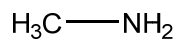


[8] メチルアミン

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：メチルアミン
CAS 番号：74-89-5
化審法官報公示整理番号：2-129
化管法政令番号：1-423
RTECS 番号：PF6300000
分子式：CH₅N
分子量：31.06
換算係数：1 ppm = 1.27 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は強アンモニア臭を有する常温、常圧で可燃性の気体である¹⁾。

| | |
|-----------------------------|--|
| 融点 | -93.42°C ²⁾ 、-93.5°C ^{3),4)} 、-92.5°C ^{5),6)} |
| 沸点 | -6.4°C (101 kPa) ²⁾ 、-6.3°C (101 kPa) ^{3),4)} 、 -6.5°C ⁵⁾ 、-6.5°C (101 kPa) ⁶⁾ |
| 密度 | 0.656 g/cm ³ (25°C) (>101 kPa) ²⁾ 、0.7 g/cm ³ (20°C) ⁶⁾ |
| 蒸気圧 | 3.53 × 10 ⁵ Pa (25°C) ⁴⁾ 、3.1 × 10 ⁵ Pa (20°C) ⁵⁾ 、 3.14 × 10 ⁵ Pa (20°C) ⁶⁾ |
| 分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow) | -0.57 ^{2),4),7)} 、-0.713 (25°C) (pH=11.1~11.4) ^{6),8)} |
| 解離定数 (pKa) | 10.66 (25°C) ²⁾ 、10.66 ⁴⁾ |
| 水溶性 (水溶解度) | 1.08 × 10 ⁶ mg/L (25°C) ⁴⁾ 、5.951 × 10 ⁵ mg/L (20°C) ⁹⁾ 、 5.556 × 10 ⁵ mg/L (25°C) ⁹⁾ |

(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 |
| <u>好氣的分解</u> |
| 分解率：BOD 84% (平均値)、TOC 96% (平均値)、HPLC 100% (平均値) (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) ¹⁰⁾ |
| 化学分解性 |
| <u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u> |
| 反応速度定数：22.0 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (測定値 ¹¹⁾) 半減期：0.24 ~ 2.4 日 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ~ 3 × 10 ⁵ 分子/cm ³ ¹²⁾ と仮定し、一日を 12 時間として計算) |

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $2.13 \times 10^{-20} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値¹¹⁾)

半減期：0.34 ~ 2.1 年 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹²⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる¹³⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF¹⁴⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：8.1 (KOCWIN¹⁵⁾ 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優先評価化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁶⁾。

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)} | 3,460 | 1,952 | 38,224 | 38,051 | 5,135 |
| 年度 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
| 製造・輸入数量(t) ^{a)} | 5,835 | 9,098 | 10,914 | 11,168 | 9,854 |

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。

環境調査が行われた 1986 年前後のメチルアミン類 (モノ・ジ・トリの合計) の生産量の推移を表 1.2 に示す¹⁷⁾。

表 1.2 メチルアミン類 (モノ・ジ・トリ合計) の生産量の推移

| | | | | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|-----------------|
| 年 | 1984 | 1985 | 1986 | 1987 | 1988 |
| 生産量(t) | 23,000 | 35,000 | 35,000 | 35,000 | - ^{a)} |

注：a) 公表されていない

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 100 t 以上である¹⁸⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、農薬・医薬品、染料、スラリー爆薬などの原料とされている¹⁹⁾。

(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：423）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、除外される予定。

本物質は、人健康影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号：15）に指定されている。

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、人健康影響の観点から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。

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：1015）に指定されていた。

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 | 829 | 410 | 0 | 0 | 0 | 53,100 | 0 | - | - | - | 1,239 | 0 | 1,239 |

| 業種等別排出量(割合) | | | | | | | | | | | 総排出量の構成比(%) | | |
|-------------|----------------|---------------|---|---|---|-------------------|---|--|--|--|-------------|------|-----|
| 化学工業 | 532 (64.2%) | 410 (100%) | 0 | 0 | 0 | 22,700 (42.7%) | 0 | | | | | 届出 | 届出外 |
| 農薬製造業 | 280 (33.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | | 100% | 0% |
| 医薬品製造業 | 17 (2.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 30,400 (57.3%) | | | | | | | |
| 下水道業 | | | | | | | 0 | | | | | | |

本物質の2020年度における環境中への総排出量は約1.2tとなり、すべて届出排出量であった。届出排出量のうち約0.83tが大気、0.41tが公共用水域（海域）へ排出されるとしており、大気への排出が多い。この他に廃棄物への移動量が約53t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化学工業(64%)、農薬製造業(34%)であり、公共用水域へは化学工業(100%)であった。

(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広島県（公共用水域への排出量0.41t）、大気への排出量が最大であった山口県（大気への排出量0.34t）とした。予測結果を表2.2に示す。

表 2.2 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 |
| | 広島県 | 山口県 | 広島県 |
| 大気 | 0.9 | 80.1 | 0.9 |
| 水域 | 99.0 | 19.0 | 99.0 |
| 土壌 | 0.0 | 0.8 | 0.0 |
| 底質 | 0.1 | 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 2.3.1、表 2.3.2 に示す。

表 2.3.1 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 | 検出率 | 調査 地域 | 測定 年度 | 文献 |
|-----------------------------|-------------------------|-----------|--------|-------------------|-----------|------|---------------------|----------|----|
| 一般環境大気 μg/m ³ | <u><0.079</u> | <0.079 | <0.079 | <u><0.079</u> | 0.079 | 0/23 | 全国 | 2021 | 5) |
| 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 | <u>≤2</u> | <2 | <2 | <u>≤2</u> | 2 | 0/4 | 北海道、 東京都、 三重県 | 1986 | 6) |
| 公共用水域・海水 μg/L | <u>≤2</u> | <2 | <2 | <u>≤2</u> | 2 | 0/7 | 全国 | 1986 | 6) |
| 底質(公共用水域・淡水) μg/g | 0.054 | 0.075 | <0.04 | 0.15 | 0.04 | 2/3 | 東京都、 三重県 | 1986 | 6) |
| 底質(公共用水域・海水) μg/g | <0.04 | 0.048 | <0.04 | 0.09 | 0.04 | 2/4 | 東京都、 三重県、 岡山県 | 1986 | 6) |
| 魚類(公共用水域・淡水) μg/g | | | | | | | | | |
| 魚類(公共用水域・海水) 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 | 検出率 | 調査 地域 | 測定 年度 | 文献 |
|-------------------|-------------------------|-----------|-----|-------------------|-----------|-----|----------|----------|----|
| 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。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

表 2.3.2 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 ^{a)} | 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 | <500 | <500 | <500 | <500 | 500 | 0/3 | 大和川 水系 | 2015 | 7) |
| 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 | | | | | | | | | |

注：a) 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。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。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 2.4 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 室内空気 | 0.079 $\mu\text{g}/\text{m}^3$未満程度 (2021) データは得られなかった | 0.024 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度 データは得られなかった | |
| | 水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水 | データは得られなかった データは得られなかった 過去のデータとして概ね 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (1986) | データは得られなかった データは得られなかった 過去のデータとして概ね 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 | |
| | 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 | |
| | 最大値 | 大気 一般環境大気 室内空気 | 0.079 $\mu\text{g}/\text{m}^3$未満程度 (2021) データは得られなかった | 0.024 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度 データは得られなかった |
| | 水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水 | データは得られなかった データは得られなかった 過去のデータとして概ね 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (1986) | データは得られなかった データは得られなかった 過去のデータとして概ね 0.08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 | |
| | 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 | |

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 2.4 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は 0.079 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度、予測最大曝露濃度は 0.079 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度となった。

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⁸⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

表 2.5 人の一日曝露量

| 媒体 | | 平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) | 予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) |
|----|-------------------|--|--|
| 大気 | 一般環境大気 | <0.024 | <0.024 |
| | 室内空気 | | |
| 水質 | 飲料水 | | |
| | 地下水 | | |
| | 公共用水域・淡水 | | |
| | 参考値 ^{a)} | (<0.08) | (<0.08) |
| 食物 | | | |
| 土壌 | | | |

注：1) 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。

2) () 内の値は、調査時期や調査地域の観点から参考値としたものを示す。

a) 過去（10年以上前）の調査結果に基づく曝露量。

経口曝露量については、表 2.5 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。

なお、過去のデータとして概ね 2 µg/L 未満の公共用水域・淡水の実測データがあり、それから求めた予測最大曝露量の参考値は、概ね 0.08 µg/kg/day 未満となった。

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は 0 kg のため、公共用水域・淡水の水質濃度は高くないと考えられる。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推定されることから、本物質の環境媒体から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 2.6 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) を設定できるデータは得られなかった。

なお、過去のデータとして公共用水域・淡水域では概ね 2 µg/L 未満、同海水域では 2 µg/L 未満程度となった。

表 2.6 公共用水域濃度

| 水 域 | 平 均 | 最 大 値 |
|-----|--|--|
| 淡 水 | データは得られなかった [過去のデータとして概ね 2 µg/L 未満 (1986)] | データは得られなかった [過去のデータとして概ね 2 µg/L 未満 (1986)] |
| 海 水 | データは得られなかった [過去のデータとして 2 µg/L 未満程度 (1986)] | データは得られなかった [過去のデータとして 2 µg/L 未満程度 (1986)] |

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

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 0.59 mg/kg を静脈内投与した結果、血液中の本物質及び放射活性は 2 相性で減少し、第 2 相の半減期は本物質で 19.1 分、放射活性で 28.0 分であった。0.64 mg/kg の静脈内投与では 72 時間で投与した本物質の 11%、放射活性の 14% が尿中に排泄されたが、そのほとんどが 24 時間以内の排泄であり、尿中からはホルムアルデヒド、メチル尿素、ギ酸塩も検出された。また、2.5 mg/kg の強制経口投与では血液中の放射活性は 2 相性で減少し、第 2 相の半減期は 95.3 分であり、静脈内投与時の AUC (血中濃度-時間曲線下面積) と比較した結果、経口投与時の本物質の生物学的利用能は 69% と推定された。一方、本物質のメチル基を ^{14}C 及び ^2H でラベルして静脈内投与すると、 ^{14}C の単独ラベル時に比べて放射活性の半減期 (第 2 相) は約 2 倍延長し、経口投与すると尿中排泄量は約 5 倍多くなった¹⁾。

ウサギに ^{14}C でラベルした本物質の塩酸塩 0.075 mg/kg を腹腔内投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 46.0% を $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に、6.3% を尿中に排泄したが、呼気中排泄量の 70% が 6 時間以内の排泄であった²⁾。一方、同用量を投与したラットでは、24 時間で投与した放射活性の 52.6% を $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に、14.4% を尿中に排泄し、呼気中排泄量の 70% が 2 時間以内の排泄であったことから、初期の代謝速度はラットの方がウサギより速かった³⁾。

ボランティアに本物質の塩酸塩 2、4、10 g を経口投与した結果、24 時間で投与量の 1.7~1.9% の本物質が尿中に排泄された⁴⁾。また、アミン類を取り扱う工場の調査では、尿中のジメチルアミン濃度は始業開始から時間とともに増加したが、本物質の尿中濃度は比較的一定であり、尿中ジメチルアミン濃度の 1/10~1/30 であった⁵⁾。

本物質はセミカルバジド感受性アミノオキシダーゼによってホルムアルデヒド、メチルグリオキサール、過酸化水素、アンモニアに代謝され⁶⁾、ホルムアルデヒドはホルムアルデヒド脱水素酵素によってギ酸となった後に CO_2 へと代謝される⁷⁾。また、本物質の一部はジメチルアミンに代謝される⁸⁾。

本物質は体内で生成されるアミンであり、健康なイギリス人男女 203 人を対象とした調査では、24 時間で平均 11.00 mg (1.68~62.30 mg) の本物質が尿中に排泄されており、魚介類や果物、野菜の追加摂取、クレアチニン投与などによって本物質の尿中排泄量が増加した⁹⁾。

なお、本物質及び本物質の塩酸塩は水に溶解すると、メチルアミン分子がメチルアンモニウム・カチオン (CH_3NH_3^+) として存在する。本物質の溶液は水酸化物イオン (OH^-) を伴い、アルカリ性溶液になるが、pH 値への影響以外には固有の特性を持たないとされる。また、本物質の塩酸塩の溶液でメチルアンモニウム・カチオンの対イオンとなる Cl^- は主要な電解質の一つであり、生体内で大量に必要とされるため、哺乳動物種では毒性効果を引き起こさないとされている。これらのことから、本物質及び本物質の塩酸塩による生体への影響については、メチルアンモニウム・カチオンに注目することができ、両方の物質は同じトキシコキネティック・パターンに従うと予想されている¹⁰⁾。

(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

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 | |
|-----|----|------------------|---|
| ラット | 経口 | LD ₅₀ | 100 mg/kg ¹¹⁾ |
| ラット | 経口 | LD ₅₀ | 698 mg/kg ¹²⁾ |
| ラット | 吸入 | LC ₅₀ | 448 ppm [570 mg/m ³] (2.5hr) ¹¹⁾ |
| ラット | 吸入 | LC ₅₀ | 2,100 mg/m ³ (4hr) ¹²⁾ |
| マウス | 吸入 | LC ₅₀ | 2,400 mg/m ³ (2hr) ¹¹⁾ |

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

表 3.2 本物質塩酸塩の急性毒性

| 動物種 | 経路 | 致死量、中毒量等 | |
|-------|----|------------------|-------------------------------|
| ラット | 経口 | LD ₅₀ | 1,600 mg/kg ^{10,11)} |
| モルモット | 経皮 | LD ₅₀ | >2,000 mg/kg ¹¹⁾ |

本物質は眼、気道に対して腐食性を示す。吸入すると灼熱感、咳、頭痛、息苦しさ、息切れ、咽頭痛を生じ、眼に入ると充血、痛み、かすみ眼、重度の熱傷を生じる。皮膚に触れた本物質（液体）が急速に気化すると凍傷を引き起こすことがある。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、10 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与、あるいは 100 mg/kg/day の用量となるように餌に添加して 90 日間投与した結果、一般状態や体重、血清の AST や ALT、LDH、ALP に影響はなかった。また、肝臓や心臓、肺、腎臓、副腎の重量にも影響はなく、肉眼的病変もみられなかった¹⁴⁾。そこで、雄 10 匹を 1 群として本物質の塩酸塩を 0、1,000 mg/kg/day の用量で餌に添加して 90 日間投与した結果、前述の試験結果と同様に、一般状態や体重、血清の酵素活性、肝臓や腎臓などの重量や外観に影響はなかった¹⁵⁾。これらの結果から、NOAEL は本物質で 100 mg/kg/day 以上、本物質の塩酸塩で 1,000 mg/kg/day（本物質換算 460 mg/kg/day）以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、75、250、750 ppm を鼻部曝露で 2 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、750 ppm 群で活動亢進、攻撃性、円背姿勢、異常呼吸音、努力呼吸、あえぎ、鼻や眼の赤色分泌物、流涎などがみられ、10 日までに 4 匹が死亡又は瀕死となって屠殺した。750 ppm 群で体重増加の有意な抑制を認めた。750 ppm 群で赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、好中球、単球、ALT、AST、尿素窒素、コレステロールの有意な増加と総タンパクの有意な減少、250 ppm 以上の群で尿 pH の有意な低下を認めた。250 ppm 以上の群の腎臓、750 ppm 群の心臓、肺、精巣で相対重量の有意な増加、750 ppm 群の脾臓で相対重量の有意な減少を認めた。剖検では 750 ppm 群で消化管の拡張、脾臓及び胸腺の萎縮、骨髄の細胞成分減少、限局性肝壊死、肺の暗赤色化がみられ、鼻甲介粘膜では 75 ppm 群で軽度の刺激性変化、250 ppm 以上の群で壊死や潰瘍の発生を認めた¹⁶⁾。この結果から、LOAEL を 75 ppm（曝露状況で補正：13 ppm）とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、28、83、250、500、750 ppm を 2 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた反復投与吸入毒性試験（OECD TG412 準拠）の結果、250 ppm 以上の群で異常呼吸音、不整呼吸、角膜混濁、500 ppm 以上の群で腹部膨隆がみられ、500 ppm 群の雄 2 匹、雌 1 匹、750 ppm 群の雄 2 匹、雌 1 匹が死亡した。83 ppm 以上の群の雄及び 250 ppm 以上の群の雌で体重の減少又は増加抑制がみられ、250 ppm 以上の群で体重は有意に低かった。500 ppm 以上の群の雄及び 250 ppm 以上の群の雌で貧血又は貧血を示唆する変化を認め、250 ppm 以上の群の雌雄で総タンパク、A/G 比の低下、AST の上昇、700 ppm 群の雌雄で ALT の上昇などに有意差を認めた。83 ppm 以上の群の雄及び 250 ppm 以上の群の雌で副腎相対重量の有意な増加、250 ppm 以上の群の雌雄で胸腺相対重量の有意な減少、雄で脾臓相対重量の有意な減少などを認め、卵巣の重量低下が 250 ppm 以上の群の雌にみられた。病理組織学的影響は主に上気道でみられ、鼻腔の扁平上皮の炎症が 28 ppm 以上の群、壊死と潰瘍が 83 ppm 以上の群、呼吸上皮の炎症と扁平上皮化生が 28 ppm 以上の群、壊死と潰瘍が 250 ppm 以上の群、嗅上皮の萎縮が 250 ppm 以上の群でみられ、鼻咽頭では炎症と扁平上皮化生が 250 ppm 以上の群、壊死が 500 ppm 以上の群で、喉頭では扁平上皮化生が 250 ppm 以上の群、炎症が 500 ppm 以上の群でみられた。また、250 ppm 以上の群の雌及び 500 ppm 以上の群の雄では角膜のびらんがみられた¹⁷⁾。この結果から、LOAEL を 28 ppm（曝露状況で補正：5.0 ppm）とする。

エ) B6D2F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、28、83、250、500、750 ppm を 2 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた反復投与吸入毒性試験（OECD TG412 準拠）の結果、250 ppm 以上の群で異常呼吸音、不整呼吸、腹部膨隆、自発運動低下、鼻周囲の出血などを認め、250 ppm 群の雌 2 匹、500 ppm 群の雄 5 匹、雌 3 匹、750 ppm 群の雄 4 匹、雌 5 匹が死亡した。250 ppm 以上の群の雌雄で明瞭な体重減少がみられ、83 ppm 以上の群の雌及び 250 ppm 群の雄で体重は有意に低かった。250 ppm 以上の群の雌で軽度の貧血が示唆され、250 ppm 以上の群の雌雄で AST、ALT の上昇、雄でクレアチンキナーゼの上昇などに有意差を認めた。83 ppm 以上の群の雌及び 250 ppm 群の雄で胸腺、脾臓の重量低下がみられた。250 ppm 以上の群で途中死亡した雌雄では、鼻腔の呼吸上皮で炎症、壊死及び潰瘍、嗅上皮で萎縮、眼球で角膜のびらん、胸腺で萎縮がみられ、500 ppm 以上の群で鼻咽頭、喉頭及び気管の炎症、上皮の変性や壊死等もみられた。生存動物でも鼻腔の呼吸上皮、嗅上皮、喉頭、気管、胸腺に同様の変化がみられ、鼻腔の呼吸上皮の変化（炎症、壊死、潰瘍、扁平上皮化生）は 28 ppm 群でもみられた¹⁸⁾。この結果から、LOAEL を 28 ppm（曝露状況で補正：5.0 ppm）とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた亜慢性吸入毒性試験（OECD TG413 準拠）の結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、160 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、80 ppm 群でも雄は 11 週間後、雌は 8 週間後まで有意な抑制がみられた。尿への影響はなかったが、血漿では 20 ppm 以上の群の雌及び 80 ppm 以上の群の雄で総タンパクの減少、80 ppm 以上の群の雌雄で A/G 比の増加、160 ppm 群の雌雄で総コレステロール、リン脂質、カルシウムの減少、雌で ALP の上昇などに有意差を認めた。雄では 80 ppm 以上の群で副腎相対重量の増加、160

ppm 群で胸腺相対重量の減少に有意差を認め、雌では 160 ppm 群で胸腺絶対重量の減少に有意差を認めた。組織への影響は鼻腔でみられ、80 ppm 以上の群の雄及び 160 ppm 群の雌で呼吸上皮の炎症、160 ppm 群の雌雄で扁平上皮の炎症、潰瘍、呼吸上皮の潰瘍、雄で嗅上皮の萎縮の発生率に有意な増加を認め、160 ppm 群の雄 1 匹で呼吸上皮の扁平上皮化生もみられた¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を 40 ppm (曝露状況で補正 : 7.1 ppm) とする。

カ) B6D2F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、20、40、80、160 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた亜慢性吸入毒性試験 (OECD TG413 準拠) の結果、投与に関連した死亡はなかったが、160 ppm 群の雌雄で異常呼吸音や不整呼吸が試験期間の後半にみられ、80 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。雄の 40 ppm 以上の群で単球比、160 ppm 群で好酸球比の軽微だが有意な減少を認め、80 ppm 以上の群の雌雄で ALP の上昇、雄でトリグリセリド、リン脂質の減少に有意差を認めた。尿では 160 ppm 群の雌でケトン体陽性例の有意な増加を認めた。臓器重量では 80 ppm 以上の群の雌で脾臓相対重量の有意な減少を認めた。組織への影響は鼻腔でみられ、10 ppm 以上の群の雌及び 20 ppm 以上の群の雄で呼吸上皮の好酸性変化、20 ppm 以上の群の雌雄で呼吸上皮の炎症、80 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の萎縮、80 ppm 以上の群の雌及び 160 ppm 群の雄で呼吸上皮の潰瘍、160 ppm 群の雌で嗅上皮の好酸性変化の発生率に有意な増加を認めた²⁰⁾。この結果から、LOAEL を 10 ppm (曝露状況で補正 : 1.8 ppm) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌 6 匹を 1 群とし、0、5 mg/kg/day を強制経口投与しながら未処置の雄と交尾、出産させた試験では、5 mg/kg/day 群の同腹仔数 (6.33) が対照群 (8.83) に比べて有意に低かったことを除くと、性周期、受精や妊娠、出産、哺育に係る各種の指標、出生時及び離乳時の仔の体重に影響はなかった¹⁴⁾。なお、本報告の投与期間は不明であった。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000 mg/kg/day の本物質塩酸塩を交尾前 10 週から交尾期間を通して雄は 98 日間、雌は妊娠、哺育期間を通して 119 日間強制経口投与した反復投与/生殖・発生毒性試験 (OECD TG422 準拠) の結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。血液や血液生化学、尿、行動機能の各検査項目に影響はなかったが、500 mg/kg/day 以上の群の雌及び 1,000 mg/kg/day 群の雄で肝臓絶対重量、250 mg/kg/day 以上の群の雄及び 500 mg/kg/day 以上の群の雌で肝臓相対重量、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で腎臓相対重量の有意な増加を認めた。また、1,000 mg/kg/day 群の雌雄数匹の気管で扁平上皮化生、腺胃壁細胞の粘液上皮化生の発生もみられた。一方、生殖・発生毒性については 1,000 mg/kg/day 群の雌で黄体数の有意な減少を認め、1,000 mg/kg/day 群の出生仔数は有意に少なかったが、仔の性比や一般状態、4 日生存率に影響はなかった²¹⁾。著者らは肝臓の組織や血清中の肝酵素の値に影響がなかったことから、肝臓重量の増加は適応反応によるものと判断していたが、他の報告でも一貫して肝臓重量への影響がみられていないことから、本評価でも適応反応によるものと判断した。この結果から、一般毒性については NOAEL を 500 mg/kg/day (本物質換算 230 mg/kg/day)、

生殖・発生毒性については NOAEL を雄で 1,000 mg/kg/day (本物質換算 460 mg/kg/day) 以上、雌で 500 mg/kg/day (本物質換算 230 mg/kg/day) とする。

ウ) CD-1 マウス雌 6~8 匹を 1 群とし、0、8、31、78、155 mg/kg/day を妊娠 1 日から妊娠 17 日まで腹腔内投与した結果、各群で死亡はなく、体重への影響もなかった。また、胎仔の死亡数や吸収胚数、同腹仔数、胎仔の体重や胎盤の重量などにも影響はなかった²²⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の臭気閾値は 0.025 ppm²³⁾、0.035 ppm²⁴⁾、3.2 ppm²⁵⁾ とされている。また、20~100 ppm に短時間曝露すると眼、鼻、喉で一過性の炎症を引き起こすが、10 ppm 未満の長時間曝露では刺激症状は発生せず、嗅覚疲労が容易に発生する²⁶⁾。

イ) ボランティアに本物質の塩酸塩 2、4、10 g を経口投与した結果、投与に関連した自覚症状の訴えはなかった⁴⁾。

ウ) 本物質を積んだタンクローリーが木と接触してバルブを破損した中国の事故では、漏洩後に気化した本物質に 35 人が曝露され、全員が事故から 7~8 時間以内に入院した。程度の違いはあったものの全員で呼吸器系症状 (呼吸困難、だみ声、喉の痛み、血の混じった流涎、鼻や口、肺の化学熱傷など) がみられ、多くの人で眼の傷害 (まぶたの固着や痛み、角膜の濁り、視力障害) と皮膚 (露出部) の火傷がみられ、その他には昏睡や失神、めまい、頭痛、吐き気、嘔吐などもみられた。35 人のうち 6 人が 10 日以内に死亡したが、死亡率が最も高かった期間は曝露後 1~4 日で、主な死因は化学熱傷と肺組織の壊死であった。また、失明した人はいなかった²⁷⁾。

エ) 尿毒症では *p*-クレゾール硫酸やインドキシル硫酸、本物質やジメチルアミンなどの物質が保持されることから、アメリカの血液透析患者 521 人を対象にして全死因及び心血管系による死亡率との関連を調査した。その結果、本物質の血漿中濃度は高齢者ほど高い傾向にあったが、全死因及び心血管系による死亡率との関連はなかった²⁸⁾。

オ) 未発表の報告ではあるが、2~60 ppm の本物質に曝露された労働者 1 人でアレルギー性又は化学物質性の気管支炎の発症がみられ、25 ppm 前後の濃度で刺激の訴えがあった²⁹⁾。

(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 3.3 に示すとおりである。

表 3.3 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、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^{30,31)}、大腸菌³¹⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 無添加の大腸菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが³²⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した³³⁾。本物質の塩酸塩は 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なかった³⁴⁾。

イ) *in vivo* 試験系では、吸入曝露したラットで顕性致死 (優性致死) 突然変異を誘発したが³⁵⁾、本物質の塩酸塩を経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった³⁶⁾。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、5、20、80 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させたがん原性試験 (基発第 144 号「がん原性試験による調査の基準」及び OECD TG451 に準拠) の結果、各群の一般状態や生存率に影響はなく、投与期間の初期に 80 ppm 群の雄で体重増加の軽度抑制がみられたが、8 週以降に回復した。

発がん性については、20 ppm 以上の群の雄で下垂体腺腫の発生率が有意に高かったが、背景データの範囲内であったことから、曝露による腫瘍の発生増加はなかった³⁷⁾。

非腫瘍性の影響については、80 ppm 群の雌では白血球百分率でその他に分類された血球比に有意な増加を認めたが、血液生化学や尿の検査結果には影響はなかった。剖検所見に異常はなかったが、80 ppm 群の雌で脾臓絶対重量の有意な増加が認められた。組織への影響は鼻腔でみられ、80 ppm 群の雌雄で呼吸上皮の炎症、扁平上皮化生の発生率に有意な増加を認め、80 ppm 群の雌雄で移行上皮の過形成、呼吸上皮の潰瘍の発生がみられた。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 20 ppm (曝露状況で補正 : 3.6 ppm) とする。

イ) B6D2F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、5、15、45 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させたがん原性試験 (基発第 144 号「がん原性試験による調査の基準」及び OECD TG451 に準拠) の結果、各群の一般状態や生存率に影響はなく、15 ppm 以上の群の雌及び 45 ppm 群の雄で一過性の体重増加の有意な抑制がみられたが、その後回復した。

発がん性については、45 ppm 群の雌で下垂体腺腫の発生率が有意に高かったが、背景データの範囲内であったことから、曝露による腫瘍の発生増加はなかった。また、この他にも曝露

による腫瘍の発生増加はなかった³⁸⁾。

非腫瘍性の影響については、血液生化学への影響はなかったが、45 ppm 群の雌で平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビンの増加、雄で尿 pH の有意な低下を認めた。剖検所見に異常はなく、臓器重量への影響もなかった。組織への影響は鼻腔でみられ、15 ppm 以上の群の雌及び 45 ppm 群の雄で移行上皮の炎症、過形成、45 ppm 群の雌で嗅上皮のエオジン好性変化、移行上皮で扁平上皮化生の発生率に有意な増加を認めた。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 5 ppm（曝露状況で補正：0.89 ppm）とする。

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。発がん性については動物実験で陰性の結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、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、生殖・発生毒性イ) に示した本物質の塩酸塩を投与したラットの試験から得られた NOAEL 500 mg/kg/day（体重増加の抑制）を本物質に換算して 230 mg/kg/day とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 23 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、実験動物に関する発がん性の知見イ) に示したマウスの試験から得られた一般毒性の NOAEL 5 ppm（鼻腔移行上皮の炎症、過形成）を曝露状況で補正した 0.89 ppm（1.1 mg/m³）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。

② 健康リスクの初期評価結果

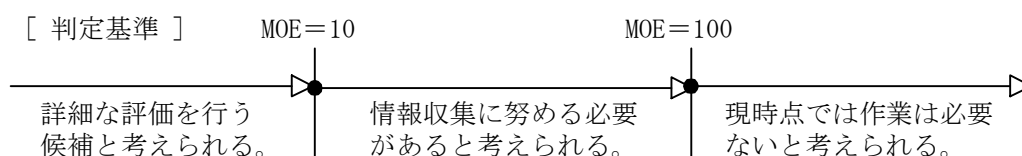
ア) 経口曝露

【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、曝露量が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 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 | — | — | 23 mg/kg/day | ラット | — |
| | 公共用水域・淡水 | — | — | | | — |



【総合的な判定】

過去（1986年）に報告のあった公共用水域・淡水の最大曝露量は概ね $0.08 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満であり、参考として、これと無毒性量等 $23 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 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MOEを算出すると29,000超となる。また、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は0kgであり、公共用水域・淡水の水質濃度は高くないと考えられている。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、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

イ) 吸入曝露

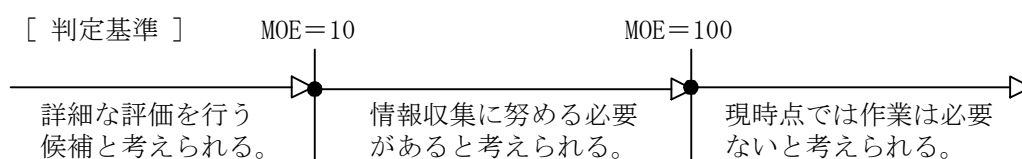
【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度及び予測最大曝露濃度はともに $0.079 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度であった。無毒性量等 $1.1 \text{mg}/\text{m}^3$ と予測最大曝露濃度から、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1,400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 3.5 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 | $0.079 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度 | $0.079 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度 | $1.1 \text{mg}/\text{m}^3$ | マウス | 1,400 超 |
| | 室内空気 | — | — | | | — |



【総合的な判定】

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）の最大値は $0.11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、参考としてこれから算出したMOEは1,000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、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 | | ○ | 8,900 | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | 緑藻類 | NOEC GRO (RATE) | 3 | A | A | 2)-1 |
| | ○ | | >281,800 | <i>Desmodesmus subspicatus</i> | 緑藻類 | EC ₅₀ GRO (RATE) | 3 | A | A | 2)-1 |
| 甲殻類 等 | ○ | | 163,000* ¹ | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | EC ₅₀ IMM | 2 | C | C | 1)-846 |
| | ○ | | 702,000 * ² | <i>Daphnia magna</i> | オオミジンコ | EC ₅₀ IMM | 2 | B | B | 1)-846 |
| 魚 類 | ○ | | 16,000* ¹ | <i>Leuciscus idus</i> | コイ科 | LC ₅₀ MOR | 2 | D | C | 2)-2 |
| | ○ | | 150,000* ² | <i>Salvelinus fontinalis</i> | カワマス | LC ₅₀ MOR | 62.2 時間 | D | C | 1)-6120 |
| | | | 711,274* ² | <i>Danio rerio</i> | ゼブラフィッシュ (胚) | LC ₅₀ MOR | 4 | D | — | 1)-6943 |
| | ○ | | 970,000* ² | <i>Leuciscus idus</i> | コイ科 | LC ₅₀ MOR | 2 | D | C | 2)-2 |
| | ○ | | 1,000,000 * ² | <i>Oryzias latipes</i> | メダカ | TLm MOR | 2 | B | B | 1)-10132 |
| 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

- 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、TLm (Median Tolerance Limits) : 半数生存限界濃度

影響内容

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

毒性値の算出方法

- 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 は中性付近に調整した

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

OECD テストガイドライン No. 201 及び OECD ガイダンス文書 No.23 (2019) に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された²⁾⁻¹。試験には被験物質の 40%水溶液が用いられた。試験は止水式 (密閉系、試験培地は連続攪拌) で実施され、設定試験濃度は 0 (対照区)、7.0、22.2、70.1、221.5、700 mg/L (公比 3.16) であった。被験物質の実測濃度は、設定濃度の±20%の範囲であった。最高濃度においても 50%阻害が見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 281,800 µg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 8,900 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁶は、ドイツ工業規格の試験方法 (DIN38412, Part II, 1982) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を行った。試験は止水式で行われ、試験濃度区は、毒性を示さない最高濃度 (EC₀) と全個体に影響を及ぼす最低濃度 (EC₁₀₀) の間に 3~4 濃度区、半数影響濃度 (EC₅₀) の上下に 1 濃度区以上設定された (公比 1.4)。試験には硬度 2.4 mmol/L (=240 mg/L、CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。試験溶液を中性付近に調整した場合、遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 702,000 µg/L であった。

3) 魚類

Tonogai ら¹⁾⁻¹⁰¹³²は、日本工業規格の試験方法 (JIS K0102, 1971) に従って、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験用水には脱イオン水が用いられた。試験溶液は中性付近に調整された。48 時間半数生存限界濃度 (TLm) は、設定濃度に基づき 1,000,000 µg/L であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

環境リスク初期評価において、予測無影響濃度 (PNEC) の導出は、原則として生態毒性に関する試験によって得られた実験値を用いることとしており、定量的構造活性相関 (QSAR) による予測やリードアクロス (類推) の活用については、当面専門家判断に基づく総合的な判定への根拠の 1 つとしている。

本物質で採用可能とされた実験値は 3 生物群の急性毒性値及び藻類の慢性毒性値であり、甲殻類及び魚類の慢性毒性値は得られていない。アミン類は、甲殻類の急性毒性よりも慢性毒性に特に強い影響を示す場合があるという専門家の意見を踏まえ、甲殻類の慢性毒性について QSAR による予測^{3), 4)}や類推を検討した。

本物質の QSAR 予測値については、決定係数 (R²) が 0.70 以上、毒性試験データ数 (n) が 5 以

上かつ、leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q^2) が 0.5 以上 (KATE のみ) (以下、指標という。) を満たす QSAR 式による QSAR 予測値のうち、log Kow と化学物質の部分構造について判定し、適用できるとしたもの (適用領域内) を参考にすることにした。

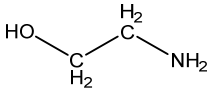
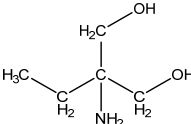
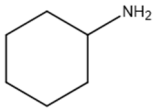
1) 甲殻類の慢性毒性

甲殻類の慢性毒性について、指標を満たす QSAR 式は得られたものの、適用領域内の QSAR 予測値は得られなかった。

このため、本物質が分類された QSAR クラス (KATE では「N_X amine aliphatic NH2=1」及び「amine unreactive NH2=1 aliphatic」、ECOSAR では「Aliphatic Amines」) を構成している参照物質のうち、化学構造的に類似性が高い 3 物質を用いて、本物質の毒性の程度について類推を行った (表 4.2)。

甲殻類の慢性毒性について、3 物質の慢性毒性値の最小である 2-アミノエタノール (CAS 番号 141-43-5) の 850 $\mu\text{g/L}$ が、本物質の甲殻類の慢性毒性を示す値として類推された。この値は、PNEC 導出の根拠とされた実験値である藻類等の慢性毒性値 (8,900 $\mu\text{g/L}$) よりも小さかった。

表 4.2 甲殻類慢性毒性 QSAR クラスの参照物質とその毒性値
(脂肪族アミンに限る、生理活性物質を除く)

| CAS 番号 | 物質名 | 構造式 | logKow | 甲殻類慢性毒性値 [$\mu\text{g/L}$] | |
|----------|----------------------------|---|--------|------------------------------|---|
| | | | | KATE2020v3 | 『化学物質の環境リスク初期評価』で PNEC 導出時に参照された毒性値 (掲載巻) |
| 141-43-5 | 2-アミノエタノール |  | -1.61 | 850 ⁵⁾ | 850 (第 9 巻) |
| 115-70-8 | 2-アミノ-2-エチル-1,3-プロパンジオール*1 |  | -0.6 | 4,000 ⁵⁾ | —*1 |
| 108-91-8 | シクロヘキシルアミン |  | 1.63 | 1,600 ⁵⁾ | 1,600 (第 3 巻) |

*1 本生態リスク初期評価は実施していない

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験により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>Desmodesmus subspicatus</i> | 72 時間 EC ₅₀ (生長阻害) | 281,800 $\mu\text{g/L}$ 超 |
| 甲殻類等 | <i>Daphnia magna</i> | 48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害) | 702,000 $\mu\text{g/L}$ |

魚 類 *Oryzias latipes* 48 時間 TLm 1,000,000 $\mu\text{g/L}$

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 281,800 $\mu\text{g/L}$ 超）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 2,800 $\mu\text{g/L}$ 超が得られた。

慢性毒性値

藻類等 *Desmodesmus subspicatus* 72 時間 NOEC（生長阻害） 8,900 $\mu\text{g/L}$

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

得られた毒性値（藻類等の 8,900 $\mu\text{g/L}$ ）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 89 $\mu\text{g/L}$ 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 89 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

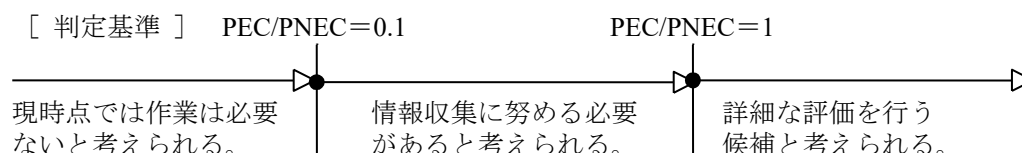
【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質については、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ため、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.3 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 | データは得られなかった [過去のデータとして概ね 2 $\mu\text{g/L}$ 未満(1986)] | データは得られなかった [過去のデータとして概ね 2 $\mu\text{g/L}$ 未満(1986)] | 89 $\mu\text{g/L}$ | — |
| 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 2 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(1986)] | データは得られなかった [過去のデータとして 2 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(1986)] | | — |

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



【総合的な判定】

アミン類は甲殻類の急性毒性よりも慢性毒性に特に強い影響を示す場合があるという専門家の意見を踏まえ、甲殻類の慢性毒性について QSAR 等による検討を行った。本物質の類似物質の甲

殻類の慢性毒性の最小値である 850 µg/L を本物質の甲殻類の慢性毒性値として類推し、1~2 生物群の信頼できる知見が得られた場合と同じアセスメント係数 100 で除すと 8.5 µg/L となる。この値は、藻類の慢性毒性の実験値より導出した PNEC (89 µg/L) よりも小さい。

この 8.5 µg/L に対する過去（10 年以上前）の公共用水域の水質濃度（淡水が概ね 2 µg/L 未満、海水では 2 µg/L 未満程度）との比は 0.2 未満であった。

以上より、曝露及び甲殻類等の慢性毒性に関する情報が不十分であるため、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については環境中への排出量や製造輸入量の把握に努め、甲殻類等の慢性毒性に関する情報を充実させ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) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 9 共立出版 : 136.
- 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 : 1116.
- 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 : 51.
- 5) Verschuere, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2016) : SIDS Initial Assessment Report, C1-13 Primary Amines.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 3.
- 8) European Chemicals Agency : Registered Substances, Methylamine, (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15017>, 2022.05.27 現在).
- 9) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 12~13.
- 10) メチルアミン (被験物質番号 K-878) の微生物による分解度試験 最終報告書.化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™ v.4.1.
- 12) 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.
- 13) Lyman WJ et al. (1990) : Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC :Amer Chem Soc: 7-4, 7-5, 15-1~15-29. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/810> , 2022.05.24 現在)].
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 16) 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).
- 17) 化学工業日報社(1986) : 9586 の化学商品. ; 化学工業日報社(1987) : 9887 の化学商品. ; 化学工業日報社(1988) : 10188 の化学商品. ; 化学工業日報社(1989) : 10889 の化学商品. ; 化学工業日報社(1990) : 11290 の化学商品.
- 18) 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,
(<https://www.env.go.jp/council/05shoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).

19) 化学工業日報社(2022)：17322 の化学商品.

(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 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 (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, (https://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) 環境省環境保健部環境安全課 (2023)：令和 4 年度版化学物質と環境 (2021 年度 (令和 3 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/>).
- 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1987)：昭和 62 年版化学物質と環境 (昭和 61 年度化学物質環境実態調査結果) .
- 7) 平井佐紀子, 佐羽俊也 (2015)：溶離液ジェネレーターを用いたイオンクロマトグラフによるアミン類と陽イオンの分析. 奈良県景観・環境総合センター研究報告. 3:65-66.
- 8) 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.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Streeter AJ, Nims RW, Sheffels PR, Hrabie JA, Ohannesian L, Heur YH, Mico BA, Keefer LK. (1990): Deuterium isotope effect on the toxicokinetics of monomethylamine in the rat. *Drug Metab Dispos.* 18: 447-452.
- 2) Dar MS, Bowman ER. (1985): *In vivo* mammalian metabolism of methylamine and methylurea and their metabolic interrelationship. *Drug Metab Dispos.* 13: 682-689.
- 3) Dar MS, Morselli PL, Bowman ER. (1985): The enzymatic systems involved in the mammalian metabolism of methylamine. *Gen Pharmacol.* 16: 557-560.
- 4) Rechenberger J. (1940): The volatile alkyl amines in human metabolism. Report II: elimination in the urine following oral application. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fuer Physiologische Chemie* 265: 275-284. (in German).
- 5) Bittersohl G, Heberer H. (1980): Results of job site and urine analyses in exposure to aliphatic amines. *Z Gesamte Hyg.* 26: 258-259. (in German).

- 6) Yu PH. (1998): Deamination of methylamine and angiopathy; toxicity of formaldehyde, oxidative stress and relevance to protein glycooxidation in diabetes. *J Neural Transm Suppl.* 52: 201-216.
- 7) Kitchens JF, Casner RE, Edwards GS, Harward WE, Macri BJ. (1976): Investigation of selected potential environmental contaminants: formaldehyde. Washington, DC. US Environmental Protection Agency. ARC-49-5681. 204 pp..
- 8) Asatoor AM, Simenhoff ML. (1965): The origin of urinary dimethylamine. *Biochim Biophys Acta.* 111: 384-392.
- 9) Mitchell SC, Zhang AQ. (2001): Methylamine in human urine. *Clin Chim Acta.* 312: 107-114.
- 10) 10) European Chemicals Agency: Registered Substances factsheets. Methylammonium chloride. Toxicological information, Toxicokinetics, metabolism and distribution. (<https://echa.europa.eu/en/registration-dossier/-/registered-dossier/17443/7/3/1> 2022.9.20 現在)
- 11) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 12) European Chemicals Agency: Registered Substances factsheets. Methylamine. Acute Toxicity. (<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/15017/7/3/1#> 2022.10.31 現在)
- 13) IPCS (2002): International Chemical Safety Cards. 0178. Methylamine.
- 14) Sarkar SN, Sastry MS. (1990): Chronic toxicity of methylamine on oral administration and feed contamination in rats. *Indian J Anim Sci.* 60: 319-320.
- 15) Sarkar SN, Sastry MS. (1990): Effect of dietary methylamine hydrochloride on growth and serum enzymes in rats. *Indian J Anim Sci.* 60: 324-325.
- 16) Kinney LA, Valentine R, Chen HC, Everett RM, Kennedy GL Jr. (1990): Inhalation toxicology of methylamine. *Inhal Toxicol.* 2: 29-39.
- 17) 日本バイオアッセイ研究センター (2007): メチルアミンのラットを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書. 試験番号 : 0681.
- 18) 日本バイオアッセイ研究センター (2007): メチルアミンのマウスを用いた吸入による 2 週間毒性試験報告書. 試験番号 : 0682.
- 19) 日本バイオアッセイ研究センター (2009): メチルアミンのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書. 試験番号 : 0701.
- 20) 日本バイオアッセイ研究センター (2009): メチルアミンのマウスを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書. 試験番号 : 0708.
- 21) Munley SM. (2007): Methylamine hydrochloride. Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test in rats. E. I. du Pont de Nemours and Company. Haskell Laboratory for Health and Environmental Sciences. Cited in: OECD (2011): SIDS initial assessment report for SIAM 32. C1-13 Primary amines. SIDS Dossier.
- 22) Guest I, Varma DR. (1991): Developmental toxicity of methylamines in mice. *J Toxicol Environ Health.* 32: 319-330.
- 23) 大迫 政浩, 西田 耕之助. (1991): 臭気物質の嗅覚閾値と飽和蒸気圧の相関性. *日衛誌.* 46: 913-921.
- 24) 永田好男 (2003): 三点比較式臭袋法による閾値測定. In: 環境省(2003): においとかおりの測定法に関する国際ワークショップ. pp.118-127.

- 25) Amoores JE, Hautala E. (1983): Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol.* 3: 272-290.
- 26) Cavender FL. (2012): Aliphatic and alicyclic amines. In: Bingham E, Cohns B. (eds): *Patty's Toxicology, Sixth Edition.* Vol. 2.
- 27) Yang GH, Wang YM, Chen L. (1995): Treatment and care of 35 cases of monomethylamine poisoning. *Zhonghua Hu Li Za Zhi.* 30: 83-85. (in Chinese).
- 28) Melamed ML, Plantinga L, Shafi T, Parekh R, Meyer TW, Hostetter TH, Coresh J, Powe NR. (2013): Retained organic solutes, patient characteristics and all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis: results from the retained organic solutes and clinical outcomes (ROSCO) investigators. *BMC Nephrol.* 14: 134.
- 29) ACGIH (2013): Methylamine. In: TLVs[®] and BEIs[®] based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.
- 30) 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.
- 31) 日本化学物質安全・情報センター編 (1997): 労働安全衛生法 有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性データ集. 補遺版. 微生物を用いる変異原性試験.
- 32) Hussain S, Ehrenberg L. (1974): Mutagenicity of primary amines combined with nitrite. *Mutat Res.* 26: 419-422.
- 33) Caspary WJ, Myhr B. (1986): Mutagenicity of methylisocyanate and its reaction products to cultured mammalian cells. *Mutat Res.* 174: 285-293.
- 34) Meshram GP, Malini RP, Rao KM. (1992): Mutagenicity of *N,N'*-dimethylurea and methylamine hydrochloride in the Ames *Salmonella*/microsome test: absence of mutagenic response. *Mutat Res.* 279: 275-280.
- 35) Dabaev N.(1981): Hygienic standard for monomethylamine in the atmosphere. *Gig.Sanit.* 5: 7-9. (in Russian). Cited in: European Chemicals Bureau (2000): IUCLID Dataset. Year 2000 CD-ROM edition. Methylamine, in aqueous solution.
- 36) BASF AG (2007) Cytogenetic study in vivo with methylamine hydrochloride in the mouse micronucleus test single oral administration. Report no.: 26M0289/064032. Cited in: OECD (2011): SIDS dossier. C1-13 Primary amines.
- 37) 日本バイオアッセイ研究センター (2012): メチルアミンのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号 : 0731.
- 38) 日本バイオアッセイ研究センター (2012): メチルアミンのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号 : 0732.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) US EPA 「ECOTOX」

- 846 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutants (Anilines, Phenols, Aliphatic Compounds) to *Daphnia magna*. Water Res. 23(4):495-499.
- 6120 : Fletcher, G.L., and R.F. Addison (1972): Some Aspects of the Chemistry and Acute Toxicity of the Iron Ore Flotation Agent Dimethyl Ammonium Alkyl Hydroxamate and Some Related Compounds to. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 7(2-3):147-159.
- 6943 : Groth, G., K. Schreeb, V. Herdt, and K.J. Freundt (1993): Toxicity Studies in Fertilized Zebrafish Eggs Treated with *N*-Methylamine, *N,N*-Dimethylamine, 2-Aminoethanol, Isopropylamine, Aniline, *N*-Methylaniline. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 50:878-882.
- 10132 : Tonogai, Y., S. Ogawa, Y. Ito, and M. Iwaida (1982): Actual Survey on TLM (Median Tolerance Limit) Values of Environmental Pollutants, Especially on Amines, Nitriles, Aromatic Nitrogen Compounds. J.Toxicol.Sci. 7(3):193-203.
- 2) European Chemicals Agency : Registered Substance, Methylamine.
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15017>, 2022.02.24 現在)
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2020).
 2. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (1986).
- 3) 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2020 version3.0. (2022年6月22日確認) <https://kate.nies.go.jp/onnet2020-e.html>.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2022年6月22日確認)
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>.
- 5) 環境省 生態影響試験（藻類、甲殻類、魚類）結果一覧 (2022年11月12日確認)
<https://www.env.go.jp/chemi/sesaku/seitai.html>.