

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）

R4 年度終了報告書

家庭用品中の有害物質の規制基準に関する研究

「家庭用品中の有害物質の基準値設定に関する研究」

研究分担者 井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 室長

要旨

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

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

A. 研究目的

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

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

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

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

## B. 研究方法

### B1. 対象物質

本検討で対象とした有機水銀化合物は、以下の通りである。

塩化フェニル水銀 (CAS 100-56-1)

酢酸フェニル水銀 (CAS 62-38-4)

硝酸フェニル水銀 (CAS 55-68-5)

オレイン酸フェニル水銀 (CAS 104-60-9)

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

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

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

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

### B2. 有害性情報の収集

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

### B3. 追加調査の実施

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

2)。

## C. 結果及び考察

### C1. 有害性情報収集

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

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

### C2. 有害性情報の整理

入手できた酢酸フェニル水銀の有害性情報については、別添 1 のとおり、一般毒性 (反復投与)、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性、その他 (生体内運命 (体内動態)、急性毒性、刺激性・腐食性、感作性) の毒性項目別に整理し、ヒト及び動物にみられた毒性影響について曝露経路 (経口、経皮、吸入) 毎にまとめた。その結果、酢酸フェニル水銀のヒトへの影響に関する情報は、一部の毒性項目で得ることができたが、定量的評価に資する情報は無かった。また、動物への慢性曝露による影響 (反復投与毒性、生殖発生毒性、発がん性) については、主に経口経路の情報があつた。他機関による有害性情報の導出は 1 件のみで、米国 EPA IRIS (1987) による Reference Dose (RfD)  $8 \times 10^{-5}$  (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/day 以上から腎尿細管上皮細胞の変性を含むネフローゼ症候群等が認められている。また、発がん性試験情報として、前述の 2 件のラット 2 年間反復投与試験のうち、飲水投与による試験 (Solecki *et al.*, 1991) では、4.2 mg/kg bw/day の用量で腎細胞腺腫の有意な増加が認められた。以上の通り、ラットにおける酢酸フェニル水銀の標的は腎臓であることが示唆された。しかし、混餌投与によるラット 2 年間反復投与試験では腫瘍の発生増加がみられなかったこと、2 件の発がん性試験情報は、検索動物数や病理組織学的データの不足があつたため、発がん性の有無について確証を得られず、定量的評価もできなかった。

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

瘍の発生機序には、変異原性は関与していないと考えられた。

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

酢酸フェニル水銀の急性毒性については、経口経路の情報のみ得られ、経口 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。

### C3. 追加調査に基づく有害性評価値の提案

酢酸フェニル水銀による腎毒性の原因

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

#### 1) 酢酸フェニル水銀の体内動態についての追加調査

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

ECHA による ANNEX XV

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

布することがわかった。

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

#### <考察>

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

## 2) 無機水銀（主に塩化水銀（II））に関する有害性評価値とその根拠

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

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

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

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

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

JECFA (2011)では、食品由来の無機水銀の人健康影響を評価するため塩化水銀（II）の評価を行い、無機水銀のprovisional tolerable weekly intake (PTWI：暫定耐容週間摂取量)を4 µg/kg bw/weekと設定した。これは、NTP試験(1993)において認められた雄ラットの腎比重量の増加を根拠にBMD解析を実施し、最小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 らによる疫学調査 (セイシェル諸島等における調査結果のメタ解析) においてみられた、日常的に魚を摂取しているヒトにみられた神経発達毒性 (知能指数 IQ の低下) であり、本所見をエンドポイントとした NOAEL 0.41 µg Hg/kg bw/day を UF 3 で除して導出していた。

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

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

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

#### <考察>

以上より、発達神経毒性を指標とした

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

#### D. まとめ

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

米国 EPA IRIS (1987)による Reference Dose (RfD)  $8 \times 10^{-5}$  ( $\text{mg}/\text{kg bw}/\text{day}$ ) (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  $\text{mg}/\text{kg bw}/\text{day}$  に相当) でみられた腎障害 (近位尿管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化) を根拠とした無毒性量 NOAEL 0.1 ppm (酢酸フェニル水銀 0.0084  $\text{mg}/\text{kg bw}/\text{day}$  相当) を、不確実性係数 100 (種差 10、個体差 10) で除したものである。前述の通り、酢酸フェニル水銀はおむつ等の繊維製品等に使用されていたものであり、家庭用品からの曝露経

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

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

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

## E. 研究発表

### E1. 論文発表

特になし

### E.2 学会発表

特になし

## F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## G. 引用文献

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

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



## 有機水銀化合物

塩化フェニル水銀 (CAS 100-56-1)

酢酸フェニル水銀 (CAS 62-38-4)

硝酸フェニル水銀 (CAS 55-68-5)

オレイン酸フェニル水銀 (CAS 104-60-9)

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

# 目次

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

## 1 はじめに

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

[本報告書の対象とする有機水銀化合物]

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

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

## 2 収集した有害性情報の概要

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

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

### 2-1 一般毒性

#### 2-1-1 経口

##### (1) ヒト

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

##### (2) 実験動物

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

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

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

表 1 酢酸フェニル水銀の経口曝露による反復投与毒性試験結果

No.	動物種等	投与方法	投与期間	投与量	結果	文献
1	ラット (10～24 匹/性/群)	経口 (混餌)	2 年間	0、0.1、 0.5、2.5、 10、40、 160 ppm (水銀として測定)	0.5 ppm (酢酸フェニル水銀 0.042 mg/kg/day に相当): 雌に腎障害(近位曲尿細管上皮細胞の肥大、最終的には腎の肥大と線維化)  2.5 ppm 以上: 雌雄に腎障害  10 ppm: 雄に成長遅延  40 ppm 以上: 雌雄に成長遅延  <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りと考えられた。	AICIS IMAP (2015)、ATSDR(1999) [Torresani <i>et al.</i> , 1993]



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

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

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

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

#### 2-5-4 作用機序

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

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

### 3 参照文献

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

## 酢酸フェニル水銀の体内動態に関する追加調査

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

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

[https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/annex\\_xv\\_restriction\\_report\\_phenylmercury\\_compounds\\_en.pdf/3a231e8a-cc1a-48c8-8609-9b02f9055183](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。

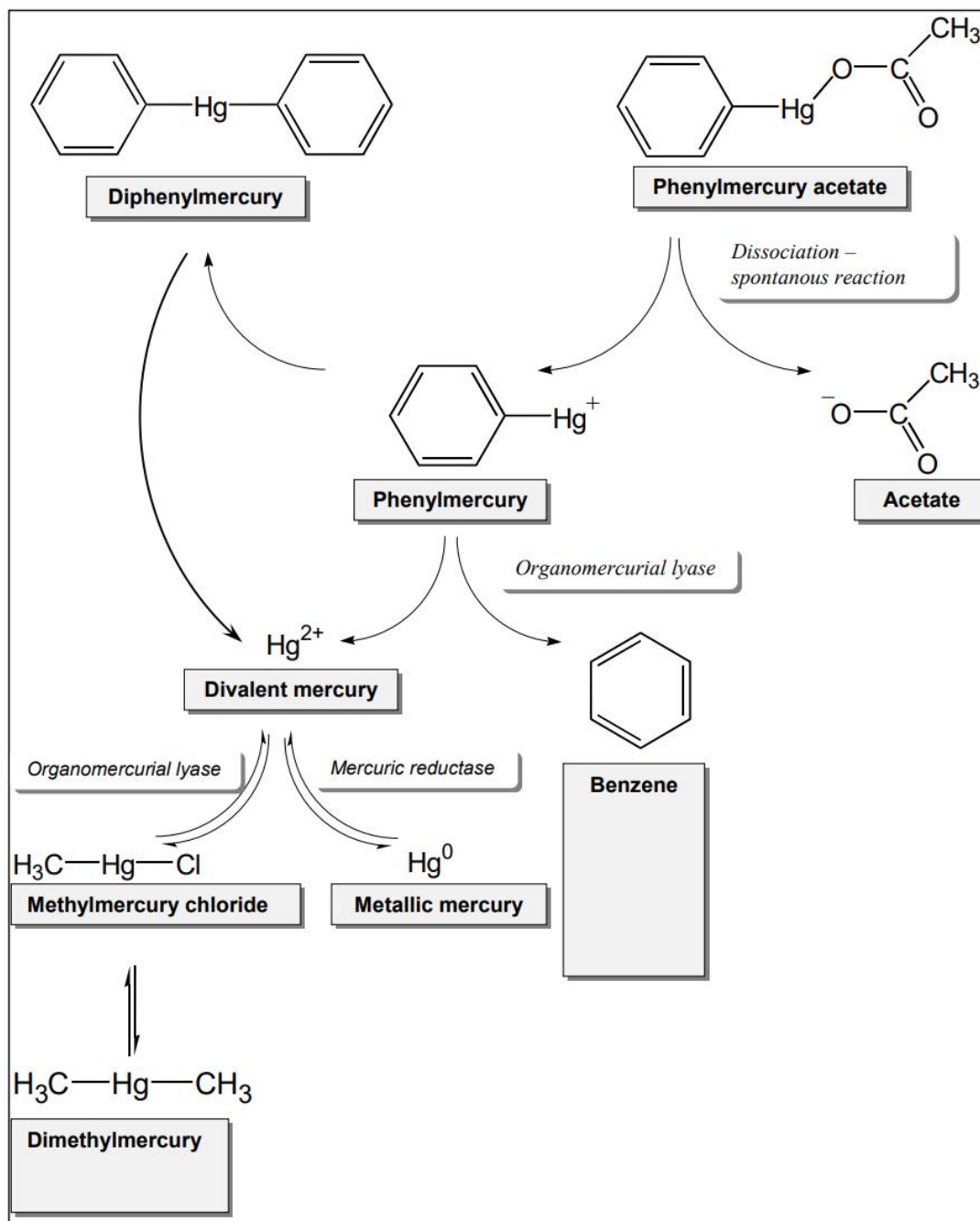
消費者に対する定量的リスク評価は、屋内環境の物品からの酢酸フェニル水銀の放出が適切に制御されておらず、消費者に健康への悪影響を引き起こす可能性があることを示している。床材にフェニル水銀触媒を使用した学校の体育館での空気中の高レベルの水銀（水銀蒸気）の測定結果から、フェニル水銀化合物が物品から放出されて分解されることを明示している。

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

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ソレダクターゼを含むセレノ酵素に結合して阻害する (Branco and Carvalho 2019)。チオレドキシソレダクターゼの阻害は、無機水銀が細胞の酸化還元システムを損傷し、細胞に酸化損傷を与える重要なメカニズムであると考えられている (Branco *et al.* 2012)。酸化還元システムの破壊は、ROS の形成、脂質過酸化、壊死、およびアポトーシスにつながり、RBC ではメトヘモグロビンの形成を促進する (Ahmad and Mahmood 2019; dos Santos *et al.* 2016; Branco *et al.* 2012)。水銀は、シトクロム P450 および一酸化窒素合成酵素を含むヘムチオレートタンパク質のチオール基に結合する (Ynalvez *et al.* 2016)。一酸化窒素合成酵素の阻害は、塩化水銀が血管抵抗の調節を阻害する重要なメカニズムであると考えられている (Omanwar *et al.* 2014; Vassallo *et al.* 2011; Wiggers *et al.* 2008)。心臓組織におけるシトクロム P450 の発現の変化は、塩化第二水銀誘発性の心毒性に寄与するメカニズムだと考えられている (Amara *et al.* 2014)。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。