

[6] トリエチレントラミン

本物質は、第13次取りまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表した。今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、また新たな環境実測データ（水質）と生態毒性に関する知見が得られたため、生態リスクについても改めて初期評価を行った。

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： トリエチレントラミン

(別の呼称：*N,N'*-ビス(2-アミノエチル)-1,2-エタンジアミン、3,6-ジアザオクタン-1,8-ジイルジアミン)

CAS 番号：112-24-3

化審法官報公示整理番号：2-163

化管法政令番号：1-278（改正後政令番号*：2-70）

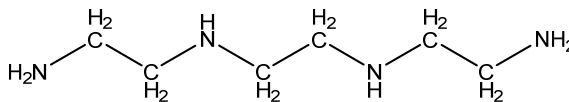
RTECS 番号：YE6650000

分子式： $C_6H_{18}N_4$

分子量：146.23

換算係数：1 ppm = 5.98 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



*注：令和5年4月1日施行の改正政令における番号。

(2) 物理化学的性状

本物質は、水に溶けやすく常温で無色透明ないし黄色の液体である¹⁾。

融点	12°C ^{2), 3), 4), 5)}
沸点	266.5°C (101 kPa) ²⁾ 、266~267°C ³⁾ 、 266~267°C (101 kPa) ⁴⁾ 、約280°C ⁵⁾
密度	0.98 g/cm ³ (20°C) ⁵⁾
蒸気圧	0.0549 Pa (25°C) ⁴⁾ 、1.3 Pa (20°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-2.7 (KOWWIN ⁶⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	9.92 (20°C) ⁴⁾ 、pKa1 = 3.32 (20°C) ⁵⁾ 、pKa2 = 6.67 (20°C) ⁵⁾ 、pKa3 = 9.2 (20°C) ⁵⁾ 、pKa4 = 9.92(20°C) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	4.77 × 10 ⁶ mg/L ⁴⁾

(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

分解率：BOD 0%、TOC (-)*、GC (-)*

(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁷⁾

(備考：*分解度が負の値になったため (-) と表記した)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $230 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾ により計算)

半減期：0.28 ～ 2.8 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解しない⁵⁾

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される物質¹⁰⁾)

生物濃縮係数 (BCF) :

< 0.5 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：2 mg/L)¹¹⁾

< 5.0 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.2 mg/L)¹¹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：77 (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一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹³⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2011	2012	2013	2014	2015
製造・輸入数量(t) ^{a)}	8,000	7,000	7,000	8,000	7,000
年度	2016	2017	2018	2019	2020
製造・輸入数量(t) ^{a)}	7,000	7,000	8,000	7,000	7,000

注：a) 製造数量は出荷量を意味し、同一事業者内での自家消費分を含んでいない値を示す。

本物質の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 100t 以上である¹⁴⁾。

② 用途

本物質は、他の化学物質の原料として使われ、紙が湿った際に強度をもたせる湿潤強化剤の原料や、潤滑油添加剤、キレート剤や界面活性剤などの原料としても使われている¹⁾。

また、エポキシ樹脂の硬化剤としても用いられ、水道に使用する管類やバルブ類などの内側に使用するエポキシ樹脂塗料の硬化剤として使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

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：278）に指定されているが、令和3年10月20日に公布された「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施行令の一部を改正する政令」（令和5年4月1日施行）により、第一種指定化学物質から除外され、新たに第二種指定化学物質（政令番号：70）に指定される予定。

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。

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。

なお、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：982）に指定されていた。また本物質は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たが、平成26年3月改訂の要調査項目リストから除外された。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我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曝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、2020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、届出外排出量非対象業種・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 (2020 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (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	576	2,509	0	0	0.6	19,341	1,142	-	-	-	3,086	1,142	4,228

業種等別排出量(割合)

業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出外排出量	割合 (%)
化学工業	44	2,506	0	0	0.6	1,152	106	(9.3%)
下水道業							963	(84.3%)
電気機械器具製造業	410	0	0	0	0	17,670	1	(0.09%)
金属製品製造業	71	0	0	0	0	0	14	(1.2%)
衣服・その他の繊維製品製造業	52	0	0	0	0	0	0	(0.1%)
木材・木製品製造業							17	(1.5%)
自動車整備業							12	(1.1%)
輸送用機械器具製造業	0	0	0	0	0	200	8	(0.7%)
家具・装備品製造業							6	(0.5%)
その他の製造業							5	(0.4%)
窯業・土石製品製造業	0	4	0	0	0	0	0.2	(0.02%)
一般機械器具製造業							3	(0.3%)
鉄道業							2	(0.2%)
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	240	2	(0.2%)
プラスチック製品製造業							2	(0.1%)
パルプ・紙・紙加工品製造業							0.8	(0.07%)
機械修理業							0.5	(0.04%)
なめし革・同製品・毛皮製造業							0.2	(0.02%)
出版・印刷・同関連産業							0.2	(0.02%)
鉄鋼業							0.2	(0.02%)
非鉄金属製造業							0.2	(0.02%)
船舶製造・修理業、船用機関製造業	0	0	0	0	0	50	0	(0.3%)

総排出量の構成比(%)	
届出	73%
届出外	27%

本物質の2020年度における環境中への総排出量は、約4.2tとなり、そのうち届出排出量は約3.1tで全体の73%であった。届出排出量のうち約0.58tが大気、約2.5tが公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が0.0006t、廃棄物への移動量が約19tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は電気機械器具製造業（71%）、金属製品製造業（12%）であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（99.9%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、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	610
水 域	3,618
土 壤	0

(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は、環境中への推定排出量を基に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、2020年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった山口県（大気への排出量0.0086t、公共用水域への排出量2.5t）、大気への排出量が最大であった宮城県（大気への排出量0.41t、公共用水域への排出量0.012t）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	大気	公共用水域
	山口県	宮城県	山口県
大 気	0.0	0.0	0.0
水 域	97.3	97.0	97.3
土 壤	0.0	0.3	0.0
底 質	2.7	2.7	2.7

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。

(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2.4.1、表2.4.2に示す。

表 2.4.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

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									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/25	全国	2019	5)
		— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/15	全国	2018	6)
		— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/15	全国	2017	7)
		— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/14	全国	2016	8)
		— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/5	全国	2015	9)
		— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/4	全国	2014	10)
		— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/4	全国	2013	11)
		— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/4	全国	2012	12)
		— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	ND	— ^{c)}	0/5	全国	2011	12)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.012	<0.012	<0.012	<0.012	0.012	0/13	全国	2020	13)
		<0.6	<0.6	<0.4	<0.6	<i>0.4~0.6</i>	0/46	全国	2012	14)
公共用水域・海水	μg/L	<0.012	<0.012	<0.012	<0.012	0.012	0/13	全国	2020	13)
		<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	<i>0.6</i>	0/1	長崎県	2012	14)
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									
魚類(公共用水域・海水)	μg/g									
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝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) 報告されていない。

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

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	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
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								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g								
貝類(公共用水域・海水)	μg/g								

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

飲料水及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝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 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	検出データは得られなかった	検出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	0.012 μg/L 未満程度(2020)	0.00048 μg/kg/day 未満程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壌	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	検出データは得られなかった	検出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	0.012 µg/L 未満程度(2020)	0.00048 µg/kg/day 未満程度
食 物	データは得られなかった	データは得られなかった	
土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	

注：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については表 2.5 に示すとおり一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2020 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¹⁵⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.081 µg/m³ となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<0.00048	<0.00048
食 物			
土 壤			

注：1) 太字の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

2) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり曝露量を設定できる飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には平均曝露量、予測最大曝露量ともに 0.00048 µg/kg/day 未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2020 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース¹⁶⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.11 µg/L となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.0044 µg/kg/day となった。

濃縮性がない又は低いと判断されているため、本物質の環境媒体からの食物経由での曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（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曝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、

海水域ともに 0.012 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく 2020 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース¹⁶⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.11 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.012 µg/L 未満程度 (2020)	0.012 µg/L 未満程度 (2020)
海 水	0.012 µg/L 未満程度 (2020)	0.012 µg/L 未満程度 (2020)

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。

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

本物質は銅のキレート剤であり、体内に蓄積した銅の排泄効果を有する¹⁾。

ラットに¹⁴Cでラベルした本物質の2塩酸塩25 mg/kgを単回強制経口投与した結果、血漿中の放射活性は1時間後にピークを示した後に2相性で消失し、半減期は第1相が1.7時間、第2相が30.4時間であった。体内の放射活性はいずれの組織も最初の測定時点である投与1時間後に最も高く、血漿中放射活性の7.1倍が腎臓、4.5倍が肝臓、1.4倍が小腸でみられた。168時間で投与した放射活性の39.8%が尿中、58.3%が糞中、0.7%が呼気中に排泄されたが、その大部分は24時間以内の排泄であった。また、胆管カニューレ処置したラットに25 mg/kgを単回強制経口投与した結果、48時間で投与量の0.9%が胆汁中に排泄された²⁾。

ラットに本物質の2塩酸塩0.36 mg/kgを静脈内投与した結果、血漿中の本物質濃度は1時間後に投与直後の約1/2まで減少し、その後はゆっくりと減少した。一方、十二指腸の2箇所を結紮して作成した小腸ループ内に25 mg/kgの2塩酸塩を注入した結果、血漿中の本物質濃度のピークは2時間後にみられ、4時間後には0.5~1時間後の濃度にまで減少した。25 mg/kgの強制経口投与では、絶食ラットで2時間後、非絶食ラットで0.5時間後に血漿中濃度はピークに達してゆっくりと減少したが、ピーク濃度及び生物学的利用率は小腸内投与時に比べて絶食ラットで約1/3、非絶食ラットで約1/8と低く、食餌による吸収の抑制が認められた³⁾。

ラットに本物質の2塩酸塩25 mg/kgを強制経口投与した結果、24時間で尿中に排泄された本物質は投与量の3.1%とわずかであったが、加水分解尿中の本物質は35.7%まで増加したことから、本物質の多くがアセチル体に代謝されて尿中に排泄されていたと考えられた³⁾。

ヒトでは、ボランティアの成人男女に1 g/人を経口投与した結果、26時間で投与量の約1%が本物質、約8%が本物質のN₁-アセチル体として尿中に排泄され、本物質のほとんどが4時間後までに排泄され、10時間後には不検出となったが、N₁-アセチル体の排泄ピークは4~6時間後にみられ、その後は穏やかに減少して26時間後も尿中への排泄がみられた。尿中には銅だけでなく、鉄や亜鉛の排泄量増加もみられた⁴⁾。また、0.3~2.4 g/日を経口投与したボランティアの血漿、尿では、N₁, N₁₀-ジアセチル体もみられた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	2,500 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	5,500 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	805 mg/kg

本物質は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。吸入すると咽頭痛、咳、灼熱感、息苦しさ、息切れを生じ、肺水腫を起こすことがある。経口摂取すると口や喉の熱傷、喉や胸の灼熱感、腹痛、ショック又は虚脱を生じる。皮膚に付くと発赤、痛み、皮膚熱傷、水疱を生じ、眼

に入ると充血、痛み、視力喪失、重度の熱傷を生じる⁷⁾。

なお、マウスの経口 LD₅₀として 38.5 mg/kg という値があったが⁶⁾、これは腹腔内投与によって 24 時間以内に半数のマウスが死亡する値であった⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 9 匹及び B6C3F₁ マウス雌雄各 12 匹を 1 群とし、本物質の 2 塩酸塩を 0、0.3、3%の濃度で飲水に添加して 14 日間投与する計画で実施された予備試験では、3%群のラット及びマウスで体重が減少し、7 匹のマウスが死亡したことから、4 日目にラットの投与濃度を 3%から 1.5%に減量し、マウスの 3%群を屠殺した。ラットの 3→1.5%群では 1.5%に減量後は体重増加がみられるようになったが、雌雄ともに 14 日後の体重は有意に低かった。0.3%群のラット及びマウスでは、一般状態や体重への影響はなかった。このため、ラットは雌雄各 6 匹、マウスは雌雄各 8 匹を 1 群とし、0、0.9、1.2、1.5%の濃度で飲水に添加して 14 日間投与した結果、ラットでは 3 日目までに 1.2%以上の群の全数、7 日目までに 0.9%群の全数で軟便又は下痢がみられるようになり、0.9%以上の群の雄及び 1.2%以上の群の雌で用量に依存した体重増加の抑制がみられた。マウスでは下痢や軟便はみられなかったが、1.5%群の雌 1 匹が死亡した⁹⁾。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 18 匹を 1 群とし、穀類ベースの通常の餌 (NIH-31) を投与しながら本物質の 2 塩酸塩を 0、0.012、0.06、0.3%の濃度で飲水に添加して 92 日間投与した結果、死亡や一般状態、体重、血液及び血液生化学、臓器の重量や組織に影響はなかった。しかし、精製飼料 (AIN-76A) を投与しながら同様に飲水投与した試験では、0.3%群の雌で血清 ALT の有意な上昇、子宮拡張の発生率の有意な増加がみられた。また、AIN-76A から銅含有量を低下させた餌を投与した対照群では、体重増加の抑制、副腎や肝臓などの相対重量の増加、貧血、脾臓の造血亢進、肝臓門脈周囲の巨大細胞、膵臓の萎縮と多巣性壊死、血漿中の銅濃度の低下 (不検出) などの影響がみられた。なお、飲水量から求めた本物質の摂取量は NIH-31 投与の雄で 0、7、37、184 mg/kg/day、雌で 0、9、47、235 mg/kg/day、AIN-76A 投与の雄で 0、7、35、180 mg/kg/day、雌で 0、9、40、216 mg/kg/day であった¹⁰⁾。通常の餌 (NIH-31) を投与した試験の結果から、NOAEL を 0.3% (雄 184 mg/kg/day、雌 235 mg/kg/day) 以上とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、穀類ベースの通常の餌 (NIH-31) を投与しながら本物質の 2 塩酸塩を 0、0.012、0.06、0.3%の濃度で飲水に添加して 92 日間投与した結果、死亡や一般状態、体重、血液及び血液生化学、臓器の重量や組織に影響はなかった。しかし、精製飼料 (AIN-76A) を投与しながら同様に飲水投与した試験では、0.3%群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、1 匹が死亡した。また、AIN-76A 投与の 0.3%群では雄で腎臓絶対重量、平均赤血球容積及び好酸球比率が有意に低く、雌雄の肺で慢性間質性炎症と肺胞の組織球浸潤、脾臓の造血亢進、肝臓で門脈周囲の脂肪化の発生率は有意に高く、雄の腎臓で空胞化の発生率は有意に低かった。一方、AIN-76A から銅含有量を低下させた餌を投与した対照群には影響はなかった。なお、飲水量から求めた本物質の摂取量は NIH-31 投

与の雄で 0、15、71、325 mg/kg/day、雌で 0、15、71、368 mg/kg/day、AIN-76A 投与の雄で 0、11、61、296 mg/kg/day、雌で 0、13、66、322 mg/kg/day であった¹⁰⁾。通常の餌 (NIH-31) を投与した試験の結果から、NOAEL を 0.3% (雄 325 mg/kg/day、雌 368 mg/kg/day) 以上とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、大豆濃縮物を使用し、老齢動物にも配慮した低タンパク質であるが、銅等のミネラル分は特に低くしていない餌 (RMI(E) SQC) を投与しながら、0、100、350、1,200 mg/kg/day の本物質 2 塩酸塩を 4 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、一般状態や体重に影響がなかったことから、さらに 4 週間投与を継続した。その結果、1,200 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、1 匹が死亡し、1 匹が瀕死となって屠殺した。1,200 mg/kg/day 群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数が有意に増加し、血清では 350 mg/kg/day 以上の群の雄で ALP の有意な低下、1,200 mg/kg/day 群の雄で ALT の有意な上昇を認めた。1,200 mg/kg/day 群の雄で副腎、腎臓、肺の相対重量の有意な増加と胸腺相対重量の有意な低下を認め、1,200 mg/kg/day 群の雌雄の腺胃で粘膜下層の急性炎症、頸部粘液細胞の増加、雄で細気管支上皮の肥大、気管支肺泡の炎症の 197 発生率に有意な増加を認めた¹¹⁾。

そこで、雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、50、175、600 mg/kg/day の本物質 2 塩酸塩を 26 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、600 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、600 mg/kg/day 群の雄 2 匹が死亡し、175、600 mg/kg/day 群の雄各 1 匹が瀕死となって屠殺した。600 mg/kg/day 群の雌雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の増加、ALP の低下などの有意な変化がみられたが、正常範囲内に収まる変化であった。600 mg/kg/day 群の雄で腎臓相対重量の有意な増加と脾臓相対重量の有意な低下を認め、50 mg/kg/day 以上の群の雄及び 175 mg/kg/day 以上の群の雌の限局性の慢性間質性肺炎、175 mg/kg/day 以上の群の雄及び 600 mg/kg/day 群の雌で肺泡線維症、細気管支過形成又は肺泡壁の細気管支化、175 mg/kg/day 以上の群の雄で細気管支上皮の肥大、600 mg/kg/day 群の雄で肺泡出血の発生率に有意な増加を認めた¹¹⁾。この結果から、50 mg/kg/day は雄で LOAEL、雌で NOAEL となる。なお、著者らによれば、肺の病変は銅欠乏ラットの病変とは病理組織学的に異なっていたため、銅の枯渇に対する反応ではなく、本物質 2 塩酸塩のキレート作用以外の作用である可能性があるとしている。

オ) ラット 2 匹、マウス 4 匹、モルモット及びウサギ各 1 匹に本物質を 7.4% の濃度で含むエタノール溶液をエアロゾルにして 2 週間 (1 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、影響はみられなかったとした報告があったが、詳細は不明であった¹²⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、100、350、1,200 mg/kg/day の本物質 2 塩酸塩を 8 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、発情周期への影響はなかった¹¹⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 5~9 匹を 1 群とし、0、0.17、0.83、1.66% の濃度で本物質の 4

塩酸塩を精製飼料に添加して妊娠 0 日から妊娠 21 日まで投与した結果、0.83%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、1.66%群で胎仔の体重は有意に低く、頭殿長は有意に短かった。0.17%以上の群で用量に依存した吸収胚の発生率増加を認め、0.83%以上の群で奇形の発生率に有意な増加を認めた。母ラットでは 0.17%以上の群で用量に依存して肝臓の銅濃度が有意に減少し、腎臓の亜鉛濃度が有意に増加しており、胎仔の肝臓でも用量に依存した銅濃度の有意な減少と亜鉛濃度の有意な増加がみられた。このため、催奇形性は銅欠乏と亜鉛の毒性による可能性が考えられた¹³⁾。そこで、精製飼料に 10 倍量の銅を添加した投与群を設定して同様に試験した結果、銅の補強は催奇形性を減弱させ、その程度は母ラットや胎仔の体内銅濃度の増加と関連していたが、亜鉛濃度との関連はなかった。このため、催奇形性は主に銅の欠乏によって生じており、餌中の銅を補強することで回避できると考えられた¹⁴⁾。

ウ) C3H/HeNJeI マウス 6~15 匹を 1 群とし、本物質の 2 塩酸塩を 0、0.3、0.6、1.2%の濃度で飲水に添加して妊娠 0 日から妊娠 19 日まで投与した結果、1.2%群で体重増加の有意な抑制を認め、胎盤重量は有意に減少し、全胚吸収の発生率は有意に高かった。胎仔では同腹仔数に有意差はなかったが、1.2%群で摘出 1 時間後の生存率は有意に低く、0.6%以上の群で用量に依存して体重、脳の重量は有意に低く、1.2%群で脳ヘルニアや小頭症、水頭症などを含む脳奇形の発生率は有意に高かった。母マウスの血清や肝臓で銅濃度に有意差はなかったが、胎盤で銅、亜鉛の濃度は有意に低かった。胎仔では 0.3%以上の群の肝臓、脳で銅濃度は用量に依存して有意に低く、1.2%群の肝臓では亜鉛濃度は有意に高かった。このため、胎仔の脳奇形は著明な銅欠乏が原因の一つであったと考えられた。なお、0.3%群の飲水量から求めた摂取量は約 500 mg/kg/day であった¹⁵⁾。また、胎仔の脳への影響を詳しくみると、出血や頭蓋の骨化遅延を含めた異常の発生率は 0.6%以上の群で有意に高かった¹⁶⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 0.6%、胎仔で 0.3% (500 mg/kg/day) とする。

④ ヒトへの影響

ア) 銅は必須微量元素であり、銅の欠乏によって銅酵素活性が低下し、様々な障害を生じるが、過剰でも細胞障害をきたす。ウィルソン病は、肝臓、脳、腎臓、眼球等の組織に過剰な銅が蓄積するために生じる疾病であり、本物質の 2 塩酸塩は 1968 年に新たな治療薬として使用が開始されており、近年はその副作用の少なさから第一選択薬として使用されることもある。初期治療の投与量として成人は初期量 1,500~2,500 mg/day、小児は 30~50 mg/kg/day を投与し、維持量として成人で 750~1,500 mg/day、小児は 15~30 mg/kg/day を投与するが、有害事象は少なく、まれに貧血、血小板減少等の報告がある程度である¹⁷⁾。初期治療の投与量は本物質の薬理作用（銅に対する排泄効果）が生じる用量であるため、健康なヒトにとって薬理作用も有害であると考えた場合、成人で LOAEL を 750 mg/day とし、体重を 50 kg とすると、15 mg/kg/day となる。

イ) 本物質の 2 塩酸塩 400~800 mg/day を投与して治療を行っているウィルソン病患者 20 人

のうち、4人の女性患者が6回妊娠していたが、流産や子供の異常はなかった。子供達の全員が正常に発育している（研究報告公表時点で最年長者は5歳）との報告¹⁾がある。

ウ) エポキシ樹脂と硬化剤である本物質に曝露した422人が勤務する8工場の調査では、7年間の間に126人が皮膚炎を発症した。そのうち99人でパッチテストが行われ、55.1%が本物質の1%水溶液に対して陽性反応を示した。作業従事開始から皮膚炎発症までの平均期間は18.5ヶ月であった。しかしながら、これらの労働者の多くでは他のエポキシ樹脂にも陽性反応がみられた¹⁸⁾。また、建設会社10社のエポキシ樹脂（硬化剤として本物質を含むかは不明）に曝露した男性労働者135人の調査では、過去3年間に23人が手や前腕に皮膚炎を発症していた。135人に対して、本物質、エポキシ樹脂、イソホロンジアミン、及びキシレンジアミンでパッチテストした結果、全物質を併せて計27人（20%）で陽性反応がみられ、本物質については職業性皮膚炎の経験がない2人（1.5%）に陽性反応がみられたのみであった¹⁹⁾。

(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	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、S9添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発し^{20~24)}、S9無添加の大腸菌でDNA傷害を誘発した^{25,26)}。S9添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）で遺伝子突然変異を誘発した報告²⁷⁾があったが、誘発しなかった報告²⁸⁾もあった。S9添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）で姉妹染色分体交換を誘発し^{27,28,29)}、S9無添加のラット肝細胞で不定期DNA合成を誘発した^{27,28)}。

イ) *in vivo* 試験系では、経口投与²¹⁾又は腹腔内投与^{21,30)}したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

- ア) C3H/HeJ マウス雄 50 匹を 1 群とし、生涯にわたって 0、1.25 mg を背部に塗布（3 回/週）した結果、1 匹の上唇に乳頭腫の発生がみられたが、塗布部位には 1 匹で皮膚炎がみられただけで、表皮過形成などの前がん病変はみられなかったことから、上唇の乳頭腫は投与に関連したものではないと考えられた³¹⁾。
- イ) C3H/HeJ マウス雄 50 匹を 1 群とし、0、0.2、2%の本物質エタノール溶液を背部に 2 年間塗布（3 回/週）した結果、腫瘍の発生率の増加はなかった³²⁾。

④ 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いるが、発がん性については知見が得られず、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。

経口曝露については、ヒトへの影響ア) に示した本物質 2 塩酸塩の LOAEL 15 mg/kg/day（銅に対する排泄効果）を本物質に換算して 10 mg/kg/day とし、LOAEL であることから 10 で除した 1 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。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

ア) 経口曝露

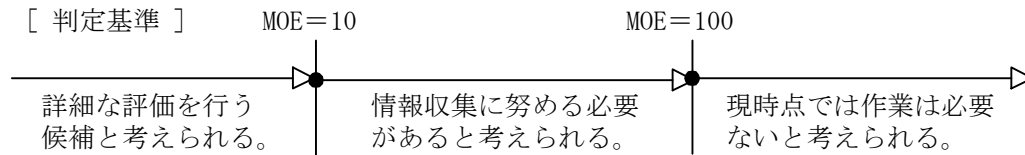
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、曝露量を設定できる飲料水の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量及び予測最大曝露量は共に 0.00048 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 1 mg/kg/day と予測最大曝露量から求めた MOE は 2,100,000 超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1 mg/kg/day	ヒト	—
	公共用水域・淡水	0.00048 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	0.00048 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度			2,100,000 超



【総合的な判定】

化管法に基づく 2020 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は $0.0044 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考として求めた MOE は 230,000 となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

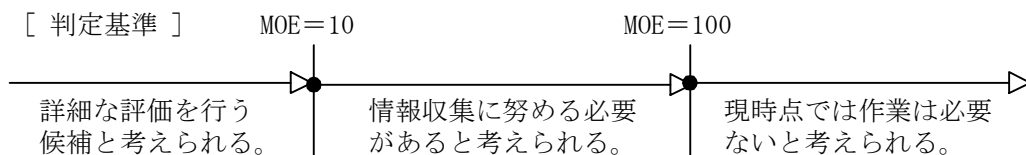
イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—



【総合的な判定】

吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると $3.3 \text{ mg}/\text{m}^3$ となる。参考として、これと化管法に基づく 2020 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 $0.081 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から算出した MOE は 41,000 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

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（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）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 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	330	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	D	C	1)-180320
		○	468	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	950	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	E	C	4)
		○	<2,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	E	C	4)
	○		3,700	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	4	B	B	1)-13269
	○		5,300	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	D	C	1)-180320
	○		20,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	E	C	4)
	○		27,400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		≥100,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	E	C	4)
甲殻類 等		○	1,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC IMM	21	E	C	4)
		○	2,860	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		31,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	E	C	4)
	○		33,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-13269
	○		37,400*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
甲殻類 等	○		43,100*2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		>110,000*3	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)
	○		570,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	E	C	4)
	○		740,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	3)- 2022046
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、
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10% 影響濃度、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 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)
RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 試験溶液の pH は調整しなかった

*2 試験溶液の pH は対照区と同等に調整した

*3 限度試験 (毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において毒性の有無を調べる試験) より得られた値

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) 藻類等

Van Wijk ら¹⁾⁻¹³²⁶⁹ は、欧州 EEC の試験方法 (1988) 又は OECD の試験方法を一部改変したものに準拠し、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は対照区及び5濃度区であった。面積法による96時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 3,700 μg/L であった。

また、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)」(2012) に準拠し、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.50、1.1、2.3、5.0、11、23、50 mg/L (公比 2.2) であった。試験培地には OECD 培地 (硬度約 24 mg/L、CaCO₃ 換算) が

用いられた。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、<0.8（対照区）、0.468（推定値）、1.03、2.11、3.78、10.2、17.4、37.6 mg/L であった。72 時間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき 468 µg/L とされた。

2) 甲殻類等

Van Wijk ら¹⁾⁻¹³²⁶⁹は、欧州 EEC の試験方法（EEC Directive 79/831, Annex V, Part C、1989 改定版）又は OECD のテストガイドラインに準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行なわれ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区であった。試験用水にはオランダ標準水（硬度 約 104 mg/L、CaCO₃ 換算）が用いられた。48 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、設定濃度に基づき 33,900 µg/L であった。

また、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）」（2012）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0（対照区）、0.12、0.33、0.91、2.6、7.1、20 mg/L（公比 2.8）であった。試験用水には、Elendt M4 培地（硬度 244 mg/L、CaCO₃ 換算）が用いられた。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、<0.8（対照区）、<0.8、<0.8、0.902、2.86、8.04、22.5 mg/L であった。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 21 日間無影響濃度（NOEC）は、実測値に基づき 2,860 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）」（2012）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（48 時間後換水）で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。試験用水には脱塩素水道水（硬度 61 mg/L、CaCO₃ 換算）が用いられた。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は<0.5（対照区）、110 mg/L であった。被験物質曝露による試験生物の死亡は見られず、96 時間半数致死濃度（LC₅₀）は、実測濃度に基づき 110,000 µg/L 超とされた。

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小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

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 EC ₅₀ （生長阻害）	3,700 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	33,900 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	110,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）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（藻類等の 3,700 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 37 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	468 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	2,860 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類等及び甲殻類等) の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、小さい方 (藻類等の 468 µg/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 4.6 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 4.6 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果**【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】**

本物質の公共用水域における濃度は、淡水域、海水域ともに平均濃度は 0.012 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.012 µg/L 未満程度であった。

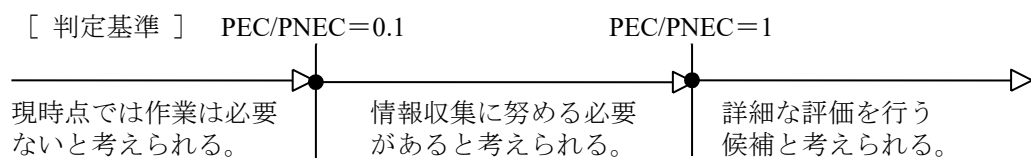
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.003 未満であり、生態リスクの判定として、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.012 µg/L 未満程度 (2020)	0.012 µg/L 未満程度 (2020)	4.6 µg/L	<0.003
公共用水域・海水	0.012 µg/L未満程度 (2020)	0.012 µg/L未満程度 (2020)		<0.003

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

**【総合的な判定】**

化管法に基づく 2020 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.11 µg/L であり、この値と PNEC との比は 0.02 となる。したがって総合的な判定としても、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-,
(<http://www2.env.go.jp/chemi/prtr/factsheet/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1790.
- 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: 212.
- 5) OECD High Production Volume Chemicals Program (2004) : SIDS Initial Assessment Report,
Triethylene tetramine.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 7) N,N'-ビス (2-アミノエチル) エチレンジアミン (被験物質番号 K-223) の分解度試験成
績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) 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.
- 10) 通産省公報 (1982.12.28) .
- 11) N,N'-ビス (2-アミノエチル) エチレンジアミン (被験物質番号 K-223) の濃縮度試験報告
書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html,
2022.05.27 現在).
- 14) 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 2 追加候補物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

(2) 曝露評価

- 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 (2022) : 令和 2 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 1 1 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 (2022) : 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.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r2kohyo/shukeikekka_csv.html, 2022.03.09 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 (2022) : 令和 2 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR02/syosai.html>, 2022.03.09 現在).
 - 4) 国立環境研究所 (2023) : 令和 4 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
 - 5) 厚生労働省 (2021) : 令和 2 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査等一式業務報告書.
 - 6) 厚生労働省 (2020) : 令和元年度水道水及び水道用薬品等に関する調査等一式業務報告書.
 - 7) 厚生労働省 (2019) : 平成 30 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査等一式業務報告書.
 - 8) 厚生労働省 (2018) : 平成 29 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査等一式業務報告書.
 - 9) 厚生労働省 (2017) : 平成 28 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査業務報告書.
 - 10) 厚生労働省 (2016) : 平成 27 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査業務報告書.
 - 11) 厚生労働省 (2015) : 平成 26 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査業務報告書.
 - 12) 厚生労働省 (2014) : 平成 25 年度水道水及び水道用薬品等に関する調査業務報告書.
 - 13) 環境省環境保健部環境安全課 (2022) : 令和 3 年度版化学物質と環境 (2020 年度 (令和 2 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
 - 14) 環境省水・大気環境局水環境課 (2013) : 平成 24 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
 - 15) 経済産業省 (2019) : 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.3.4.2.
 - 16) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.1.2.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Walshe JM. (1982): Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *The Lancet*. 319: 643-647.
- 2) 竹田 秀一, 小野 恵美子, 松崎 豊, 和久井 容子, 水原 康晴, 浅野 貴之, 竹田 茂文, 若松 武. (1995): Triethylenetetramine dihydrochloride(Trientine hydrochloride,TJA-250)の体内動態 1. ラットにおける単回投与後の吸収, 分布および排泄. *応用薬理*. 49: 163-171.
- 3) 小林 道也, 菅原 満, 斉藤 浩司, 井関 健, 宮崎 勝巳 (1990): ウィルソン病治療薬トリエチレンテトラミンのラットにおける消化管吸収と尿中排泄. *薬学雑誌*. 110: 759-763.
- 4) Kodama H, Murata Y, Iitsuka T, Abe T. (1997): Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans. *Life Sci*. 61: 899-907.
- 5) Lu J, Chan YK, Gamble GD, Poppitt SD, Othman AA, Cooper GJ. (2007): Triethylenetetramine and metabolites: levels in relation to copper and zinc excretion in urine of healthy volunteers and type 2 diabetic patients. *Drug Metab Dispos*. 35: 221-227.
- 6) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.

- 7) IPCS (2009): International Chemical Safety Cards. 1123. Triethylenetetramine.
- 8) Williams LA, Howell RC, Young R, Kahwa IA. (2001): Neuropharmacological actions of some binuclear lanthanide (III) complexes. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 128: 119-125.
- 9) Schieferstein GJ, Greenman DL. (1984): Triethylenetetramine dihydrochloride palatability. NCTR technical report for experiment No. 6307. NTIS/PB86161163.
- 10) Greenman DL, Morrissey RL, Blakemore W, Crowell J, Siitonen P, Felton P, Allen R, Cronin G. (1996): Subchronic toxicity of triethylenetetramine dihydrochloride in B6C3F₁ mice and F344 rats. *Fundam Appl Toxicol.* 29: 185-193.
- 11) Yanagisawa T, Maemura S, Sasaki H, Endo T, Okada M, East PW, Virgo DM, Creasy DM. (1998): Subacute and chronic toxicity studies of triethylenetetramine dihydrochloride (TJA-250) by oral administration to F-344 rats. *J Toxicol Sci.* 23(Suppl 4): 619-642.
- 12) Bayer AG. (1957): Untersuchung von E 570 und Haerter T. Unpublished report. Cited in: European Chemicals Bureau (2000): IUCLID Dataset. Year 2000 CD-ROM edition. Trientine.
- 13) Keen CL, Cohen NL, Lönnerdal B, Hurley LS. (1983): Teratogenesis and low copper status resulting from triethylenetetramine in rats. *Proc Soc Exp Biol Med.* 173: 598-605.
- 14) Cohen NL, Keen CL, Lönnerdal B, Hurley LS. (1983): The effect of copper supplementation on the teratogenic effects of triethylenetetramine in rats. *Drug Nutr Interact.* 2: 203-210.
- 15) Tanaka H, Yamanouchi M, Imai S, Hayashi Y. (1992): Low copper and brain abnormalities in fetus from triethylene tetramine dihydrochloride-treated pregnant mouse. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 38: 545-554.
- 16) Tanaka H, Inomata K, Arima M. (1993): Teratogenic effects of triethylene tetramine dihydrochloride on the mouse brain. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 39: 177-188.
- 17) 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本移植学会, 日本肝臓学会, 日本小児神経学会, 日本神経学会, 日本先天代謝異常学会, ウィルソン病研究会, ウィルソン病友の会 編 (2015): *Wilson 病診療ガイドライン 2015 詳細版*. (<https://minds.jcqh.or.jp/docs/minds/wilson-disease/wilson-disease.pdf#view=FitV>, 2022.11.17 現在)
- 18) Krajewska D, Rudzki E. (1976): Sensitivity to epoxy resins and triethylenetetramine. *Contact Dermatitis.* 2: 135-138.
- 19) van Putten PB, Coenraads PJ, Nater JP. (1984): Hand dermatoses and contact allergic reactions in construction workers exposed to epoxy resins. *Contact Dermatitis.* 10: 146-150.
- 20) Hedenstedt A. (1978): Mutagenicity screening of industrial chemicals: seven aliphatic amines and one amide tested in the *Salmonella*/microsomal assay. *Mutat Res.* 53: 198-199.
- 21) Heinz N, Schröder HF. (1981): Studies on determining the mutagenicity risk of triethylenetetramine. *Arzneimittelforschung.* 31: 950-953. (in German).
- 22) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 8(Suppl. 7): 1-119.
- 23) Bushy Run Research Center (1987): Triethylenetetramine - sample B. *Salmonella*/microsome (Ames) bacterial mutagenicity assay. Project report 50-43. NTIS/OTS0000630, OTS0534548.

- 24) Bushy Run Research Center (1987): Triethylenetetramine - sample A. *Salmonella*/microsome (Ames) bacterial mutagenicity assay. Project report 50-9. NTIS/OTS0534548.
- 25) Hulla JE, Rogers SJ, Warren GR. (1981): Mutagenicity of a series of polyamines. *Environ Mutagen* 3: 332-333
- 26) Warren G, Abbott E, Schultz P, Bennett K, Rogers S. (1981): Mutagenicity of a series of hexacoordinate rhodium (III) compounds. *Mutat Res.* 88: 165-173.
- 27) Bushy Run Research Center (1987): Triethylenetetramine (TETA). *In vitro* mutagenesis studies: 3-test battery. Project report 43-127. NTIS/OTS0000630.
- 28) Bushy Run Research Center (1987): Triethylenetetramine – Linear (TETA-Linear). *In vitro* mutagenesis studies: 3-test battery. Project report 44-11. NTIS/OTS0000630.
- 29) Bushy Run Research Center (1987): Triethylenetetramine - sample A. *In vitro* geotoxicity studies: sister chromatid exchange assay. Project report 50-99. NTIS/OTS0534548.
- 30) Bushy Run Research Center (1987): Triethylenetetramine (TETA). *In vivo* mouse micronucleus study. Project report 50-122. NTIS/OTS0000630.
- 31) DePass LR, Fowler EH, Weil CS. (1987): Dermal oncogenicity studies on various ethyleneamines in male C3H mice. *Fundam Appl Toxicol.* 9: 807-811.
- 32) Young JT, Grandjean M, Swaim LD. (1986): Unpublished report of the DOW Chemical Corporation. Cited in: European Chemicals Bureau (2000): IUCLID Dataset. Year 2000 CD-ROM edition. Trientine.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

13269 : Van Wijk, R.J., J.F. Postma, and H. Van Houwelingen (1994): Joint Toxicity of Ethyleneamines to Algae, Daphnids and Fish. *Environ.Toxicol.Chem.* 13(1): 167-171.

180320 : Kusk,K.O., A.M. Christensen, and N. Nyholm (2018): Algal Growth Inhibition Test Results of 425 Organic Chemical Substances. *Chemosphere*204: 405-412.

2) 環境省 (2014) : 平成 25 年度 生態影響試験

3) U.S.EPA 「ECOTOX」 以外

2022046 : 経済産業省 (1982): N,N'-ビス (2-アミノエチル) エチレンジアミンのヒメダカへの濃縮度試験.

4) OECD High Production Volume Chemicals Program (1998) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, Triethylene tetramine.