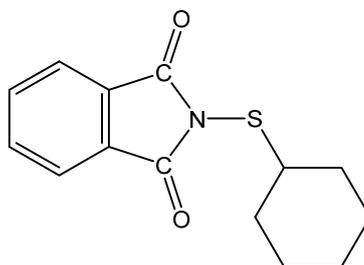


[2] N-（シクロヘキシルチオ）フタルイミド

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：N-（シクロヘキシルチオ）フタルイミド
CAS 番号：17796-82-6
化審法官報公示整理番号：5-3358
化管法政令番号：1-155（改正後政令番号*：2-45）
RTECS 番号：TI4290000
分子式：C₁₄H₁₅NO₂S
分子量：261.34
換算係数：1 ppm = 10.69 mg/m³（気体、25℃）
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

本物質は淡黄色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	91～95℃（約 101 kPa） ²⁾
沸点	196℃（101 kPa）（分解） ³⁾
密度	約 1.354 g/cm ³ （20℃） ²⁾
蒸気圧	3.47 × 10 ⁻⁷ Pa（25℃）（MPBVPWIN ⁴⁾ により計算）
分配係数（1-オクタノール/水）（log Kow）	2.82～3.56（25℃）（pH = 6.9） ²⁾
解離定数（pKa）	7.83～8.75（22℃） ²⁾
水溶性（水溶解度）	12.4 mg/L（20℃）（pH = 4.74～5） ²⁾

(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>
酸素消費量：15.6%（平均値）（試験期間：4週間、被験物質濃度：3.46 mg/L） ²⁾
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：46 × 10 ⁻¹² cm ³ /（分子・sec）（AOPWIN ⁵⁾ により計算）
半減期：1.4 ～ 14 時間（OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ～3 × 10 ⁵ 分子/cm ³ ⁶⁾ と仮定し計算）

加水分解性

加水分解し（半減期：23.3 時間、25°C、pH=7）、N-（シクロヘキシルチオ）フタルアミドを生成する。²⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：120 (BCFBAF⁷⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：92 (KOCWIN⁸⁾ 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⁹⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000 未満
年度	2015	2016	2017	2018	2019
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000	1,000 未満

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 2010 年～2019 年における生産量は 25 t とされている¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

② 用途

本物質の主な用途は有機ゴム薬品（スコーチ防止剤）とされている¹²⁾。

(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：155）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：45）に指定される予定。

本物質は、生態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）において第三種監視化学物質（通し番号：257）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、2019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 (2019 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			
全排出・移動量	15	390	0	0	0	15,653	517	-	-	-	405	517	922

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出	届出外		
化学工業	0	390 (100%)	0	0	0	39 (0.2%)			44%	56%
ゴム製品製造業	15 (100%)	0	0	0	0	15,614 (99.8%)	347 (67.1%)			
下水道業							170 (32.9%)			

本物質の 2019 年度における環境中への総排出量は約 0.92 t となり、そのうち届出排出量は約 0.41 t で全体の 44 %であった。届出排出量は公共用水域への排出が多い。この他に廃棄物への移動量が約 16 t であった。届出排出量の排出源は、大気への排出が多い業種はゴム製品製造業であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業であった。

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「令和元年度 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	28
水域	894
土壌	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、2019 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茨城県 (公共用水域への排出量 0.39 t)、大気への排出量が最大であった愛知県 (大気への排出量 0.016 t、公共用水域への排出量 0.046 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
	茨城県	愛知県	茨城県
大気	0.0	0.0	0.0
水域	96.9	96.8	96.9
土壌	0.0	0.0	0.0
底質	3.1	3.1	3.1

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。本物質の環境中等の濃度について、信頼性が確認された調査例は得られなかった（表 2.4.1、表 2.4.2）。

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	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								

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								

(4) 人に対する曝露量の推定 (一日曝露量の予測最大量)

本物質について、実測データに基づく人に対する曝露量の推定を行うことはできなかった (表 2.5)。

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	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	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	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	データは得られなかった	データは得られなかった
	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

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 2019 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⁵⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0031 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		
食 物			
土 壤			

経口曝露量については、表 2.6 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。

一方、化管法に基づく 2019 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⁶⁾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 12 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 0.47 µg/kg/day となった。

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。水質について実測データに基づく水生生物に対する曝露の推定を行うことはできなかった。

化管法に基づく 2019 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⁶⁾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 12 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	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：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 50、150 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中の放射活性はそれぞれ 36、24 分後にピークとなって 2 相性で減少し、第 2 相の半減期はそれぞれ 28、14 時間であり、投与量の 3 倍増加に対して AUC (薬物血中濃度時間曲線下面積) は約 2 倍の増加であった。72 時間で投与した放射活性のそれぞれ 81、80% が尿中に、4.7、2.1% が糞中に排泄され、尿中排泄量の 63~74% が最初の 6 時間内で排泄された。なお、呼気への排泄は未測定であったが、強い臭気がしたことから、呼気への排泄もあったと考えられた。72 時間後の放射活性は脾臓、脂肪組織、皮膚で他の組織に比べて高かった¹⁾。

胆管をカニューレ処置したラットに ^{14}C でラベルした 50、150 mg/kg を十二指腸内に単回投与した結果、6 時間で胆汁中に排泄された放射活性は投与量の 0.21~0.33% とわずかであったことから、腸肝循環は無視できる程度と考えられた¹⁾。

150 mg/kg を単回強制経口投与したラットの血漿中、尿中では、それぞれ 1 つの代謝物 (未同定) のピークが検出されただけで、遊離の本物質は検出されなかった。また、十二指腸内に投与したラットの 6 時間後の胆汁からはピークは 1 つも検出されなかった¹⁾。

(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²⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ > 2,600 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀ 5,100 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀ 4,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀ > 5,000 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。なお、経口投与したマウス及びウサギでは傾眠と興奮がみられた²⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.005、0.015、0.03、0.06、0.15% の濃度で餌に添加して 4 週間投与した予備試験の結果、各群に死亡はなく、一般状態への影響もなかったが、0.06% 以上の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、臓器の重量や肉眼的な変化はみられなかった³⁾。この結果から、NOAEL を 0.03% (15 mg/kg/day 程度) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 75 匹を 1 群とし、0、50、150、500 mg/kg/day の用量となるように餌に混ぜて 2 年間投与した結果、生存率や一般状態に影響はなかったが、

150 mg/kg/day 以上の群の雄及び 500 mg/kg/day 群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、150 mg/kg/day 群の雌でも体重増加の有意な抑制が断続的にみられた。500 mg/kg/day 群の雄で赤血球数及びヘモグロビン濃度、雌でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の有意な減少、150 mg/kg/day 以上の群の雌の血清で γ -GTP の有意な上昇を認めたが、尿への影響はなかった。50 mg/kg/day 以上の群の雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量、500 mg/kg/day 群の雌で肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加を認め、150 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓で胆管の過形成、肝細胞の脂肪化、500 mg/kg/day 群の雄の肝臓で肝細胞の脂肪化、雌の腎臓で糸球体腎症の発生率に増加を認めた⁴⁾。この結果から、50 mg/kg/day を雄で LOAEL、雌で NOAEL とする。

ウ) Long-Evans ラット雌 (F_0) 20 匹を 1 群とし、0、0.005、0.015、0.05%の濃度で餌に添加して妊娠 0 日から出産、哺育期間を通して投与した結果、0.05%群の体重が妊娠、哺育期間の大部分でやや低かったが、体重増加は対照群と同程度であり、剖検所見にも影響はなかった。次に離乳後の F_1 の雄 10 匹、雌 20 匹を 1 群として同様に混餌投与し、2 回出産させて 2 回目の仔 (F_{2b}) を離乳時まで哺育させた結果、妊娠期の 0.05%群の F_1 雌で体重増加の抑制、0.015%以上の群の F_1 雄で腎臓相対重量の増加、0.05%群の F_1 雄で腎臓絶対重量の増加に有意差を認めた⁵⁾。摂餌量から求めた F_1 世代の用量は雄で 0、3.8、11.5、37.9 mg/kg/day、雌で 0、4.1、13.0、44.5 mg/kg/day であった。この結果から、NOAEL を F_1 雄で 0.005% (3.8 mg/kg/day)、 F_1 雌で 0.015% (13.0 mg/kg/day) とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、52、157、536 mg/m³ を 4 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、各群に死亡はなく、体重、血液、血液生化学、尿、臓器の重量や肉眼的変化並びに組織学的変化は観察されなかった⁶⁾。この結果から、NOAEL を 536 mg/m³ (曝露状況で補正 : 96 mg/m³) 以上とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、15、50、150 mg/m³ を 90 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、曝露に関連した死亡はなかったが、試験期間を通して 15 mg/m³ 以上の群の雌雄のほとんどで過剰な流涙、粘液性鼻汁、顔面領域の赤い乾燥分泌物、50 mg/m³ 以上の群の雌雄の数匹でラ音がみられ、50 mg/m³ 以上の群の雌及び 150 mg/m³ 群の雄で体重増加の抑制を認めた。150 mg/m³ 群の雄で腎臓の退色 (蒼白化) と重量増加を認め、低頻度ではあるが、15、50 mg/m³ 群の雄でも腎臓の退色がみられた。病理組織検査では、15 mg/m³ 以上の群の雄の腎臓で近位尿細管の好酸性滴、尿細管上皮の変性と再生、顆粒状円柱によって閉塞・拡張した尿細管の発生率に曝露濃度に依存した増加を認めた⁷⁾。この結果から、15 mg/m³ (曝露状況で補正 : 2.7 mg/m³) を雄で LOAEL、雌で NOAEL とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Long-Evans ラット雌 (F_0) 20 匹を 1 群とし、0、0.005、0.015、0.05%の濃度で餌に添加して妊娠 0 日から出産、哺育期間を通して投与した結果、0.05%群の体重が妊娠、哺育期間

の大部分でやや低かったが、体重増加は対照群と同程度であり、妊娠率や妊娠期間、出生仔数や死産仔数、哺育率、剖検所見などに影響はなかった。また、仔 (F₁) の生存率や体重、性比、剖検所見などにも影響はなかった。次に離乳後の F₁ の雄 10 匹、雌 20 匹を 1 群として同様に混餌投与し、2 回出産させて 2 回目の仔 (F_{2b}) を離乳時まで哺育させた結果、妊娠期の 0.05% 群の F₁ 雌で体重増加の抑制、0.05% 群の仔 (F_{2a}) で死産仔割合の増加と 1 日生存率の低下に有意差を認めたが、その他の生殖・発生のパラメータや剖検所見等に影響はなかった⁵⁾。摂餌量から求めた F₁ 世代の用量は雄で 0、3.8、11.5、37.9 mg/kg/day、雌で 0、4.1、13.0、44.5 mg/kg/day であった。この結果から、NOAEL を雄で 0.05% (37.9 mg/kg/day) 以上、雌及び仔で 0.015% (13.0 mg/kg/day) とする。

イ) ニュージーランドホワイトウサギ雌 5 匹を 1 群とし、0、3、10、30、100、300 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで強制経口投与した予備試験の結果、300 mg/kg/day 群で著明な体重減少を認め、4 匹が妊娠 10 日から妊娠 22 日の間に死亡し、残りの 1 匹も妊娠 25 日に流産した後に屠殺した。軽度の体重減少は 100 mg/kg/day 群でもみられたが、100 mg/kg/day 以下の群では着床数や吸収胚数、生存胎仔数などに有意な差はなかった。胎仔の体重は 100 mg/kg/day 群でやや低かったが、背景データの正常範囲内にあり、3 mg/kg/day 群の 1 匹で腹壁異常を認めた以外には外表奇形の発生はなかった⁸⁾。この結果から、NOAEL を母ウサギで 30 mg/kg/day、胎仔で 100 mg/kg/day とする。

ウ) ニュージーランドホワイトウサギ雌 18 匹を 1 群とし、0、10、30、100 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで強制経口投与した結果、各群に死亡はなかったが、30 mg/kg/day 群の 1 匹が流産、100 mg/kg/day 群の 1 匹が早産し、100 mg/kg/day 群で妊娠 7 日から妊娠 14 日にかけて体重減少がみられた。黄体数や着床数、吸収胚数、生存胎仔数等に影響はなく、剖検の結果にも異常はなかった。胎仔では、体重や性比に影響はなく、外表系、内臓系、骨格系の奇形発生率にも増加はなかったが、100 mg/kg/day 群で骨格変異 (軽度の頭蓋泉門の拡張、前頭骨や舌骨の骨化遅延、胸骨分節の不齊や未骨化) の発生率増加を認めた⁹⁾。この結果から、母ウサギ及び胎仔で NOAEL を 30 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質を使用するアメリカの工場からの報告では、皮膚や眼の刺激、発汗時や手洗い・シャワー時に生じるメルカプタン様の強い体臭 (皮膚に付着した本物質の臭い) に関する訴えが労働者からあった。このため、作業環境を改善するとともに、1 mg/m³ の自主基準値 (8 時間加重平均値) を設けて管理したところ、職場の本物質濃度は 1 mg/m³ を超えることはなくなったが、体臭とまれに生じる眼の刺激に関する訴えはその後も引き続きあった¹⁰⁾。

イ) アメリカでボランティアの男女 55 人の上腕部 (3 cm×3 cm) に約 10 mg の本物質 (粉体) を塗布して実施したパッチテストの結果、45 人に刺激反応がみられた。このうち、強い反応が持続していた 10 人を除く 45 人で実施したチャレンジテストでは 25 人に陽性反応がみられたことから、本物質は感作性を有すると考えられた¹¹⁾。

ウ) フィンランドでゴム系アレルゲンのパッチテスト受診履歴があった 310 人の患者を対象に実施したパッチテストでは、11 人 (3.5%) が本物質の 1% 溶液に陽性反応を示した。このうち、7 人は他の物質に対しても陽性反応を示したが、パッチテストの結果を検討した結果、他の物質との交差反応ではないと考えられた¹²⁾。

また、ドイツ国内の皮膚科に通う 1,936 人の患者を対象にして 0.25、0.5、1% の本物質溶液でパッチテストを実施した結果、56 人 (2.9%) が陽性反応を示し、その内訳は 1% 溶液で 52 人 (2.7%)、0.5% 溶液で 21 人 (1.1%)、0.25% 溶液で 9 人 (0.5%) であった。しかし、各溶液での反応指数 (RI) はほぼ同じで濃度による差がなく、1% 溶液での陽性者のうち 34 人は 0.5% 以下の溶液では陰性であったことから、それらの多くが偽陽性であったと考えられた。一方、0.25% 溶液では本来のアレルギー反応の多くが見落とされていたと考えられた¹³⁾。

エ) イギリスの 45 歳男性の症例では、遊戯場の整備作業に従事するようになってから 12 ヶ月後に手のひらと指先に皮膚炎を発症し、かかりつけ医で軟膏治療を処方されて治癒したものの、3~4 ヶ月後に再発した。皮膚炎は休業すると消失したが、仕事に復帰すると再発することを繰り返し、前腕にまで広がるようになった。このため、本院を受診した際に実施したパッチテストでは、本物質の 1% 溶液、イソホロンジイソシアネート (IPDI) の 1% 溶液でそれぞれ陽性反応を示したが、遊戯場で使用していた接着剤にはジフェニルメタンジイソシアネート (MDI) が含まれていたことから、IPDI に対する陽性反応は MDI との交差反応によるものと考えられた。その後、遊戯場で使用されていたゴム素材との接触を避けると、男性の症状は消失した。なお、当院で過去に 321 人の患者が本物質のパッチテストを受診していたが、陽性反応は 3 人 (0.9%) にみられただけであった¹⁴⁾。

(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^{15,16)}、酵母¹⁵⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y)¹⁷⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)¹⁸⁾ で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で DNA 傷害¹⁹⁾ を誘発しなかった。S9 無添加のラットの肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成²⁰⁾、ヒト皮膚線維芽細胞 (VH10) で染色体異常¹⁶⁾、小核¹⁶⁾ を誘発しなかったが、DNA 傷害¹⁶⁾ を誘発した。

in vivo 試験系では、経口投与したラットの肝細胞で不定期 DNA 合成²¹⁾、骨髄細胞で染色体異常²²⁾ を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌雄各 75 匹を 1 群とし、0、50、150、500 mg/kg/day の用量で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、雌では肝細胞腺腫を 150 mg/kg/day 群の 4/70 匹、500 mg/kg/day 群の 11/75 匹に認め、500 mg/kg/day 群の発生率は有意に高かった。また、肝細胞癌の発生が 150 mg/kg/day 群でのみ 1/70 匹にみられた。このことから、肝細胞腺腫+癌の発生率は 150 mg/kg/day 以上の群から有意に上昇し、量反応関係を認めた。一方、雄では肝細胞腺腫の発生は 50 mg/kg/day 群で 1/70 匹、150 mg/kg/day 群で 1/70 匹、500 mg/kg/day 群で 0/75 匹であり、肝細胞癌の発生はいずれの群にもみられず、発がん性を認めなかった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・発生毒性に関する知見は得られているが、発がん性については、ラットで閾値の存在を示唆する実験結果が得られているものの、一種類の動物の雌のみの試験結果しか得られていないため、動物に対する発がん性の有無は判断できず、ヒトに対する発がん性の有無についても判断できない。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 NOAEL 3.8 mg/kg/day (腎臓相対重量の増加) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.38 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・長期毒性オ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 2.7 mg/m³ (尿細管上皮の変性と再生、顆粒状円柱など) を LOAEL であるために 10 で除し、さ

らに慢性曝露への補正が必要なことから10で除した0.027 mg/m³が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

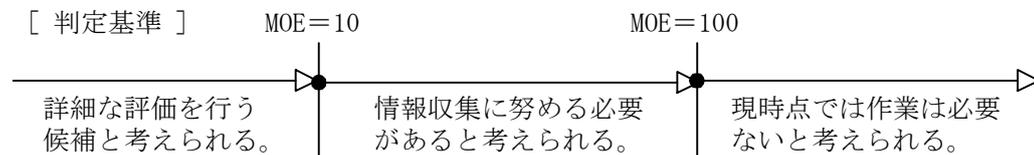
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

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 3.3 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	—	—	0.38 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	—	—		—



しかし、化管法に基づく2019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0.47 µg/kg/dayであったが、参考としてこれと無毒性量等0.38 mg/kg/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で除して算出したMOE (Margin of Exposure) は81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、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があると考えられる。

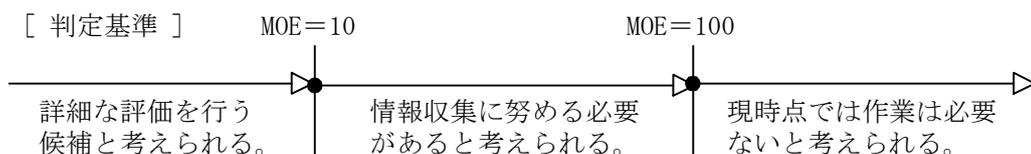
まずは排出実態を踏まえた曝露情報を充実させる必要があると考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、曝露濃度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 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	—	—	0.027 mg/m ³ ラット	—
	室内空気	—	—		—



しかし、化管法に基づく2019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 $0.0031 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 $0.027 \text{mg}/\text{m}^3$ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 870 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		○	93* ¹	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	3)-1
	○		>93* ¹	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	3)-1
		○	142 * ¹	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	2	B	B	2)
	○		> 142 * ¹	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	2)
		○	13,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	C	C	3)-2
	○		21,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	4)-1
	○		24,800	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	C	C	3)-2
甲殻類等		○	142 * ^{2,3}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)
	○		>142* ^{2,3}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	C	1)
	○		1,210	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	3)-3
	○		3,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	3)-4
魚類	○		>142* ^{1,3}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)
	○		410	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	C	C	4)-2
	○		690	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-5
	○		1,200	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	C	C	4)-2
	○		6,400	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	3)-6

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.
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

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

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 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影響の有無を調べる試験) により得られた値

*2 分散可能最高濃度で影響が見られなかった

*3 検出下限値未満を検出下限値の半値として算出した実測濃度の幾何平均値

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

環境庁¹⁾は、OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験には密閉容器が用いられた。設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、2.00 mg/L (分散可能最高濃度のみの限度試験) であった。試験溶液の調製には、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) 4 mg/L と界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) 96 mg/L が用いられた。被験物質濃度は、曝露開始 24 時間以内に検出下限値未満となった。検出下限値未満を検出下限値の半値と見なして幾何平均値を算出したところ、被験物質の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) は、<0.02 (対照区、助剤対照区)、0.142 mg/L であった。毒性値の算出には実測濃度が用いられた。被験物質曝露による藻類の生長阻害は見られず、速度法による 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 142 μg/L 超、48 時間無影響濃度 (NOEC) は 142 μg/L とされた²⁾。

2) 甲殻類等

EU の試験方法 (EU C.2) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾³⁾。試験は半止水式 (24 時間後換水) で実施され、試験濃度区における飽和溶液添加量は、0 (対照区)、430、500、570、660、760、870、1,000 mL/L であった。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、0 (対照区)、0.82、0.91、0.96、1.07、1.20、1.32、1.47 mg/L であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 1,210

µg/Lであった。

また、環境庁¹⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1998 年) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水、テフロンシートで水面被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.100、0.210、0.450、0.950、2.00 mg/L (公比 2.1) であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 250 mg/L (CaCO₃ 換算) の Elendt M4 培地、助剤としてジメチルホルムアミド (DMF) 4 mg/L と界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) 96 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時において設定濃度の 86~106%であったが、曝露開始 24 時間以内に検出下限値未満になった。検出下限値未満を検出下限値の半値として幾何平均値を算出したところ、最高濃度区の実測濃度 (試験開始時及び 24 時間後の幾何平均値) は 0.142 mg/L であった。最高濃度区においても有意な繁殖阻害は見られず、21 日間無影響濃度 (NOEC) は 142 µg/L とされた。

3) 魚 類

EU の試験方法 (EU C.1 : Acute Toxicity for Fish) に準拠して、グッピー *Poecilia reticulata* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻⁵⁾。試験は半止水式で実施され、試験濃度区における飽和溶液添加量は、0 (対照区)、100、140、190、260、360、500、700 mL/L であった。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、0 (対照区)、0.23、0.31、0.39、0.52、0.69、0.15、1.44 mg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 690 µg/L であった。

(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

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	142 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	1,210 µg/L
魚 類	<i>Poecilia reticulata</i>	96 時間 LC ₅₀	690 µg/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、最も小さい確定値 (魚類の 690 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 6.9 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48 時間 NOEC (生長阻害)	142 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	142 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]

藻類等及び甲殻類等から得られた 142 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 1.4 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等及び甲殻類等の慢性毒性値から得られた 1.4 µg/L を採用す

る。

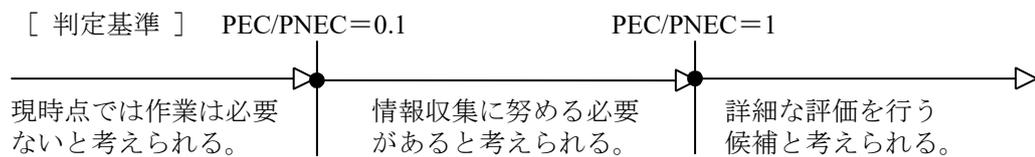
(3) 生態リスクの初期評価結果

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 4.2 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	データは得られなかった	データは得られなかった	1.4 μg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



化管法に基づく 2019 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 12 μg/L となり、この値と PNEC との比は 9 であった。

したがって、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等の把握に努め、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度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) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 378.
- 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, *N*-(cyclohexylthio)phthalimide, (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14519>, 2021.05.10 現在).
- 3) USEPA: The High Production Volume (HPV) Challenge Program. HPV Voluntary Challenge Chemical List. Robust Summaries and Test Plans. 1H-Isoindole-1,3-(2H)-dione,2-(cyclohexylthio)-. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7259>, 2021.05.10 現在)].
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 6) 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.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 9) 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, 2021.05.18 現在).
- 10) 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品 ; 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品.
- 11) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第4回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 12) 化学工業日報社(2021) : 17221 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 (2021) : 令和元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 (2021) : 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/h30kohyo/shukeikekka_csv.html, 2021.04.05 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 (2021) : 令和元年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR01/syosai.html>, 2021.04.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2022) : 令和3年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 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.
- 6) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) European Chemical Agency: Information on registered substances, *N*-(cyclohexylthio)phthalimide. Basic toxicokinetics. (<https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/14519/7/2/2> 2021.08.05 現在)
- 2) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 3) Pharmacopathics Research Laboratories (1978): A 4-week range-finding toxicity study with Santogard PVI in the rat via dietary admixture. Monsanto PR-78-109A. Cited in: American Chemistry Council (2003): Test Plan and Robust Summaries for 1H-isoindole-1,3-(2H)-dione, 2-(cyclohexylthio)-.
- 4) Pharmacopathics Research Laboratories (1984): CP 29242: Two-year chronic toxicity and carcinogenicity study in the rat. PR-78-109. NTIS/OTS0513404.
- 5) Bio/dynamics Inc. (1979): A one-generation reproduction study with CP 29242 in rats. Final report. BDN-77-356. NTIS/OTS0513404.
- 6) Industrial Bio-Test Laboratories (1977): A 4-week subchronic dust inhalation study of Santogard PVI in rats. BTL-76-193. Cited in: American Chemistry Council (2003): Test Plan and Robust Summaries for 1H-isoindole-1,3-(2H)-dione, 2-(cyclohexylthio)-.
- 7) Bio/dynamics Inc. (1986): A thirteen-week inhalation study of Santogard PVI in the rat. Monsanto BO-84-162. Cited in: American Chemistry Council (2003): Test Plan and Robust Summaries for 1H-isoindole-1,3-(2H)-dione, 2-(cyclohexylthio)-.
- 8) Bio/dynamics Inc. (1984): A range-finding study to evaluate the toxicity of Santogard PVI in the pregnant rabbit. Final report. BD-83-161. NTIS/OTS0513404.
- 9) Bio/dynamics Inc. (1985): A teratogenicity study in rabbits with Santogard PVI. Final report. BD-83-162. NTIS/OTS0513404.
- 10) US EPA (1987): EPA status report. NTIS/OTS0513404.
- 11) Food and drug research laboratories, Inc. (1969): Dermal sensitization study of *N*-(cyclohexylthio)phthalimide in humans. NTIS/OTS0555164.
- 12) Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. (1996): Allergic patch test reactions caused by the rubber chemical cyclohexyl thiophthalimide. Contact Dermatitis. 34: 23-26.
- 13) Geier J, Lessmann H, Frosch PJ, Schnuch A. (2003): Contact sensitization to *N*-(cyclohexylthio)phthalimide. Contact Dermatitis. 48: 1-6.

- 14) Loffeld A, Foulds IS. (2004): Allergic contact dermatitis from *N*-(cyclohexylthio) phthalimide in a playground fitter. *Contact Dermatitis*. 51: 212-213.
- 15) Litton bionetics, Inc. (1976): Mutagenicity evaluation of CP 29242 (Santogard PVI). Final report. BIO-76-223. NTIS/OTS0513404.
- 16) Slamenová D, Gábelová A, Chalupa I, Szabová E, Mikulášová M, Horváthová E, Ruzeková L, Farkasová T, Ruppová K, Wsóllová L, Barancoková M, Kazimírová A. (1999): Cytotoxic and genotoxic effect of inhibitor of vulcanisation *N*-cyclohexylthiophthalimide in a battery of *in vitro* assays. *Mutat Res*. 446: 35-48.
- 17) Litton bionetics, Inc. (1977): Mutagenicity evaluation of CP 29242 (Santogard PVI) in the mouse lymphoma assay. Final report. BIO-76-247. NTIS/OTS0513404.
- 18) Pharmakon research international, Inc. (1984): CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay. PH314-MO-007-83 (PK-83-279). NTIS/OTS0513404.
- 19) Slamenová D, Horváthová E, Farkasová T, Ruzeková L, Bacová G, Krcmáriková J. (1997): Testing of toxic and DNA-damaging effects of *N*-cyclohexylthiophthalimide (Duslin P) on hamster V79 cells. *Folia Biol (Praha)*. 43: 239-242.
- 20) SRI international (1984): Evaluation of the potential of Santogard PVI to induce unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures. Final report. SR-83-283. NTIS/OTS0513404.
- 21) SRI international (1986): Examination of Santogard PVI in the *in vivo* – *in vitro* hepatocyte DNA repair and replication assay. Final report. SR-86-242. NTIS/OTS0513404.
- 22) Hazleton biotechnologies corporation (1985): *In vivo* bone marrow chromosome study in rats. Santogard P.V.I. Final report. HL-84-160. NTIS/OTS0513404.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境庁 (2000) : 平成 11 年度 生態影響試験
- 2) 国立環境研究所 (2021) : 令和 2 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 3) European Chemicals Agency : Registered substances, *N*-(cyclohexylthio) phthalimide.
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14519>, 2021.02.10 現在)
 1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2008).
 2. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 002 Supporting Experimental result (2004).
 3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2008).
 4. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 002 Supporting Experimental result (2004).
 5. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (2008).
 6. Short-term toxicity to fish. 002 Supporting Experimental result (2004).
- 4) US EPA : High Production Volume Information System (HPVIS) , Detail Query Results,
Submission Name: 1H-Isoindole-1,3(2H)-dione, 2-(cyclohexylthio)- .
(https://iaspub.epa.gov/opthpv/public_search.publiclist?wChemicalName=17796-82-6&programFlags=, 2021.11.10 現在)
 1. Acute Toxicity to Aquatic Plants. Monsanto; BN-78-1384317, EG&G Bionomics (1978).
 2. Acute Toxicity to Aquatic Vertebrates. Monsanto; BN-76-252, EG&G Bionomics (1976).