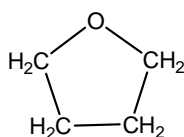


## [ 13 ] テトラヒドロフラン

### 1 . 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： テトラヒドロフラン  
 (別の呼称： THF)  
 CAS 番号： 109-99-9  
 化審法官報公示整理番号： 5-53  
 化管法政令番号：  
 RTECS 番号： LU5950000  
 分子式：  $C_4H_8O$   
 分子量： 72.11  
 換算係数: 1 ppm = 2.95 mg/m<sup>3</sup> (気体, 25 )  
 構造式:



#### (2) 物理化学的性状

本物質はエーテル様臭気を有する無色の液体である<sup>1)</sup>。

融点	-108.44 <sup>2)</sup> 、-108.5 <sup>3),4),5)</sup>
沸点	65 (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、66 (760 mmHg) <sup>3),4)</sup> 、 66 <sup>5)</sup> 、65 <sup>5)</sup>
密度	0.8833 g/cm <sup>3</sup> (25 ) <sup>2)</sup>
蒸気圧	162 mmHg (=2.16 × 10 <sup>4</sup> Pa) (25 ) <sup>4)</sup> 、 131 mmHg (=1.75 × 10 <sup>4</sup> Pa) (20 ) <sup>5)</sup> 、 130 mmHg (=1.73 × 10 <sup>4</sup> Pa) (20 ) <sup>5)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.46 <sup>2),6)</sup> 、0.45(25 ) <sup>5)</sup>
解離定数 (pKa)	-2.08 <sup>4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	自由混和 <sup>3),4),5)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性  
好氣的分解 (分解性の良好な物質<sup>7)</sup>)  
 分解率：BOD 100 %、TOC 92.6 %、GC 100 % (試験期間：2 週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L)<sup>8)</sup>  
嫌氣的分解  
 一次消化汚泥を用いた試験において、被験物質濃度 75 mg/L(50 mgC/L)、試験期間 60 日間で分解しなかったと報告されている<sup>9)</sup>。

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $16.1 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (25 )<sup>4)</sup>

半減期：4.0～40時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$  <sup>10)</sup>と仮定し  
計算)

硝酸ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $4.88 \times 10^{-15} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  <sup>11)</sup>

半減期：6.8日 (硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \text{分子}/\text{cm}^3$  <sup>12)</sup>と仮定して計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない<sup>13)</sup>。

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFWIN<sup>14)</sup>により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：4.9 (KOCWIN<sup>15)</sup>により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## 生産量・輸入量等

本物質の国内需要量<sup>16), 17), 18), 19)</sup>、輸出量<sup>20)</sup>、輸入量<sup>20)</sup>の推移を表 1.1 に示す。「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」によると、平成 13 年度における製造（出荷）及び輸入量は 1,000～10,000t/年未満<sup>21)</sup>、平成 16 年度は 10,000～100,000t/年未満である<sup>22)</sup>。OECD に報告している本物質の生産量は 1,000～10,000t 未満、輸入量は 1,000～10,000t 未満である。

表 1.1 国内需要量、輸出量、輸入量の推移

平成(年)	9	10	11	12	13
国内需要量(t) <sup>a)</sup>	31,200	28,200	26,200	28,400	29,200
国内需要量(t) <sup>b)</sup>	4,000	6,000	6,200	7,000	8,100
輸出量(t) <sup>c)</sup>	1,718	4,812	9,872	6,123	2,870
輸入量(t) <sup>c)</sup>	764	743	2,681	2,074	4,152
平成(年)	14	15	16	17	18
国内需要量(t) <sup>a)</sup>	32,000	34,000	44,000	44,000	35,800
国内需要量(t) <sup>b)</sup>	9,000	10,000	10,000	10,000	10,000
輸出量(t) <sup>c)</sup>	5,639	10,455	11,331	6,556	5,927
輸入量(t) <sup>c)</sup>	5,039	2,020	2,575	1,897	4,521

注：a) PTMG (ポリテトラメチレン・エーテル・グリコール) 向け需要量

b) 塩ビ、ポリウレタン溶剤（接着剤表面処理用）、その他溶剤向け需要量

c) 普通貿易統計[少額貨物（1品目が20万円以下）見本品等を除く]統計品別表より

## 用途

本物質の主な用途は、各種樹脂の溶剤、特に塩化ビニル系樹脂の溶剤としての表面コーティング、保護コーティング、接着剤、フィルム製造、印刷インキの溶剤、コールドクリーナー、ペイントリムーバー、抽出溶剤、グリニャール反応、 $\text{LiAlH}_4$ 還元、合成皮革表面処理剤、合成原料(1,4-ジクロロブタン、2,3-ジクロロテトラヒドロフラン、ポリエーテル、バレロラクトン、ブチロラクトン、ピロリドンなど)、医薬・農薬向け反応溶媒とされている<sup>23)</sup>。

また、近年はスパンデックス(ウレタン繊維)の原料であるPTMG(ポリテトラメチレン・エーテル・グリコール)向け需要が中心とされている<sup>19)</sup>。

### (5) 環境施策上の位置付け

本物質は有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

## 2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	78.6	0.2	0.4	1.8
水域	13.9	99.6	16.3	43.4
土壌	7.5	0.0	83.3	54.7
底質	0.0	0.2	0.0	0.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.064	0.093	<0.060	0.18	0.060	3/7	全国	2006	2)
		<0.11	0.19	<0.11	0.77	0.11	2/6	全国	1996	3)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.165	0.196	不検出	3.706	- <sup>a)</sup>	46/148	全国	2002	4)
		0.130	0.156	不検出	3.053	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)/148</sup>	全国	2002	5)
		0.143	0.168	不検出	3.706	- <sup>a)</sup>	36/122	全国	2002	6) <sup>b)</sup>
		0.057	0.267	0.018	5.313	- <sup>a)</sup>	122/122	全国	2002	6) <sup>c)</sup>
		0.169	0.238	不検出	11.293	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)/179</sup>	全国	2001	5)
		- <sup>a)</sup>	0.62	ND <sup>d)</sup>	5.31	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)/66</sup>	全国	2001~2003	7) <sup>e)</sup>
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$	- <sup>a)</sup>	0.20	ND <sup>d)</sup>	4.82	- <sup>a)</sup>	- <sup>a)/116</sup>	全国	2001~2003	7) <sup>f)</sup>
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年度	文献
地下水	μg/L								
土 壤	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L	<1	<1	<1	1	0/6	全国	1996	3)
公共用水域・海水	μg/L	<1	<1	<1	1	0/5	全国	1996	3)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								

- 注：a) 報告されていない。  
b) 溶媒抽出法による測定結果（原著のデータを転記）  
c) 加熱脱離法による測定結果（原著のデータを転記）  
d) ND：定量下限値未満  
e) 新築（竣工もしくは引渡し後3ヶ月まで）(原著のデータを転記)  
f) 居住（竣工もしくは引渡し後3ヶ月以降）(原著のデータを転記)

#### (4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

一般環境大気、室内空気及び公共用水域淡水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表2.3）。ここで公共用水域淡水のデータを用いたのは、飲料水等の分析値が得られなかったためである。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃 度	一 日 ば く 露 量
平 均	大 気 一般環境大気	0.064 μg/m <sup>3</sup> 程度 (2006)	0.019 μg/kg/day 程度
	室内空気	0.169 μg/m <sup>3</sup> (2001)	0.051 μg/kg/day
	水 質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	1 μg/L 未満程度 (1996)	0.04 μg/kg/day 未満程度
最 大 値	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	大 気 一般環境大気	0.18 μg/m <sup>3</sup> 程度 (2006)	0.054 μg/kg/day 程度
	室内空気	11.293 μg/m <sup>3</sup> (2001)	3.4 μg/kg/day
	水 質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
公共用水域・淡水	1 μg/L 未満程度 (1996)	0.04 μg/kg/day 未満程度	
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.4 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気から  $0.18 \mu\text{g}/\text{m}^3$  程度となった。また、室内空気の予測最大値は  $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水から算定すると  $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度であった。本物質は、環境媒体から食物経由で摂取されるばく露によるリスクは小さいと考えられる。

表 2.4 人の一日ばく露量

媒体		平均ばく露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大ばく露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大 気	一般環境大気	0.019	0.054
	室内空気	0.051	3.4
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.04</u>	<u>0.04</u>
食 物			
土 壤			
経口ばく露量合計		<u>0.04</u>	<u>0.04</u>
総ばく露量		<u>0.019+0.04</u>	<u>0.054+0.04</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 総ばく露量は、吸入ばく露として一般環境大気を用いて算定したものである

#### (5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では  $1 \mu\text{g}/\text{L}$  未満程度、海水域では概ね  $1 \mu\text{g}/\text{L}$  未満となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1996)	$1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1996)
海 水	概ね $1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (1996)	概ね $1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (1996)

注：淡水は河川河口域を含む

### 3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

#### (1) 体内動態、代謝

ラットに 15,000 ppm を 30 分間吸入させた結果、ばく露終了直後の本物質の体内濃度は血液 > 脳 > 腎臓 > 心臓 > 肝臓 > 脾臓 > 胸腺 > 肺の順で高く、このことから血液中への本物質の溶解能は高く、血液 - 脳関門を容易に通過し、血液を介して全身に分布することが認められた。また、肺における低濃度は呼気中への未変化体排出が体外排出の主要経路であることを示唆していると考えられた。その後 1 時間以内に脳、心臓、腎臓で 85% 以上、その他の臓器でも 70 ~ 80% が排泄されたが、その後は緩慢に減少してばく露後 12 ~ 13 時間でほとんど消失した。一方、15,000 ppm の 30 分間ばく露を 7 日間反復した場合には、最終ばく露終了直後の各臓器における本物質濃度は単回ばく露時と比べて低く、特に脳、心臓、腎臓、血液では単回ばく露時の約 1/2 であったが、1 時間後までの排泄は血液で 53%、その他の臓器で 18 ~ 39% と少なく、このため、1、3 時間後の濃度は単回ばく露時よりも高かったが、6 時間後からは単回ばく露時と同様の排泄傾向を示してほとんど消失した。さらに 3,000 ppm を 12 週間（1 時間/日、5 日/週）吸入させた場合には、最終ばく露終了直後の濃度は胸腺、脾臓で高く、特に胸腺では 6 時間後も他の臓器に比べて有意に高かった。その後の経過は低濃度のばく露にもかかわらず、15,000 ppm ばく露時と同傾向であり、消失に 12 時間を要し、反復ばく露による各臓器の排泄力の低下が示唆された<sup>1)</sup>。

ラットに 4.45、8.9、17.9 mg を腹腔内投与し、6 時間後までの呼気、尿、血液中の本物質濃度と時間との関係を指数関数  $y = A \times \exp(-kt)$  (A: 初期値、k: 消失速度定数) に当てはめて検討した結果、投与量にかかわらず呼気、尿、血液ともに指数関数の変化で現われ、初期値 A は投与量の比を反映してほぼ 1 : 2 : 4 であった。半減期は呼気で 52 ~ 79 分、尿で 79 ~ 93 分、血液は 49 ~ 64 分、呼気中への排泄は 37 ~ 44%、尿中へは 5 ~ 8% で、ほぼ 50% が未変化体で排泄されることが考えられた<sup>2)</sup>。

ヒトではボランティアに 100 ~ 400 ppm を短時間（6 分以内）ばく露させた結果、ばく露濃度に対する排泄率は男性の通常呼吸で約 35%、深呼吸時で約 20%、女性ではそれぞれ約 27、19% であり、男性に 50、200 ppm を 3 時間ばく露した場合にはともに約 40、27% であった。ばく露濃度に対して呼出される濃度はいずれも低く、その差は体内に取り込まれていると考えられ、ばく露濃度とは関係なく、普通呼吸よりも深呼吸、男性よりも女性の方が多く取り込まれた<sup>3)</sup>。

男性に 200 ppm を 3 時間ばく露させた結果、呼気、尿、血液中の本物質はばく露終了 4 時間後にわずかに検出され、8 時間後には検出限界以下となったが、尿中濃度はばく露前に排尿したにもかかわらず、ばく露の終了直後よりも 1 時間後の値の方が高かった。半減期は呼気で 34 分、尿で 75 分、血液で 54 分であり、体内の本物質は比較的早い時期に代謝されるか、または未変化体のまま体内から消失すると考えられた<sup>4)</sup>。また、呼気中にばく露終了後から数時間出現し、その後消失する未知の代謝物が検出されたが、分析の結果、エチルアルコールであることが確認された<sup>5)</sup>。

T シャツ、半ズボンの男性ボランティアに 150 ppm を 4 時間ばく露させ、エアーマスク装

着の有無による血液、呼気、尿中の本物質濃度の相違を検討した結果、吸入ばく露に対する経皮吸収の寄与は1.6～4.8%とわずかであった<sup>6)</sup>。

本物質を構造に含むメチルテトラヒドロフルフリルスルホンの *in vitro* 代謝実験では、本物質相当部分がラット肝臓のミクロソーム酵素によって水酸化され、さらに細胞質ゾルの存在下で開裂して直鎖の脂肪酸となることが報告されており<sup>7)</sup>、エタノールを飲水投与したラットの肝臓を用いた実験では、高濃度 ( $10^{-2}$  モル) でチトクローム P-450 の *in vitro* 活性を 80% 阻害した<sup>8)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

### 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>9)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,650 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	2,300 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	21,000 ppm [61,950 mg/m <sup>3</sup> ] (3hr)
マウス	吸入	LCLo	24,000 mg/m <sup>3</sup> (2hr)
ウサギ	吸入	LC	> 1,200 ppm [ > 3,540 mg/m <sup>3</sup> ] (4hr)

注：( ) 内の時間はばく露時間を示す。

本物質の蒸気は眼や皮膚、気道を刺激し、高濃度では中枢神経系に影響を与えて昏睡を起こすことがある。眼や皮膚に付くと発赤、痛み、皮膚の乾燥を生じ、経口摂取や吸入で咳や眩暈、頭痛、吐き気、咽頭痛、意識喪失が現れる<sup>10)</sup>。ヒトの TCLo として 25,000 ppm (73,750 mg/m<sup>3</sup>, 全身麻酔作用) とした報告がある<sup>9)</sup>。

### 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、0.1、0.3、0.9% の濃度で交尾前に 70 日以上飲水投与して実施した二世世代試験の結果、F<sub>0</sub> では 0.1% 以上の群の雌雄で用量に依存した飲水量の減少を認め、0.9% 群の雌で摂餌量の減少、雌雄で体重増加の抑制、雄で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。F<sub>1</sub> では 0.9% 群の雌雄で飲水量の減少、雄で摂餌量の減少と体重増加の一貫した抑制を認めた。組織への影響は両世代ともにみられなかった。なお、0.1、0.3、0.9% の濃度に対応する用量は雄で約 100、300、700 mg/kg/day、雌で約 200、500、1,300 mg/kg/day であった<sup>11)</sup>。この結果から、NOAEL を 0.3% (約 300 mg/kg/day) とする。

イ) Fischer 344 ラット雄 6 匹、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌 10 匹を 1 群とし、0、600、1,800、5,400 mg/m<sup>3</sup> を 4 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させ、雄ラットでは腎臓への影響、雌マウスでは肝臓への影響を主に検討した結果、雄ラットの腎皮質では 600 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で <sub>2u</sub>-グロブリンを蓄積した細胞数が用量に依存して有意に増加し、1,800 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で S 期細胞数、5,400 mg/m<sup>3</sup> 群でアポトーシス細胞数の有意な増加もみられた。<sub>2u</sub>-グロブリン蓄積の有意な増加は 5 日間ばく露した場合の 600 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で既にみられており、21 日間の回復期間後も 1,800 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で有意に増加したままで、5,400 mg/m<sup>3</sup> 群ではアポトーシス



の有意な増加もみられた。一方、雌マウスの肝臓では 5,400 mg/m<sup>3</sup> 群で絶対及び相対重量の軽度だが有意な増加を認め、1,800 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で有糸分裂指数、5,400 mg/m<sup>3</sup> 群で S 期細胞指数の有意な増加がみられた。有糸分裂指数及び S 期細胞指数の有意な増加は 5 日間ばく露した場合の 5,400 mg/m<sup>3</sup> 群で既にみられたが、21 日間の回復期間後には有意差はなくなった。また、チトクローム P-450 量の有意な増加、エトキシレゾルフィン-*O*-デエチラーゼ及びペントオキシレゾルフィン-*O*-デエチラーゼ活性の有意な上昇は 5,400 mg/m<sup>3</sup> の 5 日間ばく露でみられた。雄ラットの腎臓、雌マウスの肝臓では本物質による腫瘍形成が報告されているが、これらは細胞増殖の誘発を介したものと考えられた<sup>12)</sup>。これらの結果から、雄ラットの腎臓への影響は雄ラットに特有な  $\alpha_2$ -グロブリン腎症によるもので、ヒトには無関係な影響であったが、マウスで NOAEL を 600 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正：107 mg/m<sup>3</sup>) とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雄 11~12 匹を 1 群とし、0、600、3,040 mg/m<sup>3</sup>、あるいは 0、320、15,570 mg/m<sup>3</sup> を 12 週間 (4 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、高濃度ばく露群で皮膚や粘膜の刺激症状、中枢神経に対する刺激症状などの急性毒性試験でみられたものとはほぼ同様の症状を認め、15,570 mg/m<sup>3</sup> 群で体重増加の抑制がみられた。3,040 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で GOT、コリンエステラーゼ活性の上昇と血糖値の減少、15,570 mg/m<sup>3</sup> 群で GPT や総ビリルビンの増加、白血球数の減少に有意差を認めた。この他、3,040 mg/m<sup>3</sup> 以上の群のほぼ全数の気道及び鼻粘膜で線毛の変化や上皮構築の乱れなどがみられ、15,570 mg/m<sup>3</sup> 群で著明であった<sup>13)</sup>。また、0、600、3,040 mg/m<sup>3</sup> を同様に吸入させて気道及び鼻粘膜への影響を電子顕微鏡で観察した結果、3,040 mg/m<sup>3</sup> 群で複合線毛の形成や小空胞の形成、上皮構築の乱れ、基底細胞の露出や脱落などを認め、600 mg/m<sup>3</sup> 群でも線毛の癒合や小胞体の拡大などの変化が観察された。上気道と下気道に分けて観察した場合、全例で上気道における変化の方が著明であり、気管支以下の末梢気道については未観察であるが、これらの部位における呼吸上皮の変化はかなり軽微であろうと推察された<sup>14)</sup>。

エ) Fischer 344 ラット、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、195、590、1,770、5,310、14,750 mg/m<sup>3</sup> を 14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群の雄マウス 3/10 匹が死亡し、ばく露時には 14,750 mg/m<sup>3</sup> 群のラットで運動失調、5,310 mg/m<sup>3</sup> 以上の群のマウスで麻酔作用がみられ、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群のマウスではばく露終了後も 2 時間程度持続した。1,770 mg/m<sup>3</sup> 以上の群のマウス及び 14,750 mg/m<sup>3</sup> 群のラットで肝臓相対重量の有意な増加を認め、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群のマウスの肝臓で巨大細胞の有意な増加も認めた。この他にも 1,770 mg/m<sup>3</sup> 以上の群のマウス及び 14,750 mg/m<sup>3</sup> 群のラットで胸腺重量の減少、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群のラット及びマウスで脾臓重量の減少などに有意差を認め、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群ではラットの前胃で軽微~軽度の過形成の発生率増加、雌マウスで副腎 X 帯の軽度の変性、子宮の萎縮が全数にみられた<sup>15,16)</sup>。この結果から、NOAEL をラットで 5,310 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正：950 mg/m<sup>3</sup>)、マウスで 590 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正：105 mg/m<sup>3</sup>) とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12~18 匹を 1 群とし、0、1,475、4,425、8,850 mg/m<sup>3</sup> を 14 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、4,425 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で驚愕反射の減少がみられ、8,850 mg/m<sup>3</sup> 群ではほぼすべてのばく露日に観察され、4,425 mg/m<sup>3</sup> 群では 4 週目に最初にみられてからは頻度も増加し、11 週以降はほぼ毎日観察された。また、4,425 mg/m<sup>3</sup> 以上の群ではばく露終了直後の観察で口や鼻、眼の周りに赤や茶色の汚れのあるものが有意に

増加し、数匹は2週目からみられたが、多くは最後の6週間内でみられた。しかし、機能観察総合検査や自発運動検査の成績や神経系組織に異常はみられなかった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAELを $1,475 \text{ mg/m}^3$  (ばく露状況で補正： $263 \text{ mg/m}^3$ )とする。

カ) Fischer 344 ラット、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各50匹を1群とし、0、590、1,770、5,310  $\text{mg/m}^3$ を105週間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、5,310  $\text{mg/m}^3$ 群の雄マウスで生存率の有意な低下を認め、ばく露時の麻酔作用はばく露終了後も1時間程度持続した。マウスでは5,310  $\text{mg/m}^3$ 群の雄で尿生殖路の化膿性炎症や水腎症、膀胱移行上皮過形成の発生が有意に増加し、雌では肝細胞壊死の軽微な増加もみられ、腎症の発生率は590  $\text{mg/m}^3$ の雄でのみ有意に高かった。ラットでは腎臓腫瘍の発生に増加傾向がみられた以外には影響はなかった<sup>15)</sup>。この結果から、NOAELをラットで5,310  $\text{mg/m}^3$  (ばく露状況で補正： $950 \text{ mg/m}^3$ )、マウスで1,770  $\text{mg/m}^3$  (ばく露状況で補正： $320 \text{ mg/m}^3$ )とする。

#### 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌雄各25匹を1群とし、0、0.1、0.3、0.9%の濃度で交尾の70日以上前から授乳期間まで飲水投与して実施した二世世代試験の結果、0.9%群で授乳期のF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>で体重増加の有意な抑制、F<sub>1</sub>で開眼の有意な遅延を認めた以外には、投与に関連した奇形の発生もなく、繁殖成績にも影響はなかった。なお、0.1、0.3、0.9%の濃度に対応する用量は雄で約100、300、700  $\text{mg/kg/day}$ 、雌で約200、500、1,300  $\text{mg/kg/day}$ 、授乳期の雌で200、500、1,300  $\text{mg/kg/day}$ であった<sup>11)</sup>。この結果から、NOAELを0.3% (300~500  $\text{mg/kg/day}$ )とする。

イ) Fischer 344 ラット、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各10匹を1群とし、0、195、590、1,770、5,310、14,750  $\text{mg/m}^3$ を14週間(6時間/日、5日/週)吸入させた結果、14,750  $\text{mg/m}^3$ 群の雌マウスで子宮内膜腺の減少を伴った子宮の萎縮が全数にみられた以外には、生殖器への影響はなかった。しかし、雌雄各50匹を1群として0、590、1,770、5,310  $\text{mg/m}^3$ を105週間(6時間/日、5日/週)吸入させた試験では、雌雄の生殖器に影響はみられなかった<sup>15)</sup>。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌32~33匹を1群とし、0、1,770、5,310、14,750  $\text{mg/m}^3$ を妊娠6日から19日まで吸入(6時間/日)させた結果、14,750  $\text{mg/m}^3$ 群で体重増加の有意な抑制を認め、胎子の体重も有意に低かったが、胎子の生存率や性比、奇形の発生等に影響はなかった<sup>18)</sup>。この結果から、NOAELを5,310  $\text{mg/m}^3$  (ばく露状況で補正： $1,328 \text{ mg/m}^3$ )とする。

エ) CD-1 マウス雌33匹を1群とし、0、1,770、5,310、14,750  $\text{mg/m}^3$ を妊娠6日から17日まで吸入(6時間/日)させた結果、5,310  $\text{mg/m}^3$ 以上の群でばく露時に鎮静がみられ、14,750  $\text{mg/m}^3$ 群の約27%が死亡した。14,750  $\text{mg/m}^3$ 群の体重は一貫して有意に低く、5,310  $\text{mg/m}^3$ 群では妊娠15、18日の体重が有意に低かったが、子宮重量を除いた調整後の体重増加の有意な抑制は14,750  $\text{mg/m}^3$ 群に限られた。5,310  $\text{mg/m}^3$ 以上の群で胎子の生存数及び生存率の有意な低下と早期胚吸収の発生率に有意な増加を認め、用量に依存した胸骨の骨化遅延もみられたが有意な変化ではなく、胎子の体重や性比、奇形の発生率等に影響はなかった<sup>18)</sup>。この結果から、NOAELを母マウスで5,310  $\text{mg/m}^3$  (ばく露状況で補正： $1,328 \text{ mg/m}^3$ )、胎子で1,770  $\text{mg/m}^3$  (ばく露状況で補正： $443 \text{ mg/m}^3$ )とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌 7 匹を 1 群として 0、590、1,475、7,375、14,750 mg/m<sup>3</sup>、雌 38 ~ 87 匹を 1 群として 0、2,950、14,750 mg/m<sup>3</sup> を妊娠 6 日から 15 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群で摂餌量の有意な減少と体重増加の有意な抑制を認め、ばく露時には音刺激に対する反応の欠如がみられ、ばく露終了後には 1 時間ほど嗜眠と協調運動障害がみられたが、2,950、7,375 mg/m<sup>3</sup> 群では音刺激に対する反応の減少がみられただけであった。また、平均着床数や胎仔の奇形発生率に影響はなかったが、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群で胎仔の体重は有意に低く、胸骨の骨化遅延の発生率も有意に高かった<sup>19)</sup>。この結果から、NOAEL を 7,375 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正: 1,844 mg/m<sup>3</sup>) とする。

カ) Sprague-Dawley ラット、CD-1 マウスの妊娠雌各 33 匹、非妊娠雌各 10 匹を 1 群とし、0、1,770、5,310、14,750 mg/m<sup>3</sup> を妊娠 6 日からラットで 19 日まで、マウスで 17 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、ラットでは 14,750 mg/m<sup>3</sup> 群の妊娠雌で明らかな体重増加の抑制を認めたが、非妊娠雌で影響はなく、妊娠が中毒反応の因子であることが示唆された。着床数や胎仔の生存率、吸収胚の発生率、性比などに影響はなく、変異や奇形の発生増加もみられなかったが、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群の胎仔体重は有意に低かった。マウスでは 5,310 mg/m<sup>3</sup> 群の 30%、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群の全数で麻酔作用がみられ、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群の妊娠雌の約 27%、非妊娠雌の 30% がばく露 6 日までに死亡したため、同群では以後のばく露を中止した。ラットと同様に、非妊娠雌で体重への影響はなかったが、5,310 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の妊娠雌で体重及び子宮重量は有意に低く、14,750 mg/m<sup>3</sup> 群では正味の体重増加も有意に低かった。また、マウスでは着床数や妊娠率に有意差はなかったが、5,310 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で胎仔の生存率の有意な低下とこれに対応した吸収胚発生率の増加がみられ、実験終了時まで生存した 14,750 mg/m<sup>3</sup> 群での吸収胚発生率は 95% であった。1,770、5,310 mg/m<sup>3</sup> 群で胎仔の体重や性比に影響はなく、胸骨分節の骨化遅延の発生率に増加傾向がみられたものの有意な変化ではなく、奇形の発生増加もなかった。なお、マウスの 5,310 mg/m<sup>3</sup> 群では体重増加の抑制と子宮内死亡の増加がみられたが、胎仔の体重低下や奇形発生率の増加を伴うものでなかったことから、胚が生存できれば、その後は通常に発育することが示唆された<sup>20)</sup>。この結果から、NOAEL をラットで 5,310 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正: 1,330 mg/m<sup>3</sup>)、マウスで 1,770 mg/m<sup>3</sup> (ばく露状況で補正: 440 mg/m<sup>3</sup>) とする。

#### ヒトへの影響

- ア) 反復または長期の皮膚への接触で皮膚炎を起こすことがある<sup>10)</sup>。
- イ) 塩ビパイプの接着剤として本物質を使用する国内の工場の調査では、頭重、眩暈、全身倦怠感などの訴えが本物質の取り扱い作業者にやや多い傾向にあったが、中枢神経系や皮膚粘膜刺激に関連した自覚症状や血液及び肝機能検査については対照群との間で差を認めなかった。なお、調査時の本物質濃度は 500 ~ 1,000 ppm (1,475 ~ 2,950 mg/m<sup>3</sup>) であった<sup>21, 22)</sup>。
- ウ) 28 才の男性配管工の症例では、増殖性糸球体腎炎と IgA 沈着を伴った肉眼的血尿を発症しており、職場のモニタリング調査で 1,100 ~ 2,200 mg/m<sup>3</sup> の短期間ばく露が明らかになったことから、本物質のような溶剤の短期間の大量ばく露は IgA 腎症の素因のあるヒトに対して発症の可能性を増加させることが考えられた<sup>23)</sup>。

- エ) 換気のない天井裏で保護マスクを着用せずに塩ビパイプの接着に本物質を含む接着剤を使用していた 41 才の男性配管工が嗅覚の変化を示した例では、鼻粘膜に辺縁充血がみられ、嗅覚検査の結果、嗅覚錯誤と嗅覚減退と診断された<sup>24)</sup>。
- オ) 換気の悪い狭い空間で直近の 2 週間にわたって本物質をばく露した 45 才の配管工の例では、急性虫垂炎で入院した際のエンフルラン麻酔で脳痙攣を発症したが、この原因として、麻酔薬と本物質の職業ばく露の相互作用が痙攣発症に寄与した可能性が示唆された<sup>25)</sup>。
- カ) 本物質の職業ばく露による 2 例では、症状として粘膜の刺激や吐き気、頭痛、眩暈と細胞溶解性肝炎の恐れが報告されており、粘膜や中枢神経系への影響はばく露から数時間内に消失したが、GOT や GPT、 $\gamma$ -GTP 活性の増加がみられ、一過性の肝障害を示すものと思われた<sup>26)</sup>。

### (3) 発がん性

#### 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 ( 年 )		分 類
WHO	IARC	-
EU	EU	-
USA	EPA	-
	ACGIH	-
	NTP	-
日本	日本産業衛生学会	-
ドイツ	DFG	-

#### 発がん性の知見

##### 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系(S9)添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>15, 27-30)</sup>、大腸菌<sup>27)</sup>で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO-W-B1)で染色体異常及び姉妹染色分体交換<sup>15, 31)</sup>を誘発しなかった。また、ラットの肝細胞で不定期 DNA 合成<sup>32)</sup>、マウス胚細胞(Balb/c3T3)<sup>33)</sup>で細胞形質転換を誘発しなかったが、シリアンハムスターの胚細胞<sup>34)</sup>で誘発がみられ、仔ウシ胸腺で DNA 付加体も検出されている<sup>35)</sup>。

*in vivo* 試験系では、経口投与したショウジョウバエで伴性劣性致死<sup>15, 36)</sup>、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常<sup>15, 37)</sup>や小核<sup>37)</sup>、吸入させたマウスの末梢血で小核<sup>15)</sup>、経口投与したラットの肝細胞で不定期 DNA 合成<sup>32)</sup>を誘発しなかった。また、腹腔内に単回投与したマウスの骨髄で投与の 23 時間後に弱い姉妹染色分体交換の誘発がみられたが、42 時間後にはみられなくなった<sup>15)</sup>。

### 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、590、1,770、5,310 mg/m<sup>3</sup> を 105 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、雄ラットでは尿細管の腺腫又は癌が各群の 1/50、1/50、4/50、5/50 匹にみられ、有意差のある発生率ではなかったが、増加傾向には有意差があり、1,770 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の発生率は過去に同系統のラットでみられた自然発生率の範囲（0～4%）を超えていた。マウスでは 5,310 mg/m<sup>3</sup> 群の雄で生存率の有意な低下を認め、雌では肝臓の肝細胞腺腫又は癌が各群の 17/50、24/50、26/50、41/48 匹にみられて有意な増加傾向にあり、5,310 mg/m<sup>3</sup> 群の発生率は有意に高かった。また、590、1,770 mg/m<sup>3</sup> 群の発生率は過去の自然発生率の範囲（3～54%）に収まるものではあったが、対照群の発生率と比べて高い値であった<sup>15, 38)</sup>。

本物質には遺伝子傷害性はないと考えられるが、上記のように雄ラットの腎臓、雌マウスの肝臓で腫瘍の発生増加がみられたことから、Fischer 344 ラット雄 6 匹、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌 10 匹を 1 群とし、0、600、1,800、5,400 mg/m<sup>3</sup> を 5 日間又は 4 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させ、これら臓器に対する影響を検討した結果、雄ラットの腎皮質で<sub>2u</sub>-グロブリンの用量に依存した蓄積を認め、高濃度群では S 期細胞やアポトーシスの有意な増加もみられた。一方、雌マウスの肝臓では 5,400 mg/m<sup>3</sup> 群の 5 日間ばく露で肝臓のチトクローム P-450 量の有意な増加、エトキシレゾルフィン-*O*-デエチラーゼ及びペントオキシレゾルフィン-*O*-デエチラーゼ活性の有意な上昇がみられ、4 週間ばく露で軽度だが有意な肝臓重量の増加を認めた。また、5 日間ばく露の 5,400 mg/m<sup>3</sup> 群で有糸分裂指数及び S 期細胞指数の有意な増加がみられ、有糸分裂指数の有意な増加は 4 週間ばく露では 1,800 mg/m<sup>3</sup> でもみられた。これらの結果から、本物質は細胞増殖の誘発を介して雄ラットの腎臓、雌マウスの肝臓における腫瘍形成を増強すると結論できる。なお、<sub>2u</sub>-グロブリンの蓄積に伴う腎腫瘍を含めた腎臓への影響は雄ラットに特有なもので、ヒトでは起こり得ない影響と考えられている<sup>12)</sup>。

### ヒトに関する発がん性の知見

ヒトに関する情報は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性ア)のラットの試験から得られた NOAEL 300 mg/kg/day (体重増加の抑制)を試験期間が短いことから 10 で除した 30 mg/kg/day が信頼性

のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性工)のマウスの試験から得られた NOAEL 590 mg/m<sup>3</sup> (肝臓相対重量の増加)をばく露状況で補正して 105 mg/m<sup>3</sup>とし、試験期間が短いことから 10 で除した 11 mg/m<sup>3</sup>が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

### 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	-	-	30 mg/kg/day	ラット	-
	公共用水域・淡水	0.04 µg/kg/day 未満程度	0.04 µg/kg/day 未満程度			75,000 超

経口ばく露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.04 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 30 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 75,000 超となる。環境媒体から食物経由で摂取される本物質のリスクは小さいと推定されることから、そのばく露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

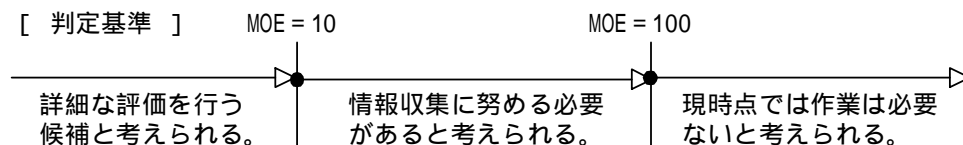
従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.064 µg/m <sup>3</sup> 程度	0.18 µg/m <sup>3</sup> 程度	11 mg/m <sup>3</sup>	マウス	6,100
	室内空気	0.17 µg/m <sup>3</sup>	11 µg/m <sup>3</sup>			100

吸入ばく露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は 0.064 µg/m<sup>3</sup> 程度、予測最大ばく露濃度は 0.18 µg/m<sup>3</sup> 程度であった。無毒性量等 11 mg/m<sup>3</sup> と予測最大ばく露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 6,100 となる。また、室内空気中の濃度についてみると、平均ばく露濃度は 0.17 µg/m<sup>3</sup> 程度、予測最大ばく露濃度は 11 µg/m<sup>3</sup> 程度であり、予測最大ばく露濃度から求めた MOE は 100 となる。

従って、本物質の一般環境大気及び室内空気の吸入ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。



## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント / 影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類			225,000	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	TT GRO	8	C	C	1)-15134
			3,700,000	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	緑藻類	TT GRO	8	C	C	1)-15134
甲殻類			5,930,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	C	C	1)-707
			>10,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	1)-5718
魚類			<u>216,000</u>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー（胚）	NOEC GRO	35～38	A	A	1)-10807
			2,875,000	<i>Leuciscus idus melanotus</i>	コイ科	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	4)- 2006094
その他			-	-	-	-	-	-	-	-

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可、E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC<sub>50</sub>（Median Effective Concentration）：半数影響濃度、LC<sub>50</sub>（Median Lethal Concentration）：半数致死濃度、

NOEC（No Observed Effect Concentration）：無影響濃度、TT（Toxicity Threshold）：増殖阻害閾値

影響内容

GRO（Growth）：生長（植物）、成長（動物）、IMM（Immobilization）：遊泳阻害、MOR（Mortality）：死亡

試験の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度（PNEC）導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

## 1) 甲殻類

Bringmann と Kühn<sup>1)-5718</sup> はオオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度の公比は 1.3 または 1.1 であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度約 286 mg/L、16 °dH）が用いられた。設定濃度に基づく 24 時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は 10,000,000 μg/L 超であった。

## 2) 魚類

Call ら<sup>1)-10807</sup> はファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を実施した。試験は流水式 (18.8 ~ 28.7 mL / 分) で行われた。設定試験濃度区は対照区 +5 濃度区 (公比 1.67 または 1.43) であり、試験用水にはスペリオル湖水 (硬度約 45.2 mg/L) が用いられた。被験物質の実測濃度の平均は 119、216、367、717、1,170 mg/L であった。成長阻害 (体重と体長) に関する 35 ~ 38 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度の平均に基づき 216,000  $\mu\text{g/L}$  であった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

得られた毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

## 急性毒性値

甲殻類 *Daphnia magna* 24 時間  $\text{LC}_{50}$  10,000,000  $\mu\text{g/L}$  超

アセスメント係数: 1,000 [1 生物群 (甲殻類) の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値 (甲殻類の 10,000,000  $\mu\text{g/L}$  超) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 10,000  $\mu\text{g/L}$  超が得られた。

## 慢性毒性値

魚類 *Pimephales promelas* 成長阻害; 35 ~ 38 日間 NOEC 216,000  $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数: 100 [1 生物群 (魚類) の信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値 (魚類の 216,000  $\mu\text{g/L}$ ) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 2,200  $\mu\text{g/L}$  が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値から得られた 2,200  $\mu\text{g/L}$  を採用する。

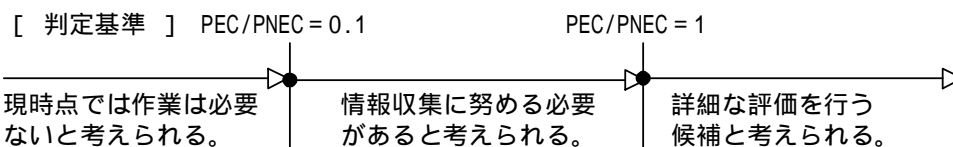
## (3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	1 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (1996)	1 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (1996)	2,200	< 0.0005
公共用水域・海水	概ね1 $\mu\text{g/L}$ 未満 (1996)	概ね1 $\mu\text{g/L}$ 未満 (1996)	$\mu\text{g/L}$	< 0.0005

注: 1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む





本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域では 1 µg/L 未満程度、海水域では概ね 1 µg/L 未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）は淡水域、海水域ともに平均濃度と同様であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は淡水域、海水域とも 0.0005 未満となるため、現時点では作業は必要ないと考えられる。

## 5 . 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員(1963)：化学大辞典（縮刷版）6 共立出版：146.
- 2) Lide, D.R. ed. (2006): CRC Handbook of Chemistry and Physics, 86th Edition (CD-ROM Version 2006), Boca Raton, Taylor and Francis. (CD-ROM).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2006): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 14<sup>th</sup> Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM)
- 4) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 197.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C., Leo, A., and Hoekman, D. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington D.C., ACS Professional Reference Book: 9.
- 7) 通産省公報 (1975.8.27) .
- 8) (独)製品評価技術基盤機構：既存化学物質安全性点検データ,  
([http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz\\_start.html](http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html), 2005.12.29 現在) .
- 9) Battersby N.S., Wilson V. (1989): Appl Environ Microbiol 55: 433-439. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.12.19 現在) ].
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™ v.3.20.
- 12) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. *Chem. Rev.*, **84**: 437-470.
- 13) Lyman, W.J. et al. (1990): Handbook of Chemical Property Estimation Methods: Environmental Behavior of Organic Compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2005.12.19 現在) ].
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v.2.15.
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 16) シーエムシー出版 (1999)：内外化学品資料 1998 年度版 D ファイル：D45 - 01-D45 - 07.
- 17) シーエムシー出版 (2003)：内外化学品資料 2002 年度版 D ファイル：D45 - 01-D45 - 07.
- 18) シーエムシー出版 (2005)：内外化学品資料 2004 年度版 D ファイル：D45 - 01-D45 - 07.
- 19) シーエムシー出版 (2008)：内外化学品資料 2007 年度版 D ファイル：D45 - 01-D45 - 06.
- 20) 財務省：貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/>, 2008.9.11 現在)
- 21) 経済産業省(2003)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成 13 年度実績）の確報値([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/new\\_page/10/2.htm](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm), 2005.10.2 現在)

- 22) 経済産業省(2007)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査（平成 16 年度実績）の確報値([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html), 2007.4.6 現在)
- 23) 化学工業日報社(2008)：15308 の化学商品.

## (2) ばく露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.20.
- 2) 環境省環境安全課(2008)：平成 18 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 環境庁環境保健部環境安全課(1998)：平成 8 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 4) 安藤正典ら (2003)：改良型 ORBO91L+ORBO101 連結捕集管を用いた溶媒抽出法による室内・室外空气中化学物質の存在状況に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 211-228.
- 5) 安藤正典ら (2003)：ORBO91L 単独捕集管を用いた溶媒抽出法による室内・室外空气中化学物質の経年変化に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 229-241.
- 6) 安藤正典ら (2003)：ORBO91L+ORBO101 連結捕集管を用いた溶媒抽出法および加熱脱離法による室内空气中化学物質の比較に関する研究. 平成 14 年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 271-298.
- 7) 安藤正典ら (2003)：室内空气中化学物質の加熱脱離法による実態に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）分担研究報告書 化学物質過敏症等室内空气中化学物質に係わる疾病と総化学物質の存在量の検討と要因解明に関する研究. 257-270.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) 川田文夫, 伊藤敦子 (1984): 有機溶剤の生体影響に関する実験的研究, Tetrahydrofuran 吸入後のラット体内濃度分布と組織学的観察について. 日法医誌. 38: 367-375.
- 2) 寺本敬子 (1998): ラットにおけるテトラヒドロフランの呼気および尿からの排泄. 産衛誌. 40 (臨時増刊) : 400.
- 3) 蔭山充 (1988): ヒトにおけるテトラヒドロフランの吸入ばく露とその呼気からの排泄、肺気泡と血液からの減衰. 阪市医誌. 37: 19-33.
- 4) 寺本敬子 (1997): Tetrahydrofuran( THF)ばく露後の呼気、血液、尿中 THF. 産衛誌. 39: S164.
- 5) 寺本敬子, 清田郁子(1999): テトラヒドロフランばく露後の呼気中テトラヒドロフランとその代謝物. 産衛誌. 41 (臨時増刊) : 315.

- 6) Brooke, I., J. Cocker, J.I. Delic, M. Payne, K. Jones, N.C. Gregg and D. Dyne (1998): Dermal uptake of solvents from the vapour phase: an experimental study in humans. *Ann. Occup. Hyg.* 42: 531-540.
- 7) Fujita, T., A. Teraoka and Z. Suzuoki (1973): Enzymatic studies on the metabolism of the tetrahydrofurfuryl mercaptan moiety of thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide. IV. Induction of microsomal S-transmethylase, and sulfide and sulfoxide oxygenases in the drug-treated rat. *J. Biochem.* 74: 739-745.
- 8) Ullrich, V., P. Weber and P. Wollenberg (1975): Tetrahydrofuran - an inhibitor for ethanol-induced liver microsomal cytochrome P450. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 64: 808-813.
- 9) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 10) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0578. Tetrahydrofuran.
- 11) Hellwig, J., C. Gembardt and S. Jasti (2002): Tetrahydrofuran: two-generation reproduction toxicity in Wistar rats by continuous administration in the drinking water. *Food Chem. Toxicol.* 40: 1515-1523.
- 12) Gamer, A.O., R. Jaekch, E. Leibold, W. Kaufmann, C. Gembardt, R. Bahnemann and B. van Ravenzwaay (2002): Investigations on cell proliferation and enzyme induction in male rat kidney and female mouse liver caused by tetrahydrofuran. *Toxicol. Sci.* 70: 140-149.
- 13) 片平卓男, 寺本敬子, 堀口俊一 (1982): Tetrahydrofuran の反復吸入毒性に関する実験的研究. *産業医学.* 24: 379-387.
- 14) 大橋淑宏, 中井義明, 原田博文, 堀口俊一, 寺本敬子, 片平卓男 (1982): テトラヒドロフランの気道粘膜障害性に関する電子顕微鏡的研究. *産業医学.* 24: 141-162.
- 15) NTP (1998): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrahydrofuran(CAS No. 109-99-9) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice(Inhalation Studies). TR-475.
- 16) Chhabra, R.S., M.R. Elwell, B. Chou, R.A. Miller and R.A. Renne (1990): Subchronic toxicity of tetrahydrofuran vapors in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 14: 338-345.
- 17) Malley, L.A., G.R. Christoph, J.C. Stadler, J.F. Hansen, J.A. Biesemeier and S.L. Jasti (2001): Acute and subchronic neurotoxicological evaluation of tetrahydrofuran by inhalation in rats. *Drug Chem. Toxicol.* 24: 201-219.
- 18) Mast, T.J., R.J. Weigel, R.B. Westerberg, B.A. Schwetz and R.E. Morrissey (1992): Evaluation of the potential for developmental toxicity in rats and mice following inhalation exposure to tetrahydrofuran. *Fundam. Appl. Toxicol.* 18: 255-265.
- 19) Haskell Laboratory (1982): Tetrahydrofuran (THF) Inhalation: Effect on the rat conceptus. NTIS/OTS 0535908.
- 20) NTP (1988): Inhalation developmental toxicology studies: teratology study of tetrahydrofuran (CAS No. 109-99-9) in mice and rats. NTP Study: TER88047. NTIS# DE89-001383/LL.
- 21) 堀内一弥, 堀口俊一, 宇都宮忠生, 品川興造, 中川達之, 高田文比古, 出口隆夫, 岡田博之, 川崎登, 村上靖, 黒田義博 (1967): 有機溶剤 Tetrahydrofuran の工業毒性について. *住友産業衛生.* 3: 49-56.

- 22) 堀口俊一, 宇都宮忠生, 品川興造, 中川達之, 高田文比古, 寺本敬子, 黒田義博, 岡田博之, 井上広美 (1968): 有機溶剤 Tetrahydrofuran の工業毒性について(第2報). 住友産業衛生. 4: 93-100.
- 23) Albrecht, W.N., J.M. Boiano and R.D. Smith (1987): IgA glomerulonephritis in a plumber working with solvent-based pipe cement. *Ind. Health.* 25: 157-158.
- 24) Emmett, E.A. (1976): Parosmia and hyposmia induced by solvent exposure. *Br. J. Ind. Med.* 33: 196-198.
- 25) Juntunen, J., M. Kaste and H. Harkonen (1984): Cerebral convulsion after enfluran anaesthesia and occupational exposure to tetrahydrofuran. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 47: 1258-1259.
- 26) Garnier, R., N. Rosenberg, J.M. Puissant, J.P. Chauvet and M.L. Efthymiou (1989): Tetrahydrofuran poisoning after occupational exposure. *Br. J. Ind. Med.* 46: 677-678.
- 27) McMahon, R.E., J.C. Cline and C.Z. Thompson (1979): Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res.* 39: 682-693.
- 28) Florin, I., L. Rutberg, M. Curvall and C.R. Enzell (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology.* 15: 219-232.
- 29) Mortelmans, K., S. Haworth, T. Lawlor, W. Speck, B. Tainer and E. Zeiger (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8(Suppl 7): 1-119.
- 30) Hageman, G., R. Kikken, F. Ten Hoor and J. Kleinjans (1988): Assessment of mutagenic activity of repeatedly used deep-frying fats. *Mutat. Res.* 204: 593-604.
- 31) Galloway, S.M., M.J. Armstrong, C. Reuben, S. Colman, B. Brown, C. Cannon, A.D. Bloom, F. Nakamura, M. Ahmed, S. Duk, J. Rimpou, B. H. Margolin, M. A. Resnick, B. Anderson and E. Zeiger (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* 10(Suppl 10): 1-175.
- 32) Mirsalis, J., K. Tyson, J. Beck, E. Loh, K. Steinmetz, C. Contreras, L. Austere, S. Martin and J. Spalding (1983): Induction of unscheduled dna synthesis (uds) in hepatocytes following *in vitro* and *in vivo* treatment. *Environ. Mutagen.* 5: 482.
- 33) Matthews, E.J., J.W. Spalding and R.W. Tennant (1993): Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in *Salmonella* and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ. Health Perspect.* 101(Suppl 2): 347-482.
- 34) Hatch, G., T. Anderson, E. Elmore and S. Nesnow (1983): Status of enhancement of DNA viral transformation for determination of mutagenic and carcinogenic potential of gaseous and volatile compounds. *Environ. Mutagen.* 5: 422.
- 35) Hermida S.A., E.P. Possari, D.B. Souza, I.P. de Arruda Campos, O.F. Gomes, P. Di Mascio, M.H. Medeiros and A.P. Loureiro (2006): 2'-deoxyguanosine, 2'-deoxycytidine, and 2'-deoxyadenosine adducts resulting from the reaction of tetrahydrofuran with DNA bases. *Chem. Res. Toxicol.* 19: 927-936.

- 36) Valencia, R., J.M. Mason, R.C. Woodruff and S. Zimmering (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.* 7: 325-348.
- 37) Shelby, M.D. and K.L. Witt (1995): Comparison of results from mouse bone marrow chromosome aberration and micronucleus tests. *Environ. Mol. Mutagen.* 25: 302-313.
- 38) Chhabra, R.S., R.A. Herbert, J.H. Roycroft, B. Chou, R.A. Miller and R.A. Renne (1998): Carcinogenesis studies of tetrahydrofuran vapors in rats and mice. *Toxicol. Sci.* 41: 183-188.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S.EPA 「AQUIRE」

707 : Bringmann, G., and R. Kühn (1982): Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 15(1):1-6.

5718 : Bringmann, G., and R. Kühn(1977) : The Effects of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 10(5):161-166

10807 : Call, D.J., L.T. Brooke, M.L. Knuth, S.H. Poirier, and M.D. Hoglund (1985): Fish Subchronic Toxicity Prediction Model for Industrial Organic Chemicals That Produce Narcosis. *Environ.Toxicol.Chem.* 4(3):335-341.

15134 : Bringmann, G., and R. Kühn (1978): Testing of Substances for Their Toxicity Threshold: Model Organisms *Microcystis (Diplocystis) aeruginosa* and *Scenedesmus quadricauda*. *Mitt.Int.Ver.Theor.Angew.Limnol.* 21:275-284

##### 2) 環境省(庁)データ ; 該当なし

##### 3) (独)国立環境研究所 : 化学物質環境リスク評価検討調査報告書 ; 該当なし

##### 4) その他

2006094 : Dierickx,P.J. and I.E.Van De Vyver (1991): Correlation of Neutral Red Uptake Inhibition Assay of Cultered Fathead Minnow Fish Cells with Fish Lethality Tests. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 46:649-653.