

[9] *N,N*-ジメチルアセトアミド

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： <i>N,N</i> -ジメチルアセトアミド CAS 番号： 127-19-5 化審法官報公示整理番号： 2-723 化管法政令番号： 1-213 RTECS 番号： AB7700000 分子式： C ₄ H ₉ NO 分子量： 87.12 換算係数： 1 ppm = 3.56 mg/m ³ (気体、25°C) 構造式：

(2) 物理化学的性状

本物質は液体である¹⁾。

融点	-19°C ²⁾ 、-20°C ^{5), 6), 13)}
沸点	165.9°C (760 mmHg) ²⁾ 、163~165°C ³⁾ 、166.1°C (760 mmHg) ⁵⁾ 、166°C ⁶⁾ 、165°C (1.013 × 10 ⁵ Pa) ¹³⁾ 、約 165°C (760 mmHg) ⁸⁾ 、166°C (760 mmHg) ⁸⁾ 、約 161°C (760 mmHg) ⁸⁾
密度	0.9372 g/cm ³ (25°C) ²⁾ 、0.94 g/cm ^{3 6)} 、0.9366 g/cm ^{3 13)}
蒸気圧	0.56 mmHg (=75 Pa) (25°C) ²⁾ 、2.00 mmHg (=270 Pa) (25°C) ⁵⁾ 、1.3 mmHg (=170 Pa) (25°C) ⁶⁾ 、1.32 mmHg (=176 Pa) (20°C) ¹³⁾ 、1.5 mmHg (=200 Pa) (21.7°C) ⁸⁾ 、1.5 mmHg (=200 Pa) (20°C) ⁸⁾ 、1.31 mmHg (=175 Pa) (21°C) ⁸⁾ 、1.5 mmHg (=200 Pa) (21.4°C) ⁸⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-0.77 ^{2), 4), 5), 6)} 、-0.796 (25°C) ¹³⁾
解離定数 (pKa)	10.78 (25°C) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	5.289 × 10 ⁵ mg/L (4.50°C) ⁷⁾ 、>1 × 10 ⁶ mg/L (20°C) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 好氣的分解 (分解性が良好と判断される化学物質 ⁹⁾) 分解率： BOD(NO ₂) 80%、BOD(NH ₃) 107%、TOC 92%、GC 100% (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

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $14 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、測定値)¹¹⁾

半減期：4.6～46 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹²⁾ と仮定し
計算)

加水分解性

加水分解しない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)：3.3 (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製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す^{16),17)}。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	21	22	23	24	25	26
製造・輸入数量(t) ^{a)}	9,392 ^{b)}	10,000 ^{c)}	10,000 ^{c)}	10,000 ^{c)}	10,000 ^{c)}	10,000 ^{c)}

注：a) 平成 22 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、平成 21 年度までとは異なっている。

b) 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。

c) 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。

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、本物質の製造（出荷）及び輸入量は平成 16 年度及び平成 19 年度共に 10,000～100,000 t/年未満である¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

OECD に報告している本物質の生産量は、1,000～10,000 t/年未満、輸入量は 1,000 t/年未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、反応溶剤(脱離反応)、精製溶剤、樹脂溶剤、塗料はく離剤、医薬品関係(難溶化合物の溶剤)とされている²⁰⁾。本物質は農薬(殺虫剤)の補助剤に用いられている²¹⁾。

(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: 213）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:1039）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、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、平成26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 26 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	413,245	40,797	0	0	33,832	3,398,550	65,674	1,162	-	-	454,042	66,836	520,878

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	届出外割合
化学工業	384,262 (93.0%)	22,577 (55.3%)	0	0	32,856 (97.1%)	1,916,486 (56.4%)	11,706 (17.8%)	
下水道業							53,729 (81.8%)	
医療用機械器具・医療用品製造業	2,900 (0.7%)	17,000 (41.7%)	0	0	0	796,000 (23.4%)		
電気機械器具製造業	12,315 (3.0%)	380 (0.9%)	0	0	0	223,130 (6.6%)	9 (0.01%)	
金属製品製造業	5,300 (1.3%)	0	0	0	0	1,180 (0.03%)	0.3 (0.0005%)	
プラスチック製品製造業	2,981 (0.7%)	0	0	0	36 (0.1%)	276,695 (8.1%)	0.7 (0.001%)	
自然科学研究所	2,900 (0.7%)	0	0	0	0	15,100 (0.4%)	21 (0.03%)	
パルプ・紙・紙加工品製造業	310 (0.08%)	840 (2.1%)	0	0	230 (0.7%)	0.1 (0.000003%)	0.0 (0.00001%)	
輸送用機械器具製造業	1,100 (0.3%)	0	0	0	0	0	8 (0.01%)	
非鉄金属製造業	865 (0.2%)	0	0	0	0	5,119 (0.2%)	2 (0.003%)	
鉄鋼業	170 (0.04%)	0	0	0	0	110 (0.003%)		
窯業・土石製品製造業							73 (0.1%)	
出版・印刷・同関連産業	61 (0.01%)	0	0	0	0	270 (0.008%)	1 (0.002%)	
医療業							59 (0.09%)	
医薬品製造業	47 (0.01%)	0	0	0	0	99,460 (2.9%)		
繊維工業	34 (0.008%)	0	0	0	0	39,000 (1.1%)	9 (0.01%)	
計量証明業							19 (0.03%)	
高等教育機関							15 (0.02%)	
商品検査業							7 (0.01%)	
精密機械器具製造業							4 (0.007%)	
食料品製造業	0	0	0	0	180 (0.5%)	26,000 (0.8%)	3 (0.005%)	
一般機械器具製造業							3 (0.005%)	
石油製品・石炭製品製造業	0.2 (0.00005%)	0	0	0	0	0	3 (0.004%)	
その他の製造業							0.7 (0.001%)	
飲料・たばこ・飼料製造業							0.5 (0.0008%)	

総排出量の構成比(%)	
届出	87%
届出外	13%

	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	413,245	40,797	0	0	33,832	3,398,550	65,674	1,162	-	-	454,042	66,836	520,878

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出	届出外				
機械修理業							0.4 (0.0006%)					
産業廃棄物処分業	0.1 (0.00002%)	0	0	0	0	0	0.0 (0.00006%)					
石油卸売業							0.1 (0.0002%)					
ゴム製品製造業							0.1 (0.0001%)					
洗濯業							0.0 (0.00005%)					
電気業							0.0 (0.00003%)					
熱供給業							0.0 (0.000005%)					
倉庫業							0.0 (0.000003%)					
木材・木製品製造業							0.0 (0.000002%)					
農業製造業	0	0	0	0	530 (1.6%)	0						
農業							1,162 (100%)					

本物質の平成 26 年度における環境中への総排出量は、約 520 t となり、そのうち届出排出量は約 450 t で全体の 87% であった。届出排出量のうち約 410 t が大気、約 41 t が公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約 34 t、廃棄物への移動量が約 3,400 t 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 (93%) であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業 (55%)、医療用機械器具・医療用品製造業 (42%) 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の媒体別配分は「平成 26 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	424,116
水域	95,599
土壌	1,162

(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、平成 26 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった広島県 (大気への排出量 343 t、公共用水域への排出量 22 t、土壌への排出量 0.021 t) 及び公共用水域への排出量が最大であった愛知県 (大気への排出量 11 t、公共用水域への排出量 38 t、土壌への排出量 0.028 t)、

土壌への排出量が最大であった熊本県（大気への排出量 0.5 t、公共用水域への排出量 0.063 t、土壌への排出量 0.18 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	大気	公共用水域	土壌
	広島県	広島県	愛知県	熊本県
大気	99.9	99.9	99.7	99.7
水域	0.1	0.1	0.2	0.2
土壌	0.0	0.0	0.0	0.0
底質	0.0	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	検出率	調査 地域	測定年度	文献
一般環境大気 μg/m ³	0.011	0.053	<0.0022	0.22	0.0022	6/9	全国	2014	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	0.049	5.3	<0.014	73	0.014	9/14	全国	2015	6)
公共用水域・海水 μg/L	<0.014	0.015	<0.014	0.037	0.014	2/6	全国	2015	6)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(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。

(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	0.011 µg/m ³ 程度 (2014)	0.0033 µg/kg/day 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	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	0.049 µg/L 程度 (2015)	0.0020 µg/kg/day 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
最大値	大気 一般環境大気	0.22 µg/m ³ 程度 (2014)	0.066 µg/kg/day 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	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	73 µg/L 程度 (2015)	2.9 µg/kg/day 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

吸入曝露の予測最大曝露濃度は、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気から 0.22 µg/m³ 程度となった。一方、化管法に基づく平成 26 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⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 77 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	0.0033
	室内空気	
水質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	0.0020
食物		
土壌		
経口曝露量合計	0.0020	2.9
総曝露量	0.0053	2.966

注：1) 総曝露量は、吸入曝露として一般環境大気を用いて算定したものである。

経口曝露の予測最大曝露量は、表 2.6 に示すとおり、公共用水域・淡水のデータから算定すると 2.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。一方、化管法に基づく平成 26 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⁸⁾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 729 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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 29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。なお、推定した河川中濃度の最大値 (729 $\mu\text{g}/\text{L}$) と公共用水域・淡水の最大値 (73 $\mu\text{g}/\text{L}$) は、同一地点での値である。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由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では 73 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では 0.037 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。

化管法に基づく平成 26 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⁸⁾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 729 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。なお、推定した河川中濃度の最大値 (729 $\mu\text{g}/\text{L}$) と公共用水域・淡水の最大値 (73 $\mu\text{g}/\text{L}$) は、同一地点での値である。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.049 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2015)	73 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2015)
海 水	0.014 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2015)	0.037 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2015)

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 300 mg/kg を単回強制経口投与した結果、72 時間で投与した放射活性の 93% が尿中に、5% が糞中に、1% 未満が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄されたが、そのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。尿中の放射活性は少なくとも 9 種類以上の化合物からなり、N-メチルアセトアミド (NMAC) が 60~70%、N-ヒドロキシメチルアセトアミドとアセトアミドがそれぞれ 7~10% を占め、未変化の本物質も少量あった。この結果から、ラットの主要な代謝経路は本物質の N-脱メチル化であると考えられた¹⁾。

ラット及びマウスに 50、150、300、500 ppm の 6 時間吸入曝露を単回又は 2 週間 (5 日/週) 反復した後に血漿中の本物質及び NMAC の経時変化を調べた結果、ラット及びマウスでそれらの挙動には反復曝露の影響はなく、ラットの 50 ppm 群、マウスの 50、150 ppm 群では 4 時間後までに不検出 (0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満) となった。本物質及び NMAC の半減期はそれぞれラットで 0.6~1.5 時間、2.2~3.0 時間、マウスで 0.3~0.5 時間、0.6~1.3 時間であり、マウスでは本物質は 8 時間、NMAC は 12 時間を超えると不検出になったが、ラットでは NMAC は 24 時間後も比較的高い濃度で検出され、本物質も 24 時間後の 500 ppm 群で検出された。24 時間後までの尿中濃度は NMAC > 本物質の関係にあったが、曝露濃度の増加に伴ってその差は小さくなった²⁾。

本物質に曝露された労働者 5 人を 4 週間追跡した調査では、各労働者の個人曝露濃度は 0.23~3.45 ppm、毎終業時における尿中 NMAC 濃度は 1~42 ppm (mg/L) の範囲にあったが、各曜日における全員の平均濃度は、本物質の個人曝露濃度で 0.79~1.08 ppm、NMAC の尿中濃度で 10~14 ppm (mg/L) の範囲にあり、1 ppm の本物質曝露は 10 ppm (mg/L) の尿中 NMAC 濃度に対応していた³⁾。

男性ボランティアを対象にして、10 ppm の 6 時間曝露を半ズボンに上半身裸の 2 人 (A)、同条件で外気吸入用のマスクを装着した 2 人 (B) に実施し、または 10 ppm を 8 時間勤務時に吸入した量に相当する 0.4 mL をマスク装着の 4 人の前腕部に塗布 (C) して尿中の NMAC を調べた結果、いずれの場合にも最初の尿試料から NMAC が検出されたが、排泄速度のピークは C で最も早く (曝露開始後 2~4 時間)、B で最も遅く (曝露開始後 13~15 時間)、尿中濃度は A で最も高く (45 ppm (mg/L) と 100 ppm (mg/L))、B と C では同程度 (6~23 ppm (mg/L)) であった。マスク装着の有無による尿中濃度の相違から、A では 70% が肺から、30% が皮膚から吸収されたものと見積もられた。また、0.4 mL/day の塗布を 4 人に 5 日間反復 (推定吸収量 38~197 mg) した結果、朝に採取した尿中の NMAC 濃度は塗布を繰り返すにつれて増加する傾向にあり、尿中濃度と塗布回数には有意な関連がみられた⁴⁾。

また、男性ボランティア 12 人を対象に、半ズボンに上半身裸で外気吸入用のマスクを装着して 6.1 ppm を 4 時間曝露した場合 (経皮吸収)、装着したマスクを介して 6.1 ppm を 4 時間吸入した場合 (肺吸収) について尿中 NMAC 濃度を調べた結果、経皮吸収の寄与は 40.4% と見積もられ、尿中 NMAC の半減期は経皮吸収で 9.0 時間、肺吸収で 5.6 時間であった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	4,300 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	4,620 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	2,475 ppm[8,811 mg/m ³] (1hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	7,200 mg/m ³
ラット	経皮	LD ₅₀	>2,000 mg/kg
マウス	経皮	LD ₅₀	9,600 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	2,240 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質を吸入すると頭痛、吐き気を生じ、経口摂取すると頭痛、吐き気、胃痙攣、下痢を生じる。皮膚に付くと発赤を生じ、吸収されて吸入時の症状を生じる可能性がある⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、450 mg/kg/day を 2 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、450 mg/kg/day 群で落ち着きのない過敏な状態がみられ、体重増加は約 40% も低かった。また、投与期間終了後に屠殺した 3 匹中 2 匹では精細管の約半数で精子の低形成がみられ、1/3 匹では肝細胞が一様に小型化していた。しかし、11 日間の回復期間中に体重増加の抑制は回復し、組織への影響も消失した⁸⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、0.1% の濃度で餌に添加して 94 日間投与 (0、雄で平均 77、雌で平均 82 mg/kg/day) した結果、0.1% 群の雄で体重増加の抑制がみられたが、有意差はなく、一般状態への影響もなかった。0.1% 群の雌雄で白血球増多を認め、赤血球数は軽度に減少したが、ヘモグロビン濃度やヘマトクリット値、血球の形態に有意な変化はなく、主要臓器の重量や組織にも影響はなかった⁹⁾。

ウ) Long-Evans ラット雌雄各 70 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 mg/kg/day の用量となるように飲水に添加して 24 ヶ月間投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌雄の体重は約 1 ヶ月後から一貫して有意に低かった。体重増加の抑制は雄の 100、300 mg/kg/day 群でもみられ、300 mg/kg/day 群では 14 ヶ月から、100 mg/kg/day 群では 22 ヶ月から体重が有意に低くなった。また、6、12、24 ヶ月の検査時に雌雄の肝臓で絶対及び相対重量の増加がみられ、雄は各回、雌は 6、12 ヶ月の検査時に 100 mg/kg/day 以上の群で有意であった。各検査時の剖検所見に異常はなく、雄では組織への影響もなかったが、雌では 24 ヶ月時の検査で脾臓に中等度のヘモジデリン沈着がみられた。この他にも、100 mg/kg/day 以上の群の雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度の有意な減少、雄で副腎相対重量の有意な増加などがみられたが、これらはいずれも一過性の変化であった¹⁰⁾。この結果から、LOAEL を 100 mg/kg/day とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 87 匹を 1 群とし、0、25、100、350 ppm を 2 年間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、350 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、100 ppm 群の雄の体重増加も 8%低かった。100 ppm 以上の群の雌で血清コレステロール及び血糖値の有意な上昇、350 ppm 群の雌雄で血清ソルビトール脱水素酵素活性の有意な上昇が 3~12 ヶ月時の検査でみられた。肝臓では、350 ppm 群の雄で絶対及び相対重量の有意な増加を認め、100 ppm 以上の群の雄で巣状嚢胞状変性、350 ppm 群の雌雄でリポフスチン及びヘモジデリンの沈着、雄で胆管の過形成、局限性血管拡張の発生率に有意な増加を認めた。また、350 ppm 群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、慢性進行性腎症の重篤度の増加がみられた¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 25 ppm（曝露状況で補正：4.5 ppm）とする。

オ) CD-1 マウス雌雄各 78 匹を 1 群とし、0、25、100、350 ppm を 18 ヶ月間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、350 ppm 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、100 ppm 以上の群の雄の肝臓でクッパー細胞のリポフスチン及びヘモジデリン沈着、350 ppm 群の雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大、雌の肝臓で小葉中心性単細胞壊死の発生率に有意な増加を認めた。また、350 ppm 群の雌の両眼でび慢性網膜萎縮の発生率に有意な増加を認めた¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 25 ppm（曝露状況で補正：4.5 ppm）とする。

カ) Fischer344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、18、90、450 ppm を 2 年間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、450 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。90 ppm 以上の群の雌及び 450 ppm 群の雄で平均赤血球ヘモグロビン量の減少、450 ppm 群の雌雄で平均赤血球容積の減少、雌で血小板、網赤血球比、白血球の増加に有意差を認め、血清では 18 ppm 以上の群の雌及び 90 ppm 以上の群の雄でトリグリセライド、90 ppm 以上の群の雌雄で総コレステロール、リン脂質、 γ -GTP の有意な上昇、雄で尿素窒素、クレアチニン、カルシウムの有意な増加、雌でアルブミン、A/G 比の有意な低下、総ビリルビンの有意な増加がみられた。450 ppm 群の雌雄で無機リンの有意な増加、雄で総タンパク、アルブミン、ナトリウム、クロールの有意な低下、雌でカルシウムの有意な上昇がみられた。90 ppm 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、肝臓では 90 ppm 以上の群の雄で巣状脂肪変性、90 ppm 以上の群の雌及び 450 ppm 群の雄でクッパー細胞の褐色色素沈着、450 ppm 群の雄で好酸性小増殖巣、雌で肉芽形成、明細胞性小増殖巣の発生率に有意な増加がみられた。また、90 ppm 以上の群の雌雄で腎臓相対重量の有意な増加を認め、90 ppm 以上の群の雄で慢性腎症の重篤度の増加、90 ppm 以上の群の雌及び 450 ppm 群の雄で近位尿細管の褐色色素沈着、450 ppm 群の雄で嚢胞、腎盂の尿路上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた¹²⁾。この結果から、NOAEL を 18 ppm（曝露状況で補正：3.2 ppm）とする。

キ) B6D2F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、12、60、300 ppm を 2 年間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、300 ppm 群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。雄の血液では 12 ppm 以上の群でヘモグロビン濃度の有意な減少、60 ppm 以上の群で赤血球数、ヘマトクリット値、リンパ球比、好酸球比の有意な減少および好中球比の有意な増加、300 ppm 群で

血小板、網赤血球比の有意な増加などを認めたが、雌では 300 ppm 群で血小板の有意な増加を認めただけであった。血清では 12 ppm 以上の群の雄でアルブミンの有意な低下、60 ppm 以上の群の雄で尿素窒素、ナトリウム、300 ppm 群の雌雄で GOT (AST)、GPT (ALT)、ALP、雄で LDH、CK、クロールの有意な上昇、総タンパク、A/G 比、総ビリルビンの有意な低下、雌で総コレステロール、リン脂質、 γ -GTP 活性の有意な上昇がみられた。300 ppm 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量、雄で脾臓、肺の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。300 ppm 群の雌雄の肝臓で好酸性小増殖巣、雄の腎臓で乳頭壊死、瘢痕の発生率に有意な増加を認めた。雌の腎臓でも乳頭壊死や瘢痕の発生率に増加がみられたが、有意差はなかった¹³⁾。この結果から、NOAEL を 60 ppm (曝露状況で補正：10.7 ppm) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、65、160、400 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 19 日まで強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制、着床後胚損失数の有意な増加を認め、胎仔の体重は有意に低かった。また、400 mg/kg/day 群では何らかの奇形を伴った胎仔が有意に多く、そのうち心血管系の奇形が 67% を占めていた¹⁴⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 160 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、32、100、282 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、282 ppm 群で体重増加の有意な抑制を認め、胎仔の体重は有意に低かった。しかし、吸収胚の発生率や奇形、変異の発生率に有意な増加はなかった¹⁵⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 100 ppm (曝露状況で補正：25 ppm) とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、100、300、450、600 ppm を妊娠 6 日から妊娠 19 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、450 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、300 ppm 以上の群で肝臓相対重量の有意な増加、450 ppm 以上の群で小葉中心性の肝細胞腫大の発生率に有意な増加がみられ、肝細胞腫大は 300 ppm 群でも 4/10 匹でみられた。胎仔では 600 ppm 群で雄の生存数が有意に減少し、300 ppm 以上の群で雌雄の体重は有意に低かった。また、450 ppm 以上の群で内臓系及び骨格系、600 ppm 群で外表系の奇形の発生率に有意な増加を認め、そのうち心室中隔欠損の発生数が最も多く、次いで総動脈幹遺残の発生数が多かった¹⁶⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 100 ppm (曝露状況で補正：25 ppm) とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、雌 20 匹を 1 群とし、0、30、100、300 ppm を交尾前に 10 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた後に雄は交尾期間、雌は哺育 21 日まで (6 時間/日、7 日/週) 吸入させた結果、300 ppm 群の雌雄で肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、繁殖成績に影響はなかった。また、300 ppm 群では離乳時の仔の体重は有意に低く、肝臓相対重量は有意に増加した。なお、300 ppm を雄のみ又は雌のみに吸入させた結果、親ラットの肝臓相対重量に影響はなかったが、雌のみに吸入させた 300 ppm 群で仔の体重増加

に有意な抑制、肝臓相対重量に有意な増加がみられた¹⁷⁾。この結果から、母ラット及び胎仔でNOAELを100 ppm（曝露状況で補正：18 ppm）、生殖毒性のNOAELを300 ppm（曝露状況で補正：54 ppm）以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) アメリカの化学工場では本物質及びエチレンジアミンを誤って閉鎖空間内で90分間曝露した男性労働者の症例報告では、せん妄、幻覚、皮膚火傷、蜂巣炎、両眼の結膜炎、肝臓の炎症、二次的凝固障害、横紋筋融解症、グレード2の食道炎がみられ、尿中のNMAC濃度は6日後に61 ppm (mg/L)であった。なお、男性は入院13日で全快して退院し、30日後に職場復帰した¹⁸⁾。

イ) 台湾の合成繊維工場でタンクの清掃作業中に本物質、エチレンジアミン、ジフェニルメタンジイソシアネートを3日間（4～6時間/日）曝露して入院した男性労働者の症例報告では、入院時に幻覚と妄想がみられ、その後、肺水腫を発症した。入院2日目の脳波は広汎性で中程度の皮質機能障害と4～7 Hz、20～80 μVの徐波を示し、3日目に再発性全身性强直間代発作を起こしたが、これは低酸素血症を伴った肺水腫に起因するものであった。4日目には肝障害と横紋筋融解症を起こした。尿中NMAC濃度は入院時の4,609 mg/gクレアチニンから5日目には3,265 mg/gクレアチニンまで減少していたが、血液灌流治療を4日間行ったところ、4 mg/gクレアチニンまで減少した。尿中のNMAC濃度と脳波は臨床症状と関連していた¹⁹⁾。

ウ) 韓国のポリウレタン繊維製造プラントで2002年1月1日から2004年7月31日の間に新規雇用され、本物質に曝露された労働者440人を対象とした調査では、28人が本物質による肝細胞障害型の肝障害を発症し、その発生率は0.089/人年であった。労働者を尿中NMAC濃度から高低の2群に分けて比較すると、高曝露群では肝障害の発生率は低曝露群よりも7～10倍高かった。肝障害の発生は、より長期間雇用された労働者ほど少ない傾向にあり、曝露期間が7ヶ月超であった労働者ではいずれの曝露群にも肝障害はみられなかった²⁰⁾。

エ) 韓国でポリウレタン繊維を製造する2工場の調査では、2001年1月から2004年7月までの間に1,045人をモニターしたところ、本物質による肝細胞障害型肝障害は38人（男性22人、女性16人）にみられ、このうち29人（76%）は初回の曝露から2ヶ月以内に発症しており、潜伏期間が6ヶ月を超えることはなかった。また、3人の再発例では、肝傷害の潜伏期は初回の発症時にはそれぞれ28、48、102日であったが、再発時には16、4、7日とより短くなっていた。38人の血清GPT（ALT）は曝露前に6～54 IU/Lであり、発症時には2倍以上に上昇していたが、曝露を中止すると8.5日（中央値）で50%、12.5日で90%低下した。なお、38人中21人の尿中NMAC濃度は25.1 mg/gクレアチニン（中央値）であり、未発症の労働者の尿中濃度（11.8 mg/gクレアチニン）よりも高かった²¹⁾。

オ) アメリカのアクリル繊維製造工場では本物質に曝露された労働者127人を対象とし、非曝

露の217人を対照群とした1年間の調査では、定期的に個人曝露濃度を測定するとともに、尿中のNMAC濃度や血液生化学検査項目などを測定し、尿中のNMAC濃度が60 mg/g クレアチニン又は本物質濃度が136 mg/g クレアチニンを超えた労働者を高曝露群に分類して比較した。その結果、本物質の曝露濃度（12時間加重平均値の幾何平均値）は高曝露群で1.9 ppm、低曝露群で1.3 ppmであったが、GPT（ALT）などの検査項目の中には曝露濃度と有意な関連を示すものはなく、対照群と比較しても検査値の一過性の上昇も、調査期間を通しての平均値の上昇もなかった。この結果から、本物質の12時間加重平均濃度が3.0 ppm（10.7 mg/m³）であれば、肝障害は生じないと考えられた²²⁾。

(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 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系（S9）添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{23~27)}、枯草菌²⁶⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、S9 無添加のヒト二倍体線維芽細胞（Flow 11,000、Flow 2,002）で不定期 DNA 合成を誘発しなかった²⁸⁾。

in vivo 試験系では、吸入曝露したショウジョウバエで伴性致死突然変異、ラットで優性致死突然変異、ラットの骨髄細胞で染色体異常を誘発しなかった²⁸⁾。また、吸入曝露した労働者の末梢血リンパ球で染色体異常を誘発しなかった²⁹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Long-Evans ラット雌雄各 70 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 mg/kg/day の用量となるように飲水に添加して 24 ヶ月間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった¹⁰⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 87 匹を 1 群とし、0、25、100、350 ppm を 2 年間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁸⁾。

CD-1 マウス雌雄各 78 匹を 1 群とし、0、25、100、350 ppm を 18 ヶ月間（6 時間/日、5

日/週) 吸入させた結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁸⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、18、90、450 ppm を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、450 ppm 群の雄で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫+肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めたが、雌では腫瘍の発生率に有意な増加はなかった¹²⁾。

B6D2F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、12、60、300 ppm を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、300 ppm 群の雄で肝細胞腺腫、雌で肝細胞腺腫、肝細胞癌、肝細胞腺腫+癌の発生率に有意な増加を認めた¹³⁾。

上記のように、Fischer 344 ラット及び B6D2F₁ マウスの試験結果で肝臓腫瘍の発生増加が認められており、複数の動物種で発がん性の証拠が得られている。このため、本物質は IARC の分類基準に当てはめると「2B」に相当するものと考えられる。

なお、厚生労働省では、ラット、マウスを用いた長期毒性試験の結果 (平成 24 年度) から^{12,13)}、本物質をがん原性指針の対象物質に追加 (平成 25 年度) している³⁰⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

1959 年に操業を開始したイタリアのアクリル繊維製造工場で 1 年以上アクリロニトリルの曝露を受けた男性労働者 671 人の調査 (1959~1990 年) では、571 人が本物質の曝露も受けていた。労働者の全死亡数には、地域の一般集団と比べて増加はなかったが、小腸及び結腸の悪性腫瘍による死亡数は期待値よりも有意に多かった。しかし、小腸及び結腸の悪性腫瘍が有意に多かったのは曝露期間では 1~4 年の群、初回曝露からの期間では 1~9 年の群であり、曝露期間や潜伏期間がより長かった群での発生数増加はなかった。このため、曝露との関連はないと考えられた³¹⁾。

(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発がん性を示唆する結果が得られているが、否定する結果もあり、ヒトでの知見はないため、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、中・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 100 mg/kg/day (体重増加の抑制、肝臓重量の増加) を LOAEL であるために 10 で除した 10 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、中・長期毒性カ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 18 ppm (肝臓の重量増加・脂肪変性、腎臓の重量増加・腎症の増悪) を曝露状況で補正した 3.2 ppm (11 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。

なお、本評価で採用した最新の発がん試験結果^{12,13)}に基づくと、本物質は IARC の「2B」に相当するものと考えられるため、リスク評価に当たっては発がん性の考慮が必要と考えられた。

② 健康リスクの初期評価結果

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	—	—	10 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	2.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			69

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0020 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度、予測最大曝露量は 2.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。無毒性量等 10 mg/kg/day と予測最大曝露量から、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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 69 となる。一方、化管法に基づく平成 26 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 29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 7 となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

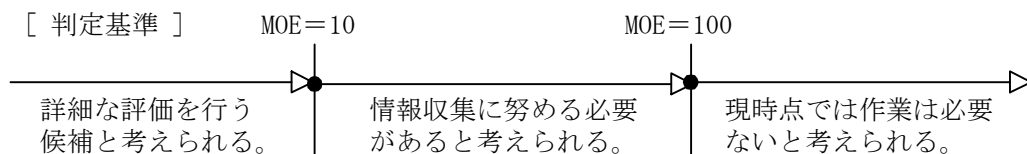
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、情報収集に努める必要があると考えられる。

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	0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	11 mg/m ³	ラット	1,000
	室内空気	—	—			—

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、平均曝露濃度は 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度、予測最大曝露濃度は 0.22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であった。無毒性量等 11 mg/m³ 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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 1,000 となる。一方、化管法に基づく平成 26 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 77 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 3 となる。

従って、本物質の一般環境大気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があると考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）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		○	500,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
	○		>500,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
	○		>500,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	E	C	3)-1
甲殻類			500,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₀ IMM	2	E	—	3)-1
	○		>500,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-3
	○		966,000	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	E	C	3)-2
	○		966,000	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-4
			≥1,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC IMM	2	E	—	3)-2
	○		>1,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-2
魚類			500,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	NOEC MOR	4	E	—	3)-3
	○		>500,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-5
	○		1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	B	B	1)-10132
			16,800,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ(胚)	LC ₅₀ MOR	2	B	—	1)-118063
その他		—	—	—	—	—	—	—	—	

急性/慢性：○印は該当する毒性値

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

EC₀ (0% Effective Concentration): 0%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、
TLm (Median Tolerance Limit)：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

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）

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

ドイツ工業規格の試験方法 (DIN 38412, Part9) に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が実施された²⁾¹。設定試験濃度は 0 (対照区)、7.812、15.625、31.25、62.5、125、250、500 mg/L (公比 2.0) であった。試験には OECD 培地が用いられた。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 500,000 µg/L 超、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 500,000 µg/L とされた。被験物質曝露による生長阻害はわずかであった。

2) 甲殻類

EUの試験方法 (Directive 79/831/EEC, Annex V, Part C2) に準拠してオオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が実施された²⁾³。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、31.25、62.5、125、250、500 mg/L (公比 2) であった。試験には濾過脱塩素水道水が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 500,000 µg/L 超とされた。被験物質曝露による遊泳阻害は見られなかった。

3) 魚類

ドイツ工業規格の試験方法 (DIN 38412, Part 15) に準拠して、コイ科 *Leuciscus idus* の急性毒性試験が実施された²⁾⁵。試験は止水式（わずかに曝気あり）で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、10、100、500 mg/L であった。試験には再調整水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 500,000 µg/L 超とされた。被験物質曝露による死亡は見られなかった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	500,000 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	500,000 µg/L 超
魚類	<i>Leuciscus idus</i>	96 時間 LC ₅₀	500,000 µg/L 超

これらの毒性値は、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験と同等の試験から得られた値であるため、急性毒性値にもとづく PNEC は設定しなかった。

慢性毒性値

藻類	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	500,000 µg/L
----	--------------------------------	-------------------	--------------

得られた毒性値は、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験と同等の試験によるものであるため、慢性毒性値にもとづく PNEC も設定しなかった。

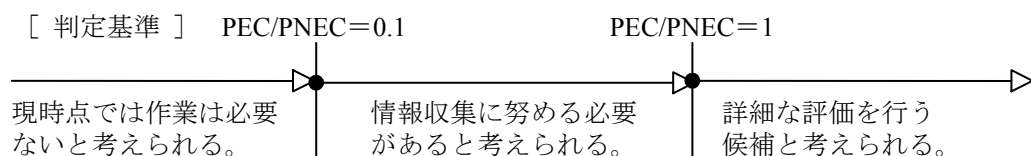
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.049 µg/L 程度 (2015)	73 µg/L 程度 (2015)	採用可能な毒性値は限度試験と同等の試験によるため、PNEC は設定しなかった。	—
公共用水域・海水	0.014 µg/L 未満程度 (2015)	0.037 µg/L 程度 (2015)		—

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.049 µg/L 程度、海水域では 0.014 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) は、淡水域で 73 µg/L 程度、海水域では 0.037 µg/L 程度であった。

採用可能な毒性値が得られた試験は、最高濃度区でも死亡及び阻害がほとんど認められておらず、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験と同等の試験として扱うことが妥当と考えられた。そのため、本物質の PNEC は設定しなかったが、仮に最小である藻類の慢性毒性値 500,000 µg/L をアセスメント係数 100 で除した PNEC (5,000 µg/L) を用いたとしても、PEC との比は、淡水域、海水域ともに 0.1 よりも小さくなる。また、化管法に基づく平成 26 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729 µg/Lであり、この値と仮のPNECとの比は0.15となり、0.1をわずかに超える程度である。

したがって、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられる。なお、届出排出量から推定した河川中濃度の最大値と公共用水域・淡水の最大値 (PEC) は同一地点での値である。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986)：実用化学辞典 朝倉書店：332.
- 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.
- 4) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 10.
- 5) 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: 253.
- 6) Verschueren, 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).
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, p.121.
- 8) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, *N,N*-dimethylacetamide. (<http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2016.6.3 現在).
- 9) 通産省公報(1989.12.28).
- 10) *N,N*-ジメチルアセトアミド (被験物質番号 K-959) の微生物による分解度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™v.4.11.
- 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) OECD High Production Volume Chemicals Program (2001) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, *N,N*-Dimethylacetamide (DMAC).
- 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(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.
- 17) 経済産業省：化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html , 2016.05.12 現在).
- 18) 経済産業省(2007)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成16年度実績)の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.4.6 現在). 経済産業省(2009)：化学物質の製造・輸入量に関する実態調査(平成19年

- 度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 19) 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).
- 20) 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品.
- 21) 全国農業協同組合連合会 (JA 全農) : クミアイ農薬総覧 2016.

(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 (2016) : 平成 26 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 (2016) : 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/h26kohyo/shukeikekka_csv.html, 2016.3.4 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 (2016) : 平成 26 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/todokedegaiH26/syosai.html>, 2016.3.4 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2017) : 平成 28 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 (2015) : 平成 26 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2016) : 平成 27 年度化学物質環境実態調査.
- 7) 経済産業省(2016) : 経済産業省一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.3.2.1.
- 8) 鈴木規之ら(2003) : 環境動態モデル用河道構造データベース. 国立環境研究所研究報告 第 179 号 R-179 (CD)-2003.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Shrivastava SP. (1974): Metabolic fate of *N,N*-dimethyl-acetamide-carbonyl-¹⁴C in rats. Haskell Laboratory Report No. 686-74. NTIS/OTS0558322.
- 2) Hundley SG, Lieder PH, Valentine R, McCooney KT, Kennedy GL Jr. (1994): Dimethylacetamide pharmacokinetics following inhalation exposures to rats and mice. Toxicol Lett. 73: 213-225.
- 3) Kennedy GL Jr, Pruett JW. (1989): Biologic monitoring for dimethylacetamide: measurement for 4 consecutive weeks in a workplace. J Occup Med. 31: 47-50.
- 4) Maxfield ME, Barnes JR, Azar A, Trochimowicz HT. (1975): Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF or to DMAC. J Occup Med. 17: 506-511.

- 5) Nomiyama T, Omae K, Ishizuka C, Yamauchi T, Kawasumi Y, Yamada K, Endoh H, Sakurai H. (2000): Dermal absorption of *N,N*-dimethylacetamide in human volunteers. *Int Arch Occup Environ Health*. 73: 121-126.
- 6) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) IPCS (2006): International Chemical Safety Cards. 0259. *N,N*-dimethylacetamide.
- 8) Kennedy GL Jr, Sherman H. (1986): Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration. *Drug Chem Toxicol*. 9: 147-170.
- 9) Sherman H, Read MF. (1960): 90-day study with dimethylformamide and dimethylacetamide in rats. Haskell laboratory. Medical research project No. MR-517. Report No. 52-60. NTIS/OTS0571664.
- 10) Bio/dynamics Inc. (1980): A twenty-four month oral toxicity/carcinogenicity study in rats of *N,N*-dimethylacetamide administered via the drinking water. Final report. Project No. 75-1267. NTIS/OTS0539236.
- 11) Malley LA, Slone TW Jr, Makovec GT, Elliott GS, Kennedy GL Jr. (1995): Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol*. 28: 80-93.
- 12) 日本バイオアッセイ研究センター (2013): *N,N*-ジメチルアセトアミド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: 0753.
- 13) 日本バイオアッセイ研究センター (2013): *N,N*-ジメチルアセトアミド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: 0754.
- 14) Johannsen FR, Levinskas GJ, Schardein JL. (1987): Teratogenic response of dimethylacetamide in rats. *Fundam Appl Toxicol*. 9: 550-556.
- 15) Solomon HM, Ferez RL, Kennedy GL Jr, Staples RE. (1991): Developmental toxicity of dimethylacetamide by inhalation in the rat. *Fundam Appl Toxicol*. 16: 414-422.
- 16) Okuda H, Takeuchi T, Senoh H, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T. (2006): Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to *N,N*-dimethylacetamide. *J Occup Health*. 48: 154-160.
- 17) Ferez RL, Kennedy GL Jr. (1986): Reproduction study of dimethylacetamide following inhalation in the rat. *Fundam Appl Toxicol*. 7: 132-137.
- 18) Marino G, Anastopoulos H, Woolf AD. (1994): Toxicity associated with severe inhalational and dermal exposure to dimethylacetamide and 1,2-ethanediamine. *J Occup Med*. 36: 637-641.
- 19) Su TC, Lin PH, Chiu MJ, Chu TS, Chang MJ, Wang JD, Cheng TJ. (2000): Dimethylacetamide, ethylenediamine, and diphenylmethane diisocyanate poisoning manifest as acute psychosis and pulmonary edema: treatment with hemoperfusion. *J Toxicol Clin Toxicol*. 38: 429-433.
- 20) Lee CY, Jung SJ, Kim SA, Park KS, Ha BG. (2006): Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers. *Occup Environ Med*. 63: 688-693.

- 21) Jung SJ, Lee CY, Kim SA, Park KS, Ha BG, Kim J, Yu JY, Choi T. (2007): Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among spandex fibre workers. *Clin Toxicol.* 45: 435-439.
- 22) Spies GJ, Rhyne RH Jr, Evans RA, Wetzel KE, Ragland DT, Turney HG, Leet TL, Oglesby JL. (1995): Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 2. Serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers. *J Occup Environ Med.* 37: 1102-1107.
- 23) McGregor DB. (1976): Mutagenicity testing with *Salmonella Typhimurium* strains on plates, of gases, liquids and solids for Imperial Chemical Industries Limited. IRI Project No. 406099. NTIS/OTS0520485.
- 24) Kooops A. (1976): *In vitro* microbial mutagenicity studies of acetamide, *N,N*-dimethyl recovery stripper tails. Haskell Laboratory Report No. 487-76. NTIS/OTS0558314.
- 25) Sippel ME. (1977): Mutagenic activity of acetamide, *N,N*-dimethyl in the *Salmonella*/microsome assay. Haskell Laboratory Report No. 956-77. NTIS/OTS0558349.
- 26) Santini P, Moreton J, Carballo M, D'Aquino M. (1984): Effect of organic solvents on microbial and non-microbial systems for mutagen detection. *Rev Latinoam Microbiol.* 26: 69-76. (in Spanish).
- 27) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 11(Suppl 12): 1-157.
- 28) McGregor DB. (1980): Tier II mutagenic screening of 13 NIOSH priority compounds. Individual compound report, *N,N*-dimethylacetamide. Report No. 27. NTIS/PB83149732.
- 29) Katosova LD, Pavlenko GI. (1985): Cytogenetic examination of the workers of chemical industry. *Mutat Res.* 147: 301-302.
- 30) 厚生労働省「労働安全衛生法第 28 条第 3 項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質による健康障害を防止するための指針」（平成 24 年 10 月 10 日 健康障害を防止するための指針公示第 23 号。（同物質追加）平成 25 年 10 月 1 日 健康障害を防止するための指針公示第 24 号。）
- 31) Mastrangelo G, Serena R, Marzia V. (1993): Mortality from tumours in workers in an acrylic fibre factory. *Occup Med.* 43: 155-158.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

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.

118063 : Lahnsteiner, F. (2008): The Sensitivity and Reproducibility of the Zebrafish (*Danio rerio*) Embryo Test for the Screening of Waste Water Quality and for Testing the Toxicity of Chemicals. *ATLA Altern.Lab.Anim.* 36(3):299-311.

2) European Chemicals Agency : Information on Registered Substance, *N,N*-dimethylacetamide

(<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, 2016.6.3 現在).

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria (1989).
 2. Exp Ns Short-term toxicity to aquatic invertebrates 002 (1987).
 3. Exp Key Short-term toxicity to aquatic invertebrates 006 (1988).
 4. Exp Key Short-term toxicity to aquatic invertebrates 008 (1987).
 5. Exp Key Short-term toxicity to fish 006 (1979).
- 3) OECD High Production Volume Chemicals Program (2001) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, *N,N*-Dimethylacetamide (DMAC).
1. BASF AG (1988): Ecological Laboratory-Unpublished Data.
 2. Adema, D.M.M., and G.H. van den Bos Bakker (1987) : Aquatic toxicity of compounds that may be carried by ships (Marpol 1973, Annex II). A progress report for 1986. Report n. R86/326a. TNO Netherlands:1-20.
 3. BASF AG (1979): Unpublished report 78/277.