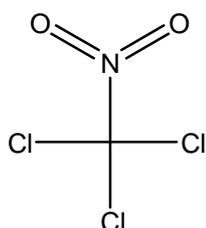


[8] トリクロロニトロメタン

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： トリクロロニトロメタン
(別の呼称： クロロピクリン、クロルピクリン、ニトロクロロホルム)
CAS 番号： 76-06-2
化審法官報公示整理番号： 2-199
化管法政令番号*： 1-285
RTECS 番号： PB6300000
分子式： CCl_3NO_2
分子量： 164.38
換算係数： 1 ppm = 6.72 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



*注：化管法対象物質の見直し後の政令番号（平成 21 年 10 月 1 日施行）

(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明の液体であり、製剤化されたものはわずかに黄色を帯びている¹⁾。強い刺激臭と催涙性がある¹⁾。

融点	-64°C ^{2), 3), 4), 5)}
沸点	112°C ^{2), 4), 5)} 、112°C(757 mmHg) ³⁾
密度	1.6558 g/cm ³ (20°C) ^{2), 3)}
蒸気圧	23.9 mmHg (=3.18 × 10 ³ Pa) (25°C) ²⁾ 、 23.8 mmHg (=3.17 × 10 ³ Pa) (25°C) ⁴⁾ 、 16.9 mmHg (=2.25 × 10 ³ Pa) (20°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.09 ^{4), 5), 6)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.62 × 10 ³ mg/1000g (25°C) ²⁾ 、1.621 × 10 ³ mg/L (25°C) ³⁾ 、1.62 × 10 ³ mg/L (25°C) ⁴⁾ 、2.0 × 10 ³ mg/L ⁵⁾

(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 (難分解性であると判断される物質⁷⁾)

分解率： BOD 0%、TOC 0%、GC 4% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、
活性汚泥濃度：30 mg/L)⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.3 \times 10^{-13} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾により計算)

半減期：0.11～1.1年 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し、
1日は12時間として計算)

生物濃縮性 (高濃縮性ではないと判断される物質⁷⁾)

生物濃縮係数(BCF)：11 (BCFBAF¹¹⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：44 (KOCWIN¹²⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移¹³⁾を表 1.1 に、国内生産量¹⁴⁾、輸入量¹⁴⁾推移を表 1.2 に示す。

化学物質排出把握管理促進法 (化管法) における製造・輸入量区分は 10 t 以上である¹⁵⁾。
本物質の平成 6 年度における国内生産量は 5,916 kL、輸入量は 1,740 kL であった¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	16	17	18	19	20	21
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	2,457	2,510	2,754	2,723	2,529	- ^{b)}

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業所内での自家消費分を含んでいない値を示す
b) 公表されていない

表 1.2 国内生産量、輸入量の推移

平成 (年度) ^{a)}	12	13	14	15	16
生産量 (kL) ^{b)}	7,052	6,889	6,787	3,555	6,499
輸入量 (kL) ^{b)}	2,262	2,574	2,613	2,301	2,574
平成 (年度) ^{a)}	17	18	19	20	21
生産量 (kL) ^{b)}	3,178	3,053	3,498	3,675	7,421
輸入量 (kL) ^{b)}	2,438	2,457	2,750	2,730	2,379

注：a) 農薬年度
b) 原体として報告されている値

② 用途

本物質の主な用途は、土壌の殺虫・殺菌及び除草用の農薬の有効成分 (原体) であり、くん蒸剤として用いられている¹⁾。

本物質は、浄水処理過程での塩素処理において、フミン質と硝酸イオンが共存することにより生成する場合がある¹⁷⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は農薬取締法の登録農薬である。本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：285）に指定されている。また、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号:798）、第三種監視化学物質（通し番号:168）に指定されていた。

本物質は水道水質基準の要検討項目に位置づけられているほか、水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

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

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 21 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 21 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）			
	排出量（kg/年）						排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計	
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体				
全排出・移動量	971	0	0	0	0	0	700	-	6,730,376	-	-	971	6,730,376	6,731,347

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出	届出外				
農業製造業	940 (96.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0%	100%		
化学工業	31 (3.2%)	0	0	0	0	0	700	100%				
農業							6,730,376 (100%)					

本物質の平成 21 年度における環境中への総排出量は、約 6,700 t となり、そのうち届出外排出量は約 6,700 t で全体の 99%超であった。届出排出量は全て大気へ排出されている。この他に廃棄物への移動量が 0.7 t であった。届出排出量の主な排出源は、農薬製造業（97%）であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種・家庭の媒体別配分は「平成 21 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	971
水域	0
土壌	6,730,376

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への排出量と下水道への移動量を基に、USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 21 年度に環境中及び土壌への排出量が最大であった群馬県（土壌への排出量 754 t）及び大気への排出量が最大であった高知県（土壌

への排出量 133t、大気への排出量 0.6 t) とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	土 壤	大 気
	高知県	群馬県	高知県
大 気	19.0	5.0	19.0
水 域	0.6	0.0	0.6
土 壤	80.4	95.0	80.4
底 質	0.0	0.0	0.0

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 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.22	<0.22	<0.22	<0.22	0.22	0/8	全国	2003	5)
		<5	<5	<5	<5	5	0/17	全国	1994	6)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/17	大阪府	2007	7) ^{c)}
		<0.05	<0.05	<0.05	0.09	0.05	3/15	大阪府	2007	7) ^{d)}
		<2	<2	<2	<2	2	0/40	東京都	2005	8)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/1	北海道	2005	9)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/8	全国	1994	6)
公共用水域・海水	μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/7	全国	1994	6)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g									
底質(公共用水域・海水)	μg/g									
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.0003	<0.0003	<0.0003	<0.0003	0.0003	0/7	全国	2006	10)
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.0003	<0.0003	<0.0003	<0.0003	0.0003	0/3	岩手県、 徳島県、 島根県	2006	10)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、ばく露の推定に用いた値を示す
b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す
c) 夏季調査結果
d) 冬季調査結果

(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 2.5）。ここで公共用水域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^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 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	0.22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度 (2003)	0.066 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった (限られた地域 で 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある (2005))	データは得られなかった (限られた地域 で 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある)
	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	0.03 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある (2005)	0.0012 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある
	食物 土壌	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
最大値	大気 一般環境大気	0.22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度 (2003)	0.066 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった (限られた地域 で 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある (2005))	データは得られなかった (限られた地域 で 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある)
	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	0.03 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある (2005)	0.0012 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告がある
	食物 土壌	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 2.6 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度は、一般環境大気データのデータから $0.22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 21 年度の大気への届出排出量をもとにプルーム・パフモデル¹⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.24 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、公共用水域淡水のデータから算定すると $0.0012 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告があった。なお、限られた地域の飲料水のデータから算出すると $0.08 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満の報告があった。魚類中濃度の推定値を用いて経口ばく露量を推定した結果、本物質は環境媒体から食物経路で摂取されるばく露量は少ないと考えられる。

表 2.6 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	<u>0.066</u>	<u>0.066</u>
	室内空気		
水質	飲料水	(限られた地域で <u>0.08</u>)	(限られた地域で <u>0.08</u>)
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.0012</u>	<u>0.0012</u>
食物			
土壌			
経口ばく露量合計		<u>0.0012</u>	<u>0.0012</u>
	参考値 1	<u>0.08</u>	<u>0.08</u>
総ばく露量		<u>0.0672</u>	<u>0.0672</u>
	参考値 1	<u>0.146</u>	<u>0.146</u>

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出下限値未満又は定量下限値未満」とされたものを示す

2) () 内の数字は、ばく露量合計の算出に用いていない

3) 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

4) 参考値 1 は、飲料水に限られた地域のデータを用いた場合を示す

(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 2.7 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 $0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある。海水域では PEC を設定できるデータは得られなかった。

なお、公共用水域の海水域では、過去のデータとして $0.2 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある (2005)	$0.03 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満の報告がある (2005)
海水	データは得られなかった [過去のデータとして $0.2 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1994)]	データは得られなかった [過去のデータとして $0.2 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (1994)]

注：1) () 内の数値は測定年度を示す

2) 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

本物質は呼吸器、皮膚、消化管を通して吸収され、中毒を起こすが¹⁾、肺では分解されず、吸収は速く速効性である²⁾。

マウスに¹⁴Cでラベルした本物質1~3 mg/kgを経口投与した結果、投与した放射活性の47%が尿中に24時間で排泄され、さらに24~48時間で8%が尿中に排泄されたが、糞中には48時間で2.5%の排泄であった。また、呼気中にも¹⁴CO₂として48時間で6.5%が排泄されたが、その大半は24時間までの排泄であり、呼気中には有機体としての排泄も48時間で1%あった。また、1~3 mg/kgを腹腔内投与した場合には、48時間で尿中に52%、糞中に9%、呼気中に15%が¹⁴CO₂として、3.8%が有機体として排泄されたが、そのほとんどが24時間以内の排泄であった³⁾。

マウスに¹⁴Cでラベルした本物質1 mg/kgを腹腔内投与した1時間後の放射活性は肝臓で最も高かったが、48時間後には約1/10まで減少して腎臓や皮膚などと同程度になり、48時間後の主要組織における放射活性の分布は1 mg/kgを経口投与した場合と同程度であった³⁾。

*in vitro*の試験では、本物質はグルタチオンやシステイン、*N*-アセチルシステイン、補酵素A、還元型リポ酸などの生体内チオールと急速に反応し、本物質をジクロロニトロメタンに変換し、対応するチオールの二硫化物を生成した。また、本物質はヘモグロビンやアルコール脱水素酵素などのタンパク質チオールを酸化することが示された³⁾。

本物質はグルタチオンとの抱合によって脱塩素を受けてモノクロロニトロメタンに代謝される経路、グルタチオン抱合とシステイン抱合を経てチオホスゲンに代謝され、ラファヌサム酸へと代謝される経路、本物質から直接ラファヌサム酸に代謝される経路が推定され、本物質の急性毒性には、ピルビン酸脱水素酵素の阻害やオキシヘモグロビンの増加が関連している可能性が示唆された⁴⁾。

本物質を添加したヒトの血液中にはニトロメタンが主要な代謝物であり、48時間後まで徐々に増加して添加した本物質の77%がニトロメタンになった。また、未定量ではあるが、ジクロロニトロメタンやモノクロロニトロメタンも検出された⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁶⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	250 mg/kg
ヒト	吸入	LCLo	2,000 mg/m ³ (10min)
ラット	吸入	LC ₅₀	14.4 ppm[97 mg/m ³] (4hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	18.9 ppm[127 mg/m ³] (4hr)
ラット	吸入	LC	18 ppm[121 mg/m ³] (4hr)
ラット	吸入	LC	23.5 ppm[158 mg/m ³] (4hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	66 mg/m ³ (4hr)
マウス	吸入	LCLo	150 mg/m ³ (15min)

動物種	経路		致死量、中毒量等
モルモット	吸入	LCLo	500 mg/m ³ (30min)
モルモット	吸入	LCLo	800 mg/m ³ (20min)
ウサギ	吸入	LC ₅₀	800 mg/m ³ (20min)
ネコ	吸入	LCLo	800 mg/m ³ (20min)
イヌ	吸入	LCLo	500 mg/m ³ (30min)

注：() 内の時間はばく露時間を示す。

本物質は催涙性を有し、眼、皮膚、気道を重度に刺激する。蒸気を吸入すると、肺水腫を引き起こすことがある。吸入や経口摂取すると、腹痛、咳、下痢、眩暈、頭痛、吐き気、咽頭痛、嘔吐、脱力感を生じ、皮膚に付くと発赤、痛み、眼に入ると発赤、痛み、かすみ眼を生じる⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Osborne-Mendel ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、ラットに 0、16、25、40、63、100 mg/kg/day、マウスに 0、16、25、40、63 mg/kg/day を 6 週間 (5 日/週) 強制経口投与した発がん性試験の予備試験では、ラットの 40 mg/kg/day 以下の群では 25 mg/kg/day 群の雌 1 匹以外には死亡例はなく、体重増加の抑制は 40 mg/kg/day 以上の群の雌雄で 10% を超えていた。マウスでは各群に死亡はなかったが、40 mg/kg/day 以上の群の雄で 12~20%、雌で 3~6%の体重増加の抑制がみられた⁸⁾。この結果から、ラット及びマウスで NOAEL を 25 mg/kg/day (ばく露状況で補正：18 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、2、8、32 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した結果、8 mg/kg/day 以上の群で死亡率が増加し、死亡例の多くが 5~10 週にみられ、本物質を肺に吸引したことによる肺の合併症が死因と考えられた。一般状態の変化として喘鳴、呼吸困難がみられた。32 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制、雌で胸腺重量の有意な減少を認め、雄のヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値は有意に低く、雌では赤血球数が有意に多かった。組織への影響は 32 mg/kg/day 群に限られ、慢性炎症や棘細胞離開、角質増殖は雌雄の前胃で著明であり、肺の慢性炎症やうっ血は早期に死亡又は屠殺したラットで多かった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 8 mg/kg/day とする。

ウ) Osborne-Mendel ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、23、46 mg/kg/day、マウスに 0、25、50 mg/kg/day を 78 週間 (5 日/週) 強制経口投与し、その後ラットでは 32 週、マウスでは 13 週の飼育を計画した試験では、途中で用量を増減した、あるいは投与を休止したことにより、78 週間の投与量の加重平均はラットの雄で 25、26 mg/kg/day、雌で 20、22 mg/kg/day、マウスの雌雄で 33、66 mg/kg/day であった。

ラットでは、本物質の投与群で投与期間を通して一貫した体重増加の抑制がみられたが、その出現は明らかに雌よりも雄の方で早く、その程度も大きかった。また、投与群で円背姿勢や痩せ、耳の発赤や斜視、喘鳴、鼻漏、努力性呼吸、脱毛などがみられ、雌雄で早い時期から生存率は著明に減少し、特に雄で著しく、試験期間終了後の雄の生存率は低用量群で 8%、高用量群で 8%しかなかった。なお、対照群の生存率は比較的良好であり、炎症性や退行性、増殖性の病変はみられたものの、各群で同程度であり、投与に関連した影響ではなかった。

マウスでは、投与群の雌で早い時期から一貫した体重増加の抑制がみられ、雄でも 50 週を過ぎた頃から体重増加の抑制がみられるようになった。26 週頃までの一般状態には各群で差はなかったが、その後、投与群で円背姿勢がやや高頻度でみられるようになり、投与期間終了まで継続した。生存率は高用量群の雌雄で著明に減少したが、低用量群の生存率は対照群と同程度で、比較的良好であった。なお、対照群の前胃に異常はなかったが、雌の低、高用量群で角化亢進が 21%、19%、棘細胞症が 21%、19%にみられ、雄の低、高用量群でも 7%、1%にそれぞれみられた⁸⁾。

これらの結果から、LOAEL をラットで 20 mg/kg/day (ばく露状況で補正：14 mg/kg/day)、マウスで 33 mg/kg/day (ばく露状況で補正：24 mg/kg/day) とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1、1、10 mg/kg/day を 2 年間強制経口投与した結果、投与に関連した生存率への影響はなかったが、試験期間を通して 10 mg/kg/day 群の雌雄で投与後 15～30 分に流涎がみられ、1 mg/kg/day 以上の群の雄で最終体重は約 12%低かった。摂餌量や眼、血液に影響はなかったが、10 mg/kg/day 群の雌で血清カルシウムとリン濃度の増加がみられた。1 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓で門脈周囲性肝細胞の空胞化、10 mg/kg/day 群の雌雄の前胃で角化亢進、扁平上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた^{10,11)}。この結果から、NOAEL を 0.1 mg/kg/day とする。

オ) ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、0.1、1、5 mg/kg/day をカプセルに入れて 1 年間経口投与した結果、死亡率や摂餌量、眼、泌尿器、剖検時の臓器の外観や組織に影響はなかったが、5 mg/kg/day 群で流涎や嘔吐、軟便、下痢の発生頻度に増加がみられ、最後の 13 週間には 5 mg/kg/day 群の雌雄の半数で変色した便の排泄がみられた。食物様のものを嘔吐する頻度の増加は 1 mg/kg/day 群でもみられた。5 mg/kg/day 群では雄の体重が試験期間を通して一貫して低く (~10%)、雌雄の平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量も一貫して有意に低く、GOT、総タンパク質、アルブミンも一貫して低かった^{11,12)}。この結果から、NOAEL を 1 mg/kg/day とする。

カ) Fischer 344 ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、0.37、0.67、1.58、2.93 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、各群で死亡はみられなかったが、1.58 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、1.58 ppm 以上の群で赤血球数、2.93 ppm 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血液尿素窒素、ALP が有意に高く、総コレステロールは有意に低かった。1.58 ppm 以上の群で肺の相対重量、2.93 ppm 群で肺の絶対重量の有意な増加を認め、1.58 ppm 以上の群の気管支及び細気管支で上皮の肥厚、2.93 ppm 群の気管支で上皮の変性/壊死/落屑、気管支腺の上皮肥厚、気管支壁の肥厚、細気管支で上皮の変性/壊死、細気管支壁の肥厚の発生率は有意に高かった。また、2.93 ppm 群の鼻腔粘膜でカタル性炎症、喉頭で上皮層の肥厚、気管で上皮肥厚の発生率も有意に高かったが、肺胞への影響はいずれの群にもなく、一般状態や眼、尿への影響もなかった¹³⁾。この結果から、NOAEL を 0.67 ppm (ばく露状況で補正:0.12 ppm (0.87 mg/m³)) とする。

キ) Sprague-Dawley ラット及び CD-1 マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.3、1、3 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、3 ppm 群の雄ラット 3 匹が喘ぎ呼吸、るい瘦、脱水症状、円背姿勢、尿生殖器周辺の濡れや尿の着色を示して死亡した。ラットでは 3 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、1 ppm 以上の群の雌雄で肺の絶対及び相対重量は著明に増加した。組織への影響は鼻腔及び肺にみられ、3 ppm 群の雌雄の鼻腔で炎症、

過形成、異形成、硝子様封入体、肺で線維化、過形成、組織球増殖の発生率に有意な増加を認め、1 ppm 群の雌でも鼻炎、肺の線維化や過形成の発生率は有意に高かった。

マウスでは 1 ppm 以上の群で眼瞼痙攣がみられ、1 ppm 以上の群の雄及び 3 ppm 群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、3 ppm 群の雌雄で肺の絶対及び相対重量は著明に増加し、脾臓重量は減少した。組織への影響はマウスの鼻腔及び肺にもみられ、3 ppm 群の雌雄の鼻腔で炎症、過形成、異形成、硝子様封入体、肺で線維化、過形成、組織球増殖の発生率に有意な増加を認め、1 ppm 群の雌でも鼻腔の硝子様封入体、肺の組織球増殖の発生率は有意に高かった^{11, 14)}。これらの結果から、著者や US EPA の農薬プログラム部 (2008)¹⁵⁾、カリフォルニア州 EPA の農薬規制部 (2010)¹¹⁾ はラット及びマウスで NOEL を 0.3 ppm としていたが、0.3 ppm 群の雄マウスでは最終体重に有意差はなかったものの、体重増加は有意に抑制されていた¹⁴⁾。このため、0.3 ppm をラットでは NOAEL、マウスで LOAEL とする。

ク) Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1 ppm を少なくとも 107 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、0.5 ppm 以上の群の雄で生存期間は有意に短くなった。1 ppm 群で一般状態の変化 (自発運動の低下、へばり、四肢の冷感、泌尿性器の湿り、眼瞼痙攣、眼の周りの痂皮など) がみられ、試験開始から数週間だけの変化ではあったが、0.5 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。0.5 ppm 群の雌雄で肝臓重量、0.1、0.5 ppm 群の雌で腎臓重量の有意な減少がみられたが、ばく露濃度に依存した変化ではなく、肝臓及び腎臓組織への影響もなかった。組織への影響は 1 ppm 群の雄の鼻腔で鼻炎の発生率に有意な増加を認めただけであった^{11, 16)}。この結果から、NOAEL を 0.1 ppm (ばく露状況で補正 : 0.018 ppm (0.12 mg/m³)) とする。

ケ) CD-1 マウス雌雄各 50 匹を群とし、0、0.1、0.5、1 ppm を少なくとも 78 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ばく露に関連した死亡や一般状態の変化はなかったが、0.5 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制、肺の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、主に 1 ppm 群の肺で変色や過膨張、結節や腫瘍、腎臓で嚢胞、小型化、変色がみられた。また、雄の鼻腔では 0.5 ppm 以上の群で漿液性浸出物、鼻炎、1 ppm 群で上皮性の硝子様封入体、嗅上皮の萎縮、肺では 0.5 ppm 以上の群で気管支周囲のリンパ球浸潤、気管支拡張、気管支粘膜下層の線維化、1 ppm 群で肺胞の組織球増殖の発生率に有意な増加を認め、これらの病変はいずれも有意な増加傾向にあった。雌の鼻腔でも 0.5 ppm 以上の群で漿液性浸出物、上皮性硝子様封入体、鼻炎、嗅上皮の萎縮の発生率に有意な増加を認め、肺でも 0.5 ppm 以上の群で気管支周囲のリンパ球浸潤、気管支拡張、気管支粘膜下層の線維化、1 ppm 群で肺胞タンパク症様の変化、肺胞の組織球増殖、気管支周囲の平滑筋過形成の発生率は有意に高く、雌でもこれらの病変は有意な増加傾向にあった。その他にも 1 ppm 群の雄の耳で脂腺の腺炎、雌の肝臓で伊東細胞の過形成、子宮頸管内化生の発生率などに有意な増加を認めた^{11, 17)}。この結果から、NOAEL を 0.1 ppm (ばく露状況で補正 : 0.018 ppm (0.12 mg/m³)) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Osborne-Mendel ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、加重平均でラットの

雄に 0、25、26 mg/kg/day、雌に 0、20、22 mg/kg/day、マウスの雌雄に 0、33、66 mg/kg/day を 78 週間（5 日/週）強制経口投与し、その後ラットでは 32 週、マウスでは 13 週の観察を計画した試験では、ラット及びマウスの雌雄生殖器に影響はなかった⁸⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.4、1、2 ppm を交尾前 2 週から交尾期間を経て妊娠 20 日まで吸入（6 時間/日）させた予備試験の結果、2 ppm 群で体重増加の有意な抑制を認め、2 ppm 群で同腹仔数の減少を認めた以外には、生殖パラメータに異常はなかった。なお、同腹仔数の減少は着床数の減少に起因するものと思われた¹⁸⁾。この結果から、NOAEL を 1 ppm（ばく露状況で補正：0.25 ppm（1.7 mg/m³））とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 26 匹を 1 群とし、0、0.5、1、1.5 ppm を吸入（6 時間/日、妊娠 21 日から哺育 4 日までを除く）させた二世世代試験の結果、F₀ 世代で対照群の雌 1 匹、0.5 ppm 群の雌 1 匹、1 ppm 群の雌雄各 1 匹、1.5 ppm 群の雌雄各 2 匹が死亡したが、投与に関連した死亡ではないと考えられ、F₁ 世代での死亡はなかった。一般状態の変化はどちらの世代にもなかったが、1 ppm 以上の群の F₀、F₁ の雌雄で体重増加の有意な抑制が一時的にみられた。妊娠率や妊娠期間、精子形成等を含む生殖パラメータに影響はなく、仔の生存や成長、外表所見にも影響はなかった。1 ppm 以上の群の雌（主に F₀）の肺で赤い変色、黄色や白色の病巣、小結節、癒着がみられ、組織検査では F₀ 雌の肺で急性/亜急性の炎症の程度や発生率がばく露濃度に依存して増加する傾向がみられたが、いずれも有意差のある変化ではなかった^{11,19)}。この結果から、NOAEL を親世代で 0.5 ppm（ばく露状況で補正：0.13 ppm（0.87 mg/m³））とし、生殖・発生毒性については 1.5 ppm（ばく露状況で補正：0.38 ppm（2.6 mg/m³））以上とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、0.4、1.2、3.5 ppm を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで吸入（6 時間/日）させた結果、3.5 ppm 群で 4 匹が妊娠 14 日から 18 日の間に死亡し、剖検では赤く変色した肺がみられたが、生存していたウサギの剖検ではばく露に関連した影響はみられなかった。3.5 ppm 群では妊娠 8 日頃から痩せ、妊娠 12 日頃から努力性呼吸や触診時の冷感、活動低下、鼻に赤い着色がみられるようになり、1.2 ppm 以上の群で妊娠 6 日から妊娠 9 日の体重増加は有意に低かった。胎仔では、3.5 ppm 群で低体重（-6%）を認め、1.2 ppm 以上の群で骨格変異（頭蓋骨や胸骨分節の骨化遅延、第 14 痕跡状過剰肋骨など）の発生率に増加がみられたが、骨格変異の有意差は 3.5 ppm 群に限られた^{11,20,21)}。この結果から、NOAEL を母ラットで 0.4 ppm（ばく露状況で補正：0.1 ppm（0.67 mg/m³））、胎仔で 1.2 ppm（ばく露状況で補正：0.3 ppm（2.0 mg/m³））とする。

オ) New Zealand White ウサギ雌 20 匹を 1 群とし、0、0.4、1.2、2 ppm を妊娠 7 日から妊娠 20 日まで吸入させた結果、1.2 ppm 群の 2 匹、2 ppm 群の 10 匹が死亡し、剖検では肺が赤く変色しており、1.2 ppm 群の 1 匹及び 2 ppm 群の 7 匹では肺の水腫もみられた。1.2 ppm 以上の群で喘ぎや努力性呼吸、流涎、透明な鼻汁、眼や眼瞼周囲の発赤、過度の流涙などの感覚系又は呼吸器系の刺激を示唆する症状がみられ、これらの症状の幾つかは最初の数日以内にみられたことから、急性影響と考えられた。1.2 ppm 以上の群で妊娠 7 日から妊娠 13 日に体重増加の有意な抑制を認め、1.2 ppm 群の 1 匹及び 2 ppm 群の 2 匹が妊娠 25 日から妊娠 29 日の間に流産した。胎仔では 2 ppm 群の体重が低かったが、有意差はなかった。2 ppm 群の胎仔には幾つかの変異が内臓系（腕頭動脈より生じた左頸動脈）、骨格系（舌骨及び尾骨の骨化遅延）にみられた^{11,20,22)}。この結果から、NOAEL を母ウサギで 0.4 ppm（ば

く露状況で補正：0.1 ppm (0.67 mg/m³)、胎仔で 1.2 ppm (ばく露状況で補正：0.3 ppm (2.0 mg/m³)) とする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質は第一次世界大戦時に化学兵器として使用 (1916 年～) されたが、大戦末期になってイペリットが登場して以来、化学兵器としては使用されなくなった。また、燻蒸剤としての有効性が 1917 年に発見され、イングランド及びウェールズで 1952～1971 年に発生した農薬事故のレビューでは、1971 年に 1 回の散布で 26 人の中毒患者が発生していた¹⁾。我が国でも、本物質の散布を行った農業従事者や周辺住民、自殺目的での本物質の服用者や誤飲者、胃洗浄液中の本物質にばく露された医療従事者、交通事故で漏洩した本物質にばく露された運転手等で中毒症例や健康影響が報告されている^{1, 23～31)}。

イ) 様々の濃度の本物質にばく露されたヒトに関するデータを、第一次世界大戦中に得られたものを中心に整理すると、下記のようなになる³²⁾。

なお、本物質の慢性ばく露に関して、知見は得られなかった。

濃度	ばく露時間	影 響
2,000 mg/m ³	10 分	致死濃度
800 mg/m ³	30 分	致死濃度
100 mg/m ³	1 分	耐えられない
50 mg/m ³	10 分	耐えられない
9 mg/m ³		最小刺激濃度
7.3 mg/m ³		臭気検知可能
2～25 mg/m ³	3～30 秒	個人の感受性に依じて眼瞼を閉じる

(3) 発がん性

① 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 (1995)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない。
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 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) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発した報告³³⁾は少ないが、多くが S9 添加での誘発を認めており^{33~38)}、大豆粉で誘導された放射菌のチトクローム (P-450soy) やグルタチオンの添加で遺伝子突然変異を誘発するようになった報告もあった^{39,40)}。S9 添加の有無にかかわらず大腸菌で遺伝子突然変異を誘発したが^{35,37)}、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴¹⁾。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常を誘発したが^{42,43)}、姉妹染色分体交換の誘発は S9 無添加の場合のみであった^{44,45)}。しかし、ヒトリンパ球 (初代培養) では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常を誘発しなかったが、姉妹染色分体交換を誘発した⁴⁴⁾。S9 無添加のヒトリンパ芽球細胞 (TK6) で小核⁴⁶⁾、ラットの肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成を誘発しなかったが⁴⁷⁾、大腸菌³⁸⁾、CHO 細胞⁴⁸⁾、TK6 細胞⁴⁶⁾ で DNA 傷害を誘発した。

in vivo 試験系では、腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死を誘発したが、経口投与では明確な結果は得られず⁴⁹⁾、経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異を誘発しなかった⁵⁰⁾。また、本物質を含む水溶液で飼育したイモリの幼生の末梢血赤血球における小核はみられなかった³⁸⁾。本物質を経口投与したマウスの赤血球における小核⁵¹⁾、ラットにおける不定期 DNA 合成⁵²⁾ もみられなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Osborne-Mendel ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、23、46 mg/kg/day、マウスに 0、25、50 mg/kg/day を 78 週間 (5 日/週) 強制経口投与し、その後ラットでは 32 週、マウスでは 13 週の観察を計画した試験では、途中で用量を増減した、あるいは投与を休止したことにより、78 週間の投与量の加重平均はラットの雄で 25、26 mg/kg/day、雌で 20、22 mg/kg/day、マウスの雌雄で 33、66 mg/kg/day であった。この試験では、投与群の雌雄のラット、高用量群の雌雄のマウスで生存率は低かったものの、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。なお、雄マウスの高用量群で 2/48 匹の前胃にみられた扁平上皮癌は稀なタイプの腫瘍であり、その発生率は過去に同系統の雄マウスの対照群でみられた発生率 (1/180 匹) を超えていた⁸⁾。NCI (1978) はラットでは生存期間が短かったため発がん性の評価は難しく、マウスでは統計学的に明らかな証拠を得られなかったと評価している。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1、1、10 mg/kg/day を 2 年間強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 群の雌の乳腺で線維腺腫の発生率に有意な増加を認めたが、その発生率は過去に同系統の雌ラットの対照群でみられた発生率の範囲内におさまるものであった^{10,11)}。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1 ppm を少なくとも 107 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、腫瘍の発生率増加はなかった^{11,16)}。

CD-1 マウス雌雄各 50 匹を群とし、0、0.1、0.5、1 ppm を 78 週間 (6 時間/日、5 日/週)

吸入させた結果、雌の肺で腺腫の増加傾向、腺腫及び癌の増加傾向にはいずれも有意差があったが、発生率に有意差はなかった^{11, 17)}。しかし、生存率を考慮に入れて解析すると1 ppm 群の雌での肺の腺腫及び癌の増加傾向及び発生率にはともに有意差があり、繁殖所での自然発生率の範囲も超えていた。なお、雄の対照群では肺腺腫の発生率が自然発生率の範囲を超えていたので、雄の肺腫瘍の増加には有意差が検出されなかったと考えられる¹¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 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おり、発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は得られず、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・長期毒性エ)のラットの試験から得られた NOAEL 0.1 mg/kg/day (体重増加の抑制、肝門脈周囲の肝細胞の空胞化) 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・長期毒性ク)のラットの試験から得られた NOAEL 0.1 ppm (生存率の低下)、中・長期毒性ケ)のマウスの試験から得られた NOAEL 0.1 ppm (体重増加の抑制、肺重量の増加、鼻腔や気管支組織の変性など) をばく露状況で補正した 0.018 ppm (0.12 mg/m³) 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。

② 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	—	—	0.1 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0012 µg/kg/day 未満*	0.0012 µg/kg/day 未満*			8,300 超

注：*印は、1件の報告があったことを示す。

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 0.0012 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等 0.1 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 8,300 超となる。また、局所地域のデータとして報告のあった飲料水を摂取すると仮定した場合の最大値は 0.08 µg/kg/day 未満であり、参考として MOE を算出すると 130 超となる。環境媒体から食物経路で摂取されるばく露量は少な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。

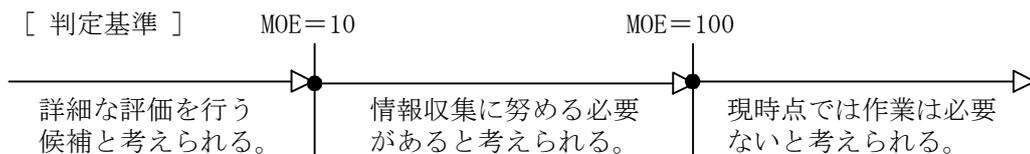
従って、得られたばく露データからは本物質の経口ばく露による健康リスクについて現時点では作業は必要ないと考えられるが、季節的な利用実態を反映したばく露量の把握が難しいことから、年平均の環境中濃度の把握に向けて検討する必要があると考えられる。

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	0.22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.12 mg/m^3	ラット マウス	55 超
	室内空気	—	—			—

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、予測最大ばく露濃度はともに 0.22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度であった。予測最大ばく露濃度と無毒性量等 0.12 mg/m^3 とから、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 55 超となり、リスクの判定はできない。一方、化管法に基づく平成 21 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は 0.24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 50 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入ばく露による健康リスクについては、情報収集に努める必要があると考えられ、その一つとして高排出事業所近傍での大気中濃度の測定が望まれる。



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		○	<0.032 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	B	2)
	○		0.078	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	B	2)
甲殻類	○		110	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		257.8	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-17308
魚類	○		10	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		330	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	4)- 2008022
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中で言及したもの

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

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

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

() 内：毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 設定濃度が定量下限値未満であり濃度の実測ができなかったため、NOEC は設定濃度未満とした。なお、文献 2)には参考値(0.015 µg/L)が掲載されている

評価の結果、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) 藻類

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2006 改正)、及び OECD テストガイドライン No.201(2006)、OECD ガイダンスドキュメント No.23

(2000)に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験には密閉容器が用いられ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.000032、0.00010、0.00032、0.0010、0.0032 mg/L (公比 $\sqrt{10}$)であった。被験物質の試験終了時の実測濃度は、最高濃度区を除き全濃度区で検出下限値(0.000018 mg/L)未満、最高濃度区でも定量下限値(0.0001 mg/L)未満となった。毒性値の算出には、最低濃度区を除き、各濃度区の実測濃度 (0、24、48、72 時間の幾何平均値) が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 0.078 µg/L であった。なお、72 時間無影響濃度(NOEC)は最低濃度区となり、実測濃度による算出ができなかったため、設定濃度に基づき 0.032 µg/L 未満とされた。

2) 甲殻類

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について (化審法テストガイドライン)」(2006 改正)、及び OECD テストガイドライン No.202(2004)、OECD ガイダンスドキュメント No.23 (2000)に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。試験は止水式で、密閉容器を用いて行われた。設定試験濃度は 0 (対照区)、0.035、0.053、0.079、0.12、0.18、0.27、0.40 mg/L (公比 1.5) であった。試験には、米国 ASTM の試験方法(ASTM E729, 2007)に基づく用水 (硬度 160~180mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 72~95%、60~85%であった。毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) が用いられ、48 時間半数影響濃度(EC₅₀)は 110 µg/L であった。

3) 魚類

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について (化審法テストガイドライン)」(2006 改正)、及び OECD テストガイドライン No.203(1992)、OECD ガイダンスドキュメント No.23 (2000)に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式(24 時間毎換水、テフロンシートで水面を被覆)で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.012、0.018、0.027、0.040、0.060 mg/L (公比 1.5) であった。試験用水には脱塩素水道水 (硬度 44 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、換水前(24、48、72、96 時間後)において、検出下限値未満から設定濃度の 52%であった。毒性値の算出には実測濃度 (換水前後の幾何平均値) が用いられ、96 時間半数致死濃度(LC₅₀)は 10 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	0.078 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	110 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	10 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち最も小さい値 (藻類の 0.078 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.00078 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* 72時間 NOEC（生長阻害） 0.032 µg/L 未満
 アセスメント係数：100 [1 生物群（藻類）の信頼できる知見が得られたため]

藻類の 0.032 µg/L 未満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 0.00032 µg/L 未満が得られた。

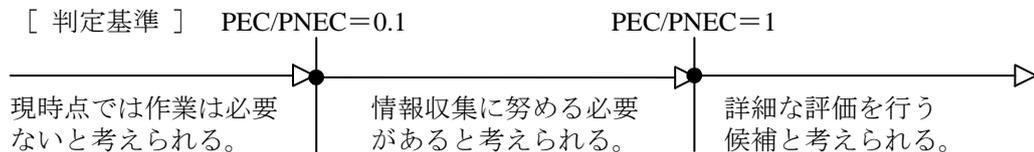
本物質の PNEC としては藻類の慢性毒性値から得られた 0.00032 µg/L 未満を採用する。

(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	0.03 µg/L未満の報告がある(2005)	0.03 µg/L未満の報告がある(2005)	<0.00032 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータとして 0.2µg/L未満程度 (1994)]	データは得られなかった [過去のデータとして 0.2µg/L未満程度 (1994)]		—

注：1) 水質中濃度の（ ）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の淡水域における濃度は、平均濃度、安全側の評価値として設定された予測環境中濃度(PEC)とともに 0.03 µg/L 未満の報告があった。公共用水域の海水域における濃度は、過去 10 年間に於いて本物質の予測環境中濃度(PEC)を設定できるデータが得られなかったが、過去のデータとして 0.2 µg/L 未満程度となった。

予測環境中濃度(PEC)と予測無影響濃度(PNEC)の比は算出できず、生態リスクの判定はできない。

本物質は農薬として利用されており、使用状況が時期的に大きく変動するため、環境中への排出状況を踏まえつつ、検出下限値を下げた平均的な環境中濃度の把握に向けて、検討する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2011) : 化学物質ファクトシート -2011年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 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. 14th Edition, Whitehouse Station, 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: 61.
- 5) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book:3.
- 7) 経済産業公報 (2002.11.8).
- 8) 厚生労働省, 経済産業省, 環境省 : 化審法データベース (J-CHECK).,
(<http://www.safe.nite.go.jp/jcheck>, 2011.9.30 現在).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 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, BCFBAF™ v3.00.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省(通商産業省) 化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)第二十三条第二項の規定に基づき、同条第一項の届出に係る製造数量及び輸入数量を合計した数量として公表された値.
- 14) 農林水産省消費・安全局農産安全管理課・植物防疫課監修、(社)日本植物防疫協会編集(2009) : 農薬要覧-2009- ; 農林水産省消費・安全局農産安全管理課・植物防疫課監修、(社)日本植物防疫協会編集(2006) : 農薬要覧-2006- ; 農林水産省消費・安全局農産安全管理課・植物防疫課監修、(社)日本植物防疫協会編集(2003) : 農薬要覧-2003- ; 農林水産省生産局生産資材課・植物防疫課監修、(社)日本植物防疫協会編集(2001) : 農薬要覧-2001-.
- 15) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008) : 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 16) 農林水産省消費・安全局農産安全管理課・植物防疫課監修、(社)日本植物防疫協会編集(1997) : 農薬要覧-1997-.
- 17) 厚生労働省 (2003) : 水質基準の見直しにおける検討概要. クロロピクリン.

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2011) : 平成 21 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2011) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計 表 3-1 全国, (<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2009a/2009a3-1.csv>, 2011.2.24 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課(2011) : 平成 21 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細, (<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH21/syosai.html>, 2011.2.24 現在).
- 4) (独)国立環境研究所 (2012) : 平成 23 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2005) : 平成 15 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 環境庁環境保健部環境安全課 (1995) : 平成 6 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 大阪府 (2007) : 平成 19 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
- 8) 鈴木俊也, 岡本寛, 稲葉美佐子, 宇佐見美穂子, 永山敏廣 (2006) : 地下水を原水とする専用水道における要検討項目の調査. 東京都健康安全研究センター研究年報. 57:345-348.
- 9) 環境省環境保健部環境安全課 (2007) : 平成 17 年度化学物質環境実態調査結果.
- 10) 環境省環境保健部環境安全課 (2008) : 平成 18 年度化学物質環境実態調査.
- 11) 経済産業省 (2006) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.2.03.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) 井上尚英, 榎田裕之 (1996): クロロピクリンによる中毒の臨床. 臨床と研究. 73: 1617-1619.
- 2) 廣澤壽一 (1988): クロロピクリン. 救急医学. 12: 1487-1490.
- 3) Sparks, S.E., G.B. Quistad and J.E. Casida (1997): Chloropicrin: reactions with biological thiols and metabolism in mice. Chem. Res. Toxicol. 10: 1001-1007.
- 4) Sparks, S.E., G.B. Quistad, W. Li and J.E. Casida (2000): Chloropicrin dechlorination in relation to toxic action. J. Biochem. Mol. Toxicol. 14: 26-32.
- 5) Alwis, K.U., B.C. Blount, L.K. Silva, M.M. Smith and K.H. Loose (2008): Method for quantifying nitromethane in blood as a potential biomarker of halonitromethane exposure. Environ. Sci. Technol. 42: 2522-2527.
- 6) RTECS® (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances) database. (2011.12.15 現在).
- 7) IPCS (1998): International Chemical Safety Cards. 0750. Trichloronitromethane.
- 8) National Cancer Institute (1978): Bioassay of chloropicrin for possible carcinogenicity. CAS No. 7606-2. NCI-CG-TR-65.

- 9) Condie, L.W., F.B. Daniel, G.R. Olson and M. Robinson (1994): Ten and ninety-day toxicity studies of chloropicrin in Sprague-Dawley rats. *Drug. Chem. Toxicol.* 17: 125-137.
- 10) Slaughter, R.W. (1995): Two year oral (gavage) chronic toxicity study of chloropicrin in rats. The Chloropicrin Manufacturers Task Force. MRID 43744301.
- 11) CalEPA_DPR) California EPA, Department of Pesticide Regulation (2010): Evaluation of chloropicrin as a toxic air contaminant. Part B. Human health assessment.
- 12) Wisler, J.A. (1994): Evaluation of chloropicrin in a one year oral (capsule) toxicity study in dogs. The Chloropicrin Manufacturers Task Force. MRID 43196301.
- 13) Yoshida, M., T. Ikeda, M. Iwasaki, M. Ikeda, T. Harada, K. Ebino, S. Tsuda and Y. Shiraseu (1987): Subchronic inhalation toxicity of chloropicrin vapor in rats. *J. Pesticide Sci.* 12: 673-681.
- 14) Chun, J.S. and W.J. Kintigh (1993): Chloropicrin: Ninety-day inhalation toxicology study in rats and mice. Chloropicrin Manufacturers Task Force. MRID 43063201.
- 15) U.S. EPA, Office of Pesticide Programs (2008): Human health risk assessment. Chloropicrin.
- 16) Burleigh-Flayer, H.D and C.L. Benson (1995): Chloropicrin: Vapor inhalation oncogenicity study in CD® rats. The Chloropicrin Manufacturers Task Force. MRID 43755301.
- 17) Burleigh-Flayer, H.D., W.J. Kintigh and C.L. Benson (1995): Chloropicrin: Vapor inhalation oncogenicity study in CD-1® mice. The Chloropicrin Manufacturers Task Force. MRID 43632201.
- 18) Denny, K.H (1996): Reproduction range-finding inhalation study in rats chloropicrin. The Chloropicrin Manufacturer's Task Force. DPR Vol. 199-115, Rec. No. 217717. Cited in: California EPA, Department of Pesticide Regulation (2010): Evaluation of chloropicrin as a toxic air contaminant. Part B. Human health assessment.
- 19) Schardein, J.L. (1994): Two generation inhalation reproduction/fertility study in rats. The Chloropicrin Manufacturer's Task Force. MRID 43391902.
- 20) York, R.G., J.H. Butala, C.E. Ulrich and J.L. Schardein (1994): Inhalation developmental toxicity studies of chloropicrin in rats and rabbits. *Teratology.* 49: 419.
- 21) Schardein, J.L. (1993): Inhalation developmental toxicity study in rats. The Chloropicrin Manufacturer's Task Force. MRID 42740602.
- 22) York, R.G. (1993): Inhalation developmental toxicity study in New Zealand rabbits. The Chloropicrin Manufacturer's Task Force. MRID 42740601.
- 23) 岡田永子, 高橋和郎, 中村晴臣 (1970): クロロピクリン中毒症. *日内会誌.* 59: 60-67.
- 24) 大川匡子, 藤田秀樹, 荒川泰, 浦田重治郎, 堀口佳男 (1971): 意識障害を伴う急性農薬中毒の3例. *日本農村医学研究所年報.* 2: 30-35.
- 25) 松島松翠 (1979): クロロピクリン剤中毒. *救急医学.* 3: 1307-1309.
- 26) 鴨原晃, 田勢長一郎, 藤井眞行, 奥秋晟 (1990): クロロピクリン中毒の1例. *中毒研究.* 3: 279-282.
- 27) 高山隼人, 長岡進矢, 米倉正大, 木下敏明 (2000): 火災によるクロロピクリン中毒. *日臨救医誌.* 3: 125.
- 28) 高橋伸二, 松宮直樹, 岩井亮, 佐藤祐子, 永沼利博, 遠藤拓男 (1992): クロロピクリン中毒の症例. *茨城県救急医学会誌.* 16: 134.

- 29) 仁平信, 林田真喜子, 大野曜吉, 犬塚祥, 益子邦洋 (1998): クロロピクリン中毒症例. 中毒研究. 11: 440.
- 30) 本多英喜, 川嶋隆久, 加来信雄, 川崎勝也 (2001): クロロピクリン溶液を服用した急性中毒患者の1例. 中毒研究. 14: 383-384.
- 31) 植村振作, 河村宏, 辻万千子, 富田重行, 前田静夫 (2002): 農薬毒性の辞典. 改訂版. pp52-54.
- 32) Stokinger, H.E. (1981): Aliphatic nitro compounds, nitrates, nitrites. Cited in: Clayton, G.D. and F.E. Clayton ed. Patty's industrial hygiene and toxicology, 3rd ed. New York, John Wiley and Sons, vol 2B, pp4164-4166.
- 33) San, R.H.C. and V.O. Wagner (1990): *Salmonella*/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test) with confirmatory assay. Niklor Chemical Co., Inc. DPR Vol. 199-046, Rec. No. 88717.
- 34) Shirasu, Y., M. Moriya, H. Tezuka, S. Teramoto, T. Ohta and T. Inoue (1982): Mutagenicity screening studies on pesticides. Environmental Mutagens and Carcinogens, Proceedings of the 3rd International Conference. pp. 331-335.
- 35) Moriya, M., T. Ohta, K. Watanabe, T. Miyazawa, K. Kato and Y. Shirasu (1983): Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat. Res. 116: 185-216.
- 36) Haworth, S., T. Lawlor, K. Mortelmans, W. Speck and E. Zeiger (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ. Mutagen. 5(Suppl. 1): 3-142.
- 37) 河合昭宏, 後藤純雄, 松本由美子, 松下秀鶴 (1987): 脂肪族および芳香族ニトロ化合物の変異原性: 工業材料およびその関連物質. 産業医学. 29: 34-54.
- 38) Giller, S., F. Le Curieux, L. Gauthier, F. Erb and D. Marzin (1995): Genotoxicity assay of chloral hydrate and chloropicrine. Mutat. Res. 348: 147-152.
- 39) Sariaslani, F.S. and R.G. Stahl Jr. (1990): Activation of promutagenic chemicals by *Streptomyces griseus* containing cytochrome P-450soy. Biochem. Biophys. Res. Commun. 166: 743-749.
- 40) Schneider, M., G.B. Quistad and J.E. Casida (1999): Glutathione activation of chloropicrin in the *Salmonella* mutagenicity test. Mutat. Res. 439: 233-238.
- 41) San, R.H.C. and C.I. Sigler (1990): L5178Y TK+/- mouse lymphoma mutagenesis assay with confirmation. Niklor Chemical Co., Inc. DPR Vol. 199-041, Rec. No. 86982.
- 42) NTP (2000): *in vitro* cytogenetics - Chromosome Aberrations. NTP database search application. http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invitroca.cadata&study_no=405202&cas_no=76%2D06%2D2&endpointlist=CAB
- 43) Putman, D.L. and M.J. Morris (1990): Chromosome aberrations in Chinese hamster ovary (CHO) cells with confirmatory assay. Niklor Chemical Co., Inc. DPR Vol. 199-041, Rec. No. 86983.
- 44) Garry, V.F., R.L. Nelson, J. Griffith and M. Harkins (1990): Preparation for human study of pesticide applicators: sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected fumigants. Teratog. Carcinog. Mutagen. 10: 21-29.
- 45) NTP (2000): *in vitro* cytogenetics - Sister Chromatid Exchanges. NTP database search application.

http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invitrosce.scedata&study_no=405202&cas_no=76%2D06%2D2&endpointlist=SCE

- 46) Liviác, D., A. Creus and R. Marcos (2009): Genotoxicity analysis of two halonitromethanes, a novel group of disinfection by-products (DBPs), in human cells treated *in vitro*. Environ. Res. 109: 232-238.
- 47) Curren, R.D. (1990): Unscheduled DNA synthesis in rat primary hepatocytes with a confirmatory assay. Niklor Chemical Co., Inc. DPR Vol. 199-046, Rec. No. 88718.
- 48) Plewa, M.J., E.D. Wagner, P. Jazwierska, S.D. Richardson, P.H. Chen and A.B. McKague (2004): Halonitromethane drinking water disinfection byproducts: chemical characterization and mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity. Environ. Sci. Technol. 38: 62-68.
- 49) 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.
- 50) García-Quispes, W.A., E.R. Carmona, A. Creus and R. Marcos (2009): Genotoxic evaluation of two halonitromethane disinfection by-products in the *Drosophila* wing-spot test. Chemosphere. 75: 906-909.
- 51) Mehmood, Z. (2003): Chloropicrin: Mouse micronucleus test. Cited in: California EPA, Department of Pesticide Regulation (2010): Evaluation of chloropicrin as a toxic air contaminant. Part B. Human health assessment.
- 52) Mehmood, Z. (2003): Chloropicrin: Rat Liver DNA Repair (UDS) test. Cited in: California EPA, Department of Pesticide Regulation (2010): Evaluation of chloropicrin as a toxic air contaminant. Part B. Human health assessment.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「AQUIRE」

17308 : Carr, R.S. (1987): Memorandum. July 21 Memo to Michael DeGraeve, Battelle Columbus Laboratories, Columbus,OH :71 p.

2) 環境省(2011) : 平成 22 年度 生態影響試験

3) (独)国立環境研究所報告書 ; 該当なし

4) その他

2008022 : 西内康浩 (1991) : 活性炭による水中からの農薬の除去と魚毒性低減化. 農薬検査所報告 31 : 141-151.