

CONTENTS

● 巻頭言

マイクロプラスチックのリスク評価

九州大学大学院農学研究院資源生物科学部門 教授 大嶋 雄治

● 業務紹介

核酸医薬品の安全性評価

～ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用の評価について～
WLTP に対応した標準ガスの供給について

● 技術情報

PFOA 規制動向

PFOA 規制関連の分析について

可塑剤 DEHP のプラスチックへの移行性

The migration of plasticizer DEHP to plastic

● 本機構の活動から

令和2年度 CERI 公募型研究助成

● お知らせ

令和2年度 CERI 寄付講座

● 編集後記

マイクロプラスチックのリスク評価

九州大学大学院 農学研究院
資源生物科学部門 教授
大嶋 雄治



プラスチックは年間推定3億トンが生産され、我々の身の回りの至る所に使われている。しかし、プラスチックは年間約800万トン、毎分15トンと膨大な量が水環境中に流れ込んでいると推定されている。その結果、海洋に1.5億トンのプラスチックが存在し、その総量は魚類資源量の2割に匹敵すると推測される。このまま増加すると2050年には魚と同じ量になると予測されている。

水圏に流れ込んだプラスチックは、劣化・分解されながら浮遊している。その結果、粒径5mm以下の顕微鏡で観察するレベルの小さなマイクロプラスチック（Microplastic：MP）粒子が世界中の水環境から検出され、今後もその濃度が増加し続けると予想されている。今のところ、魚体内から検出されるMPの数は概して個体あたり最大数十個程度であるが、その影響評価が急がれる。また有害化学物質を吸着したMPがその生物蓄積を介在する役割、すなわちMPのベクター効果が危惧される。今後、環境中でMPが増加することは不可避であり、その生態影響の解明が急がれる。まず、科学的知見の集積とリスク評価を正確に行うことが重要であろう。

我々は、市販のMP（ポリスチレン 2-200 μm）を用いてヒメダカの生物蓄積係数及び体内動態を調べた結果、水中のMPの試験魚への生物蓄積係数は 10^2 程度であり、体内に入ったMPはほぼ1日で体外に排出された。また、MPを取り込んだアルテミアを魚へ与えてもMPの生物濃縮は起こり難いとの知見を得た。このようにMPそのものの生物への蓄積性や残留性は低い一方、我々はMPに吸着した化学物質の一部は魚体内へ移行することを示唆する結果も得ている。また、現在行われている研究のほとんどはバージンMPであり、実環境中に存在するのは劣化したMPであり、劣化MPを用いた研究が不可欠である。また、マイクロメートル以下の粒子は、細胞間隙を通過して生体内に侵入する可能性が高く、今後ナノレベルMPの研究が必要となる。

今後、研究が進み科学的知見が集まればリスク評価が進むものと予想される。しかし、プラスチックは難分解性かつ排出量は膨大であり、海流で移動するため、国際レベルでPRTRのような排出管理が必要と考える。また、現在の化審法において、プラスチックのような高分子化合物は、高分子フロースキームに沿って審査が行われているが、環境運動態を考慮した分解物の評価はなされていない。さらに、前述のとおり、実環境中のMPの存在形態や物理化学性状に関する情報は皆無である。

幸いにもCERIは、化学物質等に関する試験・検査、評価、研究・開発等を総合的に実施できる世界でもトップレベルの試験機関である。社会が直面するMP問題に対して、研究者とCERIが今後も連携し、この問題解決に取り組んでいただくことを是非お願いしたい。

業務紹介

核酸医薬品の安全性評価～ハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット作用の評価について～

安全性評価技術研究所 石田 和也

1. はじめに

従来の医薬品は低分子医薬品が中心でしたが、近年は特異性や効果が高い抗体医薬の他に、DNAやRNA等を構成する核酸を基本骨格にもつ「核酸医薬品」への関心が高まっています。核酸医薬品はmRNAやmiRNA等を創薬ターゲットにしており、これらターゲットに含まれる塩基配列に核酸医薬品が相補的に結合（ハイブリダイゼーション）することで特異的に創薬ターゲットの機能抑制等を行えるため、低分子医薬品や抗体医薬品では治療が困難であった遺伝性疾患や難治性疾患などの疾病に対する新たな医薬品として期待されています。また、化学合成による製造が可能であり、品質の規格化が比較的容易であることも特徴であり、製薬企業をはじめ化学合成企業からの関心も高い医薬品です。一方で、医薬品には本来の作用以外の意図しないメカニズムによる作用（オフターゲット作用）がありますが、核酸医薬品には核酸特有の狭義のオフターゲット作用もあり、それら进行评估することが求められています。今回、この狭義のオフターゲット作用について*in silico*解析による評価及びマイクロアレイ解析を活用した*in vitro*の評価について紹介します。

2. 狭義のオフターゲット作用の評価方法について

核酸医薬品には標的とする塩基配列以外への結合によって生じる「狭義のオフターゲット作用」があり、この核酸医薬品に特有の作用を評価する必要があります（図1）。その評価方法として、ヒトのゲノムDNAやpre-mRNA、mRNAの配列情報等を用いた*in silico*解析、培養細胞などを用いた*in vitro*マイクロアレイ解析などにより評価することが、2019年2月に公表された「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン（案）」において推奨されています。マイクロアレイ解析では、*in silico*解析で

候補に挙げたオフターゲット候補遺伝子の中から実際にオフターゲット作用により発現低下する遺伝子を見出し、ヒトへのリスクを評価すべき遺伝子を絞り込むことができます（図1）。

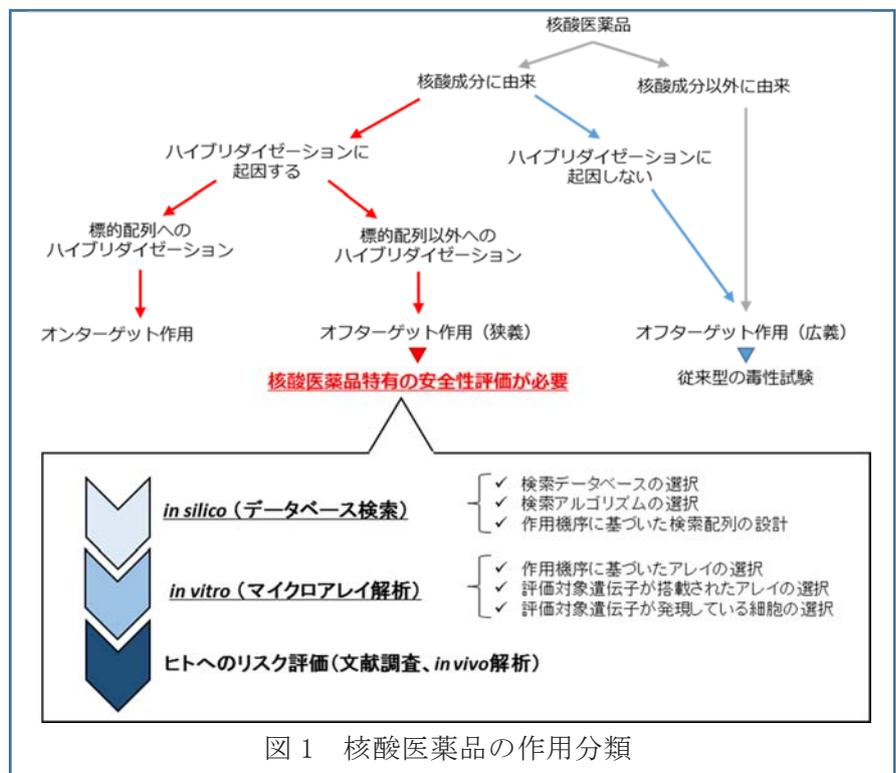


図1 核酸医薬品の作用分類

3. *in silico* 解析

in silico 解析においては核酸医薬品の配列を検索クエリとし、最新のゲノム DNA や pre-mRNA、mRNA の配列情報等を使用して GGenome や BLAST、Bowtie といった検索ツールによりハイブリダイゼーションに起因するオフターゲット候補遺伝子の検索が行われています。核酸医薬品のハイブリダイゼーションは完全に配列が一致する遺伝子のみならず、複数の配列不一致（ミスマッチ）や欠落（ギャップ）、挿入（インサート）があっても起きることがあります。そのため、検索に漏れがないようにアルゴリズムを選択する必要があり、短い配列の検索には GGenome が最も漏れが少ない方法とされています。

4. *in vitro* マイクロアレイ解析

in vitro でのオフターゲット作用の評価では、実際に培養細胞などに核酸医薬品をばく露し、*in silico* 解析で得られたオフターゲット候補遺伝子の発現量変化を評価します。遺伝子発現量の測定方法には様々な方法がありますが、*in silico* 解析で得られるオフターゲット候補遺伝子は核酸医薬品の配列の長さや許容するミスマッチ、ギャップ及びインサートの数によっては数百～数万にのぼることがあり、それらの遺伝子を網羅的に定量評価する方法としてマイクロアレイ解析が注目されています。マイクロアレイ解析ではオフターゲット候補遺伝子のみならず、他の遺伝子の発現情報も得られるため、必要な場合には核酸医薬品の遺伝子発現変化に起因する下流の遺伝子の発現変動も併せて評価可能です。一方、オフターゲット作用を評価するための *in vitro* 試験の設計においてはオフターゲット候補遺伝子が搭載されたマイクロアレイを選択しているか等に注意する必要があります。

5. おわりに

本機構では、*in silico* 解析については GGenome を使用した解析について、秘匿性を考慮してオフライン環境下で実施できるよう整備しています。また、*in vitro* 解析で行うマイクロアレイ解析については、多くの測定実績があり、高品質の測定データを納品しています。測定・解析だけでなく、試験設計の段階からお気軽にご相談ください。

参考文献

- 1) 厚生労働省医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課 (2019年2月21日), 「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドライン (案)」に関する御意見の募集について, 別紙.
- 2) ICH S6 対応研究班 (2015), 核酸医薬品のオフターゲット作用の評価, PMDRS, 46 (10), 681-686.
- 3) 井上貴雄/企画 (2019), 「なぜ、いま核酸医薬なのか」, 実験医学 羊土社, 37 (1).
- 4) 井上貴雄 (2016), 核酸医薬品開発の現状, Drug Delivery System, 31 (1), 10-23.

WLTP に対応した標準ガスの供給について

東京事業所化学標準部 上原 伸二

1. はじめに

従来、自動車の排出ガス・燃費等に係る試験サイクル及び試験法は国又は地域ごとに異なっていました。そのため自動車メーカーは、国又は地域によって異なる試験を、それぞれ実施することが求められ、時間及びコスト面で大きな負担を強いられてきました。そのような状況を改善するために、

車両の性能を適切に評価する国際的に統一した試験法（国際連合における乗用車等の国際調和排出ガス・燃費試験法（Worldwide harmonized Light vehicles Test Procedure：WLTP））が議論され、世界統一規則（Global technical regulation）が2014年3月に成立しました。日本では排出ガス規制及び燃費規制において、従来規定されていた日本独自の試験法に加え、WLTPを適用できるように、対応する告示を改正し、2016年10月31日に施行されました。この試験法により、一度の試験で複数の国又は地域での認証に必要なデータを取得できると期待されています。

2. 標準ガスについて

この試験法に関する規則には、自動車排出ガス中の大気汚染物質等を測定する装置の校正に用いる標準ガスの記載があります。表1に、規則に記載されているガス種類、希釈ガス、許容範囲及び対応する従来の市販のJCSS標準ガス^{注1}の濃度と不確かさの例を示します。既存の市販JCSS標準ガスの濃度に対する不確かさは、JCSS登録事業者^{注2}によって異なることがありますが、おおむね表1の値になっています。

表1 規則に記載されている標準ガス及び従来の市販JCSS標準ガス

ガスの種類	希釈ガス	世界統一規則	市販のJCSS標準ガス（例）	
		許容範囲	濃度	不確かさ（相対値）
プロパン（C ₃ H ₈ ）	空気	1 %	3.5 ppm	1.0 %
一酸化炭素（CO）	窒素	1 %	50 ppm	1.5 %
二酸化炭素（CO ₂ ）	窒素	1 %	1 %	1.0 %
メタン（CH ₄ ）	空気	1 %	5 ppm	1.0 %
一酸化窒素（NO）	窒素	1 %	10 ppm	1.5 %

注記：規則には、使用する標準ガスの濃度に関する情報は記載されていません

表1のJCSS標準ガスの濃度は、自動車メーカーが機器の校正に必要とする標準ガスの濃度の一例になります。自動車メーカー、JCSS登録事業者、関係機関及び本機構で協議した結果、JCSS登録事業者は表1に記載の優先度の高い5種類のガスから対応していくことになりました（2020年1月の規則改正において、優先度の低いガスの種類は削除されました）。また、規則では許容範囲という表記で、市販のJCSS標準ガスの濃度に付随している不確かさと表現が異なります。しかし日本国内では、不確かさの値が許容範囲の値を満たす標準ガスを供給する体制を整えることにしました。表1からも分かるようにプロパン標準ガス、二酸化炭素標準ガス及びメタン標準ガスに関しては条件を満たしていますが、一酸化炭素及び一酸化窒素に関しては不確かさを小さくするための改善が必要でした。また、プロパン標準ガスについては、若干の濃度範囲の拡大が必要でした。これに関しては、JCSS登録事業者の現状の技術力で十分に対応可能であることから、本機構からIAJapan（独立行政法人製品評価技術基盤機構 認定センター）に技術的要求事項適用指針の更新を提案し採用されました。2019年度中に各事業者の登録更新審査が行われ、一酸化炭素及び一酸化窒素についても要求を満たすことができるようになりました。これらの結果、優先度の高い標準ガスに関しては全て対応できるようになりました（各事業者で対応は異なりますので、詳細は、IAJapanのホームページ¹⁾で確認するか、各登録事業者にお問い合わせください）。

3. 本機構の取組について

本機構では、従来から市販のJCSS標準ガスの濃度を確認するための試験を実施していますが、前項の動向に対応し、引き続き精密で信頼性の高いJCSS標準ガスの供給に貢献するために体制を整え

ています。近日中に本機構のホームページ²⁾内あるいはパンフレットで変更内容を紹介する予定です。

表1に掲げたガス種類以外にも、改正前の規則には“if applicable”という条件で、二酸化窒素標準ガス（許容範囲：2%）やアンモニア標準ガス（許容範囲：3%）等が挙げられていました。これら成分の現状の標準ガスに関しては、表1に掲げた標準ガスと比べると保存安定性や測定の繰り返し性等に関する不確かさが大きいことが課題となっています。市販のJCSS二酸化窒素標準ガスは、不確かさがおおむね5%（相対値）で、不確かさを小さくするために改善が必要です。また、アンモニア標準ガスについては、登録事業者が不在という状況です。現在はWLTPの世界統一規則のリストからは外れていますが、将来、再度リストアップされることも考えられるので、その時のための対応を継続して実施していきます。

現在、本機構は、物質質量諮問委員会^{注3}が実施している二酸化窒素とアンモニアの国際比較^{注45}に参加しています。進捗状況としては、いずれの比較も各参加機関の測定が終了したところで、まだ最終報告書が発行されるまでには時間がかかります。最終報告書には、通常、各参加機関の測定結果だけでなく、標準ガスの調製や測定方法の概要が記載されます。これらの国際比較には、欧米の標準ガスにおいて主要な国家計量標準機関が参加していますので、この報告書から得られる情報は大変重要なものになります。これらの情報をJCSS登録事業者と共有することにより、より不確かさの小さい二酸化窒素標準ガス及びアンモニア標準ガス供給の実現に向けて前進できると考えています。

4. おわりに

JCSSの創設時に目指していたこととして、国内外の取引の円滑化がありました。その理想形の一つとして、One stop testing（一つの試験所で得られたデータが、世界中で受け入れられるような仕組み、あるいは一度の校正で世界中どこでも受け入れられる状況などといわれています）があります。トレーサビリティの確保された標準、世界各国の試験所・校正機関認定制度を同じ基準で運用すること、そして統一された試験方法が揃って実現できる仕組みです。自動車業界の今の流れは、この理想に向けて大きく前進していると感じています。

注1：市販JCSS標準ガス：計量法トレーサビリティ制度（JCSS）に基づき、JCSS登録事業者から供給されている標準ガス

注2：JCSS登録事業者：IAJapanが、JCSSの範囲についてISO/IEC 17025の要求事項に基づき審査を行い、登録されている事業者

注3：物質質量諮問委員会：メートル条約に基づいて設立された国際度量衡委員会が設立した物質質量に関する諮問委員会

注4：二酸化窒素の国際比較：比較のIDはCCQM-K74.2018、測定対象量は、窒素中の10 μmol/molの二酸化窒素（ただし、試料中の酸素濃度は約1000 μmol/mol）

注5：アンモニアの国際比較：比較のIDはCCQM-K117、測定対象量は、窒素中の10 μmol/mol - 30 μmol/molのアンモニア

参考資料

1) IAJapanのホームページ：<https://www.nite.go.jp/iajapan/jcss/labsearch/index.html>

2) 本機構のホームページ：https://www.cerij.or.jp/service/08_refernce_material/index.html

技術情報

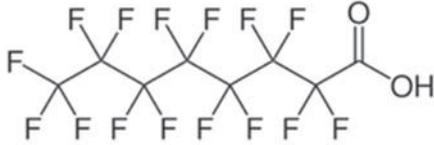
PFOA 規制動向

安全性評価技術研究所 関沢 舞

1. はじめに

ペルフルオロオクタン酸（PFOA）は、撥水性、撥油性、防汚性などの優れた性能を持つため、様々な用途に用いられてきました（表1）。しかし、PFOA 及びペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS）が野生生物や人に蓄積する可能性が示されると、2000年に一部のメーカーはPFOA 及びPFOSの製造中止を発表しました。それ以降、欧米を中心に各国でPFOA 及びPFOSを含む有機フッ素化合物の規制強化の動きが進んできました。そこで、本稿ではPFOAに関する世界の主な規制動向についてご紹介します。

表1 PFOAの基本情報

CAS 番号	335-67-1
体系名の例	ペンタデカフルオロオクタン酸、ペンタデカフルオロカプリル酸、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-ペンタデカフルオロオクタン酸
分子式	$C_8HF_{15}O_2$
分子量	414.07
構造式	
主な用途	フルオロポリマーの製造における重合乳化剤、半導体用（半導体のためのフォトリソグラフィ・プロセス、又は化合物半導体のためのエッチング・プロセス等）、界面活性剤及び表面処理剤（例えば、織物、紙、塗料、泡消火薬剤に含まれる）

2. 残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約（POPs 条約）

POPs 条約とは、毒性が強く、環境中で分解し難く、生物に蓄積する性質を持ち、さらに大気、水及び移動性生物を介して放出源から遠く離れた場所へも移動し、環境を汚染する可能性のある有機化学物質（残留性有機汚染物質：POPs）から人の健康及び環境を保護することを目的とした条約であり、条約の批准国はそれぞれ条約を担保できるように国内の諸法令で規制することになっています。

2019年4月29日～5月10日に開催されたPOPs条約第9回締約国会議（COP9）でPFOAとその塩及びPFOA関連物質をPOPs条約の附属書A（廃絶対象物質：製造、使用、輸出入の原則禁止）に追加することが決定されました（ただし、一部の用途については適用除外が認められました）。この決定により改正される附属書の発効は通常約1年後となるため、批准国は条約の内容を担保するための国内法を整備する必要があります。日本における対応については5.でご紹介します。

3. 欧州における規制

欧州では、REACH規則（化学品の登録、評価、認可及び制限に関する規則）附属書XVIIのエントリー68にPFOAとその塩及びPFOA関連物質が制限物質としてリストされています。規制の概要を表2に示します。

表2 REACH 規則附属書XⅦ PFOA とその塩及び PFOA 関連物質規制概要

1. 2020年7月4日以降、物質そのものとして製造又は上市してはならない。
2. 2020年7月4日以降、PFOA とその塩を 25ppb 以上、PFOA 関連物質を合計 1000ppb 以上含んで以下の製造、上市をしてはならない。
 - (a) 他の物質の構成成分
 - (b) 混合物
 - (c) 成形品
- 3.～6. (省略*)

*実際は、特定の用途について規制の免除及び規制適用までの猶予期間（2年～12年）が設けられています。

欧州ではREACH規則とは別に、POPs条約の担保法としてPOPs規則があります。POPs条約で規制対象となった物質は、POPs規則の附属書Iに追加され、原則製造、上市及び使用が禁止されます。前述したようにPFOAとその塩及びPFOA関連物質のPOPs条約附属書Aへの追加が決定されたことから、これらをPOPs規則の附属書Iに追加する修正案が公表されています。規制内容に、REACH規則附属書XⅦとの大きな差はありませんが、POPs規則附属書Iの修正案にはREACH規則附属書XⅦには含まれていない免除項目として、“医薬品の製造を目的とした、ペルフルオロオクチルヨードを含むペルフルオロオクチルプロミドの使用”が含まれています。これは、POPs条約で適用除外が認められた用途です。また、この修正案によれば、現在削除が計画されているREACH規則附属書XⅦのPFOAとその塩及びPFOA関連物質の制限は2020年7月4日に適用が開始される予定であり、一貫性とPOPs規則の実施促進のために、POPs規則附属書Iの修正案は同日（2020年7月4日）から適用する必要があるとされています。これまでにも、REACH規則附属書XⅦに掲載されていた物質がPOPs条約の対象物質となった場合には、REACH規則附属書XⅦからは削除され、POPs規則の基で規制が実施されてきています。

4. 米国における規制等

米国環境保護庁（US EPA）は、2006年に世界の主要フッ素化学メーカー8社に対してPFOA及びPFOA関連物質の自主削減プログラムである2010/2015 PFOA ステュワードシッププログラムへの参加を呼びかけました。これは2015年末までにPFOA及びPFOA関連物質の環境への排出及び製品中への含有を全廃することを目標としたプログラムで、呼びかけに応じた8社が本プログラムに参加し、目標を達成しました。

US EPAは、本プログラムを補完するため、2013年に有害物質規制法（TSCA）に基づいてPFOAを含む炭素数8以上の長鎖ペルフルオロアルキルカルボン酸（LCPFAC）について、カーペットの一部としての利用又はカーペットの処理のための利用を目的とした製造、輸入及び加工を規制する重要新規利用規則（SNUR）を発効しました。2015年にはLCPFACの製造、輸入、加工及び成形品の一部としての輸入を規制するSNURを提案しましたが、現時点では最終化されていません。さらに2020年には、2015年に提案されたSNURを修正するため、表面コーティングの一部としてLCPFACを含む成形品の輸入を規制する補足提案を公表しました。このように、米国でもPFOAの規制に向けた動きが進んでいます。なお、現時点で米国はPOPs条約に批准していません。

5. 日本における規制

日本では、COP9での決定を受けて、PFOAとその塩及びPFOA関連物質を化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）の第一種特定化学物質に指定するための検討が進められています。当初は2020年4月に指定される予定でしたが、パブリックコメントによる意見募集の結果、エッセンシャルユース^{註1}の指定等について追加の検討が必要な事例が確認されたため、スケジュール

の見直しが行われました。現時点で公表されている今後の予定を表3に示します。このように、日本でも今年中にPFOAの規制が施行される可能性があります。

表3 PFOAとその塩及びPFOA関連物質の第一種特定化学物質への指定に向けたスケジュール
(変更される可能性があります)

令和2年3月26日	3省（厚生労働省、経済産業省、環境省）合同会合におけるエッセンシャルユース等に係る審議
令和2年6月以降	TBT 通報 ^{注2} 、化審法施行令の一部を改正する政令案に関するパブリックコメント、政令の公布
令和2年12月	PFOAとその塩及びPFOA関連物質の第一種特定化学物質への指定、エッセンシャルユース等について施行
令和2年12月以降	PFOAとその塩及びPFOA関連物質使用製品の輸入禁止措置について施行

6. おわりに

2000年頃から始まったPFOAに関する規制の動きは世界各国で確実に進んでいます。数年前からは、PFOAやPFOSよりも炭素数の少ない短鎖の有機フッ素化合物へも規制の波は広がっています。2019年に開催された第15回残留性有機汚染物質検討委員会では、炭素数が6のペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）とその塩及びPFHxS関連物質をPOPs条約の附属書Aに追加することを次回のCOP（2021年4-5月開催予定）に勧告することが決定されました。また、2020年1月には炭素数が4のペルフルオロブタンスルホン酸（PFBS）がREACH規則の認可対象候補物質（SVHC）としてCandidateリストに追加されました。このように、PFOAを含む有機フッ素化合物はこれからも各国で規制が強化されることが予想されます。本機構では、規制対応のための安全性試験やセミナー開催等のメニューを取り揃えています。お気軽にご相談ください。

注1：化審法において、第一種特定化学物質が製品の製造に不可欠であって、環境汚染のおそれがない場合に限って、例外的にその使用を容認すること。

注2：世界貿易機関（WTO）の貿易の技術的障害に関する協定（TBT協定）に基づき、WTO事務局に本件を通報しWTO加盟国から意見を受付ける。

参考資料

1) POPs 規則 I 附属書修正案

[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1573184603201&uri=PI_COM:Ares\(2019\)6890180](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1573184603201&uri=PI_COM:Ares(2019)6890180)

2) US EPA PFOA Stewardship Program

<https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-and-polyfluoroalkyl-substances-pfas#tab-3>

3) US EPA SNUR 提案ニュースリリース

<https://www.epa.gov/newsreleases/epa-continues-act-pfas-proposes-close-import-loophole-and-protect-american-consumers>

4) 経済産業省 POPs 条約 https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/pops.html

5) 経済産業省 第9回締約国会議（COP9）ニュースリリース

https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/files/pops/SCCOP9.pdf

6) 厚生労働省、経済産業省、環境省 ジコホル、ペルフルオロオクタン酸（PFOA）とその塩及びPFOA関連物質の第一種特定化学物質への指定等に係るスケジュールの変更について（報告）

https://www.meti.go.jp/shingikai/kagakubusshitsu/anken_taisaku/pdf/r05_01_00.pdf

7) スtockホルム条約ホームページ <http://chm.pops.int/Home/tabid/2121/Default.aspx>

8) REACH 規則 附属書X VII制限物質 <https://echa.europa.eu/substances-restricted-under-reach>

PFOA 規制関連の分析について

東京事業所環境技術部 栗原 勇

1. はじめに

ペルフルオロオクタン酸 (PFOA) は、有機フッ素化合物 (PFCs) の一つであり、現在、規制対象物質として注目されています (構造式等の基本情報や法規制については前述の「PFOA 規制動向」をご参照ください)。そのため、含有のおそれのある製品について、含有の有無の確認が必要となっており、多くのお問合せやご依頼をいただいています。そこで、本稿では製品中の PFOA 規制関連の分析についてご紹介します。

2. 規制対象物質

対象物質としては、単純に PFOA だけではなく、“PFOA とその塩及び PFOA 関連物質”として規制されており、分析する際には PFOA 以外の対象物質も考慮していく必要があります。その塩については、塩の種類や分析方法にもよりますが、容易に PFOA として溶解 (解離) する物質については同時分析することが可能です (個別ではなく合算値)。一方、PFOA 関連物質については、その定義が PFOA に分解 (生分解、加水分解及び光分解等) するあらゆる物質とされており、非常に多くの物質が候補として挙がっていますが、これらの大半は PFOA として同時分析することは困難で (個別分析が必要)、定量に必要な標準物質もないものが多いことから、現状では全ての PFOA 関連物質を網羅的に分析することは困難です。

また、PFOA にはフッ素と炭素が結合したアルキル基の炭素が直線に繋がった直鎖型と、幾つか枝分かれした分岐鎖型のものが存在し、REACH 規制等では分岐鎖型も対象となることから分析の際には留意する必要があります。

さらに、今後追加規制される可能性のある PFOA 同族体 (アルキル基の炭素数の異なるもの)、すでに規制されているペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)、PFOS 同族体なども、状況に応じて分析する必要があります。

3. 分析方法について

製品中の PFOA 分析については、現在のところ、確立した公定法等はありません。製品の前処理については、各種製品中の PFOS 及び PFOS 関連物質分析法である欧州の CEN/TS 15968:2010 が参考となりますが、本機構では、試料の種類 / 性状ごとに適切な抽出方法を採用しています。例えば、PFOA の含有が懸念されるフッ素樹脂製品などは、多くの有機溶剤に不溶のため、凍結粉砕して粉末化することにより、抽出効率が向上し良好な結果が得られます。抽出液は、適宜精製・濃縮した後、



図1 LC-MS/MS 装置の写真

液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) で測定しますが、より正確な分析結果を得るために、安定同位体標識化合物^{注1}を用いた内標準法により定量を行います (図1, 2)。

また、REACH 規則では制限物質として、PFOA 及びその塩の基準値が 25 ppb と非常に低いため、微量分析が必要となりますが、試験器材や測定装置内のフッ素樹脂部品から PFOA が溶出する場合があります、汚染されて誤定量しやすいため注意が必要です。本機構では、適切な汚染対策を行い、最新の LC-MS/MS を用いることにより、PFOA の定量下限値は、試料中濃度で 1 ng/g (ppb) 程度まで対応可能な分析方法を確立しています。

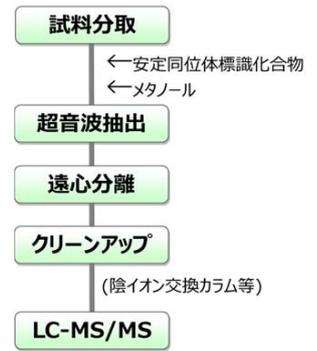


図2 製品中の PFOA 分析フローの例

4. PFOA 分析の実例

4.1 直鎖型と分岐型

LC-MS/MS で測定した PFOA のクロマトグラムを図3に示します。左図の直鎖 PFOA 標準品のクロマトグラムでは1本のピークのみ検出されますが、右図のように直鎖と分岐鎖が混在する PFOA 含有製品の場合、直鎖 PFOA ピークの前に分岐鎖ピークが検出されます。PFOA は分岐鎖も規制対象になるため、本機構では対象範囲を考慮して適切に定量を行っています。

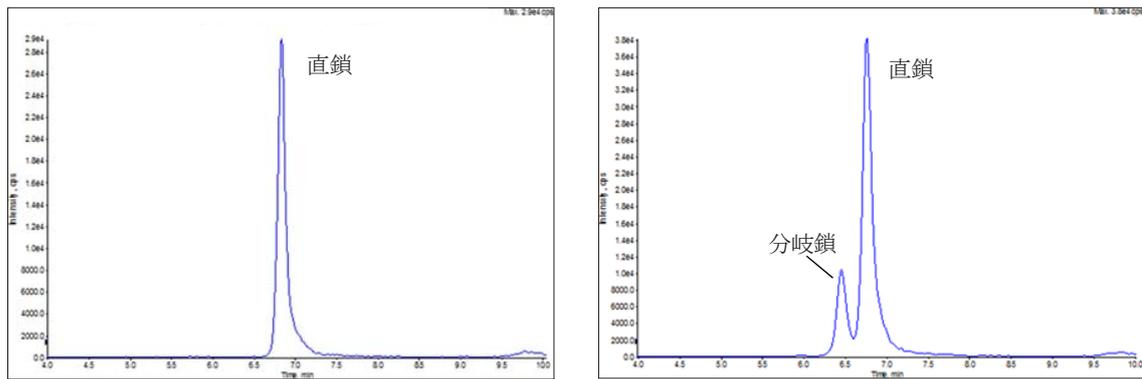
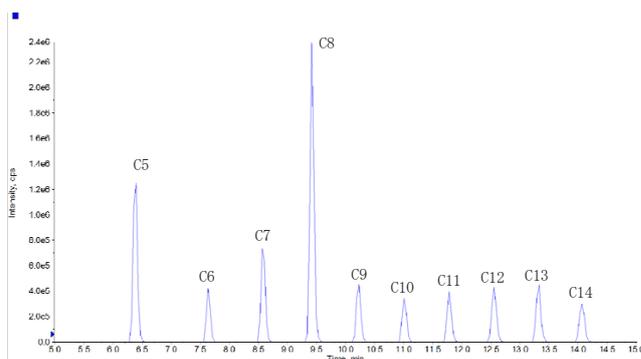


図3 PFOA のクロマトグラム (左:直鎖 PFOA 標準品、右:PFOA 含有製品)

4.2 PFOA 同族体の分析

炭素数の異なる PFOA 同族体のクロマトグラムを図4に示します。それぞれ分子量が異なり、クロマトグラム上の保持時間も異なるため、同時に個別分析が可能です。本機構では、PFOS 及び PFOS 同族体についても同時分析可能な条件を確立しています。



- C5: PFPeA (Perfluoro-*n*-pentanoic acid)
- C6: PFHxA (Perfluoro-*n*-hexanoic acid)
- C7: PFHpA (Perfluoro-*n*-heptanoic acid)
- C8: PFOA (Perfluoro-*n*-octanoic acid)
- C9: PFNA (Perfluoro-*n*-nonanoic acid)
- C10: PFDA (Perfluoro-*n*-decanoic acid)
- C11: PFUnDA (Perfluoro-*n*-undecanoic acid)
- C12: PFDoDA (Perfluoro-*n*-dodecanoic acid)
- C13: PFTrDA (Perfluoro-*n*-tridecanoic acid)
- C14: PFTeDA (Perfluoro-*n*-tetradecanoic acid)

図4 PFOA 同族体の同時分析の例

5. おわりに

PFOA 規制関連の分析は、現在検討中の化審法などの規制動向に留意して進めていく必要があります。また、PFOA は、微量分析が必要となりますが汚染しやすいため、分析上の細かなノウハウが必要となります。本機構では、これまで様々な工業製品や環境試料（河川水や底質等）について豊富な分析実績があり、今後は PFOA 関連物質も含め、様々なご要望に対応いたします。

注1：試料の前処理及び測定操作における回収率の補正及び確認等のために添加する PFOA の ^{13}C 安定同位体標識化合物

可塑剤 DEHP のプラスチックへの移行性

The migration of plasticizer DEHP to plastic

東京事業所高分子技術部 近藤 寛朗

1. はじめに

2019年7月から、EU RoHS 指令により4種のフタル酸エステル類（フタル酸ビス（2-エチルヘキシル）（DEHP）、フタル酸ブチルベンジル（BBP）、フタル酸ジブチル（DBP）、フタル酸ジイソブチル（DIBP））が規制対象となった。これらのフタル酸エステル類には、製品間で、移行、混入やコンタミネーション（汚染）等の非意図的の含有が起りやすいといわれることもあり、製造や保管などの状況によっては、製造者の意図とは関係なく混入し、製造後に検出されることが懸念される。フタル酸エステルの中でも DEHP は、軟質ポリ塩化ビニル（軟質 PVC）の可塑剤としての用途が最もポピュラーだが、他の材料と接触した状態で使用されるケースが多い。そこで、DEHP を配合した軟質 PVC の種々のプラスチックに対する移行性について調査した。

2. 樹脂種の違いによる接触移行性

PVC（重合度 1000）63.7w%、DEHP33.4w%、安定剤 2.9w% の配合で軟質 PVC シートを作製し、10cm × 10cm × 0.5mm^t を採取した。相手材となる平板樹脂は、押出成形の樹脂板を用いた。図1に示すように、相手材となる10種類の樹脂板（PMMA、PET、PA6、ABS、PS、PVC、PP、PE、PBT、PC）をそれぞれ軟質 PVC で挟み、さらにその両面をガラスプレートで挟み、1kgのおもりを載せた。25℃ × 50% RH の環境下に最大51日間静置し、平板樹脂シート及び上下の軟質 PVC の重さを計量し、式1にて DEHP の移行性を評価した。経過日数により計量後は試験片作製時と同様の順番で重ね、おもりを静置した。51日移行試験後の質量変化率を図2に示す。PP と PE は質量変化率が増加したものの他の樹脂は質量増加がほとんど認められなかった。軟質 PVC には可塑剤として DEHP を 33.4%配

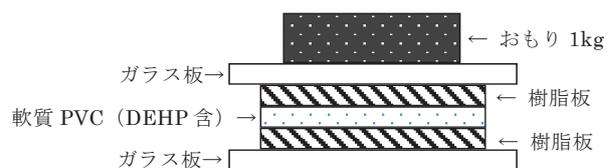


図1 移行試験の状況

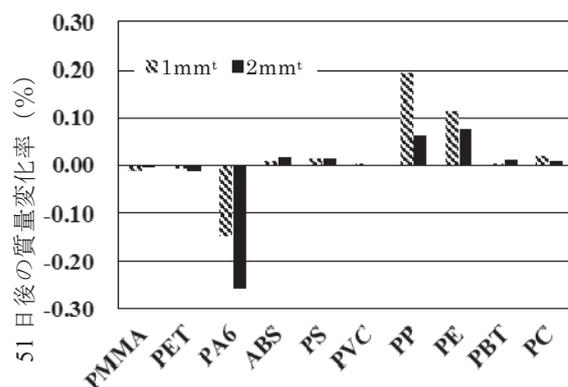


図2 51日後の質量変化率

合しているため、PP や PE の質量増加は DEHP が移行したものと考えられる。一方、PA6 は 1 mm^t 及び 2 mm^t 共に 51 日移行試験後の質量変化率が減少した。PA6 は水分を吸収しやすいことから、PA6 中に含まれていた微量の水分が移行し、質量減少したと考えられるため、接触移行試験前後の樹脂板についてカルフイッシャー法で水分量を測定した。その結果、0 日目と 51 日目の PA6 中に含まれる水分量は、共に 3.1% で同値であったため、PA6 の質量減少は水分の影響ではないと考えられる。

$$\text{各樹脂の質量変化率 (\%)} = \frac{\text{各樹脂の 51 日間接触後における質量 (g)}}{\text{各樹脂の未処理における質量 (g)}} \times 100 \quad \dots \text{式 1}$$

3. Hansen 法による移行性の予測

凝集エネルギーを London 分散力項 δ_d 、極性項 δ_p 、水素結合項 δ_h の 3 成分に分割して物質の極性を考慮したパラメータが Hansen 溶解度パラメータ (HSP 値: δ_{Total}) であり、式 2 で示される。

$$\delta_{\text{Total}}^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \quad \dots \text{式 2}$$

この三成分を空間座標に置くと、図 3 に示すように、HSP 値はベクトルで表すことができ、ポリマーに対する溶媒の溶解性を評価するのは次のように定めている。HSP が既知の溶媒を使い、ポリマーの溶解性試験を行い、溶解した溶媒 (良溶媒) の組と溶解しない溶媒 (貧溶媒) の組を求める。溶解した溶媒の HSP のベクトルが全て球の内側となり、溶解しない溶媒の HSP ベクトルは全て球の外側に来るような最大の球を求める。そして、この球の半径をポリマーの相互作用半径 (R_0) と呼び、球の中心点をそのポリマーの HSP ベクトルと定める。これらのパラメータが求めれば、任意の溶媒に対してポリマーとの HSP 距離を計算し、それが相互作用半径よりも小さければ溶解する、大きければ溶解しない確率が非常に高いと判断することができる。

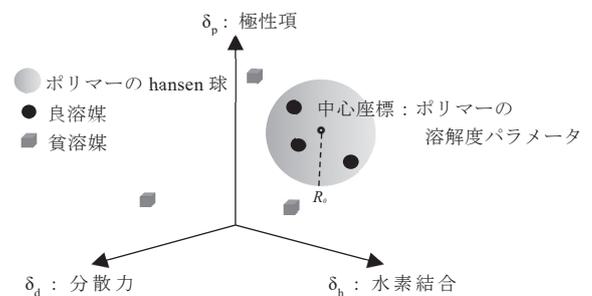


図 3 Hansen パラメータ

4. DEHP と各樹脂の Hansen 法による移行性の予測

DEHP と各樹脂の 2 つの物質をハンセン空間においたとき、2 点間の距離 Relative energy difference (RED) が近いほど溶解しやすい。ある樹脂が DEHP に対して可溶であるかどうかの予測はポリマーの HSP 座標 [δ_{d1} δ_{p1} δ_{h1}] と DEHP の HSP 座標 [δ_{d2} δ_{p2} δ_{h2}] との距離 R_a を式 3 で定義したとき、ポリマーの相互作用半径 R_0 との関係を $RED=R_a/R_0$ とすると、 $R_a/R_0 < 1$ の場合は可溶、 $R_a/R_0 = 1$ の場合は部分可溶、 $R_a/R_0 > 1$ の場合は不溶と予測できる。

$$R_a^2 = 4 (\delta_{d2} - \delta_{d1})^2 + (\delta_{p2} - \delta_{p1})^2 + (\delta_{h2} - \delta_{h1})^2 \quad \dots \text{式 3}$$

なお、 R_0 は HSP 既知の溶媒に対する溶解性から求めた実験値である。各樹脂の相互作用半径 R_0 と DEHP の HSP 距離 R_a から得られた RED と可溶・不溶の予測を表 1 に示す。RED < 1 となる場合は、DEHP に可溶と予測され、質量増加が生じると予想される。Hansen 法では、PMMA と PET は可溶であるため質量増加が予想されたが、反して質量増加はほとんど認められなかった。また、部分溶解と予想される PP においては、質量増加が最も多く、Hansen 法だけで移行性を説明することはできない。

表1 各樹脂の溶解度パラメータ HSP¹⁾ とガラス転移温度及び51日後質量変化率²⁾

樹脂	分散項 d_d	極性項 d_p	水素結合項 d_h	HSP 距離 R_a	ポリマー 相互作用 半径 R_0	$RED = R_d/R_0$	51 日後の質量変化率 (%)		Hansen 法 の予想結果	ガラス 転移温度 T_g (°C)
							1mm ^t	2mm ^t		
PMMA	18.6	10.5	5.1	5.7	8	0.7 可溶	- 0.01	± 0.00	×	105
PET	18.2	6.4	6.6	4.8	8	0.6 可溶	- 0.01	- 0.01	×	69
PA6	17.0	3.4	10.6	8.4	5.1	1.6 可溶	- 0.15	- 0.26	○	40
ABS	16.3	2.7	7.1	5.9	7.8	0.8 可溶	+ 0.01	+ 0.02	○	105
PS	18.5	4.5	2.9	4.6	8	0.6 可溶	+ 0.02	+ 0.01	○	100
硬質 PVC	19.2	7.9	3.4	5.3	8	0.7 可溶	± 0.00	± 0.00	○	80
PP	18.0	0.0	1.0	7.8	8	1.0 部分可溶	+ 0.19	+ 0.06	○	- 20
PE	16.9	0.8	2.8	6.2	8	0.8 可溶	+ 0.12	+ 0.08	○	- 130
PBT	18.0	5.6	8.4	6.2	4.5	1.4 可溶	± 0.00	+ 0.01	○	34
PC	18.2	5.9	6.9	5.1	8	0.6 可溶	+ 0.02	+ 0.01	○	150
DEHP	16.6	7	3.1	-	-	-	-	-	-	-

○：予想と一致する、×：予想と一致しない

5. 移行性と自由体積の関係

無定形高分子の体積は図4に示すように温度と共に増加し、体積増加率はガラス転移温度 (T_g) で急激に変化する。全体積 V のうち V_s は分子を隙間なく充填したときの占有体積で、 $V_f = V - V_s$ は分子が運動することのできる空隙の自由体積と考える。温度の上昇と共に V_s は増加するが、 T_g 以上の温度域で V_f は V_s より急激に増加し、拡散による分子の移動が容易になると考える。そこで、各樹脂のガラス転移温度 T_g に着目し、自由体積の観点から移行性を考察した。ポリマーハンドブックから引用した各樹脂の T_g を表1に示す。この実験は25°Cで移行性試験を実施しており、PP、PEは T_g 以上であるが、その他の樹脂はいずれもガラス状態である。 T_g と自由体積は密接な関係があり、PP、PEの非晶領域はミクロブラウン運動しており、自由体積が大きく、空隙が大きい状態である。したがって、PP、PEは典型的な結晶性高分子であるが、DEHPの移行量が多かったものと考えられる。そこで、密度が異なるPEを用いて、DEHPの移行性を比較した。4種類のポリエチレン (HDPE：ノバテック HJ 490、LDPE：ノバテック LJ 803、LLDPE：ノバテック UJ 580、LLDPE ノバテック UJ 990) を射出成形で1mm^t及び2mm^tの樹脂板をそれぞれ作製し、DEHPの移行性は図1と同じ条件で評価した。各PEの結晶化度は、X線回折で得られた110面、200面のピーク面積からそれぞれ求めた。自由体積は東洋精鋼株式会社製 Positron Surface Analyzer を用いて陽電子消滅法でそれぞれ測定した。28日後のDEHP移行量と陽電子消滅法で求めた空隙半径との関係を図5に示す。ここでは、自由体積に相関するパラメータとして空隙半径を用いた。結晶化度が低く、密度が小さく、空隙半径が大きいほど質量変化率が大きい傾向が認められた。陽電子消滅法で得られた自由体積は熱力学で定義される自由体積としてそのまま用いることはできないと考えられるが、移行現象の傾向は示されていると考える。

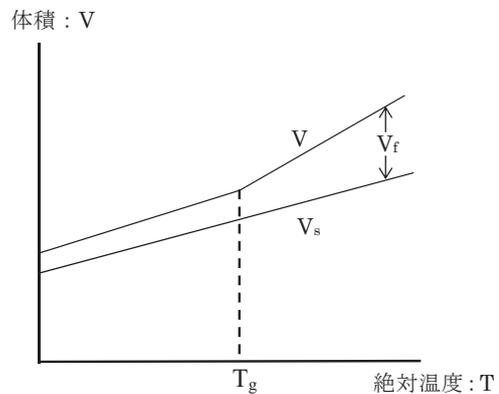


図4 無定形高分子の温度と体積の関係³⁾

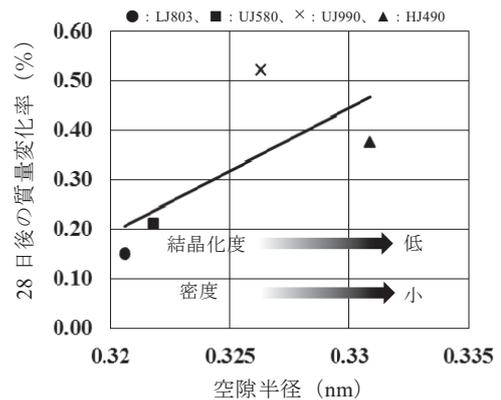


図5 密度が異なるPEの空隙半径と移行性

謝辞

本調査は可塑剤工業会の委託により実施されました。ご助言を頂いた柳瀬広美氏、梅田栄祐氏、福井大学 玉井准教授に謝意を表します。

参考文献

- 1) C.M. Hansen, “*The Three Dimensional Solubility Parameter and Solvent Diffusion Co Efficient*” Danish Technical Press, Copenhagen, 1967.
- 2) Polymer Handbook, 4th edition, J.Brandrup and E.H.Immergut eds, Wiley Interscience, New York (1999)
- 3) 高分子学会編、“高分子の物性・熱的・力学的性質”、(1997 共立出版)

本機構の活動から

令和2年度 CERI 公募型研究助成

本機構の研究支援事業である令和2年度 CERI 公募型研究助成に多数のご応募ありがとうございました。研究助成審査委員会において慎重に審査を行い、次の2題を採択しました。

研究者：小林 大樹（新潟大学 医歯学系 助教）

テーマ：グルタチオン化プロテオミクスによるがん細胞の酸化ストレス応答反応解析法の確立

研究者：岡林 識起（関西学院大学 理工学部 講師）

テーマ：河川水中に含まれるガドリニウムの化学形態分析手法の確立

お知らせ

令和2年度 CERI 寄付講座

本機構は、化学物質等、製品の評価、管理技術の発展に貢献できる人材を育成することを目的に寄付講座を開設しています。令和2年度も九州大学及び東京工業大学において寄付講座を開講することを予定しています。カリキュラム等の詳細は、開催日近くになりましたら本機構ホームページ等でご案内します。ご興味のある方は是非この機会に受講ください。

☆ 九州大学

平成24年度から九州大学大学院工学研究院応用化学部門のご協力のもと、CERI 寄付講座を開設しています。令和2年度も「先端材料科学 ～設計、構造・物性から機能化まで～」と題して講座を

開設いたします。

本講座では、九州大学大学院工学研究院応用化学部門・先導物質化学研究所の先生方を中心に、有機化学、無機化学、高分子化学等の分子材料創製や環境・材料分析等について解説し、最先端材料の基礎的な知識と技術について講義していただきます。

また、九州大学大学院工学研究院応用化学部門では、環境に調和した豊かな人間生活を実現する未来都市の創出を目的に、企業及び化学関係の研究者が広く集えるコンソーシアムを設立し、社会的に要望の高い未来化学技術の開発及び実証を行っており、この寄付講座を通してシーズの発信や情報交換等を行う予定になっています。

講座名：先端材料科学 ～設計、構造・物性から機能化まで～

前期：令和2年5月～6月 全14回

後期：令和2年10月～11月 全14回

講義時間：13：00～14：30、14：40～16：10（90分／回）

☆ 東京工業大学

平成27年度から東京工業大学物質理工学院のご協力のもと、CERI 寄付講座を開設しています。令和2年度も「ゴム・プラスチックの安全、安心 -身の回りから最新の話まで-」と題して講座を開設いたします。

本講座では、広く社会に浸透し私たちの身の回りにある化学品を含むプラスチックやゴムとその関連製品の安全・安心を取り上げ、それらに関する情報とやさしい科学を紹介し、正しい知識を広く一般の方に紹介します。また、学生を含む専門家に対しては、最先端の安全性評価技術、劣化と寿命予測技術、耐性向上技術、更には高性能・高強度化技術・材料に関する科学を紹介し、将来の安心・安全な材料の設計の基礎を学んでいただきます。

講座名：ゴム・プラスチックの安全、安心 -身の回りから最新の話まで-

前期：令和2年6月～8月 全14回

後期：令和2年10月～12月 全14回

講義時間：13：20～14：50、15：05～16：35（90分／回）

各事業所連絡先

- 東京事業所
Tel:0480-37-2601 Fax:0480-37-2521
(高分子、環境、標準、クロマト、評価研)
- 名古屋事業所
Tel:052-761-1185 Fax:052-762-6055
- 大阪事業所
Tel:06-6744-2022 Fax:06-6744-2052
- 化学物質安全センター
Tel:03-5804-6134 Fax:03-5804-6140
- 久留米事業所
Tel:0942-34-1500 Fax:0942-39-6804
- 日田事業所
Tel:0973-24-7211 Fax:0973-23-9800
- 安全性評価技術研究所
Tel:03-5804-6135 Fax:03-5804-6139

編集後記

CERI NEWS 第89号をお届けします。巻頭言は「マイクロプラスチックのリスク評価」と題し、水環境におけるマイクロプラスチックの生態影響等について、九州大学大学院農学研究院資源生物科学部門教授の大嶋先生にご執筆いただきました。誠にありがとうございました。本機構もこの問題の解決に向け、総合的な評価に取り組んでいます。（企画部 和田 丈晴）

<https://www.cerij.or.jp>

CERI NEWS 発行日 令和2年4月

編集発行 一般財団法人化学物質評価研究機構 企画部
〒112-0004
東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル7F
Tel:03-5804-6132 Fax:03-5804-6139
E-Mail:cerinews@ceri.jp