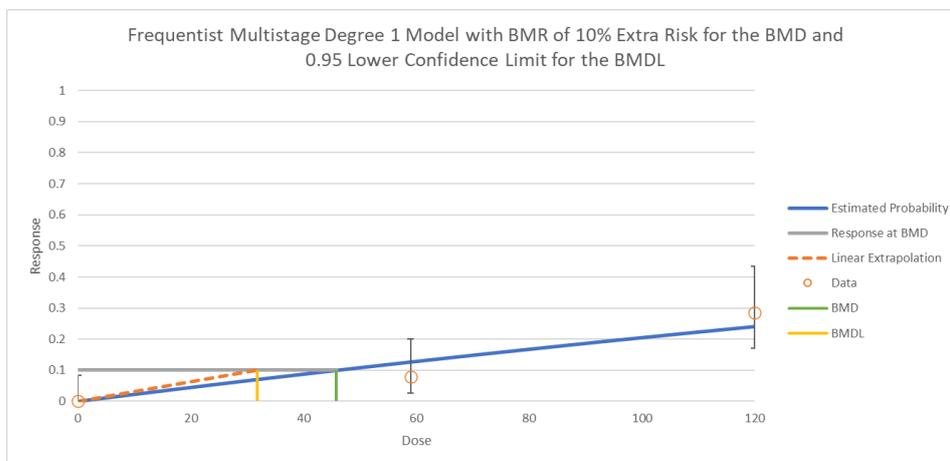
BMDL<sub>10</sub> 0.219 mg/kg/day

VSD at 10<sup>-5</sup> = 0.219/10000 = 0.0000219 mg/kg/day = 0.0219 μg/kg/day (経口：ラット)

②雄性マウス腎臓（腎細胞腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	54	0
59	50	4
120	49	14

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRf	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	65.08029	35.12276	1.852938	65.012719	NA	92.50735851	-	4.65687E-05	-0.000906873	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.09917	36.22517	1.824174	84.342033	0.9932764	90.5073585	-	2.69804E-08	-0.000906873	Viable - Alternate	
<a href="#">Log-Linear</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.12685	35.051	1.886589	85.002756	0.9992764	90.5073585	-	5.44613E-06	-0.000906873	Viable - Alternate	
<a href="#">Log-Probil</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.7123	40.0019	2.717703	118.49156	NA	98.53822736	-	4.65327E-05	-1.469711446	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Multistage Degree 2</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	65.50436	35.2285	1.835687	82.438881	0.9932705	90.50735852	-	0.000112816	-0.000906873	Viable - Alternate	
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	<b>frequentist</b>	<b>Restricted</b>	<b>Extra Risk</b>	<b>0.1</b>	<b>45.83631</b>	<b>31.807</b>	<b>1.44108</b>	<b>69.45833</b>	<b>0.46674</b>	<b>90.1406359</b>	<b>-</b>	<b>-0.994963781</b>	<b>-0.000906873</b>	<b>Viable - Recommended</b>	<b>Lowest AIC</b>
<a href="#">Webb</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	66.46175	36.2289	1.834506	85.82693	0.9992651	90.50735853	-	0.00013964	-0.000906873	Viable - Alternate	
<a href="#">Dichotomous Log</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.08040	33.93203	1.948731	84.889901	60539	94.9073585	-	2.50695E-06	-0.000907088	Viable - Alternate	
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.09888	32.81177	2.014487	84.342251	NA	92.50735851	-	-2.34408E-05	-0.000907265	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	80.35359	66.21115	1.213596	94.348613	0.3275101	91.96139684	-	0.628462952	-0.733339653	Viable - Alternate	
<a href="#">Log-Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.12712	33.92098	1.949447	85.002495	0.9993792	90.50735851	-	3.02801E-05	-0.000906873	Viable - Alternate	
<a href="#">Log-Probil</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	65.49984	35.25211	1.85804	82.842625	NA	92.50735854	-	2.42902E-05	-0.000915309	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Multistage Degree 2</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.50292	35.11413	1.893908	83.786227	NA	92.5073585	-	1.70625E-06	-0.000906893	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	45.83631	31.80781	1.44104	69.458342	0.2170004	92.14063703	-	-0.994963826	-0.00115697	Viable - Alternate	
<a href="#">Beta</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	76.32421	62.19664	1.227105	90.829369	0.42775	91.44699037	-	0.516028386	-0.57717156	Viable - Alternate	
<a href="#">Logistic Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	45.83631	31.80863	1.441042	69.438672	0.4667403	90.14063593	-	-0.994963804	-0.000906873	Viable - Alternate	
<a href="#">Webb</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	66.46095	33.93311	2.008272	85.82658	0.9992764	90.5073585	-	3.43849E-06	-0.000906873	Viable - Alternate	



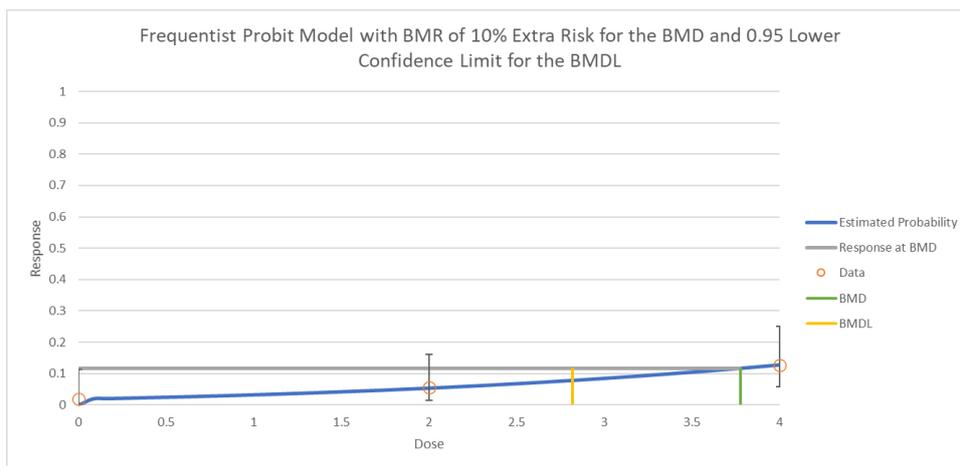
BMDL 31.807 mg/kg/day

VSD at  $10^{-5}$  =  $31.807/10000 = 0.00318$  mg/kg/day = 3.18  $\mu$ g/kg/day (経口：マウス)

③雄性ラット包皮腺（腺腫 NOS、がん NOS または腺がん）

Dose	N	Incidence
0	54	1
2	55	3
4	55	7

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRP	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	2.354085	0	#DIV/0!	Infinity	65535	83.17357536	-	-0.00011914	-5.08801E-05	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.739912	2.273247	1.645185	Infinity	NA	81.17357535	-	6.78028E-07	-4.03398E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.740341	2.230439	1.678953	Infinity	NA	81.17357541	-	4.13859E-05	0.00023048	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	4.019375	2.482841	1.618861	8.6380098	NA	82.22042115	-	4.58479E-05	-0.71053494	Questionable	BMD higher than maximum dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Multistage Dose-2</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.75537	2.273162	1.652047	Infinity	NA	81.17357535	-	6.48147E-06	1.50592E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Multistage Dose-4</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.965138	2.223246	1.763491	Infinity	0.6323162	79.41051676	-	0.26149329	0.09536449	Viable - Alternate	
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	3.745483	2.273267	1.647622	Infinity	NA	81.17357535	-	4.1726E-05	3.85024E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.639169	0	#DIV/0!	Infinity	65535	83.17357564	-	-7.7534E-05	-0.00047079	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.738129	1.477264	2.530406	Infinity	NA	81.17379662	-	0.09042791	0.011570187	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.799997	2.931309	1.296348	8.490393	0.9058631	79.18755539	-	-0.29991276	-0.071617128	Viable - Alternate	
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.740126	0	#DIV/0!	Infinity	NA	81.17357567	-	-4.86842E-05	0.000566441	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	4.018284	0	#DIV/0!	Infinity	NA	82.22042119	-	8.29024E-05	-0.710596654	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD higher than maximum dose
<a href="#">Multistage Dose-2</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.755369	1.784256	2.104607	Infinity	NA	81.17357535	-	-0.24533E-07	-5.89661E-07	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Multistage Dose-4</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.965132	2.223241	1.763491	Infinity	0.6323165	79.41051676	-	0.261493282	0.095368075	Viable - Alternate	
<a href="#">Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	<b>3.775159</b>	<b>2.81736</b>	<b>1.33997</b>	<b>8.847109</b>	<b>0.977644</b>	<b>79.1743601</b>	-	<b>-0.008389199</b>	<b>-0.015667258</b>	<b>Viable - Recommended</b>	<b>Lowest AIC5</b>
<a href="#">Quasi-Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.965155	2.223255	1.763491	Infinity	0.6323163	79.41051676	-	0.261493484	0.09536931	Viable - Alternate	
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	3.74548	0	#DIV/0!	Infinity	NA	81.17357535	-	2.76866E-06	-1.54296E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated



BMDL 2.82 を得ることができたが、低用量より高値であり、同値は本試験における NOAEL 相当値であるとは言い難いと考え、本計算結果は妥当とは言えないと考えた。

④雄マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	51	0
59	47	10
120	48	13

Model	Analysis Type	Restriction	Risk Type	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
<a href="#">Doubtless Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	42.49456	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264966	-	0.000128062	0.000128062	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	115.3441	26.14061	4.412449	Infinity	65535	110.7264967	-	4.03452E-05	0.000293733	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	78.53736	21.64388	3.628617	Infinity	NA	108.7264966	-	9.27966E-05	9.27966E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Log-ProbIt</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	121.6404	50.1601	2.425044	Infinity	65535	110.726497	-	-3.21817E-05	3.18703E-05	Viable - Recommended	Lowest AIC BMD higher than maximum dose
<a href="#">Multistage-DeGroot 1</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	83.89418	26.13813	3.209648	Infinity	NA	108.7264966	-	-0.000118556	-0.000118556	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	83.87759	26.13897	3.20891	Infinity	NA	108.7264966	-	1.55017E-06	1.55017E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Doubtless Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	42.73544	0	#DIV/0!	Infinity	65535	112.7264966	-	4.62842E-05	4.62842E-05	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	87.06779	0.262744	331.3792	Infinity	65535	110.7264966	-	-1.03857E-05	-1.03857E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	98.42075	51.83467	1.898744	Infinity	NA	108.7264966	-	1.18709E-05	-6.51023E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	8.129018	0	#DIV/0!	48.962319	65535	110.7264966	-	-2.93625E-07	-2.93625E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Log-ProbIt</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	122.1881	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264966	-	4.37583E-05	-9.30768E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD higher than maximum dose
<a href="#">Multistage-DeGroot 1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	33.90149	24.47266	1.38528	Infinity	NA	109.748548	-	0.830342794	0.830342794	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	96.72829	49.15621	1.967716	Infinity	NA	108.7264966	-	-3.31423E-07	-5.92013E-07	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Quasi-Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	83.20317	26.1388	3.183129	Infinity	NA	108.726529	-	0.004961006	0.004961006	Questionable	BMD/BMDL ratio > 3 d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	57.39685	0	#DIV/0!	Infinity	65535	110.7264985	-	-0.001126533	-0.001126533	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated

いずれのモデルにおいても P 値が異常に大きいか NA となり、いずれのモデルの計算結果も不適合であると判断した。

⑤雌性マウス前胃（扁平上皮細胞の乳頭腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	53	2
59	48	14
120	44	22

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRP	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	21.90369	0.048178	454.6364	202.15514	65535	126.946128	-	6.39618E-06	6.39618E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	55.72196	13.9117	4.095411	127.4259	65535	124.946128	-	-6.19383E-07	-6.19383E-07	Viable - Recommended	Lowest AIC BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.896	10.30763	10.5646	133.4461	65535	124.946128	-	6.27141E-06	-7.28236E-06	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	113.7871	25.04459	4.543382	136.10976	65535	124.946128	-	-8.09687E-05	6.27657E-05	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
Multistage Dose-1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	18.45105	13.9089	1.326565	94.328855	NA	122.946128	-	9.56045E-05	9.56045E-05	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	112.1295	15.91135	0.060792	123.02489	65535	124.946128	-	-3.06924E-05	-0.000108007	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	20.68555	0.064188	322.2651	41.104013	65535	126.946128	-	-7.19616E-08	-7.19616E-08	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Gamma	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	17.60672	0.067644	305.4389	40.435403	65535	124.946128	-	-2.11708E-07	-2.11708E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	38.37988	30.17243	1.272018	101.14782	NA	122.946128	-	-2.35365E-07	-2.35365E-07	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Log-Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	95.0238	0.06461	1470.727	133.45473	65535	124.946128	-	-7.99218E-06	6.76346E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	111.4185	0.112484	990.5313	136.09689	65535	124.946128	-	-9.6432E-06	1.01515E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Multistage Dose-1	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	18.15567	13.91101	1.305129	94.393832	NA	122.9472016	-	0.026563939	0.026563939	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	36.45556	28.79161	1.266187	100.61253	NA	122.946128	-	1.68764E-06	1.68764E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Quantal Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	18.4521	13.90951	1.326582	94.332408	NA	122.946128	-	4.9065E-07	4.9065E-07	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Weibull	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	86.14647	0.03307	2604.963	123.06282	65535	124.946128	-	3.81282E-06	3.81282E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose

P 値が非常に大きい=全モデルとも不適切と判断した。

⑥雄性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	43	12
59	44	18
120	50	25

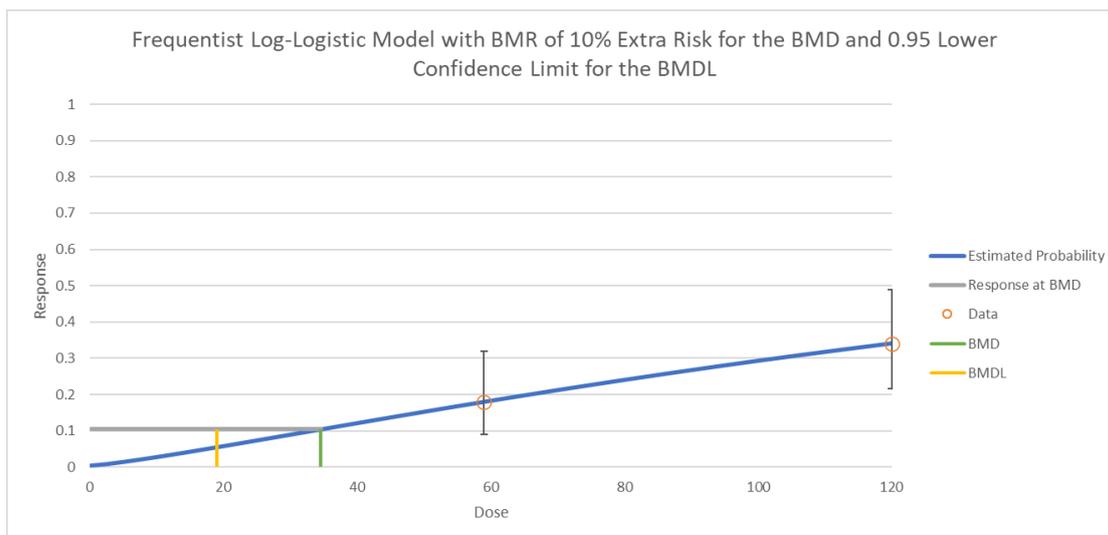
Model	Analysis Type	Restriction	Risk Type	BMRF	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual For Dose Group near BMD	Scaled Residual For Control Dose Group	BMD5 Recommendation	BMD5 Recommendation Notes
<a href="#">Doubtless Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	20.22606	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	-2.89507E-06	-2.89507E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.64238	13.4821	2.8662	Infinity	65535	134.8490026	-	-0.000109174	-0.000109174	Viable - Alternate	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	110.0054	8.4569	13.0077	Infinity	65535	134.849003	-	-1.64293E-05	9.94373E-06	Viable - Recommended	Lowest BMDL BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	116.291	28.30406	4.108632	Infinity	65535	134.8490026	-	-2.59003E-05	2.40985E-05	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.47255	13.48133	2.853766	Infinity	NA	132.8490026	-	-5.76749E-07	-5.76749E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	38.47157	13.48164	2.853627	Infinity	NA	132.8490026	-	1.70021E-05	1.70021E-05	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Doubtless Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	8.049662	0	#DIV/0!	Infinity	65535	136.8490026	-	3.46778E-07	3.46778E-07	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated BMD 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	37.70401	0.018202	2071.424	Infinity	65535	134.8490026	-	5.63099E-05	5.63099E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 3 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	48.56904	28.18511	1.73216	Infinity	NA	132.8490026	-	-1.23313E-05	-1.23313E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	108.4385	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	-5.12912E-06	-2.8161E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	117.7403	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	1.43175E-05	-7.13673E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	15.50477	12.12352	1.2789	Infinity	NA	134.7089499	-	1.111228932	1.111228932	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	47.95212	27.30183	1.756383	Infinity	NA	132.8490026	-	8.53764E-06	8.53764E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Quasi-Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	38.4725	13.48169	2.853685	Infinity	NA	132.8490026	-	3.37152E-07	3.37152E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	39.81309	0	#DIV/0!	Infinity	65535	134.8490026	-	1.51493E-05	1.51493E-06	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated

P 値が異常に高く BMDU が無限大のため、いずれのモデルの結果も信頼性低い (BMDL 不採用) と考えた。

⑦雌性マウス肺（肺胞上皮/細気管支上皮腺腫またはがん）

Dose	N	Incidence
0	55	4
59	50	9
120	50	17

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRf	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDs Recommendation	BMDs Recommendation Notes
<a href="#">Dukestonova Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	36.08522	0.001453	24837.32	58.242893	65535	117.242895	-	-1.36989E-06	-1.36989E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	45.71376	22.93661	2107036	165.45126	65535	117.242895	-	6.06373E-07	6.06373E-07	Viable - Alternate	
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	<b>34.28202</b>	<b>19.072</b>	<b>1.813233</b>	<b>289.504</b>	<b>65535</b>	<b>117.242896</b>	-	<b>-3.4844E-08</b>	<b>-3.4844E-08</b>	Viable - Recommended	Lowest AIC BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Log-Prob</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	112.9016	17.68073	2.92627	231.22083	65535	117.242895	-	-1.04656E-05	0.000128918	Viable - Alternate	
<a href="#">Multistage-DeGroot 1</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	30.74023	22.59056	1.360758	286.11462	NA	115.2478326	-	-0.056388125	-0.056388125	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	114.9049	23.59846	5.084636	136.4636	65535	117.242895	-	-9.9853E-07	8.43495E-06	Viable - Alternate	BMD/BMDL ratio > 3 BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Dukestonova Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	34.74731	0.007045	4931.411	214.9158	65535	119.242895	-	-1.69024E-07	-1.69024E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	32.19138	0.354224	30.87855	58.150626	65535	117.242895	-	-2.12629E-07	-2.12629E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	58.50216	45.73361	1.277797	269.99858	NA	115.242895	-	-3.70586E-05	-3.70586E-05	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	34.62311	0.007064	4901.304	293.37695	65535	117.242895	-	1.79317E-06	1.79317E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Log-Prob</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	111.5108	0.013295	8387.732	Infinity	65535	117.242895	-	-2.36342E-05	4.31238E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Multistage-DeGroot 1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	30.74028	22.59052	1.36076	286.11456	NA	115.2478326	-	-0.056388442	-0.056388442	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Eubank</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	55.45865	43.23729	1.282658	271.75908	NA	115.242895	-	1.62948E-06	1.62948E-06	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Quantal Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	30.74023	22.59053	1.36076	286.11744	NA	115.2478326	-	-0.056388183	-0.056388183	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	68.3186	0.004919	13889.96	288.62534	65535	117.2428993	-	-0.001508741	-0.001508741	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose



log-logistic のグラフは見かけ上はフィットしているが、P 値が異常に大きいため、不適合と考えた。

⑧ 雌マウス肝腫瘍

Dose	N	Incidence
0	54	11
59	50	23
120	49	35

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRP	BMD	BMDL	BMD/BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDs Recommendation	BMDs Recommendation Notes
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	41.2337	3.537874	11.65494	115.57085	65535	135.6247955	-	5.97159E-05	5.97159E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	10.09617	8.104741	1.245712	27.47216	NA	131.6247955	-	8.19349E-07	8.19349E-07	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	78.7714	4.864638	16.19265	114.53251	65535	133.6247956	-	-0.00016057	-0.00016057	Questionable	BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Multistage Dose-1</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	10.09618	8.104638	1.245729	28.805048	NA	131.6247955	-	-1.21388E-06	-1.21388E-06	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	108.5882	8.104689	13.2982	115.02295	NA	131.6247955	-	3.25047E-08	8.73457E-07	Questionable	BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	33.74534	0.776315	43.47961	116.0872	65535	135.6247955	-	-1.22944E-06	-1.22944E-06	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.06994	0.044685	225.3552	27.419756	NA	131.6247958	-	-0.000354141	-0.000354141	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	22.23655	17.83511	1.246785	35.39547	NA	131.6247955	-	-2.84815E-07	-2.84815E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	103.8713	0.776833	133.7113	114.51213	65535	133.6247955	-	-9.03358E-06	1.48699E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	100.6675	0.998143	100.8548	116.98935	65535	133.6247956	-	-0.000313741	0.000149608	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
<a href="#">Multistage Dose-1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.09062	8.104495	1.245065	28.404184	NA	131.6247976	-	0.001085002	0.001085002	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	21.58848	17.60596	1.226203	35.51212	NA	131.6247955	-	1.58093E-07	1.58093E-07	Questionable	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Quantal Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	10.09619	8.104755	1.245711	28.401353	NA	131.6247955	-	-2.03419E-06	-2.03419E-06	Questionable	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	108.0395	0.294727	366.5753	114.96176	65535	133.6247955	-	9.23671E-06	-1.61154E-05	Questionable	BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 30 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 10x lower than lowest non-zero dose

BMD/BMDL 比、P 値が全て不適合と考えた。



# 塩化ビニルモノマー

CAS 75-01-4

# 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 .....	1
2-1-3	経皮 .....	10
2-2	生殖発生毒性 .....	10
2-2-1	経口 .....	10
2-2-2	吸入 .....	11
2-2-3	経皮 .....	12
2-3	変異原性 (遺伝毒性) .....	12
2-4	発がん性 .....	14
2-4-1	経口 .....	14
2-4-2	吸入 .....	14
2-4-3	経皮 .....	22
2-4-4	国内外機関の発がん性区分 .....	22
2-5	その他の有害性に関する情報 .....	22
2-5-1	生体内運命 (体内動態) .....	22
2-5-2	急性毒性 .....	23
2-5-3	刺激性・腐食性及び感作性 .....	25
2-5-4	作用機序 .....	26
3	参考文献 .....	27

## 1 はじめに

本文書では、塩化ビニルモノマー (CAS 番号 75-01-4) の毒性情報を整理した。具体的には、本物質は既に化審法の評価Ⅱにおいて詳細評価されたため、その評価書「優先化学物質のリスク評価 (一次) 人健康影響に係る評価Ⅱ (2014)」を附属資料として扱いながら、必要に応じて参照し、評価Ⅱ以降に公表された本物質に関する有害性情報 (経口及び吸入経路の一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に関する情報及び評価Ⅱの評価対象ではない経皮経路の毒性試験等の情報や、短期曝露による影響 (急性毒性、刺激性・腐食性、感作性: 全ての曝露経路について)) のうち、評価に資する信頼性が担保された情報を、毒性項目及び曝露経路毎に整理した。

なお、新たに検索・収集した有害性情報の情報源の範囲は、「化審法における人健康影響に関する有害性データの信頼性評価等について」の図表 8 に記載されている「優先順位 1 の情報源」とし、EU ECHA の REACH 登録情報も対象とした。

## 2 収集した有害性情報の概要

### 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、実験動物に関する情報は多数報告されている。これらの情報の詳細は附属資料「4-1-2 経口」を参照のこと。

#### 2-1-2 吸入

##### (1) ヒト

塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響については、職業曝露に関する報告が多数得られた。表 1 に塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響 (一般毒性) 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。

##### a. 神経系障害

塩化ビニルモノマーの吸入による影響について、ヒトに対する神経系障害（中枢神経系障害及び末梢神経系障害）の症例が報告されている。

#### a-1. 中枢神経系障害

25,000 ppm の塩化ビニルモノマーに3分間曝露したボランティアは、曝露中にめまい、見当識障害、足の灼熱感がみられた。これらの影響は、曝露終了時には速やかに回復したが、ボランティアは頭痛を発症した (ATSDR, 2006 [Patty et al. 1930])。

4,000～20,000 ppm の濃度の塩化ビニルモノマーに、1日2回、5分間、6時間おきに、3日間連続してボランティアに曝露させる研究を行った。4,000 ppm では影響は認められなかったが、8,000 ppm では6人中1人がめまいを感じると報告している。めまいの発生率は、濃度が高くなるほど高くなった。高濃度では吐き気を催したが、いずれの影響も曝露を中止すると速やかに回復した。20,000 ppm の曝露後、頭痛が発症した (ATSDR, 2006, SIAR, 2001 [Lester et al., 1963])。

25,000 ppm の塩化ビニルモノマーに約3分間曝露されたことにより、めまい、見当識障害、足裏の燃える感覚がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Danziger, 1960])。

塩化ビニルモノマー1,000 ppm に1か月～数年間曝露されたヒトに、耳痛、頭痛、めまい、不明瞭な視界、疲労感、食欲不振、吐き気、不眠、呼吸不全、胃痛、肝臓及び脾臓部位の痛み、手足のひりひり感、四肢の冷感、性欲の欠如、体重減少がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Thiess and Versen, 1974])。

塩化ビニルモノマーの慢性曝露により、知覚-運動性の多発神経病を含む神経障害、三叉神経知覚性神経症、軽度の錐体路症候、大脳、錐体外路性運動神経障害、神経衰弱やうつ症状、EEG (electroencephalogram) の変化がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005, ATSDR, 2006 [Perticoni et al., 1986, Podoll et al., 1990, Langauer-Lewowicka et al., 1983, Penin et al., 1975])。

#### a-2. 末梢神経系障害

調査した塩化ビニルモノマー工場の労働者の70%で、手足に最も重篤な末梢神経障害（脱髄性ニューロパチーに関連した線維束性収縮と細動、運動単位電位の持続時間と振幅の増加（側枝発芽を示す）が観察された (ATSDR, 2006 [Perticoni et al., 1986, Magnavita et al., 1986])。

その他の末梢神経系の症状で最も多く報告されている症状は、四肢の知覚異常（チクチク・ヒリヒリ感）であり、その他、手足の指の無力ないし脱力感、反射能の低下、手足の温感及び指の痛みなどが報告されている。これらの症状の一部が、血管機能不全による組織の酸素欠乏状態と関連しているのか、あるいは塩化ビニルの末梢神経への直接的な有害影響なのかは不明である (ATSDR, 2006 [Lilis et al. 1975, Sakabe 1975, Spirtas et al. 1975, Suci et al. 1963, 1975, Veltman et al. 1975, Walker 1976, Langauer-Lewowicka et al., 1983, NIOSH, 1977])。

#### b. 四肢障害

1,000名(40～55歳)の塩化ビニルモノマー工場の労働者について、7年間の追跡調査により、レイノー病<sup>1</sup>の他に主に高血圧症を含む循環障害が増加したことが判明した(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Laplanche et al., 1992])。

725名への塩化ビニルモノマーの曝露により、3%に四肢先端の骨端融解、10%にレイノー現象、6%に強皮症がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Lelbach and Marsteller, 1981])。

塩化ビニルモノマー25～250 ppm (64～639 mg/m<sup>3</sup>) に曝露された化学プラント労働者にレイノー現象がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Occidental Chemical Corporation, 1975])。

塩化ビニルモノマーに曝露された労働者で、退職した128名の患者の9%にレイノー病の症状がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Fontana et al., 1995])。

塩化ビニルモノマーを原料とするポリ塩化ビニル製造工程で重合缶の内部を削り落とす作業に従事した労働者で、痛み、過敏、蒼白、チアノーゼを先行とする四肢先端の骨端融解がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Harris and Adams, 1967])。

#### c. 肝臓障害

塩化ビニルモノマー曝露により、種々の肝臓の組織所見をともなった肝臓腫大、脾臓腫大がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Lange et al., 1974])。

塩化ビニルモノマー1～20 ppm (2.5～50 mg/m<sup>3</sup>) に曝露された労働者(19～55歳)271名中、12名に肝機能不全がみられた。この内4名に肝臓腫大、4名に肝脾腫大、2名に脾臓腫大がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Ho et al., 1991])。

塩化ビニルモノマー25～250 ppm (64～639 mg/m<sup>3</sup>) に曝露された労働者に肝臓腫大がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Occidental Chemical Corporation, 1975])。

塩化ビニルモノマー重合作業に従事した180名において、17/180例で肝線維症をともなった門脈性高血圧症がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Lelbach and Marsteller, 1981])。

#### d. 循環障害

塩化ビニルモノマーに曝露された21名において、2/21例で肝線維症と門脈性高血圧症により死亡がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Lelbach, 1996])。

塩化ビニルモノマー4～1,036 mg/m<sup>3</sup>を曝露された105名の塩化ビニルモノマーまたはポリ塩化ビニル労働者について、5年間の追跡調査により高血圧症が有意に増加し、曝露量と発症頻度に相関性がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Kotseva, 1996])。

#### e. 呼吸器障害

塩化ビニルモノマー曝露により、呼吸器の気腫、呼吸不全、肺線維症がみられた(NITE

<sup>1</sup> レイノー病はある種の震顫障害であり、四肢の運動血管の障害となって現れる。冷感、情動などによって発作的に現れ、手指まれには足指がチアノーゼにより蒼白となる時期に続いて赤くなる時期がある。感覚障害を伴うしびれ感、こわばりを蒼白時に感じ、さらに灼けるような疼痛感、ピンで刺すような痛みなどを感じる(NITE 初期リスク評価書, 2005)。

初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Suciu et al., 1975])。

塩化ビニルモノマーに最大 30 年間曝露された労働者 10,173 名の死亡調査で、肺気腫による死亡が有意に増加していたが、曝露期間との相関はみられなかった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Dow Chemical Company, 1986])。

#### f. 免疫障害

塩化ビニルモノマー労働者において、IgG のポリクローナルな増加をともなった高免疫グロブリン血症、寒冷グロブリン血症 (cryoglobulinaemia)、寒冷高線維素原血症 (cryofibrinogenaemia)、有意な免疫複合体の増加がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005、EHC, 1999 [Ward et al., 1976])。

#### g. 甲状腺障害

塩化ビニル製造工場で塩化ビニルモノマーに曝露された労働者を対象とした研究では、強皮症を呈した労働者のほとんどが甲状腺機能不全であることが示された (ATSDR, 2006 [Suciu et al., 1963])。

#### h. その他の影響

本物質の重合反応作業に従事した労働者で、「塩化ビニル疾患」と呼ばれる病理症候群が報告されている。耳痛、頭痛 (眩暈)、視力低下、疲労、食欲不振 (吐き気)、不眠症、息切れ、腹痛、肝臓・脾臓域の痛覚、手足の刺痛感覚や冷感覚、性欲低下、体重減少などの自覚症状を伴い、指端骨溶解、強皮症様皮膚変化、レイノー症候、門脈圧亢進症、肝臓の線維化、肝細胞の過形成などが認められている (MOE 初期評価, 2003 [Thiess, A.M. and P. Versen, 1974、Lange, C. E., 1974、Berk, P.D., 1976、Doss, M., 1984])。

開放バルブから放出された高濃度の塩化ビニルに曝露された労働者の死亡例が報告されている。また、重合槽の清掃を担当していた労働者が槽内で死亡しているのが発見された。剖検の結果、内臓、特に肺と腎臓にうっ血、血液凝固障害がみられた。死因は非常に高濃度の塩化ビニルを吸入したことによると考えられた (ATSDR, 2006 [Danziger, 1960])。

表 1 塩化ビニルモノマー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	ボランティア	3 分間曝露	25,000 ppm	曝露中のめまい、見当識障害、足の灼熱感(曝露終了時に速やかに回復したが、頭痛を発症)	ATSDR (2006) [Patty et al. 1930]
2	ボランティア (6 名)	5 分間曝露 2 回/日 6 時間おき 3 日間連続	4,000～ 20,000 ppm	4,000 ppm: 影響なし 8,000 ppm: めまい(1 例) 20,000 ppm: 頭痛	ATSDR (2006)、 SIAR (2001)[Lester et al., 1963]

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
				めまいの発生率は、濃度が高くなるほど高くなった。高濃度では吐き気を催したが、いずれの影響も曝露を中止すると速やかに回復した(詳細不明)。	
3	不明	約3分間曝露	2.5% (25,000 ppm)	めまい、見当識障害、足裏の燃える感覚	NITE 初期リスク評価書(2005) [Danziger, 1960]
4	不明	1か月~数年間曝露	1,000 ppm	耳痛、頭痛、めまい、不明瞭な視界、疲労感、食欲不振、吐き気、不眠、呼吸不全、胃痛、肝臓及び脾臓部位の痛み、手足のひりひり感、四肢の冷感、性欲の欠如、体重減少	NITE 初期リスク評価書(2005) [Thiess and Versen, 1974]
5	不明	慢性曝露	不明	知覚-運動性の多発神経病を含む神経障害	NITE 初期リスク評価書(2005)、ATSDR(2006) [Perticoni et al., 1986, Podoll et al., 1990]
6	不明	慢性曝露	不明	三叉神経知覚性神経症、軽度の錐体路症候、大脳、錐体外路性運動神経障害	NITE 初期リスク評価書(2005) [Langauer-Lewowicka et al., 1983]
7	不明	慢性曝露	不明	神経衰弱やうつ症状、EEG (electroencephalogram) の変化	NITE 初期リスク評価書(2005) [Penin et al., 1975]
8	塩化ビニルモノマー工場の労働者	不明	不明	手足に最も重篤な末梢神経障害(塩化ビニル労働者の70%で診断された) 末梢神経障害としては、脱髄性ニューロパチーに関連した線維束性収縮と細動、運動単位電位の持続時間と振幅の増加(側枝発芽を示す)がみられた。	ATSDR(2006) [Perticoni et al., 1986, Magnavita et al., 1986]
9	塩化ビニルモノマー工場の労働者	不明	不明	その他の末梢神経系の症状で最も多く報告されている症状は、四肢の知覚異常(チクチク・ヒリヒリ感)であり、その他、手足の指の	ATSDR(2006) [Lilis et al. 1975, Saka

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
				無力ないし脱力感、反射能の低下、手足の温感及び指の痛みなどが報告されている。 これらの症状の一部が、血管機能不全による組織の酸素欠乏状態と関連しているのか、あるいは塩化ビニルの末梢神経への直接的な有害影響なのかは不明である。	be 1975, Spirtas et al. 1975, Suciú et al. 1963, 1975, Veltman et al. 1975, Walker 1976, Langauer-Lewowicka et al., 1983, NIOSH, 1977]
10	労働者 (1,000名, 40~55歳)	塩化ビニルモノマー曝露	不明	7年間の追跡調査により、レイノー病の他に主に高血圧症を含む循環障害の増加	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Laplanché et al., 1992]
11	不明 (725名)	塩化ビニルモノマー曝露	不明	四肢先端の骨端融解(3%)、レイノー現象(10%)、強皮症(6%)	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Lelbach and Marsteller, 1981]
12	労働者 (化学プラント)	塩化ビニルモノマー曝露	25~250 ppm (64~639 mg/m <sup>3</sup> )	レイノー現象	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Occidental Chemical Corporation, 1975]
13	塩化ビニルモノマーに曝露された労働者で、退職した 128名の患者	塩化ビニルモノマー曝露	不明	レイノー病の症状(9%)。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Fontana et al., 1995]
14	労働者	塩化ビニルモノマーを原料とするポリ塩化ビニル製造工程で重合缶の内部を削り落とす作業に従事	不明	痛み、過敏、蒼白、チアノーゼを先行した四肢先端の骨端融解	NITE 初期リスク評価書 (2005)、EHC (1999) [Harris and Adams, 1967]
15	不明	塩化ビニルモノ	不明	種々の肝臓の組織所見をとま	NITE 初

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
		マー曝露		た肝臓腫大、脾臓腫大	期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999)[La nge et al., 1974]
16	労働者 (271名, 19~ 55歳)	不明	1~20 ppm (2.5~50 mg/m <sup>3</sup> )	12名が肝機能不全(うち、肝臓腫 大(4名)、肝脾腫大(4名)、脾臓腫 大(2名))	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Ho et al., 1991]
17	労働者	不明	25~250 ppm (64~639 mg/m <sup>3</sup> )	肝臓腫大	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 [Occidenta l Chemical Corporatio n, 1975]
18	労働者 (180名)	重合作業に従事 した	不明	17/180例で肝線維症をともなった 門脈性高血圧症	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Lelbach and Marsteller, 1981]
19	21名	不明	不明	2/21例で肝線維症と門脈性高血圧 症により死亡	NITE 初 期リスク 評価書 (2005) [Lelbach, 1996]
20	労働者 105名	不明	4~1,036 mg/m <sup>3</sup> (1.54~398.5 ppm)	5年間の追跡調査により高血圧症 の有意な増加 曝露量と発生頻度に相関性がみら れた。	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Kotseva, 1996]
21	不明	塩化ビニルモノ マー曝露	不明	呼吸器の気腫、呼吸不全、肺線維 症	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Suciu et al., 1975]
22	労働者	最大 30年間曝	不明	肺気腫による死亡が有意に増加し	NITE 初

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
	(10,173名)	露 死亡調査		ていたが、曝露期間との相関はみ られなかった。	期リスク 評価書 (2005) [Dow Chemical Company, 1986]
23	労働者	不明	不明	IgG のポリクローナルな増加をと もなった高免疫グロブリン血症、 寒冷グロブリン血症 (cryoglobulinaemia)、寒冷高線維 素原血症 (cryofibrinogenaemia)、 有意な免疫複合体の増加	NITE 初 期リスク 評価書 (2005)、 EHC (1999) [Ward et al., 1976]
24	労働者	塩化ビニル製造 工場で塩化ビニ ルに曝露された	不明	強皮症を呈した労働者のほとんど が甲状腺機能不全である	ATSDR (2006) [Suciu et al., 1963]
25	労働者	塩化ビニルモノ マーの重合反応 作業	不明	「塩化ビニル疾患」と呼ばれる病 理症候群がみられた。(耳痛、頭痛 (眩暈)、視力低下、疲労、食欲不 振(吐き気)、不眠症、息切れ、腹 痛、肝臓・脾臓域の痛覚、手足の 刺痛感覚や冷感覚、性欲低下、体 重減少などの自覚症状を伴い、指 端骨溶解、強皮症様皮ふ変化、レ イノー症候、門脈圧亢進症、肝臓 の線維化、肝細胞の過形成など)	MOE 初 期評価 (2003)[Thi ess, A.M. and P. Versen, 19 74、 Lange, C. E., 1974、 Berk, P.D., 1976、 Doss, M., 1984]
26	労働者	開放バルブから 放出された高濃 度の塩化ビニル モノマー曝露 /重合槽の清掃	不明	死亡 剖検の結果、内臓(特に肺と腎臓) にうっ血、血液凝固障害 死因は非常に高濃度の塩化ビニル を吸入したことによると考えられ た。	ATSDR (2006) [Danziger, 1960]

以上、塩化ビニルモノマーへの吸入曝露によって、中枢及び末梢神経系障害、四肢障害、肝臓障害、循環器障害、呼吸器障害、免疫障害、甲状腺障害が報告されている。また、消化器系への影響等の多臓器への毒性影響が報告されている。なお、ここに示した症例及び疫学調査結果に基づき評価値等を導出した評価機関はなかった。

## (2) 実験動物

吸入経路での一般毒性について、実験動物を用いた情報が多数報告されている。これらについては、詳細は附属資料「4-1-3 吸入」を参照のこと。附属資料に記載がない2件の毒性試験情報が検索されたが、いずれも年代が古く、ガイドラインに準拠していないため、化審法の評価IIの際に採用されなかったと考えられる。これらの情報は、REACH登録情報に掲載され、SIAR(2001)及びATSDR(2006)にも記載されているため、参考データとした。概

要は以下のとおりである。

ラットに塩化ビニルモノマー (0、50、250、1,000 ppm) を12ヶ月間 (6時間/日、5日/週) 反復吸入曝露した試験 (Non-GLP、non-guideline study) において、8～12ヶ月の間に全投与群での動物が瀕死状態または死亡した。全投与群の死亡に基づき、LOAECは50 ppmと設定された (REACH登録情報, 2022、SIAR, 2001、ATSDR, 2006 [Lee, 1977])。

マウスに塩化ビニルモノマー (0、50、250、1,000 ppm) を12ヶ月間 (6時間/日、5日/週) 反復吸入曝露した試験 (Non-GLP、non-guideline study) において、全投与群で死亡例や気管支肺胞腺腫、悪性リンパ腫がみられ、250 ppmや1,000 ppmでは乳腺腫瘍や肝臓における血管肉腫等がみられた。死亡率の増加、全投与群における気管支肺胞腺腫、乳腺腫瘍、血管肉腫の発生率の増加に基づき、LOAECは50 ppmと設定された (REACH登録情報, 2022、SIAR, 2001、ATSDR, 2006 [Lee, 1977])。

表2 塩化ビニルモノマーの吸入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	情報源 [元文献]
1	ラット 36匹/性/群	吸入 (非 GLP)	12ヶ月間 6時間/日 5日/週	0、50、 250、1,000 ppm	0 ppm: 異常なし 50 ppm: 8～12ヶ月の間に死亡または瀕 死状態: 雌2匹 大網、腸間膜、皮下組織を含む他 の組織に血管肉腫が時折発生 250 ppm: 8～12ヶ月の間に死亡または瀕 死状態: 雄4匹、雌10匹 9～12ヶ月: 肝および/または肺に 発生した血管肉腫、曝露期間の 延長に伴って発生率の増加 大網、腸間膜、皮下組織を含む他 の組織に血管肉腫が時折発生 1,000 ppm: 8～12ヶ月の間に死亡または瀕 死状態: 雄8匹、雌13匹 4週間: 体重減少 (雌) 大網、腸間膜、皮下組織を含む他 の組織に血管肉腫が時折発生 <b>LOAEC: 50 ppm</b>	REACH 登録情報 (2022)、 SIAR (2001)、 ATSDR (2006) [Lee, 1977]
2	マウス 36匹/性/群	吸入 (非 GLP)	12ヶ月間 6時間/日 5日/週	0、50、 250、1,000 ppm	0 ppm: 異常なし 50 ppm: 10～12ヶ月の間に死亡または瀕 死状態: 雄2匹、雌3匹 気管支肺胞腺腫: 雌雄9/72匹 肺に転移した扁平上皮腫瘍及び/ または未分化腫瘍: 雌9/36匹 悪性リンパ腫: 雌雄1/72匹 11ヶ月: 肝臓におけるDNA合成 の増加 (雄) 250 ppm:	REACH 登録情報 (2022)、 SIAR (2001)、 ATSDR (2006) [Lee, 1977]

No.	動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結 果	情報源 [元文献]
					9 ヶ月: 全例死亡 (雌)、肺マクロファージ数の増加 (雌雄) 10~12 ヶ月の間に死亡または瀕死状態: 雄 2 匹 気管支肺胞腺腫: 雌雄 20/72 匹 肝血管肉腫: 雌雄 31/72 匹 乳腺腫瘍: 雌 3/36 匹 悪性リンパ腫: 雌雄 2/72 匹 1,000 ppm: 9 ヶ月: 全例死亡 (雌雄)、体重減少 (雌雄)、肺マクロファージ数の増加 (雌雄) 気管支肺胞腺腫: 雌雄 48/72 匹 肝血管肉腫: 雌雄 21/72 匹 他の臓器に発生した血管肉腫: 雌雄 8/72 匹 乳腺腫瘍: 雌 13/36 匹 悪性リンパ腫: 雌雄 5/72 匹 LOAEC: 50 ppm	

### 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

経口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。

## 2-2-2 吸入

### (1) ヒト

塩化ビニルモノマーの吸入経路での生殖発生毒性について、ヒトへの影響に関する情報が報告されている。表3に塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響（生殖発生毒性）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。

塩化ビニルモノマー曝露の胎児数、出生児数への影響を調べた疫学研究がいくつかあるが、曝露との明確な関連性はみられていない（NITE 初期リスク評価書, 2005 [Hatch et al., 1981、Infante et al., 1976、Waxweiler et al., 1977]）。

塩化ビニルモノマー曝露により、男性の性的障害（性交能力の低下、アンドロゲン分泌の低下等）がみられた（NITE 初期リスク評価書, 2005 [Makarov, 1984、Sanotsky et al., 1980、Suciu et al., 1975、Veltman et al., 1975、Walker,1976]）。

236名の女性が塩化ビニルモノマー3.9～89.3 ppm に曝露された事例では、高濃度に曝露されたケースでは妊娠中毒症は多かったが、妊娠、出生児、分娩状況に影響はみられなかった（NITE 初期リスク評価書, 2005、ATSDR, 2006 [Bao et al.,1988、Jiangl, 1990]）。

ポリ塩化ビニル工場で塩化ビニルモノマーに曝露された女性において、妊娠での問題（詳細記載なし）が増加した（NITE 初期リスク評価書, 2005 [Huang, 1994]）。

表3 塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響（生殖発生毒性）

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	不明	不明	不明	塩化ビニルモノマー曝露の胎児数、出生児数への影響を調べた疫学研究で、明確な関係はみられていない。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Hatch et al., 1981、Infante et al., 1976、Waxweiler et al., 1977]
2	不明	不明	不明	塩化ビニルモノマー曝露により、男性の性的障害（性交能力の低下、アンドロゲン分泌の低下等）がみられた。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Makarov, 1984、Sanotsky et al., 1980、Suciu et al., 1975、Veltman et al., 1975、Walker,1976]
3	女性 236名	不明	3.9 ～ 89.3 ppm	高濃度に曝露されたヒトでは妊娠中毒症は多かったが、妊娠、出生児、分娩状況に影響はみられなかった。	NITE 初期リスク評価書 (2005)、ATSDR (2006)[Bao et al.,1988、Jiangl, 1990]
4	不明	不明	不明	ポリ塩化ビニル工場で塩化ビニルモノマーに曝露された女性に	NITE 初期リスク評価書

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
				において、妊娠での問題（詳細記載なし）が増加した。	(2005)[Huang, 1994]

以上、塩化ビニルモノマーの吸入経路での生殖発生毒性について、ヒトへの影響に関する報告が得られたが、得られた情報からは塩化ビニルモノマーの吸入経路における生殖発生毒性を確認するには曝露量や曝露期間等の詳細なデータが不足しており、生殖発生毒性について、評価できなかった。

## (2) 実験動物

吸入経路での生殖発生毒性について、実験動物に関する情報は多数報告されている。これらについて、詳細は別添資料「4-2-3 吸入」を参照のこと。

## 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は報告されていない。

## 2-3 変異原性 (遺伝毒性)

### (1) ヒト

塩化ビニルモノマー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に塩化ビニルモノマーのヒトへの影響(変異原性)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。

鉄道で塩化ビニルモノマー輸送中に脱線・炎上した事故で塩化ビニルモノマーを曝露された29名に、末梢血リンパ球に染色体異常の有意な増加がみられた(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Huttner and Nikolova, 1998])。

また、労働者が塩化ビニルモノマーに曝露されることにより染色体異常が起り、その暴

露濃度に相関した染色体異常の増加がみられたとする報告が多数あり (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Purchase et al., 1978、Anderson et al., 1980、Fucic et al., 1996、Hansteen et al., 1978、Picciano et al., 1977、Fucic et al., 1994]))、塩化ビニルモノマーまたはポリ塩化ビニルの製造に従事する 57 名の労働者 (対照群 24 名) の末梢血リンパ球で、染色体異常の増加と作業内容に明確な相関がみられた (Purchase et al., 1978)。

高濃度に曝露された重合缶清掃労働者の肝血管肉腫及び塩化ビニルモノマー労働者の肝細胞癌の *p53* 及び *ras* 遺伝子に点突然変異が検出された (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Boivin et al., 1997、DeVivo et al., 1994、Hollstein et al., 1994、Marion et al., 1991、1996])。

表 4 塩化ビニルモノマーのヒトへの影響 (変異原性)

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	29 名	鉄道で塩化ビニルモノマー輸送中に脱線・炎上した事故	不明	末梢血リンパ球に染色体異常の有意な増加がみられた。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Huttner and Nikolova, 1998]
2	労働者	塩化ビニルモノマー曝露	不明	染色体異常が起こり、暴露濃度に相関した染色体異常の増加がみられた。	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Purchase et al., 1978、Anderson et al., 1980、Fucic et al., 1996、Hansteen et al., 1978、Picciano et al., 1977、Fucic et al., 1994]
3	労働者 (57 名) (対照群 24 名)	塩化ビニルモノマーまたはポリ塩化ビニルの製造に従事	不明	末梢血リンパ球で、染色体異常の増加と作業内容に明確な相関がみられた。	Purchase et al., 1978
4	労働者	重合缶清掃における高濃度曝露	不明	肝血管肉腫及び肝細胞癌の <i>p53</i> 及び <i>ras</i> 遺伝子に点突然変異が検出された。	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Boivin et al., 1997、DeVivo et al., 1994、Hollstein et al., 1994、Marion et al., 1991、1996]

以上、得られた情報から塩化ビニルモノマーは、曝露量は不明であるが、ヒトに対して変異原性を有することが示唆された。

## (2) 実験動物

変異原性について、実験動物に関する情報は多数報告されている。これらについて、詳細

は別添資料「4-3-2 変異原性に関する情報」を参照のこと。

## 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は報告されていない。

### 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を収集した。表5に塩化ビニルモノマーを吸入曝露したヒトの発がん性の症例及び疫学調査を示す。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。

塩化ビニルモノマーまたは塩化ビニルモノマーとポリ塩化ビニルに曝露された142人の労働者の死亡原因の調査において、高い肝臓がんの発生がみいだされた(観察値8:期待値0.7)。この内、5例が血管肉腫であった。この調査において脳腫瘍(観察値5:期待値1.2)及び肺癌(観察値13:期待値7.9)の発生もみられたが、統計学的解析は行われていない(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Monson et al., 1974])。

塩化ビニルモノマーに最低5年間曝露された1,294人の労働者を10年間以上追跡した研究で、肝臓及び胆道がんの有意な増加がみられた(観察値7:期待値0.6)。これら14例のがんの内、11例が血管肉腫であった。最初の曝露後15年以上経過した労働者で脳腫瘍の有意な増加がみられたが(観察値3:期待値0.6)、10年以内では有意な増加はみられなかった。この研究でリンパ系及び造血系がんの僅かな増加が報告された(観察値4:期待値2.5)。また、報告された肺癌14例の内、5例が未分化の大細胞がん、3例が腺がんであった(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Waxweiler et al., 1976])。

Fox 及び Collier (1977) は、英国の塩化ビニルモノマー労働者7,717人の疫学研究で、4例の肝臓がんを報告し、その内2例が血管肉腫であった。著者らは労働者を塩化ビニルモノマーへの曝露濃度と曝露期間によってグループ分けをした。曝露濃度は12.5、70、300 ppm あ

るいは 11、71、316 ppm と見積もられた。血管肉腫の 2 例はいずれも塩化ビニルモノマー 200 ppm 及び TWA 以上の高い濃度でみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Fox and Collier, 1977])。

Jones ら (1988) の塩化ビニルモノマー労働者 5,498 人についての死亡率に関する追跡調査で、11 人の死亡例に有意な肝臓がんの増加が認められた。その内の 7 例が血管肉腫であった。血管肉腫の潜伏期間の中央値は 25 年であった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Jones et al, 1988])。

ほとんどが 5 年より短い期間従事していた塩化ビニルモノマー労働者 2,767 人の疫学研究で、肝臓がんの有意な増加がみられたが (観察値 14 : 期待値 4.2)、血管肉腫はみられなかった。(NITE 初期リスク評価書, 2005 [Wu et al., 1989])。

Pirastu ら (1990) は、イタリアの 3 つの塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル製造及びポリ塩化ビニル射出工場の労働者 63 名を病理学的に検査した。肝臓がんによる死亡が 14 例みられ、その内 7 例は血管肉腫で、2 例は肝細胞がんであった。著者らは塩化ビニルモノマー曝露と肝臓がん及び血管肉腫の発生に相関があると報告している (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Pirastu et al, 1990])。

欧州の塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者 12,706 人についての疫学研究で、肝臓がんによる有意な死亡の増加がみられた (観察値 24 : 期待値 286)。労働者は曝露濃度に応じて 50 ppm 未満、50~499 ppm、500 ppm 以上にグループ分けした。3 つのグループの平均曝露期間は 9 年、平均曝露濃度はそれぞれ 25、158、600 ppm であった。病理組織検査で 17 例の肝臓がんが認められ、その内 16 例は血管肉腫で、1 例が肝臓がんであった。肝臓がんの増加は曝露期間及び総曝露量に相関していた。リンパ肉腫の増加が見られたが(観察値 661、95%信頼性限界=136-1,931)、雇用期間との相関はみられなかった。脳腫瘍も増加していたが、曝露期間との相関はみられなかった。肺がんの増加はみられなかった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Simonato et al., 1991])。

Cooper (1981) は、10,173 人の米国の塩化ビニルモノマー労働者について調べ、この研究期間中に米国の労働者に発生した 9 例の血管肉腫の内、8 例がこのコホートに含まれていること及び統計学的解析で脳及び中枢神経系がんが有意に増加 (観察値 12 : 期待値 203、 $p < 0.05$ ) していることを認めた。このコホートについての新しい研究で、Wong ら (1991) は 15 例の血管肉腫による死亡を同定した。この数は統計学的解析は行っていないが、一般人における数と比較すると明らかに高い。この研究では他のがんの発生と塩化ビニルモノマー曝露の関係も調べた。血管肉腫を除いた肝臓及び胆道がんの発生は 14 例で、有意な増加がみられた (期待値 243、 $p < 0.01$ )。また、脳腫瘍及び中枢神経系がんについても有意な増加がみられた (観察値 23 : 期待値 180、 $p < 0.05$ )。呼吸器系、リンパ系及び造血系でのがんの増加は認められなかった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Cooper, 1981])。

Chemical Manufacturers Association (CMA) (1998) は、Wong ら (1991) の研究を 1995 年までのデータを含めて解析し、死亡例 (80 例) では肝臓及び胆道がんによる死亡率が有意に増加していた (期待値 359、95%信頼性限界 284-446)。期待値は曝露された期間 1~4 年、5~9 年、10~19 年及び 20 年以上に相関して、それぞれ 83 (95%信頼性限界 33-171)、215 (95%信頼性限界 103-396)、679 (95%信頼性限界 483-929) 及び 688 (95%信頼性限界 440-1,023) に

増加した。また、脳腫瘍及び中枢神経系がんによる死亡 (36 例) (期待値 142、95%CI=100-197) は、曝露期間に相関して 5~9 年で期待値 193 (95%信頼性限界 96-346)、20 年以上で期待値 290 (95%信頼性限界 132-551) と増加した。また、結合組織及び軟部組織腫瘍による死亡 (12 例) (期待値 270 95%信頼性限界 129-472) も曝露期間に相関して 10~19 年で期待値 477 (95%信頼性限界 155-1,113)、20 年以上で期待値 725 (95%信頼性限界 197-1,856) と増加した (NITE 初期リスク評価書, 2005 [CMA, 1998])。

塩化ビニルモノマー曝露により肝臓で血管肉腫の増加の報告がある。また、塩化ビニルモノマー曝露と肝臓の血管肉腫との関連性については他に多数の報告がある (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Creech and Johnson, 1974、Falk et al., 1974])。

スウェーデンにおいて塩化ビニルモノマーに曝露された 750 人の労働者に膵臓及び肝臓がん (観察値 4 : 期待値 0.97) の有意な増加がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Byren et al., 1976])。

塩化ビニルモノマー製造プラントのそばの産業廃棄物置き場から数百メートル離れたところに 8 年間以上住んで塩化ビニルモノマーを曝露された男性 1 名において、肝臓、骨、肺の類上皮性血管内皮腫がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Shin et al., 1991])。

13 のポリ塩化ビニル製造工場では塩化ビニルモノマーに曝露された中国の 5,291 名の作業員で、肝がん発生率が増加 (肝がんを診断された年齢は対照作業員と比較して若年齢) した (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Huang, 1993a, b])。

ドイツ及びオーストリアの塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者 7,021 人及びドイツのポリ塩化ビニル加工労働者 4,007 人についての死亡調査で、前者において曝露期間に相関した肝臓がんの有意な増加がみられた (観察値 12 : 期待値 0.79)。また、ポリ塩化ビニル加工労働者に有意な脳腫瘍の増加がみられたが (観察値 5 : 期待値 535、 $p < 0.05$ )、塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者にはみられなかった。リンパ系及び造血系がんの発生は、塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者において曝露期間に相関して有意に増加した (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Weber et al., 1981])。

イタリアの塩化ビニルモノマー製造工場の労働者 464 人についての死亡調査で、呼吸器がんの有意な増加がみられ (観察値 5 : 期待値 289、 $p < 0.03$ )、増加は曝露期間及び濃度に相関していた。また、塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニル労働者 437 人における疫学研究で、肺がんの有意な増加がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Belli et al., 1987])。

カナダにおいて塩化ビニルモノマーを 5 年間曝露された 1,659 名の作業員についての死亡調査で、塩化ビニルモノマー曝露による発がんの増加はみられなかった (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Therriault and Allard, 1981])。

塩化ビニルモノマーを曝露されたポリ塩化ビニル製造作業員において、皮膚で悪性黒色腫の発生がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Heldaas et al., 1984, 1987])。

塩化ビニルモノマー曝露によりリンパ系及び造血系でのがん発生、乳がんの発生の報告がある (NITE 初期リスク評価書, 2005 [Monson et al., 1975、Waxweiler et al., 1976、Greiser et al., 1982、Smulevich et al., 1988、Chiazze et al., 1977])。

米国における少なくとも 1 年間以上の曝露を受けた男性労働者のコホート調査で、最大の曝露量を受けたグループでは、肝臓のがん (主に血管肉腫)、消化器、呼吸器、脳などの

がん及びリンパ腫のような不特定部位のがんについて、一般人口と比較し、過剰発生を認めた (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [Tabershaw, I.R., 1974])。

米国において、本物質、少量の塩化ビニリデン及びその他の混合物 (メタクリル酸メチル、アクリロニトリル) の曝露を受けた労働者 594 名を対象としたコホート調査では、血管肉腫を認めなかったが、本物質に高度に曝露されたグループで悪性腫瘍の過剰発生を認めた (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [Ott, MG, 1975])。

米国の本物質及びポリ塩化ビニルを製造する 4 工場で、直接、本物質に曝露された職歴が 5 年以上で、かつ初めて曝露を受けてから 10 年以上経過した 1,294 人の労働者についてがん死亡実態調査が実施され、曝露群に生じた脳・中枢神経系、呼吸器系、肝臓及びリンパ・造血系の 4 臓器のがん発生率を一般の白人男性人口と比較した結果、過剰発生を認めた。各臓器のがんの過剰発生は曝露開始後 15 年以上経過した労働者に限られた。曝露に関連した全ての悪性腫瘍についての SMR は 184 であり、臓器別にみると脳・中枢神経系では 498、呼吸器系では 194、肝臓系では 1,606、リンパ・造血系では 176 であった。4 工場の労働者の、組織学的に確定された胆管及び肝臓のがん 14 例のうち、11 例は肝臓の血管肉腫であった。また、脳腫瘍 10 例のうち 9 例は組織学的に多形の神経膠芽腫と分類されたが、これは米国ではまれな脳腫瘍である。原発性肺がん 14 例のうち 5 例は未分化型大細胞がんで、3 例は腺がんであった (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [Waxweiler, R.J., 1976])。

旧西ドイツで、本物質の製造と重合作業に従事した男性 7,021 人のがん死亡率調査において一般男性人口と比較し、肝臓、脳、肺およびリンパ系の 4 つの臓器でがんの過剰発生を認めた。臓器特有のがん過剰発生は、曝露期間が長いほど増加した (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [von Reinl, W., 1977])。

英国において 27 年以上本物質に曝露した 2,100 人の男性労働者の死因別死亡率研究において、本物質に初めて曝露した時点から 15 年後に消化器系のがんのリスクが増加したと報告されている (MOE 発がん性の定量的リスク評価結果, 2003 [Duck, B.W., 1976])。

塩化ビニル重合工場で働いていた 3 人の労働者からめったに見られない肝血管肉腫が見られたことから、1974 年、職業性塩化ビニル曝露は、初めて肝臓がんの発症と関連があると考えられた (SIAR, 2001、ACGIH, 2001 [Creech and Johnson, 1974])。

塩化ビニルモノマー曝露に伴う悪性腫瘍の発生臓器について中枢神経系、肺、造血系のがんによる死亡率上昇を報告した事例があり、副腎血管肉腫発生例の報告もあるが、肝血管肉腫のみが確定的とされている (産衛学会許容濃度の提案理由書, 2017 [Infante PF, 1981、Boffetta P, 2003、Criscuolo M, 2014、Doll R, 1988、Simonato et al, 1991、McLaughlin, 1999])。

表 5 塩化ビニルモノマーの吸入経路におけるヒトへの影響 (発がん性)

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 (142 名)	塩化ビニル モノマーま たは塩化ビ ニルモノマ ーとポリ塩 化ビニル曝 露	不明	死亡調査で高い肝臓がんの発 生がみられ、5 例に肝臓血管肉 腫 脳腫瘍及び肺がんの発生(統計 学的解析なし)	NITE 初期リスク評 価書 (2005)[Monson et al., 1974]

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	労働者 (1,294名)	塩化ビニル モノマーに 5年間以上 曝露	不明	10年間の追跡調査で肝臓及び 胆道がんの有意な増加がみら れ、14例のうち11例が血管肉 腫 曝露後15年以上経過した労働 者で脳腫瘍の有意な増加 リンパ系及び造血系がんの僅 かな増加	NITE 初期リスク評 価書(2005) [Waxweiler et al., 1976]
3	労働者 (7,717人, 英 国)	塩化ビニル モノマーに 曝露	11~316 ppm	肝臓がん(4例)、その内200 ppm及びTWAより高い濃 度で血管肉腫(2例)	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Fox and Collier, 1977]
4	労働者 (5,498名)	塩化ビニル モノマーに 曝露	不明	死亡調査で11名に有意な肝臓 がんの増加がみられ、その内7 例が血管肉腫	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Jones et al, 1988]
5	労働者 (2,767名, 5 年以下従事)	塩化ビニル モノマーに 曝露	不明	肝臓がんの有意な増加、血管 肉腫はみられない	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Wu et al.,1989]
6	労働者 (63名, イタ リア, 塩化 ビニルモノ マー/ポリ塩 化ビニル射 出工場)	塩化ビニル モノマー/ポ リ塩化ビニ ルに曝露	不明	肝臓がんによる死亡例14例、 内7例が血管肉腫 塩化ビニルモノマー曝露と肝 臓がん及び血管肉腫の増加に 相関性あり	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Pirastu et al, 1990]
7	労働者 (12,706名, 欧州)	塩化ビニル モノマー/ポ リ塩化ビニ ルに平均9 年間曝露	平均曝露 濃度25- 600 ppm	肝臓がんによる死亡の増加、 17例の肝臓がんの内16例が血 管肉腫 肝臓がんの増加は総曝露量及 び曝露期間に相関 脳腫瘍の増加、リンパ肉腫の増 加 肺がんの増加はみられず	NITE 初期リスク評 価書(2005) [Simonato et al., 1991]
8	労働者 (10,173名, 米国)	塩化ビニル モノマー曝 露	不明	この研究期間に米国で発生し た血管肉腫9例の内、8例がこ のグループに含まれていた。 脳腫瘍及び中枢神経系がんの 有意な増加	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Cooper, 1981]
9	労働者 (10,173名, 米国)	塩化ビニル モノマー曝 露	不明	Cooperら(1981)の研究を再調 査 血管肉腫による死亡15例、血 管肉腫を除いた肝臓及び胆道 がんの発生14例 脳腫瘍及び中枢神経系がんの 有意な増加 呼吸器系、リンパ系及び造血系 のがんの増加はみられず	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Wong et al., 1991]
10	労働者 (10,173名, 米国)	塩化ビニル モノマー曝 露	不明	Wongら(1991)の研究に1995 年までの結果を追加して解析 80例の死亡調査で肝臓及び胆 道がんの曝露期間に相関した 有意な増加、脳腫瘍、中枢神 経系がん、結合組織及び軟部 組織腫瘍の曝露期間に相関し た増加	NITE 初期リスク評 価書(2005)[CMA, 1998]
11	労働者 (米国)	ポリ塩化ビ ニル樹脂工	不明	肝臓で血管肉腫の増加	NITE 初期リスク評 価書(2005)[Creech

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
		場			and Johnson, 1974、 Falk et al., 1974]
12	労働者 (750名,スウェーデン)	塩化ビニルモノマー曝露	不明	膵臓及び肝臓がんの有意な増加	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Byren et al., 1976]
13	男性 (1名)	塩化ビニルモノマー製造プラントのそばの産業廃棄場から数百メートル離れたところに8年間以上住んで曝露	不明	肝臓、骨、肺の上皮様血管内皮腫	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Shin et al., 1991]
14	労働者 (5,291名,中国)	13のポリ塩化ビニル製造工場で塩化ビニルモノマー曝露	不明	肝がん発生率の増加(肝がんと診断された年齢は対照作業員に比較して若年齢)	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Huang,1993a, b]
15	労働者 (7,021名,ドイツ) (4,007名,オーストリア)	塩化ビニルモノマー/ポリ塩化ビニルに曝露	不明	死亡調査で曝露期間に相関した肝臓がん、リンパ系及び造血系がんの有意な増加	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Weber et al., 1981]
16	労働者 (464名,イタリア)	塩化ビニルモノマーに曝露	不明	死亡調査で曝露期間及び濃度に相関した呼吸器がんの有意な増加	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Belli et al., 1987]
17	労働者 (1,659名,カナダ)	5年間曝露	不明	死亡調査で塩化ビニルモノマー曝露による発がんの増加なし	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Theriault and Allard, 1981]
18	労働者	ポリ塩化ビニル製造	不明	皮膚で悪性黒色腫の発生	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Heldaas et al., 1984, 1987]
19	不明	塩化ビニルモノマー曝露	不明	リンパ系及び造血系でのがん発生	NITE 初期リスク評価書 (2005) [Monson et al., 1975、 Waxweiler et al., 1976、Greiser et al., 1982、Smulevich et al., 1988]
20	不明	塩化ビニルモノマー曝露	不明	乳がんの発生	NITE 初期リスク評価書 (2005)[Chiazze et al., 1977]
21	労働者 (男性,米国)	1年以上の曝露	不明	コホート調査で、最大の曝露量を受けたグループで、肝臓のがん(主に血管肉腫)、消化器、呼吸器、脳などがん及びリンパ腫のような不特定部位のがんについて、一般人口と比較し、過剰発生を認めた。	MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003)[Tabershaw,I.R., 1974]
22	労働者 (594名,米国)	塩化ビニルモノマー曝露	不明	血管肉腫を認めなかったが、塩化ビニルモノマーに高度に曝露されたグループで悪性腫瘍の過剰発生を認めた。	MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003) [Ott, MG, 1975]

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結 果	情報源 [元文献]
23	労働者 (1,294 名, 米 国)	塩化ビニル モノマー及 びポリ塩化 ビニルを製 造する 4 工 場で職歴 5 年以上、曝露 されてから 10 年以上経 過	不明	がん死亡実態調査で、曝露群 に生じた脳・中枢神経系、呼 吸器系、肝臓及びリンパ・造 血系の 4 臓器の過剰発生を認 めた。 4 工場の労働者の、組織学的に 確定された胆管及び肝臓のが ん 14 例のうち、11 例は肝臓の 血管肉腫 脳腫瘍 10 例のうち 9 例は組織 学的に多形の神経膠芽腫と分 類された(米国ではまれな脳腫 瘍) 原発性肺がん 14 例のうち 5 例 は未分化型大細胞がん、3 例は 腺がん	MOE 発がん性の定 量的リスク評価結果 (2003)[Waxweiler,R.J. , 1976]
24	労働者 (男性, 7,021 名, 旧西ド イツ)	塩化ビニル モノマーの 製造と重合 作業	不明	肝臓、脳、肺およびリンパ系 の 4 つの臓器でがんの過剰発 生を認めた。 臓器特有のがん過剰発生は、 曝露期間が長いほど増加し た。	MOE 発がん性の定 量的リスク評価結果 (2003) [von Reinl, W., 1977]
25	労働者 (男性, 2,100 名, 英国)	27 年以上の 塩化ビニル モノマー曝 露	不明	塩化ビニルモノマーに初めて 曝露した時点から 15 年後に消 化器系のがんのリスクが増加 した。	MOE 発がん性の定 量的リスク評価結果 (2003)[Duck, B.W., 1976]
26	労働者 (3 名)	塩化ビニル 重合工場	不明	肝血管肉腫がみられた。	SIAR (2001)、 ACGIH (7th, 2001) [Creech and Johnson, 1974]
27	不明	塩化ビニル モノマー曝 露	不明	曝露に伴う悪性腫瘍の発生臓 器について中枢神経系、肺、 造血系のがんによる死亡率上 昇、副腎血管肉腫の発生(肝血 管肉腫のみが確定的である)	産衛学会許容濃度の 提案理由書 (2017) [Infante PF, 1981、 Boffetta P, 2003、 Criscuolo M, 2014、 Doll R, 1988、 Simonato et al, 1991、McLaughlin, 1999]

以上、得られたヒトに関する情報から、塩化ビニルモノマーの曝露と肝臓血管肉腫の発症との間には関連がみられた。また、肝臓がん、脳腫瘍、肺がん、リンパ系及び造血系の悪性腫瘍を誘発する可能性についても報告されている。

## (2) 実験動物

吸入経路での発がん性について、実験動物を用いた情報が多数報告されている。これらについては、詳細は別添資料「4-4-3 吸入」を参照のこと。今回の調査では、別添資料に記載されていない情報を収集した。これらの情報は、年代が古く、ガイドラインに準拠していないため、化審法の評価Ⅱの際に採用されなかったと考えられるが、REACH 登録情報 (2022) に掲載され、SIAR (2001)、ATSDR (2006) 及び IARC (2008) にも記載されていたため、参考

データとして記載する。表 6 に塩化ビニルモノマーの吸入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。

雌雄ラットに塩化ビニルモノマー50、250、1,000 ppm を6時間/日、5日/週、12ヶ月間吸入曝露した試験で、雄では有意な変化は認められなかったが、雌では250 ppm以上で肝臓の血管肉腫、1,000 ppmで肺の血管肉腫の有意な増加が認められた。肝臓の血管肉腫は用量依存的に発生増加していた (IARC, 2008、REACH 登録情報, 2022)。

雌雄マウスに塩化ビニルモノマー50、250、1,000 ppm を6時間/日、5日/週、12ヶ月間吸入曝露した試験で、雄では250~1,000 ppmで肝臓の血管肉腫、50 ppmのみで他の臓器の血管肉腫、雌では250 ppmのみで肝臓の血管肉腫、1,000 ppmのみで他の臓器の血管肉腫の有意な増加が認められた。雄の肝臓の血管肉腫は用量依存的に発生増加していた (IARC, 2008、REACH 登録情報, 2022)。

表 6 塩化ビニルモノマーの吸入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 36匹/性/群 (非 GLP)	12ヶ月間 6時間/日 5日/週	0、50、 250、 1,000 ppm	<雄>					SIAR (2001)、 ATSDR (2006)、 IARC (2008)、 REACH 登録情報 (2022) [Lee CC, 1977、 Lee CC, 1978]
				腫瘍発生率	0	50	250	1000	
				肝血管肉腫	0/35	0/36	2/36	6/34	
				肺血管肉腫	0/35	0/36	0/36	4/34	
				他の臓器に 発生した血 管肉腫	0/35	1/36	2/36	0/34	
				<雌>					
				腫瘍発生率	0	50	250	1000	
				肝血管肉腫	0/35	0/36	<b>10/34</b>	<b>15/36</b>	
				肺血管肉腫	0/35	0/36	3/34	<b>9/34</b>	
				他の臓器に 発生した血 管肉腫	0/35	1/36	0/34	1/36	
2	マウス 36匹/性/群 (非 GLP)	12ヶ月間 6時間/日 5日/週	0、50、 250、 1,000 ppm	<雄>					SIAR (2001)、 ATSDR (2006)、 IARC (2008)、 REACH 登録情報 (2022) [Lee CC, 1978]
				腫瘍発生率	0	50	250	1000	
				気管支肺胞 腺腫	1/26	8/29	10/29	22/33	
				肝血管肉腫	0/26	3/29	<b>7/29</b>	<b>13/33</b>	
				他の臓器に 発生した血 管肉腫	0/26	<b>5/29</b>	2/29	0/33	
				乳腺腫瘍	ND	ND	ND	ND	
				肺に転移し た乳腺腫瘍	ND	ND	ND	ND	
				<雌>					
				腫瘍発生率	0	50	250	1000	
				気管支肺胞 腺腫	0/36	4/34	12/34	26/36	
				肝血管肉腫	0/36	0/34	<b>16/34</b>	18/36	
				他の臓器に 発生した血	0/36	1/34	3/34	<b>9/36</b>	

No.	動物種等	投与期間	投与量	結 果					情報源 [元文献]
				管肉腫					
				乳腺腫瘍	0/36	9/34	3/34	13/36	
				肺に転移した乳腺腫瘍	0/36	2/34	2/34	8/36	

### 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区分

塩化ビニルモノマーの発がん性について、国内外の機関では表 7 に示すような評価が行われている (2022 年 2 月現在)。

表 7 国内外機関における塩化ビニルモノマーの発がん性区分

評価機関	評価年 <sup>*1</sup>	区分	情報源
IARC	2012	1：ヒトに対して発がん性を示す	IARC (2012)
U.S.EPA	2000	K/L：ヒト発がん性が知られている物質/可能性が高い物質	IRIS (2000)
U.S.NTP	2021	K：ヒト発がん性があることが知られている物質	NTP RoC 15th (2021)
EU	2008	1A：ヒトに対して発がん性があることが知られている物質	ECHA (2022)
ACGIH	2001	A1：ヒトに対して発がん性が確認された物質	ACGIH (2001)
日本産業衛生学会	2021 (1981, 1986 <sup>*2</sup> )	第 1 群：人間に対して発がん性のある物質	産衛学会発がん分類 (2021)
国内 GHS 分類	2009	区分 1A：ヒトに対する発がん性が知られている化学物質	GHS 分類結果 (2009)

\*1 公開された評価文書の最新年

\*2 発がん性区分の提案年度

## 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)

塩化ビニルモノマーの生体内運命について、NITE 初期リスク評価書 (2005) によれば、塩化ビニルモノマーは経口及び吸入経路から速やかに吸収される。本物質のヒトへの曝露

の主要な経路は吸入経路である。ヒト及び実験動物において、定常状態で吸入した塩化ビニルモノマーの約40%が吸収されており、実験動物での経口投与による実験では、その95%以上が吸収されたと報告されている。

ラットを用いた経口投与及び吸入曝露による実験では、吸収された塩化ビニルモノマーは体内で速やかに広範囲に分布しその後、速やかに代謝、排泄され、高濃度での蓄積はみられていない。塩化ビニルモノマーはラットで胎盤移行性が認められている。

また、低用量の塩化ビニルモノマーを経口投与または吸入曝露した実験では、代謝後、主に非揮発性の代謝物となって尿中に排泄されることが確認されている。投与量の増加とともに、排泄時の主要経路は呼気になり、代謝経路の飽和により未変化体の塩化ビニルモノマーが排泄される。投与量に関係なく糞中への排泄は微量である。塩化ビニルモノマーがシトクロム P450 (CYP2E1) により酸化されてできる塩化ビニルモノマーオキシド (CEO) は塩化ビニルモノマーの変異原性及び発がん性に関係しており、生体内の最も重要な代謝物と考えられる。

## 2-5-2 急性毒性

調査範囲の中で収集した塩化ビニルモノマーの急性毒性試験結果を以下の表 8 に示す。なお、経皮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。

ラットの経口 LD<sub>50</sub> は 500 mg/kg と >4,000 mg/kg の情報が得られた。吸入 LC<sub>50</sub> (2 時間) は、ラットで 390,000~649,931 mg/m<sup>3</sup>、マウスで 293,000~294,000 mg/m<sup>3</sup>、モルモットで 595,000~649,931 mg/m<sup>3</sup>、ウサギで 295,000~595,000 mg/m<sup>3</sup> であった。

NITE 初期リスク評価書 (2005) では、上記の種々の実験動物の吸入 LC<sub>50</sub> (2 時間) から塩化ビニルモノマーの急性毒性は弱いと判断している。

表 8 塩化ビニルモノマーの急性毒性試験結果

No.	動物種等	投与方法	死亡動物数	LD <sub>50</sub> or LC <sub>50</sub>	情報源 [元文献]
1	ラット	経口	不明	LD <sub>50</sub> = 500 mg/kg	MOE 初期評価 (2003)[US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) RTECS Database.]
2	ラット	経口	不明	LD <sub>50</sub> > 4,000 mg/kg	SIAR (2001)[Hoechst AG, 1973]
3	ラット	経口	死亡例なし	LD <sub>50</sub> > 4,000 mg/kg	REACH 登録情報 (2022)[-]
9	ラット	吸入 2 時間	不明	LC <sub>50</sub> = 150,000 ppm (390,000 mg/m <sup>3</sup> )	NITE 初期リスク評価書 (2005)、JECFA FAS (1984)[Prodan et al., 1975]
10	ラット	吸入 2 時間	不明	LC <sub>50</sub> = 390 g/m <sup>3</sup> (390,000 mg/m <sup>3</sup> ) LC <sub>100</sub> = 525 g/m <sup>3</sup> (525,000 mg/m <sup>3</sup> )	EHC (1999)[Prodan et al., 1975]
11	ラット	吸入	375 mg/L (7/30 匹),	LC <sub>50</sub> = 390 mg/L	SIAR (2001)、REACH

No.	動物種等	投与方法	死亡動物数	LD <sub>50</sub> or LC <sub>50</sub>	情報源 [元文献]
		2時間	400 mg/L (8/10 匹), 425 mg/L (9/10 匹), 500 mg/L (9/10 匹), 525 mg/L (10/10 匹)	(390,000 mg/m <sup>3</sup> )	登録情報 (2022) [PCA Services, IncPCA Services, Inc. Kingsport, TN]
12	ラット	吸入 2時間	不明	LC <sub>50</sub> = 200,000~ 250,000 ppm (519,945 ~649,931 mg/m <sup>3</sup> )	SIAR (2001)[Hoechst AG Frankfurt am MainHuels AG MarlEUROPEAN COMMISSION - European Chemicals BureauIspra (VA)]
13	マウス	吸入 2時間	不明	LC <sub>50</sub> = 293 g/m <sup>3</sup> (293,000 mg/m <sup>3</sup> ) LC <sub>100</sub> = 375 g/m <sup>3</sup> (375,000 mg/m <sup>3</sup> )	EHC (1999)[Prodan et al., 1975]
14	マウス	吸入 2時間	225 mg/L (0/40 匹), 250 mg/L (0/40 匹), 275 mg/L (15/76 匹), 287.5 mg/L (37/90 匹), 300 mg/L (21/39 匹), 325 mg/L (13/20 匹), 350 mg/L (18/20 匹), 362.5 mg/L (19/20 匹), 375 mg/L (61/61 匹), 500 mg/L (40/40 匹)	LC <sub>50</sub> = 294 mg/L (294,000 mg/m <sup>3</sup> )	SIAR (2001)[PCA Services, IncPCA Services, Inc. Kingsport, TN]
15	マウス	吸入 2時間	不明	LC <sub>50</sub> = 113,000 ppm (294,000 mg/m <sup>3</sup> )	NITE 初期リスク評価書 (2005)、JECFA FAS (1984)[Prodan et al., 1975]
16	モルモット	吸入 2時間	不明	LC <sub>50</sub> = 230,000 ppm (595,000 mg/m <sup>3</sup> )	NITE 初期リスク評価書 (2005)、JECFA FAS (1984)[Prodan et al., 1975]
17	モルモット	吸入 2時間	不明	LC <sub>50</sub> = 595 g/m <sup>3</sup> (595,000 mg/m <sup>3</sup> ) LC <sub>100</sub> = 700 g/m <sup>3</sup> (700,000 mg/m <sup>3</sup> )	EHC (1999)[Prodan et al., 1975]
18	モルモット	吸入 2時間	500 mg/L (0/4 匹), 575 mg/L (1/6 匹), 600 mg/L (9/12 匹), 650 mg/L (3/4 匹), 700 mg/L (4/4 匹)	LC <sub>50</sub> = 595 mg/L (595,000 mg/m <sup>3</sup> )	SIAR (2001) [PCA Services, IncPCA Services, Inc. Kingsport, TN]
19	モルモット	吸入 2時間	不明	LC <sub>50</sub> = 250,000 ppm (649,931 mg/m <sup>3</sup> )	SIAR (2001) [Hoechst AG Frankfurt am MainHuels AG MarlEUROPEAN COMMISSION - European Chemicals BureauIspra (VA)]
20	ウサギ	吸入 2時間	不明	LC <sub>50</sub> = 113,000 ppm (295,000 mg/m <sup>3</sup> )	NITE 初期リスク評価書 (2005)、JECFA FAS (1984) [Prodan et al., 1975]
21	ウサギ	吸入 2時間	不明	LC <sub>50</sub> = 295 g/m <sup>3</sup> (295,000 mg/m <sup>3</sup> )	EHC (1999) [Prodan et al., 1975]

No.	動物種等	投与方法	死亡動物数	LD <sub>50</sub> or LC <sub>50</sub>	情報源 [元文献]
				LC <sub>100</sub> = 700 g/m <sup>3</sup> (700,000 mg/m <sup>3</sup> )	
22	ウサギ	吸入 2 時間	500 mg/L (0/4 匹), 575 mg/L (1/4 匹), 600 mg/L (2/4 匹), 625 mg/L (3/4 匹), 700 mg/L (4/4 匹)	LC <sub>50</sub> = 595 mg/L (595,000 mg/m <sup>3</sup> )	SIAR (2001) [PCA Services, IncPCA Services, Inc. Kingsport, TN]

以上、塩化ビニルモノマーの急性毒性について、得られた吸入経路の情報から、種差はなく、塩化ビニルモノマーの急性毒性は弱いと考えられた。

### 2-5-3 刺激性・腐食性及び感作性

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 に塩化ビニルモノマーによるヒトへの影響 (刺激性・腐食性) を示す。概要は以下のとおりである。なお、感作性に関する情報は調査範囲の中では報告されていない。

男性 1 名が誤って塩化ビニルモノマーを手にはスプレーした結果、紅斑、第二度熱傷がみられた (NITE 初期リスク評価書, 2005、ATSDR, 2006 [Harris, 1953])。

液体塩化ビニルの噴霧事故後に角膜の化学熱傷がみられた (温熱効果によるものと想定される) (REACH 登録情報, 2022、SIAR Dossier, 2001 [McLaughlin, 1946、Cordier et al, 1966])。

開放バルブから放出した塩化ビニルモノマーに曝露されて死亡した男性は、眼の結膜と角膜に局所的火傷が観察された (ATSDR, 2006 [Danziger, 1960])。

表 9 塩化ビニルモノマーによるヒトへの影響 (刺激性・腐食性)

No.	対象集団 性別・人数	曝露状況	曝露量	結果	文献 [元文献]
1	男性 (1名)	誤って塩化ビニルモノマーを手にはスプレー	不明	紅斑、第二度熱傷	NITE 初期リスク評価書 (2005)、ATSDR (2006) [Harris, 1953]
2	不明	液体塩化ビニルの噴霧事故	不明	角膜の化学熱傷 (温熱効果によるものと想定される)	REACH 登録情報 (2022)、SIAR Dossier (2001)[McLaughlin, 1946、Cordier et al, 1966]
3	男性	開放バルブから放出した塩化ビニルモノマーに曝露	不明	死亡 眼の結膜と角膜に局所的火傷	ATSDR (2006) [Danziger, 1960]

また、実験動物では、高濃度 (375~700 mg/L) の塩化ビニルモノマーガスに急性曝露 (2 時間) されたラット、モルモット、ウサギで激しい唾液分泌と流涙が認められている (SIAR,

2001 [Prodan et al., 1975])。

#### 2-5-4 作用機序

塩化ビニルモノマーの作用機序についての研究は多数報告されている。その中から、産業技術総合研究所の詳細リスク評価書 (産総研, 2007) から得られた情報の概要及び図 1 に塩化ビニルモノマーによる想定される発がんフローを示す。

塩化ビニルモノマーは、経口及び吸入経路において、肝臓のミクロソーム上で CYP2E1 による酸化反応を受け、2-クロロエチレンオキシド (CEO) になり、2-クロロアセトアルデヒド (CAA) に転位する。CEO 及び CAA は核酸との反応性があり、7- (2'-オキシエチル) グアニン (7-OEG)、イプシロン A ( $\epsilon$ A)、イプシロン C ( $\epsilon$ C)、イプシロン G ( $\epsilon$ G) などの DNA 付加体が形成される。これらの DNA 付加体形成に寄与するのは、代謝体の中でも特に CEO である。この結果、フレームシフト型突然変異ではなく、 $\epsilon$ A、 $\epsilon$ C、 $\epsilon$ G による点突然変異が予想される。実際、Ames 試験や各種変異原性試験で、点突然変異が確認されており、動物試験を用いた点突然変異の解析でもこの DNA 付加体が寄与していることが示唆された。さらに、塩化ビニルモノマー曝露により、肝血管肉腫や肝細胞がんを発症した被験者の腫瘍の *p53* 遺伝子や *Ki-ras* 遺伝子から、DNA 付加体を原因とする点突然変異が検出された。

塩化ビニルモノマーに曝露した労働者においては、その曝露濃度に応じて、塩基配列の変異を意味する血液中の変異タンパク質 (*p53* や *Ki-ras-p21*) が増加することが示されており、これらは塩化ビニルモノマー曝露によりヒトの遺伝子の変異することを示唆している。また、塩化ビニルモノマー曝露による肝発がんには肝炎ウイルスとの関連性も示唆されている。

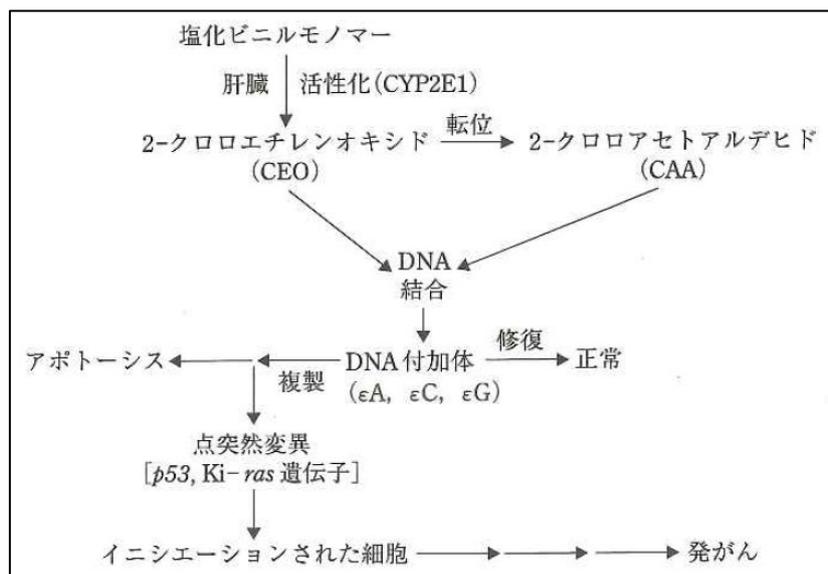


図 1 塩化ビニルモノマーによる想定される発がんフロー (産総研 (2007) より引用)

### 3 参照文献

- ACGIH (2001) VINYL CHLORIDE; American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) TLVs and BEIs.
- ATSDR (2006) Toxicological Profile for vinyl chloride, U.S. Department of Health and Human Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- ECHA (2022) <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/11609>
- EHC (1999) ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 215; Vinyl Chloride
- GHS 分類結果 (2009) 政府による GHS 分類結果, 塩化ビニル
- IARC (2012) IARC Monograph, chemical agents and related occupations volume 100 F, A review of human carcinogens, VINYL CHLORIDE
- IRIS (2000) Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary, U.S. Environmental Protection Agency, Vinyl chloride; CASRN 75-01-4
- MOE 初期評価書 (2003) 環境省化学物質の環境リスク評価結果 第2巻, [4]塩化ビニルモノマー
- MOE 発がん性の定量的リスク評価結果 (2003) 環境省発がん性の定量的なリスク評価の結果 第2巻, [4]塩化ビニルモノマー
- NITE 初期リスク評価書 (2005) 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.75, クロロエチレン (別名 塩化ビニル)
- NTP RoC 15th (2021) Report on Carcinogens, Fifteenth Edition, Vinyl Chloride (CAS No. 75-01-4)
- REACH 登録情報 (2022) : <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16163>
- SIAR (2001) VINYL CHLORIDE, CAS: 75-01-4, OECD SIDS (SIDS Initial Assessment Report)
- 産衛学会許容濃度の提案理由書 (2017) 日本産業衛生学会提案理由書: 許容濃度, 塩化ビニル
- 産衛学会発がん分類 (2021) 日本産業衛生学会提案理由書: 発がん分類, 塩化ビニル
- 産総研 (2007) 産業技術総合研究所, 詳細リスク評価書シリーズ 12, 塩化ビニルモノマー



## Tris (1-aziridinyl) phosphine oxide (APO、別称 TEPA)に関する毒性情報

APO に関する毒性情報を収集し、一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、急性毒性、刺激性、腐食性、感作性について、暴露経路毎に整理した。また、体内動態に関する情報も併せてまとめた。

情報収集の際の情報源は、「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 に記載されている「List 1 の情報源リスト」とした。また、情報が少ない場合には、上記ガイダンスの「List 2 の情報源リスト」、EU ECHA の REACH 登録情報及びインターネット検索を調査し、情報収集を行った。情報収集の結果、本物質の毒性情報が記載されていたのは、WHO の国際がん研究機関 (IARC)によるモノグラフ (1975)のみであった。他に WHO による難燃剤に関する General Introduction がまとめられた ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 192 に情報があったが、毒性に関する情報は記載がなかった。以下に、IARC (1975)に記載があった有害性情報について整理した。

### 1. 一般毒性

APO による一般毒性に関する情報は、いずれの暴露経路についても得ることができなかった。

### 2. 生殖発生毒性

妊娠 11 日目の Sherman ラットに APO を 5-10 mg/kg bw の用量で腹腔内投与した結果、高用量で母毒性を示し、胚吸収、胎児数減少、胎盤重量の低値が認められた。母動物の耐容用量では、多数の胚吸収が認められたが、奇形は認められなかった(Kimrough & Gaes, 1968)。また、妊娠 4 及び 5 日目、7 及び 8 日目または 11 及び 12 日目にゴマ油に混濁させた APO を 5 mg/kg の用量で筋肉内投与した結果、ほとんど全ての胎児が胚吸収された (Thersch, 1957)。

APO による生殖発生毒性に関するその他の情報はなかった。

### 3. 遺伝毒性

APO は、*Schizosaccharomyces pombe* (分裂酵母) の栄養要求性株の逆突然変異 (Zetterberg, 1971)、*Musca domestica* (イエバエ) の優性致死性 (LaChance and Leopold, 1969)、キイロショウジョウバエの優性致死性、性連鎖劣性致死性および Y-II-III 染色体転座(Sram, 1972)を誘発した。いずれの試験方法も、最近の有害性評価では採用されない古い試験方法であった。

0.156~20 mg / kg 体重の用量で APO を腹腔内投与した雄性スイスマウスの子孫において、優性致死性が有意に増加した (Epstein et al., 1970)。Srâm ら (1970a) も、A/L および C57BL / 6J マウスで同様の結果を得た。10 mg / kg 体重の用量で APO を腹腔内投与した CD ラットにおいて、骨髄細胞の 87.5% に染色分体異常が認められた (Adler et al., 1971)。

雄性スイスアルビノ (Epstein et al., 1971) 及び A/L マウス (Sram et al., 1970b) に APO を単回腹腔内投与したとき、伝染性転座が誘発された。ヒト白血球培養物を APO で処理した後、染色体異常が *in vitro* で高頻度に認められた (Chang and Klassen, 1968)。

以上の遺伝毒性試験については、原著が古く、詳細を確認することができなかった。

遺伝毒性については、IARC (1975) 以外からも情報を得ることができた。一部の情報については、有害性情報の信頼性評価を行うことができていないが、入手できた遺伝毒性試験情報の概要を下表に示す。

表 2 TEPA の遺伝毒性試験一覧

試験名	材料	用量	代謝の有無	結果	文献
Ames	TA1535 WP2 $uvrA$	不明	直接法	TA1535(陽性)、 WP2 $uvrA$ (陰性)	Mutat Res., 28, 405,1975
Ames	TA100, TA98	0.5-50 $\mu\text{g}/\text{plate}$	直接法, 代謝活性化法	陽性(TA100,直接 法、代謝活性化 法), 陰性(TA98)	
染色体異常 ( <i>in vitro</i> )	ヒト リンパ球	$10^{-5}$ M	直接法	陽性	Human Genetics., 49,41 - 50,1979.(未入 手)
染色体異常 ( <i>in vitro</i> )	ヒト リンパ球	不明	不明	陽性	Chromosoma, 24,314- 323,1968(未入手), IARC (1975)
SCE ( <i>in vitro</i> )	ヒト リンパ球	不明	直接法	陽性	Human Genetics., 49, 41 - 50, 1979. (未入手)
SCE ( <i>in vitro</i> )	ヒト リンパ球	$10^{-2}$ ~ $10^{-7}$ mg/ml	直接法	陽性	Mutat Res., 53, 215,1978(要旨)
DNA 合成 阻害 ( <i>in vitro</i> )	P388 細胞 (白血病細 胞)	1 $\mu\text{mol}/\text{L}$	なし	陽性	Cancer Lett., 41,157-168,1988

染色体異常 ( <i>in vivo</i> )	マウス	不明, 腹腔内投与	-	陽性	Tox.Appl.Pharma., 19, 134 -146,1971(未 入手), IARC(1975)
染色体異常 ( <i>in vivo</i> )	CD ラット	10 mg/kg (腹腔内投 与)	-	陽性	Mutat Res., 13, 263- 273,1971.
染色体異常 ( <i>in vivo</i> )	CD ラット	10 mg/kg (腹腔内投 与)	-	陽性	Mutat Res., 65, 121,1979
優性致死	マウス	0.156-20 mg/kg (腹 腔内投与)	-	陽性	Tox.Appl. Pharma., 17, 23 -40,1970.
優性致死	マウス	不明	-	陽性	IARC(1975), Folia biol.(Praha) ,16,407- 416, 1970.(未入手)
優性致死	ショウジョ ウバエ	不明	-	陽性	IARC(1975), Folia biol.(Praha) ,18,139- 148, 1972.(未入手)
染色体転座	ショウジョ ウバエ	不明	-	陽性	IARC(1975), Folia biol.(Praha) ,18,139- 148, 1972.(未入手)
伴性劣性致 死試験	ショウジョ ウバエ	不明	-	陽性	IARC(1975), Folia biol.(Praha) ,18,139- 148, 1972.(未入手)
伴性劣性致 死試験	ショウジョ ウバエ	不明	-	陽性	Mutat Res., 222, 359-373,1989

Thio-TEPA に関する NTP の Report on Carcinogens, Fourteenth Edition(1999)によると、Thio-TEPA 及び APO は、アルキル化作用を有する強力な遺伝毒性活性を有する物質とされている。以上より、総合的に判断すると、本物質は遺伝毒性物質であると考えられた。

#### 4. 発がん性

IARC による APO の発がん性区分は 3 であった (IARC, 1975)。

No data are available in humans. Inadequate evidence of carcinogenicity in animals.

OVERALL EVALUATION: Group 3: The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans.

動物を用いた発がん性試験については、IARC (1975)に 1 件の報告 (Hadidian et al., 1968)があった。

雌雄 Fischer ラットに、APO を 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3 mg (ステロイドに懸濁) の 6 用量(雌雄合わせて 4 匹、6 匹または 30 匹/群)で週 5 日、1 年間強制経口投与した。その結果、平均生存期間は、2 高用量では各々 240 日間および 500 日間であったが、他の投与群では 560 日間であった。投与動物 58 匹中 34 匹に腫瘍の発生が認められた。各腫瘍の発生頻度は以下のとおり：

- ・乳腺腫瘍：腺がん 1 例、線維肉腫 1 例、線維腺腫 6 例
- ・精巣腫瘍：間細胞腫 10 例、中皮腫 1 例
- ・線維腫 1 例、線維肉腫 1 例、
- ・肺腺腫 1 例、気管支上皮腺腫 2 例
- ・肝細胞腫 1 例
- ・扁平上皮癌 (耳) 2 例
- ・乳頭腫 (皮膚) 1 例
- ・リンパ腫 3 例
- ・基底細胞がん 1 例、その他 2 例 (口唇)：適用部位にみられた唯一の腫瘍

無処置対照群では、腫瘍の発生がみられたのは 653 匹中 56 匹だった。対照群では、精巣の間細胞腫 25/26 例 (600 日目)、乳腺の線維腺腫は高頻度でみられず、ほとんどは加齢雌動物に認められた (5/160 例：531-600 日目に解剖)。

以上の発がん性試験情報は 1960 年代に報告されたものであるため、1 群当たりの動物数が発がん性試験としては不十分であり、OECD テストガイドラインに準拠した試験方法ではなかった。したがって、発がん性に関する定量的評価が困難であり、有害性評価値を求めることはできなかった。

## 5. 急性毒性

APO の経口及び吸入経路の急性毒性試験に関する以下の情報があった。

ラットにおける LD<sub>50</sub> は、経口暴露の場合 37 mg/kg bw (Stecher, 1968)、経皮暴露の場合 87 mg/kg bw であった。また、ウサギにおける最大耐用量 (単回投与) は、筋肉内注射の場合は 5 mg/kg bw、経口投与の場合は 0.5 mg/kg bw であった (Schmidt, 1954)。上記急性毒性試験の詳細や、吸入暴露の場合の LD<sub>50</sub> については、情報がなかった。

## 6. 皮膚及び眼に対する影響（刺激性、腐食性、感作性）

APO の皮膚及び眼に対する刺激性、腐食性または感作性に関する情報はなかった。

## 7. 体内動態

マウスに  $^{32}\text{P}$ -TEPA (APO) を腹腔内投与した結果、検査したいずれの組織においても放射活性は検出されなかった。投与 24 時間後に、投与量の 60-75% が尿中に、2-5% が糞中に検出された。尿中で検出された放射活性のうち、80% は無機リンであり、その他は同定されていない代謝物（水酸化され生成した有機リン）であった (Nadkarni et al., 1957)。

ラットにおいては、血中の放射活性の 80% はヘモグロビンと関連していた。投与後 24 時間までに放射活性の 89-90% が尿中で検出された。しかし、マウスとは異なり、尿中放射活性の 50-70% は TEPA であった (Craig & Jackson, 1955)。

イヌにおける代謝パターンは、ラットと同様であった。投与後 24 時間の尿中には、投与量の約 25-30% の TEPA が検出された。組織への分布については、残留量は一律に低かったが、骨髄においては選択的に取り込まれ、他の組織に比し 6 - 10 倍高い濃度で検出された (Mellett & Woods, 1960)。

IARC (1975) に記載された本物質の物理化学的性状に関する情報によると、本物質の分解性は pH 依存性であり、pH 9 であれば比較的安定だが、pH 4 では急速に分解するとされていた。このことから、本物質が経口投与された場合、胃内では胃酸により容易に分解されることが考えられた。

## 8. ヒトへの影響

APO のヒトへの毒性影響（中毒を含む）に関する情報はなかった。

### 参考文献

Hadidian, Z., Fredrickson, T. N., Weisburger, E. K., Weisburger, J. H., Glass, R.M. & Matel, N. (1968) Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines and purine antimetabolites. J. Natl. Cancer Inst., 41, 985-1036.

NTP REPORT ON CARCINOGENS BACKGROUND DOCUMENT FOR THIOTEPA FINAL (1999).

WHO International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some aziridines, *N*-, *S*- and *O*-mustards and selenium. 1975. Volume 9. 75-84.



## Tris(aziridin-1-yl)phosphane sulfide (Thio-TEPA)に関する毒性情報

APO (別称：TEPA) CAS No. 545-55-1 (左下図) の有害性情報は乏しく、入手できた情報に基づく有害性評価値導出は難しい。そこで、類似物質の毒性情報に基づき評価することが可能かを検討した。

類似物質として挙げた候補の一つは、Tris(aziridin-1-yl)phosphane sulfide (Thio-TEPA) CAS. 52-24-4 (右下図) である。



Thio-TEPA は、抗がん剤として膀胱がん、乳腺及び卵巣における腺がん等の治療や転移した腫瘍による胸水、心嚢水及び腹水のコントロールのために使用されるアルキル化剤である (IARC, 2012)。本物質は肝臓で代謝されると APO になり、尿中に排泄されることが報告されている。以下に Thio-TEPA に関する情報をまとめ、Thio-TEPA が APO の妥当な類似物質と言えるかを検討した。

### 1. 体内動態

IARC (2012)に記載された体内動態に関する情報は以下のとおりである。

ヒトに Thio-TEPA を静脈内投与したとき、投与後 5 分以内に血中濃度がピークとなった。また、腹腔内投与したとき、投与後 25 分以内に血漿中濃度がピークとなった。Thio-TEPA の分布は急速で、血漿分画から急速に排泄される (半減期 1-3 時間)。代謝物である TEPA は、静脈内投与 5-10 分後に血漿中に検出され、長時間 (半減期 3-21 時間) 血漿中に残る。Thio-TEPA, TEPA は、いずれも脳脊髄液に浸透する (IARC 1990; Maanen et al., 2000)。

Thio-TEPA の尿中排泄量は、総投与量の約 0.1-1.5% であり、TEPA の排泄量は 0.2-25% である。Thio-TEPA はグルタチオン抱合され、尿中に Thio-TEPA-メルカプツール酸抱合体として排泄される (Maanen et al., 2000)。

げっ歯類への静脈内あるいは腹腔内投与により、Thio-TEPA は全身諸臓器に急速に分布し、多くは肝臓で代謝される (IARC 1990; Maanen et al., 2000)。さまざまな種 (ラット、イヌ、ウサギ、ヒト) での Thio-TEPA の代謝実験により、TEPA が主要な代謝物であることがわかった。Thio-TEPA から TEPA への代謝には、肝臓のチトクローム P450 (CYP)

が関与している (Teicher et al., 1989; Hagen et al., 1991; Chang et al., 1995)。マウスへの Thio-TEPA 静脈内投与後の血漿中半減期は第 1 相が 0.21 分、第 2 相が 9.62 分である。Thio-TEPA を静脈内投与した後のラット、ウサギ、イヌにおける主要な尿中排泄物は、TEPA である。TEPA はラットの場合、多くは無変換のまま排泄され、5-30%はリン酸に変換される (IARC, 1990; Maanen et al., 2000)。

IARC (1990)に掲載があった 1950 年代～1990 年代に発表された体内動態に関する各種試験情報 (上記概要の根拠) を以下に示す。

SD ラットに Thio-TEPA を 9.3 mg/kg bw(49 μmol/kg bw)の用量で腹腔内投与した 1 時間後、放射活性は血漿 (5.4%)、腹水 (26%)、尿 (1.9%)、腎臓 (0.7%)、肝臓 (3.8%)、肺 (0.6%)、筋肉 (25.9%)で検出された (Litterst et al., 1982)。SD ラットへの Thio-TEPA の静脈内あるいは動脈内投与 5 分後には、血漿、心臓、腎臓、肺に他臓器よりわずかに高レベルの放射活性が検出された。静脈内投与後、8.5 時間以内に投与量の 94-98%が尿中に排泄された。尿中に排泄された物質のほとんど(詳細な割合等は不明) は非変換体の Thio-TEPA であり、TEPA は尿中排泄された放射活性のうちの約 30%であった。

雌の雑種犬に静脈内投与したとき、投与量の 75-85%が尿中に検出され、そのうち非変換体の Thio-TEPA は 0.2-0.3%だけだった (Mellett et al., 1962)。イヌに Thio-TEPA を静脈内投与(3 mg/kg bw)または経口投与 (6 mg/kg bw)したとき、投与量の約 13%が TEPA として排泄された。Thio-TEPA の静脈内投与 2 時間後の TEPA の血漿中濃度は約 1.2 μg/ml であった。著者らは、投与した Thio-TEPA の 50%は吸収されたと結論付けた (Mellett & Woods, 1960)。

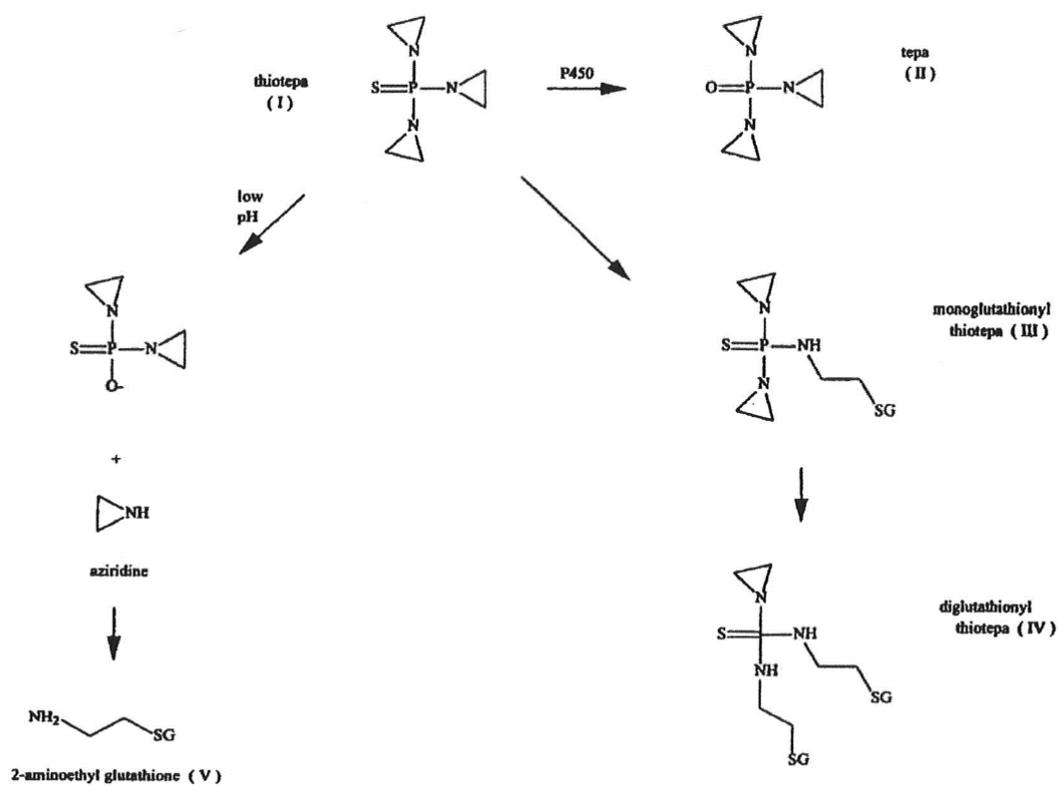
Swiss-Webster マウスに Thio-TEPA を 5 mg/kg bw の用量で静脈内投与した後、1 時間以内に血漿中濃度の二相性減少が認められた。半減期は一相目が 0.21 分、二相目は 9.62 分であった (Egorin et al., 1984)。

アカゲザルに Thio-TEPA を静脈内投与した後、腰部での血漿レベルと脳室の脳脊髄液は急速に均衡となった。静脈内投与後、Thio-TEPA の全身クリアランスは約 35 ml/分であった (Strong et al., 1986)。

Thio-TEPA を静脈内単回投与したときのラット、ウサギ、イヌでの主要な尿中代謝物は、TEPA であった。一方、マウスの尿中ではほとんどが無機リン酸であった。マウスとラットでは、Thio-TEPA を静脈内投与した 9 日後にほとんどの組織に放射活性が検出されたが、ラットでは血中に高レベルで検出された (Craig et al., 1959)。

患者と健常人の血清に Thio-TEPA を加えたとき、約 10%が蛋白質に結合した (Hagen & Nilsen, 1987)。

NTP (1999)に掲載があった Thio-TEPA の代謝経路を以下に示す (Figure 6 を転用)。



## 2. 遺伝毒性

米国 National Toxicology Program (NTP)による REPORT ON CARCINOGENS BACKGROUND DOCUMENT FOR THIOTEPA, FINAL (1999) (以下、NTP 1999) によると、Thio-TEPA とその主要代謝物である TEPA は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系を含む様々な遺伝毒性試験系で強力な遺伝子毒性活性を持つことが確認されている直接アルキル化剤であるとしている。げっ歯類、ウサギ、霊長類から採取された体細胞および生殖細胞に DNA 損傷、突然変異、小核及び/または染色体異常を誘発する能力やヒト末梢血リンパ球での染色体異常が確認されている (IARC 1990) ことから、Thio-TEPA が遺伝子毒性発がん物質であることを示している。

下表に、Thio-TEPA の遺伝毒性試験の概要を示す。

表 1. Thio-TEPA の遺伝毒性試験

試験名	材料	用量	代謝活性の有無	結果	文献
Ames	TA100, TA98, TA1535,	100 µg/plate (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
Ames	TA100, TA98	0.5-50 µg/plate	直接法, 代謝活性化法	陽性(TA100, 代謝活性化法)	Cell Biology and Tox.,1,21-30,1984
Ames	TA1535	400-1200 µg/plate	直接法	陽性	Cancer Res.,37,2209-2213.1977.
遺伝子突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	V79 (Hprt)	2.0 µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
染色体異常 ( <i>in vitro</i> )	CHL	0.94-3.75 µg/ml	直接法	陽性	染色体異常試験データ集 (1999)
染色体異常 ( <i>in vitro</i> )	CHO	2.0 µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
染色体異常 ( <i>in vitro</i> )	ヒトリンパ球	1.0 µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
SCE ( <i>in vitro</i> )	CHO	0.05 µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)

SCE ( <i>in vitro</i> )	ヒトリンパ球	0.03µg/ml (LED)	直接法	陽性	NTP report (1999)
不定期DNA 合成阻害 ( <i>in vitro</i> )	ヒトリンパ球	1.0 µg/ml (LED)	なし	陽性	NTP report (1999)
細胞形質 転換試験 ( <i>in vitro</i> )	C3H 10T1/2	0.1 µg/ml (LED)	-	陽性	NTP report (1999)
染色体異常, 骨髄細胞 ( <i>in vivo</i> )	マウス	0.32 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
染色体異常, 精母細胞 ( <i>in vivo</i> )	マウス	1.0 mg/kg (LED), 経口投与	-	陽性	NTP report (1999)
小核, 骨髄細胞 ( <i>in vivo</i> )	マウス	1.0 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
小核, 骨髄細胞 ( <i>in vivo</i> )	ラット	4.0 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
染色体異常 ( <i>in vivo</i> )	ヒト末梢血	0.14 mg/kg (LED), 10日 間, 筋肉内投 与, 5人の患者)	-	陽性	NTP report (1999)
転座試験 ( <i>in vivo</i> )	マウス	1.25 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
優性致死 ( <i>in vivo</i> )	マウス	0.2 mg/kg (LED), 腹腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
伴性劣性致 死試験 ( <i>in vivo</i> )	ショウジョウバエ	0.23 µg/ml (LED)	-	陽性	NTP report (1999)

精子形態異常試験 ( <i>in vivo</i> )	マウス	2.5 mg/kg (LED), 静腔内投与	-	陽性	NTP report (1999)
遺伝子突然変異 ( <i>in vivo</i> )	Big blue ラット (lac I)	1.4 mg/kg (3回/週)を4週間 (腹腔内)	-	陽性	Mutat. Res., 403, 199-214,1998.

LED: 最小有効用量

### 3. 発がん性

IARC では、以下に示すデータに基づき、ヒト及び実験動物いずれにおいても発がん性について十分な証拠があるとした上で、「ヒトに対して発がん性を有する (Group 1)」と判断している。

また、NTP (1999)には、ThioTEPA の Mode of Action (機序) について、以下の記載があった。

Thio-TEPA 及び TEPA は、強力なアルキル化剤であり、*in vitro* 及び *in vivo* 試験系にて変異原性及び染色体異常誘発性を示すことから、このアルキル化能が動物及びヒトにおける発がん性の原因であることが考えられる。また、Thio-TEPA が有する3つの環状ヘテロサイクリック構造が容易に開環し、DNA のアルキル化作用を発揮すると考えられる。

#### 1) ヒト

ヒトでの発がん性については、IARC (2012)に概要がまとめられていた。

Thio-TEPA による治療後に白血病が発症したという報告が複数ある。IARC (1990)に記載がある通り、ヒトでの発がんリスクに焦点を当てた分析研究 (Kaldor et al., 1990)があり、卵巣がんの治療を受けた女性に関するコホート調査の中の症例対照 (ケースコントロール) 研究において、白血病発症のリスクと Thio-TEPA による治療に強い相関性があることが明らかになった (相対リスクは、低用量群(n=4) 8.3, 高用量群 (n=5) 9.7)。

IARC (1975)では、この情報がヒトでの発がんリスクを判断するには十分な証拠とは言えないとしていたが、前述の通り、IARC は本物質を「ヒトに対して発がん性を有する (Group 1)」と判断している。

#### 2) 動物

動物における発がん性については、マウス及びラットへの腹腔内投与試験と、雄ラットへの静脈内投与試験の報告がある。投与経路は、おそらく抗がん剤としての投与経路に基

づくと考えられ、試験の概要は IARC (2012) に、各発がん性試験の詳細は IARC (1990) に記載があった。いずれの試験についても 1970 年代に報告されており、テストガイドラインに則った試験ではなかった。以下に、各試験の詳細と各試験の発がん性試験としての課題、用量反応解析の適切性について示した。

#### ①マウス

肺腫瘍の発生に感受性が高い系統のマウスでの Thio-TEPA による肺腫瘍の修飾的誘発を確認するスクリーニング試験を行った。雌雄 A/He マウス (6-8 週齢、各性 10 匹/群) に Thio-TEPA (純度 95-99%) を 19, 47, 94 mg/kg bw の用量で週 3 回、4 週間腹腔内投与した (溶媒はトリカプリリン 0.1 ml)。対照群として、雌雄同マウス (各性 80 匹) に同量のトリカプリリンを 24 回投与した。最初の Thio-TEPA 投与から 24 週間後に全てのマウスを解剖した結果、雌雄の投与群における肺腫瘍の発生数の合計は、低、中間、高用量群で各々 16/20, 10/20, 11/20 であり、雌雄対照群の発生率は各々 28% 及び 20% であった。1 匹当たりの肺腺腫の発生数は、高用量群で 1.50 ( $p < 0.001$ )、中間用量群で 0.74 ( $p < 0.05$ ) であり、対照群 (雄 0.24, 雌 0.20) に比し有意に発生数が増加していた (Stoner et al., 1973)。

<本試験の課題と用量反応解析の適切性>

この試験では、A/He マウスにおける本物質の肺腫瘍誘発性を確認することはできたが、高感受性の系統が用いられており、用量反応解析を行うには動物数が不十分なことから、用量反応解析を行うには不適切だと考えた。

6 週齢の雌雄 B6C3F1 マウス (各性 35 匹) に Thio-TEPA (純度  $98.0 \pm 1.0\%$ ) を 1.15, 2.3 mg/kg bw の用量で週 3 回、52 週間腹腔内投与し、その後 34 週間観察した。また、雌雄各 15 匹に無処置または溶媒であるリン酸緩衝食塩水を投与群と同様に投与し、対照群とした。さらに、溶媒対照群の動物数を増やすため、他剤の試験における溶媒対照群 (雌雄各 15 匹) を追加して用いた。その結果、最高用量群の雌が 43 週までに、雄が 56 週までに全例死亡した。86-87 週目に、低用量群の雄 5/35 例、雌 17/35 例と溶媒対照群の雄 7/15 例、雌 12/15 例が生存し、試験を終了させた。早期に死亡が発生したため、52 週より前に死亡した動物を除き、腫瘍の時間調整発生頻度について統計学的解析を行った (以下に示す発生頻度は、時間調整解析後のデータ)。高用量群では、無処置対照群及び溶媒対照群に比し、悪性リンパ腫及びリンパ球性白血病の合算した発生数が有意に増加していた (無処置対照群：雄 1/8, 雌 0/14、溶媒対照群：雄 1/18, 雌 0/29、高用量群：雄 32/32, 雌 26/28 ( $p < 0.001$ )) (National Cancer Institute (NCI), 1978)。

<本試験の課題と用量反応解析の適切性>

本試験については、投与頻度が限られていたこと、高用量群の死亡率が高いこと、溶媒対照群に他の試験に由来するものが含まれていること、発がん性試験として 1 群当たりの

動物数が不十分なこと等に留意が必要である。発がん性試験としては課題があるが、ヒトでも白血病の発生が報告されていることから、本試験でみられた悪性リンパ腫及びリンパ球性白血病の発生頻度に基づき用量反応解析を試みることとした。

## ②ラット

SD ラット（雄 35-39 匹、雌 31-35 匹：35, 42, 58 日齢）に Thio-TEPA（純度 98.0+1.0%）を 0.7, 1.4, 2.8 mg/kg bw の用量で週 3 回、52 週間腹腔内投与し、その後経過観察した。また、雌雄各 10 匹に無処置または溶媒であるリン酸緩衝食塩水（2.5ml/kg bw）を投与群と同様に投与し、対照群とした。両対照群及び低用量群については、本試験開始後 69 週目に試験を開始した。溶媒対照群については、上記のマウス試験と同様、他剤の試験における溶媒対照群（雌雄各 10 匹）を追加して用いた。その結果、高用量群において、雄は 19 週までに、雌は 21 週までに全例死亡した。中間用量群については、34 週まで投与し、その後 78-81 週目（全例死亡した時点）まで観察した。その他の群は、82-87 週目まで投与後の観察を実施した。マウスと同様に、ラットも早期に死亡が発生したため、52 週より前に死亡した動物を除き、腫瘍の時間調整発生頻度について統計学的解析を行った（以下に示す発生頻度は、時間調整解析後のデータ）。悪性リンパ腫、リンパ球系白血病、顆粒球系白血病が雄の低用量群で 6/34 例、中間用量群で 6/16 例発生し、これらの腫瘍の発生がみられなかった溶媒対照群に比し有意に増加していた。雌では、子宮の腺がんが低用量群で 2/29 例、中間用量群で 7/21 例発生し、中間用量群の発生数は溶媒対照群に比し有意に増加していた。乳腺の腺がんが、雌の中間用量群で 8/24 例発生し、溶媒対照群に比し有意に増加していた。その他、神経芽細胞腫または鼻腔粘膜上皮の腺がんが雄の低用量群に 3 例、雌の低用量群に 2 例、中間用量群に 2 例認められ、これらの発生頻度には統計学的有意差はなかったが、同腫瘍性病変は対照群及び同試験機関の無処置対照群に発生が無いことから、本物質の投与により誘発された腫瘍であると考えられた（NCI, 1978）。

### <本試験の課題と用量反応解析の適切性>

本試験については、投与頻度が限られていたこと、中間用量群と高用量群の死亡率が高いこと、中間用量以上の死亡率が高かったため、低用量群を新たに設定し後発することになったこと、低用量群と中間用量群の投与期間が異なること等に留意が必要である。発がん性試験としては課題があるが、ヒトでも白血病の発生が報告されていることから、本試験の雄動物にみられた悪性リンパ腫、リンパ球系白血病、顆粒球系白血病の発生頻度に基づき用量反応解析を試みることとした。

雄性 BR46 ラット（100 日齢、48 匹）に、Thio-TEPA（純度や溶媒は不明）を 1 mg/kg bw の用量で週 1 回、52 週間静脈内投与した。無処置対照群として同ラットを 89 匹用意した。最初に腫瘍発生が確認できたとき、対照群では 65 匹、投与群では 30 匹が生

存していた。悪性腫瘍は、投与群では 30 例中 9 例（腹腔内肉腫 2 例、リンパ肉腫 1 例、骨髄症 1 例、精上皮腫 1 例、線維肉腫 1 例、副腎・褐色細胞腫 1 例）に、対照群では 65 例中 4 例（乳腺の肉腫 1 例、副腎・褐色細胞腫 1 例）に認められた。良性腫瘍は、投与群では 5/30 例に、対照群では 3/65 例に認められた（Schmahl, & Osswald, 1970; Schmahl, 1975）。

<本試験の課題と用量反応解析の適切性>

本試験は週 1 回、52 週間の投与で投与頻度が限定的であり、1 用量のみの試験であることから、用量反応解析には適さないと判断した。

以上の発がん性に関する試験情報の他に、IARC (1990)の公表以降に報告された、CB6F1-TgHras2 トランスジェニック (rasH2)マウスを用いた試験の機関間バリデーション試験の結果があったため、参考情報として以下に示す。

7-9 週齢の rasH2 マウス(各性 15 匹)に ThioTEPA を 1 または 2 mg/kg bw の用量で週 3 回、24 週間腹腔内投与した。野生型マウスにも同様に投与した。無処置対照群として、各遺伝型マウス(各性 10 匹)に溶媒を投与した。その結果、前胃の乳頭腫、肺の腺腫、胸腺リンパ腫が両遺伝子型の投与群に誘発された。肺腺がんは rasH2 マウスの投与群のみに発生した。野生型マウスの投与群及び rasH2 マウスの無処置群に比し、rasH2 マウスの 2 mg/kg bw 投与群において前胃の乳頭腫が高い発生率を示し、その発生は用量依存的に増加した (Yamamoto et al., 1998a,b)。ただし、この報告には、各腫瘍の発生頻度の詳細について記載がなかった。

#### 4. その他の毒性

IARC (1975)によると、Thio-TEPA の急性毒性及び催奇形性について以下のデータがあった。

急性毒性

LD<sub>50</sub> (静脈内または動脈内投与：ラット)：9 mg/kg bw

LD<sub>50</sub> (経口：マウス)：46 mg/kg bw

催奇形性

妊娠マウス (系統や動物数不明) に Thio-TEPA を 0.5-30 mg/kg bw の用量で妊娠期の様々な日数に単回腹腔内投与した結果、催奇形性を誘発する最小用量は 1 mg/kg bw であった。10 mg/kg bw では全ての胎児に奇形が、5 mg/kg bw では外形異常や骨格異常が認められた。ただし、この情報の元文献は 1950-60 年代の古いものであるため、試験条件等に課題があり、信頼性は確認できない。

## 参考文献

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1975. volume 9. Some aziridines, N-, S- & O-mustards and selenium.

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1999. volume 50. Pharmaceutical drugs.

IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2012. volume 100A. Pharmaceuticals. A review of human carcinogens.

NTP REPORT ON CARCINOGENS BACKGROUND DOCUMENT FOR THIOTEPA FINAL (1999)

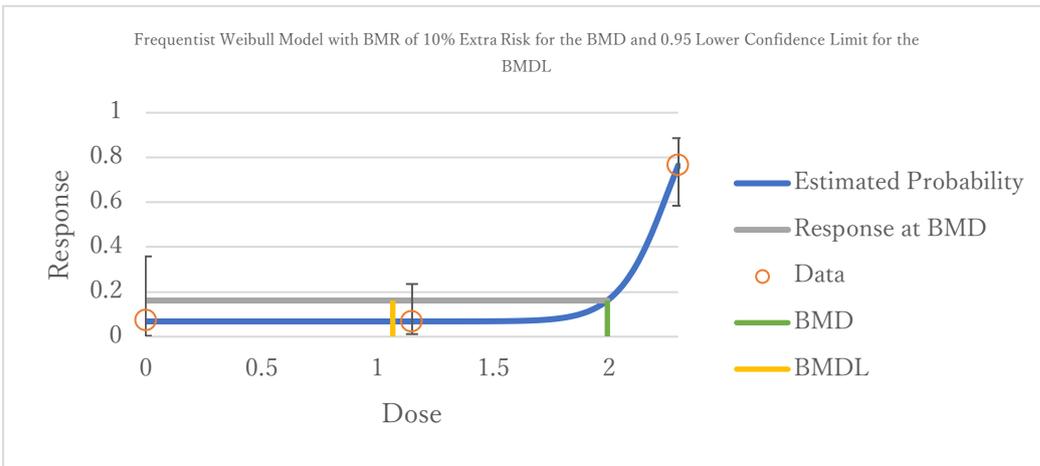
Thio-TEPA のマウス及びラット発がん性試験で認められた造血系腫瘍の発生頻度データに基づく BMD 法解析結果

a) 悪性リンパ腫またはリンパ球性白血病の担腫瘍動物数 (マウス：雄)

BMDL<sub>10</sub> = 1.1 mg/kg/day

[Custom]	[Custom]	[Custom]
0	14	1
1.15	30	2
2.3	34	26

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.915669	1.082701	2.0699592	NA	65.00455084
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.430083	1.078347	1.5689162	0.7749719	63.08082831
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.916591	1.08216	1.9990073	0.953351	63.00455069
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	2.024063	1.090532	2.1341072	NA	65.00453564
<a href="#">Multistage Degree 2</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.732465	0.552351	0.8810822	0.0048166	72.53449048
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.306948	0.22199	0.4514807	<0.0001	83.10998847
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	<b>1.994003</b>	<b>1.06709</b>	<b>2.046166</b>	<b>0.953407</b>	<b>63.0045426</b>
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.752802	1.08207	2.0700261	65535	67.00550751
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.430084	1.078344	1.5689174	0.7749721	63.08082831
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.07531	0.769587	1.363839	0.0027844	67.08060656
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.756225	1.082051	1.9971723	NA	65.0054487
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	2.000373	1.090626	2.1153157	NA	65.00453561
<a href="#">Multistage Degree 2</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.312186	1.098673	1.587705	NA	65.00115608
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.306947	0.22199	0.4514798	<0.0001	83.10998847
<a href="#">Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.94588	0.662975	1.2177238	0.0002853	69.24219342
<a href="#">Quantal Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.306947	0.221992	0.4514795	<0.0001	83.10998847
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.993997	1.067085	2.0461593	NA	65.00454262

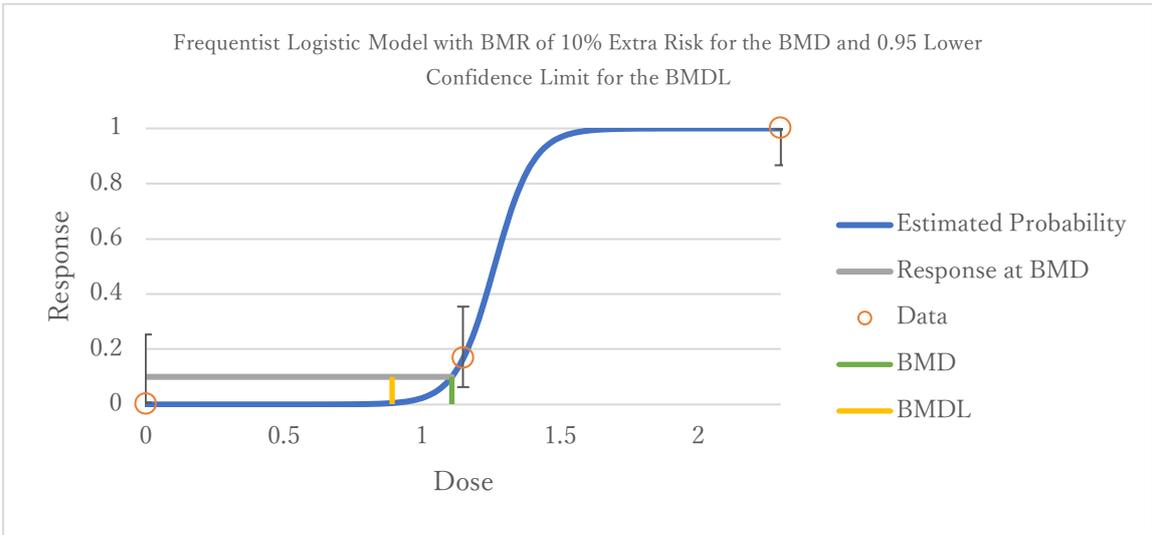


b) 悪性リンパ腫またはリンパ球性白血病の担腫瘍動物数（マウス：雌）

BMDL<sub>10</sub> = 0.9 mg/kg/day

[Custom]	[Custom]	[Custom]
0	15	0
1.15	30	5
2.3	32	32

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.113044	0.980065	Infinity	0.9996945	29.03489457
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.031709	0.917719	1.1379488	0.4402683	32.07859366
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.113044	0.980065	1.176374	0.9802858	31.03489366
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.111627	0.974926	1.1714178	0.9991299	31.03367475
<a href="#">Multistage Degree 2</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.514664	0.395137	0.6045165	0.000613	47.56411711
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.169756	0.128046	0.229631	<0.0001	63.97331002
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.057068	0.854983	1.200532	NA	33.0336777
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.113044	0.980065	Infinity	0.9996945	29.03489457
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.031709	0.917719	1.1379372	0.4402647	32.07860642
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.108761	0.89252	1.185634	0.999994	29.0336974
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.113044	0.980065	1.1763738	0.9802851	31.03489374
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.121367	0.975446	1.17493	NA	33.03367299
<a href="#">Multistage Degree 2</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.140368	1.025629	1.1714558	0.9994271	31.03367299
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.169756	0.128046	0.229631	<0.0001	63.97331008
<a href="#">Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.0971	0.876552	1.1853389	0.9997838	31.03367253
<a href="#">Quantal Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.169756	0.128046	0.2296227	<0.0001	63.97331002
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.05848	0.854929	1.2006942	NA	33.03367621

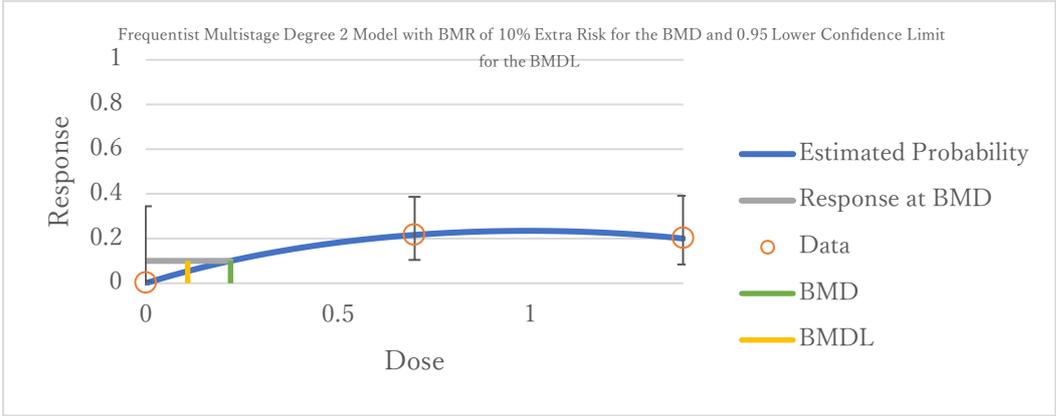


c) 悪性リンパ腫、リンパ球系白血病、顆粒球系白血病の担腫瘍動物数（ラット：雄）

BMDL<sub>10</sub> = 0.11 mg/kg/day

[Custom]	[Custom]	[Custom]
0	10	0
0.7	37	8
1.4	30	6

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRf	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.96E-08	0	Infinity	0.8710316	72.68426325
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302395	Infinity	0.1400082	74.76470828
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.415729	0.257616	Infinity	0.1860417	74.37766431
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	1.198497	0.48022	Infinity	0.0977544	76.54620162
<a href="#">Multistage Degree 2</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.3024	Infinity	0.3365749	72.76470828
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302392	Infinity	0.1400082	74.76470828
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302395	Infinity	0.3365749	72.76470828
<a href="#">Dichotomous Hill</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	6.46E-83	0	Infinity	NA	74.68426324
<a href="#">Gamma</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.02449	0.004171	0.5856949	0.9026295	70.86307076
<a href="#">Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	1.049696	0.637	Infinity	0.1323673	75.90266684
<a href="#">Log-Logistic</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0	0	Infinity	0.9868896	70.68430049
<a href="#">Log-Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0	0	Infinity	0.8708745	72.68432851
<a href="#">Multistage Degree 2</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.220784	0.10917	Infinity	0.999661	72.6578485
<a href="#">Multistage Degree 1</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302392	Infinity	0.1400082	74.76470831
<a href="#">Probit</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.990778	0.598502	Infinity	0.1330386	75.83377117
<a href="#">Quantal Linear</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.45605	0.302395	Infinity	0.1400082	74.76470828
<a href="#">Weibull</a>	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	65535	0	Infinity	0.9869078	70.68426366



## 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	参考文献 .....	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、腎糸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  <b>NOAEL = 0.1 ppm (酢酸フェニル水銀 0.0084 mg/kg/day 相当)</b> <b>LOAEL = 0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg/day 相当)</b>	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。  <b>LOAEL = 0.4 mg Hg/kg bw/day</b> (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)  $8 \times 10^{-5}$  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  $8 \times 10^{-5}$  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 LD<sub>50</sub> (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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 (TD<sub>50</sub>)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 LD<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub>	情報源 [元文献]
1	ラット	経口	-	LD <sub>50</sub> = 22 mg/kg LD <sub>50</sub> = 41 mg/kg	AICIS IMAP (2015)[HSDB, 2015]
2	マウス	経口	-	LD <sub>50</sub> = 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 ると考えられた。	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](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。

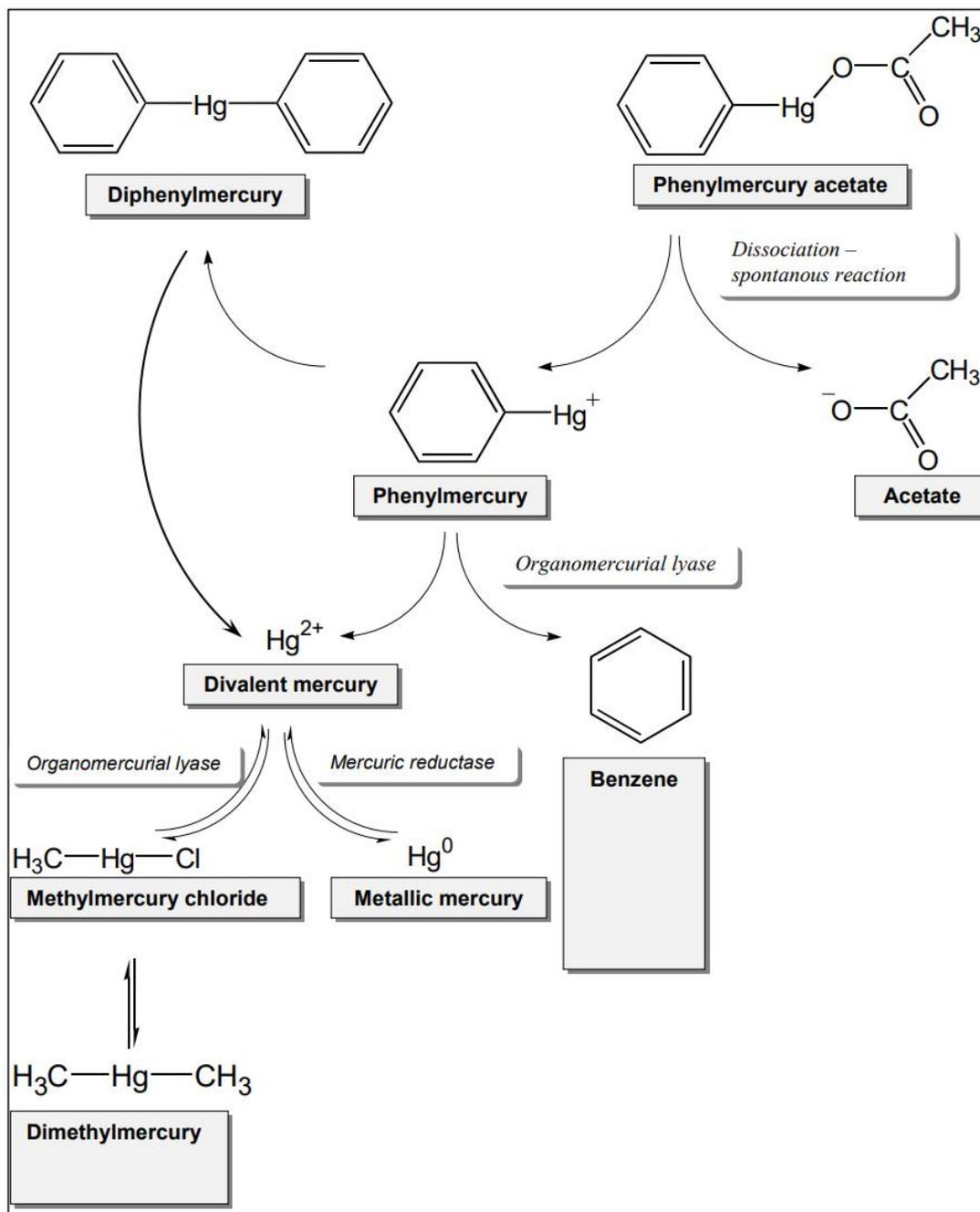
消費者に対する定量的リスク評価は、屋内環境の物品からの酢酸フェニル水銀の放出が適切に制御されておらず、消費者に健康への悪影響を引き起こす可能性があることを示している。床材にフェニル水銀触媒を使用した学校の体育館での空気中の高レベルの水銀（水銀蒸気）の測定結果から、フェニル水銀化合物が物品から放出されて分解されることを明示している。

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<sup>0</sup>, e.g., mercury vapor)
- inorganic mercuric (Hg<sup>2+</sup>, e.g., mercuric chloride)
- inorganic mercurous (Hg<sup>+</sup>, calomel)
- organic mercuric (Hg<sup>2+</sup>, 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  $\text{Hg}^{2+}$  を認識する膜輸送体によって促進される。 $\text{Hg}^{2+}$  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  $\text{Hg}^{2+}$  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  $\text{Hg}^{2+}$ -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、 $\text{Hg}^{2+}$  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)。 $\text{Hg}^{2+}$  のチオールへの可逆的結合は、輸送された  $\text{Hg}^{2+}$  の S 複合体中の  $\text{Hg}^{2+}$  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シン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)。チオレドキシシン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)。Hg<sup>2+</sup> 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 (Hg<sup>2+</sup>) 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 Hg<sup>2+</sup>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<sub>1SD</sub> 290 µg/kg/day (BMDL<sub>ADJ</sub>: 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](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** (HgCl<sub>2</sub> 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、Hg<sup>2+</sup>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、Hg<sup>2+</sup>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 Hg<sup>2+</sup>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(HgCl<sub>2</sub>)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 以上の群でみられ、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 HgCl<sub>2</sub> 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 HgCl<sub>2</sub> 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 BMDL<sub>10</sub> 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。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。

## 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](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](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 BMDL<sub>05</sub>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 菅谷なえ子 田原麻衣子 大嶋智子 西以和貴 上村仁 塩田寛子 鈴木郁雄 田畑佳世 五十嵐良明	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試験法改定に係る検討	薬学雑誌	140	1485-1494	2020
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	神奈川衛研報告	50	15-20	2020
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	薬学雑誌	140	809-818	2020
Sugaya N., Takahashi M., Sakurai K., Tahara M., Kawakami T.	Headspace GC/MS analysis of residual solvents in dietary supplements, cosmetics, and household products using ethyl lactate as a dissolution medium	J. AOAC Int.	103	407-412	2020
大嶋智子 宮本京子 角谷直哉 山口之彦	革製品等のアゾ染料由来の特定芳香族アミン等の分析検討	大安研年報	4	110-122	2020

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	薬学雑誌	141	1031-1040	2021
田原麻衣子 河上強志 五十嵐良明	家庭用洗剤中の酸及びアルカリにおける確認試験法の確立	国立衛研報	139	51-58	2021
河上強志	家庭用品中の有害物質規制並びに繊維製品による健康被害事例	繊維学会誌	76	62-66	2022
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
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