

化学物質の環境リスク初期評価
ガイドライン（令和元年 11 月版）

化学物質の環境リスク初期評価
（第 18 次取りまとめ）結果（案）

目 次

I. 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン(令和元年11月版)	3
II. 化学物質の環境リスク初期評価(第18次取りまとめ)結果(案)	
(I) 化学物質の環境リスク初期評価(12物質)の結果	
[1] 1-アリルオキシ-2,3-エポキシプロパン	39
[2] イソデシルアルコール	59
[3] 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン ^{注1}	78
[4] 1,3-ジクロロ-2-プロパノール ^{注1}	102
[5] 1,1-ジメチルヒドラジン	125
[6] 2-スルホヘキサデカン酸-1-メチルエステルナトリウム塩	149
[7] デカン酸	165
[8] 2-ナフトール	184
[9] ニトログリセリン ^{注2}	206
[10] 1-ニトロピレン	229
[11] 4-ヒドロキシ安息香酸メチル	256
[12] <i>p</i> -フェニレンジアミン	279
(II) 化学物質の健康リスク初期評価(1物質:追加実施分)の結果	
[1] アントラキノン	307
(III) 化学物質の生態リスク初期評価(3物質:追加実施分)の結果	
[1] エリスロマイシン	329
[2] ジクロフェナク	343
[3] スルファメトキサゾール	356

^{注1} 健康リスク及び生態リスクの初期評価を再度行った物質

^{注2} 生態リスクの初期評価を再度行った物質

I 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（令和元年11月版）

化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（令和元年11月版）

本ガイドラインは、化学物質の人の健康及び環境中の生物に対する環境リスクの初期評価を行うための指針として、評価作業の手順等を整理したものであり、曝露評価、健康リスク初期評価及び生態リスク初期評価の3部より構成される。

なお、本ガイドラインの記述は、環境リスクに係る評価手法の国際的動向等を踏まえ、適宜改定等を行うものとする。

1. 曝露評価

化学物質の健康リスク及び生態リスクのそれぞれに係る初期評価において必要となる曝露量の評価を行うものである。

2. 健康リスク初期評価

化学物質の人の健康に対する有害性の評価を行った上で、その物質の環境に由来する曝露が人の健康に及ぼすリスクについてスクリーニング的な評価を行うものである。

3. 生態リスク初期評価

化学物質の水生生物に対する生態毒性の評価を行った上で、その物質の水からの曝露が環境中の生物に及ぼすリスクについてスクリーニング的な評価を行うものである。

[1] 曝露評価

1. 評価の方法の概要

環境中等における化学物質濃度の実測データや環境への排出量から推計した大気中及び公共用水域濃度をもとに、化学物質の健康リスク及び生態リスクのそれぞれに係る初期評価において必要となる曝露量の評価を行うものである。

(1) 健康リスク初期評価のための曝露量の評価

化学物質の健康リスク初期評価においては、我が国の一般的な国民が受ける曝露量を問題として、基本的には人が日常的に生活を送る場における化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、安全側に立った評価の観点からその大部分がカバーされる高濃度側のデータによって人の曝露量の評価を行う。人に対する化学物質の曝露の総量を把握する観点から、食事等についても評価対象とする。発生源近傍の測定データについては、周辺の居住実態等を踏まえて評価を行う。

(2) 生態リスク初期評価のための予測環境中濃度（PEC：Predicted Environmental Concentration）の評価

化学物質の生態リスク初期評価においては、水生生物の生存・生育を確保する観点から、基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における曝露について評価することとし、安全側に立った評価の観点からその大部分がカバーされる高濃度側のデータによって予測環境中濃度の評価を行う。発生源近傍の測定データについては、周辺の水環境の状況を踏まえて評価を行う。

2. 評価作業の具体的手順

2.1 物質に関する基本的事項

(1) 掲載すべき項目

① 分子式・分子量・構造式

- ・物質名（別の呼称）
- ・CAS番号、化学物質審査規制法（化審法）官報公示整理番号、化学物質排出把握管理促進法（化管法）政令番号（第一種及び第二種指定化学物質）、RTECS番号
- ・分子式、分子量、換算係数、構造式

② 物理化学的性状

- ・融点、沸点、密度または比重、蒸気圧
- ・分配係数（1-オクタノール／水）（log Kow）、解離定数（pKa）、水溶性（水溶解度）

③ 環境運命に関する基礎的事項

- ・生物分解性：好氣的分解（化審法の判断を含む）、嫌氣的分解
- ・化学分解性：OHラジカルとの反応性（大気中）、オゾンとの反応性（大気中）、硝酸ラジカルとの反応性（大気中）、加水分解性

- ・生物濃縮性：生物濃縮係数（BCF）
- ・土壌吸着性：土壌吸着定数（K_{oc}）

④ 製造輸入量等及び用途

- ・生産量・輸入量等
- ・用途

⑤ 環境施策上の位置付け

環境基本法に基づく環境基準のほか、化審法に基づく監視化学物質や優先評価化学物質、化管法に基づく指定化学物質、有害大気汚染物質優先取組物質、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質、水質汚濁に係る要監視項目、水環境保全に向けた取組のための要調査項目、水生生物保全に係る水質目標を優先的に検討すべき物質等、環境施策上の位置付けについて明示する。

(2) 参照する情報源と知見の採用方法

① ハンドブック等書籍

ア. 長年にわたり広く活用されていること、複数の報告値について信頼性を評価していること等を考慮しつつ、以下の順でハンドブック等の情報を参照する。

(ア) 物理化学的性状及び環境運命

- ・CRC Handbook of Chemistry and Physics
- ・The Merck Index
- ・Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants
- ・Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals
- ・Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals
- ・Handbook of Aqueous Solubility Data
- ・Handbook of Environmental Degradation Rates 等

(イ) 製造輸入量及び用途

- ・化審法の一般化学物質等の製造・輸入数量
- ・化学工業統計年報
- ・化学物質の製造・輸入量に関する実態調査
- ・OECDに報告している生産量及び輸入量
- ・化管法の製造・輸入量区分
- ・化学物質ファクトシート 等

イ. 物性値等については、これらに記載されている原著論文等を可能な限り入手し、信頼性の確認を行った上で最も信頼できると考えられるものを採用する。信頼性の確認を行った場合は、その原著論文等を引用文献とする。原著論文が確認できず物性値を1つに絞りきれなかった場合は、複数の値を併記する。

② モデル計算による推定値

物性の実測値が得られない場合は、モデル計算により推定した値を検討する。計算値を採用した際には、用いたモデル名を引用する。外国政府機関等において環境政策等の場面で活用されているモデルや、市販されており広く利用されているモデルとしては、例えば以下のものが挙げられる。

- ・ EPI Suite (Estimation Programs Interface Suite) (USEPA) : 米国EPAの Office of Pollution Prevention and Toxics (OPPT)が提供している物理化学的性質及び環境動態を予測するためのWindowsプログラムの集合であり、KOWWIN (1-オクタノール/水分配係数)、AOPWIN (大気中でのOHラジカル及びオゾンとの反応速度)、BCFBAF (生物濃縮係数) 等のサブプログラムからなる。

③ データベース

物性値等については、Hazardous Substances Data Bank等のデータベースを参照し、これらに記載されている原著論文等を可能な限り入手して信頼性等を確認する。信頼性の確認ができた場合は、その原著論文等を引用文献とする。値の信頼性の確認が困難なものは、他の情報源による情報よりも優先順位を下げる。

2.2 曝露評価

(1) 化学物質の排出量の把握

- ① 化学物質排出把握管理促進法 (化管法) の第一種指定化学物質については、同法に基づき公表された直近のPRTRデータにより排出量及び移動量を把握する。
- ② PRTR公表データにおいて媒体別の集計が行われていない届出外排出量については、「PRTR届出外排出量の推計方法等の詳細」(経済産業省及び環境省)を参照して媒体別に配分した上で、対象物質の環境中への推定排出量を媒体別に求める。

(2) 媒体別分配割合の予測

- ① 2.1 (1) で収集・整理した物性情報をパラメータとし、Mackay Level IIIタイプの多媒体モデルを用いて、対象物質の媒体別の分配を予測する。モデルの精度を考慮し、大気、水質等の環境媒体に最終的に分配される重量比を求める。
- ② PRTRデータが得られる化管法第一種指定化学物質については、2.2 (1) において整理した対象物質の環境中への排出量を用いて媒体別分配割合の予測を行う。多媒体モデルの内環境 (予測対象地域) はPRTR 排出量が最も多い都道府県、及び各媒体への排出量が最も多い都道府県を設定し、外環境は日本全国から内環境をさし引いた部分と設定する。
- ③ PRTRデータが得られない場合は、環境中への排出量については、大気、水域及び土壌に個々に1,000kg/hr排出された場合、並びにこの3媒体それぞれに1,000kg/hrずつ同時に排出された場合の計4ケースについて予測を行う。

(3) 各媒体中の存在量の概要

1) 環境実測データ等の収集

① 行政機関による調査

ア. データソース

(ア) 環境省

- ・ 化学物質環境実態調査 (化学物質と環境)
- ・ 内分泌攪乱化学物質環境実態調査
- ・ 水質調査 (地下水を含む)

- ・ 公共用水域水質調査結果（環境基準項目）
- ・ 要監視項目調査結果（要監視項目）
- ・ 水環境中の要調査項目存在状況調査（要調査項目）
- ・ 大気調査
 - ・ 有害大気汚染物質モニタリング調査 等

(イ) その他の機関

- ・ 厚生労働省：水道統計 水質編
- ・ 国土交通省：微量化学物質（ダイオキシン類・内分泌かく乱化学物質）調査
- ・ 地方公共団体が独自で実測したデータ 等

イ. 収集条件

過去10年以内の実測データを収集することとし、これにより得られない場合は逐次それ以前の実測データを収集する。なお経年的に調査が行われている場合は、直近3年間の実測データを採用する。

② 既存知見

ア. データソース

- ・ 文献データベース：JDreamIII
- ・ インターネット検索 等

イ. 収集条件

過去10年以内に公表された国内文献を優先的に収集することとし、これが得られない場合は逐次それ以前の国内文献を収集するとともに、海外の知見の収集を検討する。

2) 信頼性の確認

得られた実測データについては、調査地点、測定方法、分析方法等を精査し、曝露評価への利用も含めて信頼性の確認を行う。

3) 各環境媒体中の存在状況の整理

各対象物質について媒体別の濃度情報を整理して濃度調査表を作成し、これをもとに各媒体中の存在状況を一覧表にまとめる。表に記載する環境中濃度（最小値、最大値、算術平均値、幾何平均値等）は地点別データから算出する。

① 地点別データの設定

ア. 測定が年間1回のみ地点

- ・ 年間の測定回数が1回の場合は、その実測データを地点別データ（同一地点で複数の試料を採取している場合には各実測データの算術平均値）とする。ただし、農薬等排出される時期が限られている物質については、測定時期を考慮して採用を決める。

イ. 測定が年間複数回（2回以上）行われている地点

- ・ 同一地点で1年間に複数回の測定が行われている場合は、検出下限値未満のデータは検出下限値の1/2として、各実測データを算術平均し、算術平均値を地点別データとする。
- ・ 地点別データが検出下限値未満の場合は、不検出として扱う。

② 各媒体中の存在状況

ア. 検出限界値の取扱い

- ・同一の調査で統一検出限界値が設定されている場合、地点別データが統一検出限界値未満の場合は不検出データとして扱う。ただし、統一検出下限値未満であるが検出されている地点別データは欄外に記載する。

イ. 最小値の選定方法

- ・全ての地点で検出データが得られているときには、最も小さい値を最小値とする。
- ・不検出データと検出データが混在する場合には、最も低い検出下限値の不検出データと検出データの最低値を比較し、小さい方を最小値とする。
- ・検出データが全く得られないときには、最も低い検出下限値の不検出データを最小値とする。

ウ. 最大値の選定方法

- ・全ての地点で検出データが得られているときには、最も大きい値を最大値とする。
- ・不検出データと検出データが混在する場合は、原則として検出データのうち最も大きい値を最大値とする。ただし、不検出データの検出下限値が最大検出濃度を上回っている地点において、特定の発生源の存在などにより最大検出濃度以上の濃度が存在する可能性がある場合には、最大値はその検出下限値未満とする。
- ・検出データが全く得られないときには、最も大きい検出下限値の不検出データを最大値とする。
- ・最大濃度の検出原因が通常でない活動（事故等）により生じた場合、もしくはその蓋然性が高いと見なされる場合には採用しない。

エ. 算術平均値・幾何平均値の算定

- ・不検出データを検出下限値の1/2として、全ての地点別データから算術平均値及び幾何平均値を求める。
- ・算術平均値または幾何平均値が最も大きい検出下限値を下回る場合には、平均値は検出下限値未満とする。
- ・検出データが全く得られないときには、平均値は最も大きい検出下限値の不検出データを用いる。
- ・2.2(3)3)②ウ.において採用しない環境濃度は、算術平均値及び幾何平均値の算出に用いない。

(4) 濃度・曝露量の推定

1) 記載方法

収集できる地点別データが限られることから、それを考慮して記載する。

① データ数による記載

- ・データ数が100以上の場合：数値そのものを記載
- ・データ数が6～100の場合：「～程度」と記載
- ・データ数が3～5の場合：「概ね～」と記載
- ・データ数が1～2の場合：「評価に耐えるデータは得られなかった」又は「～の報告がある」と記載
- ・データがない場合：「データは得られなかった」と記載

② 空間的な偏り

- ・全国的な地点別データがある場合：数値そのものを記載
- ・限られた地域のデータのみの場合：「限られた地域で～」と記載
- ・発生源周辺あるいは諸外国でのデータは、事例紹介として「～工場周辺では～の報告がある」、「～国では～の報告がある」などと記載する。

③ 測定時期

- ・10年以上前のデータしかなく、化学物質の排出状況等は現在とあまり変わらない状況と判断できる場合：「過去のデータではあるが～」と記載
- ・10年以上前のデータしかなく、当時と現在では化学物質の排出状況等が異なると考えられる場合：「過去のデータとして～」と記載
- ・10年以上前のデータしかなく、化学物質の排出状況等の情報が乏しく、当時と現在との比較ができない場合：「評価に耐えるデータは得られなかった」と記載

2) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

人に対する一日曝露量の推定を行う。

①各媒体中濃度の設定

実測値をもとに設定する。安全側に立った評価の観点から高濃度側のデータによる評価を行うため、当面はデータの信頼性を確認した上で得られた最大濃度を評価に用いることとする。平均値と最大値として整理する。

②一日曝露量の算出

上記濃度をもとに、一日曝露量を算出する。

ア. 1日曝露量の算出媒体：大気、飲料水または地下水、土壌及び食事とする。ただし、地下水のデータが得られない場合や地下水よりも公共用水域・淡水で高濃度での検出がある場合には、公共用水域・淡水を算出媒体に加える。

イ. 1日曝露量の算出式

- ・大気からの曝露量

$$(\text{濃度 } \mu\text{g}/\text{m}^3) \times (1 \text{ 日呼吸量} : 15\text{m}^3/\text{day}) \div (\text{体重} : 50\text{kg})$$

- ・飲料水からの曝露量

$$(\text{濃度 } \mu\text{g}/\text{L}) \times (1 \text{ 日飲水量} : 2\text{L}/\text{day}) \div (\text{体重} : 50\text{kg})$$

- ・土壌からの曝露量

$$(\text{濃度 } \mu\text{g}/\text{g}) \times (1 \text{ 日摂取量} : 0.11\text{g}/\text{day}) \div (\text{体重} : 50\text{kg})$$

- ・食事からの曝露量

$$(\text{濃度 } \mu\text{g}/\text{g}) \times (1 \text{ 日食事量} : 2,000\text{g}/\text{day}) \div (\text{体重} : 50\text{kg})$$

ここで用いている大気の1日呼吸量及び飲料水の1日飲水量は、我が国の各種行政推計において通常用いられている値として採用する。土壌の1日摂取量0.11g/dayは、「土壌中のダイオキシン類に関する検討会第一次報告」（平成11年7月）に示された大人と子供の1日土壌摂取量を基に算出した生涯平均値として設定されたものであり、食事の1日食事量2,000g/dayは、食事の際の飲料水等も加えた陰膳調査試料の重量の実績に基づいて設定したものである。

③曝露量の評価

PRTRデータが得られる場合は、モデル等（別添1）で大気中および公共用水域濃度

を推定する。実測データに基づく曝露量が算出できないあるいは信頼できる値が得られない場合は、物性や媒体別分配割合などを考慮して曝露量を評価する。

また、実測データが得られていなくても入手できた情報から曝露量の推定が可能と考えられる場合は、これをもとに曝露量を試算する。例えば、食物中濃度の情報が得られていない場合は、魚介類中濃度の実測値または推定値を用いて、魚介類の1日摂取量をもとに魚介類摂取による経口曝露量を推定する。魚介類中濃度の実測値が得られない場合は、水質中濃度と生物濃縮係数から魚介類中濃度を推定する。

評価にあたっては、自然由来の可能性や用途等に留意する。

3)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）

①各媒体中濃度の設定

実測値をもとに設定する。設定の考え方は2.2(4)2)①に同じ。

②予測環境中濃度の評価

予測環境中濃度は全国的な分布を把握した上で設定することとし、データ数が少ない、地域的な偏りがある場合などについては2.2(4)1)の記載方法に準じて記述する。

PRTRデータが得られる場合は、モデル等（別添1）で公共用水域濃度を推定する。

評価にあたっては、自然由来の可能性や用途等に留意する。無機系物質では人為的な影響を検討し、予測環境中濃度を設定する（別添2）。

(5)実測に関する検討

① 実測の必要性の検討

文献調査等からは対象物質の濃度・曝露量に関する情報が得られなかった場合は、以下の点を考慮して測定の実必要性を検討する。

- ・環境中の化学物質が蓄積される可能性（対象物質の性状、媒体間分配予測の結果等に基づき推測）
- ・化学物質の製造輸入量、排出量等
- ・哺乳類に対する経口曝露実験から得られる無毒性量（NOAEL）等の値の1/1,000に相当する濃度の把握に十分な検出下限値の達成可能性
- ・水生生物に対する毒性試験から得られた予測無影響濃度（PNEC）の1/10に相当する濃度の把握に十分な検出下限値の達成可能性

② 判断後の対応

ア．濃度測定が必要と判断した場合

測定・分析方法の妥当性を検討する。

イ．濃度測定が不要と判断した場合

不要とした根拠を明確にする。

[2] 健康リスク初期評価

1. 評価の方法の概要

- (1) 健康リスクの初期評価は、ヒトの健康に対する化学物質のリスク評価をスクリーニングとして行うものであり、国際的にも信頼できる主要な評価文書等を有効に活用して実施する。
- (2) 化学物質の有害性として、一般毒性及び生殖・発生毒性等の非発がん影響並びに発がん性（良性腫瘍の情報も含む。）を対象とし、その有害性に閾値があると考えられる場合と閾値がないと考えられる場合の両方についてそれぞれ初期評価に用いる指標を設定する。
- (3) 閾値があると考えられる有害性については、NOAEL（無毒性量）、LOAEL（最小毒性量）、NOEL（無影響量）及びLOEL（最小影響量）の情報のうち、信頼性のある最小値から評価に用いる指標として「無毒性量等」を設定し、これを曝露評価の結果から得られた「予測最大曝露量」あるいは「予測最大曝露濃度」で除してMOE（Margin of Exposure）を算出する。
- (4) 閾値がないと考えられる有害性については、「予測最大曝露量」あるいは「予測最大曝露濃度」に相当するがんの過剰発生率等を算出する。
- (5) 上記により求めた結果を総合的に検討し、今後、環境に由来する化学物質の健康リスクについて詳細な評価を行う候補等を選定する。

2. 評価の上での留意点

- (1) 化学物質の発がん性については一般的に閾値がないと考えられているが、物質によっては閾値があるものの存在も知られている。しかし、同じ化学物質であっても評価機関によって発がん性の閾値についての判断が異なる場合が多く、単一の評価に統一されている状況にはない。また、発がん性の定量的なリスク評価についても、国際的に統一された標準的な手法が確立されている状況にはない。このため、定量的な発がんリスク評価については、スクリーニングという本評価の目的を踏まえ、幅広く情報収集を行った上で評価を行うこととする。
- (2) 定量的な発がんリスク評価は、ヒトで発がん作用があると考えられる化学物質を対象に実施する。なお、実験動物で発がん性が認められるものの、ヒトでの証拠が限定されたものや不十分なものなど、ヒトでの発がん性が不確実な物質については、遺伝子傷害

性等の情報を十分に検討した上で定量的な発がんリスク評価の必要性を判断するが、得られた結果については不確実性の大きなものであることに留意する。

3. 有害性等の情報の収集・整理

評価対象化学物質について既存の評価文書等がある場合には、それらを有効に活用して文献調査を省力化し、作業のスピード化、効率化を図るとともに、それらの評価以降の文献についてはデータベースの検索等を実施して情報収集を図る。なお、国際機関等が設定した耐容1日摂取量（TDI）及び許容1日摂取量（ADI）の根拠になったNOAEL（LOAEL）等、あるいは発がん性の定量的なリスク評価のために設定されたスロープファクター等の情報については、それらを有効に活用する。

(1) 利用する評価文書等

- ・世界保健機関（WHO）：Guidelines for Drinking-Water Quality
- ・世界保健機関（WHO）：Guidelines for Air Quality
- ・国際がん研究機関（IARC）：IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans
- ・国際化学物質安全性計画（IPCS）：Environmental Health Criteria (EHC)
- ・国際化学物質安全性計画（IPCS）：Concise International Chemical Assessment Document (CICAD)
- ・FAO/WHO合同残留農薬会議（JMPR）：FAO Meeting Report ; Evaluation of the toxicity of pesticide residues in food
- ・FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）：FAO Nutrition Meetings Report Series ; Toxicological evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids and bases
- ・経済協力開発機構（OECD）：SIDS Initial Assessment Report
- ・米国環境保護庁（USEPA）：Integrated Risk Information System (IRIS)
- ・米国産業衛生専門家会議（ACGIH）：Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices
- ・日本産業衛生学会（JOH）：許容濃度提案理由書
- ・その他、国内外のリスク評価、許容濃度、ADI等の設定に係る文書類等

(2) 評価文書等の引用文献以外の文献

評価文書等の引用文献以外のものについては、下記の要領で検索を実施する。

○検索対象データベース

JST、MEDLINE、J-MEDLINE及びTOXLINE

○検索キーワードの検討

・中・長期毒性

化学物質名／CASNo.

- 亜急性毒性／亜慢性毒性／慢性毒性／免疫毒性／神経毒性
- ・発生・生殖毒性
 - 化学物質名／CASNo.
 - 発生毒性／生殖毒性／催奇形性／繁殖毒性
- ・発がん性
 - 化学物質名／CASNo.
 - 発がん性／がん原性／催腫瘍性／変異原性／遺伝（子）毒性

○文献検索遡及年

1985年以降発行の学術雑誌(評価文書等の策定期間に応じて設定)

○評価対象物質の情報収集項目

- 物性情報と有害性情報を収集する。
 - ・物性情報
 - 分子量、化学式、融点（℃）、沸点（℃）、比重、水への溶解度（g/100g）、蒸気圧(mmHg)、分配係数（1-オクタノール/水）、分解性、生物濃縮係数、生産量（t/年）、用途、情報の出典 等
 - ・有害性情報
 - 体内動態・代謝、急性毒性、中・長期毒性、生殖・発生毒性、ヒトへの影響（疫学調査等）、発がん性、その他の有害性情報 等

(3) 有害性情報の整理

有害性情報を整理し、次の項目に沿って別添の形でとりまとめる。

- ① 体内動態・代謝
 - 体内動態、代謝等の概要を記す。
- ② 一般毒性及び生殖・発生毒性
 - ア. 急性毒性
 - 半数致死量等の急性毒性試験、ヒトでの主な急性症状等の概要を記す。
 - イ. 中・長期毒性
 - 適当なNOAEL（LOAEL）等が得られる文献の試験の概要等を記す。
 - ウ. 生殖・発生毒性
 - 適当なNOAEL（LOAEL）等が得られる文献の試験の概要等を記す。
 - エ. ヒトへの影響
 - 疫学調査等の概要を記す。NOAEL（LOAEL）等が得られた場合は、それを記す。
- ③ 発がん性
 - ア. 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による発がんの可能性の分類について記す。
 - イ. 発がん性の知見
 - ㍑ 遺伝子傷害性に関する知見
 - 発がんに関与する遺伝子傷害性の情報の概要を記す。また、発がんメカニズム等

が既知の場合にはその概要を示す。

(イ) 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関する主要な文献の概要を記す。また、スロープファクターやユニットリスク等の知見が得られた場合には、その概要を記す。

(ウ) ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関する主要な文献の概要を記す。また、スロープファクターやユニットリスク等の知見が得られた場合には、その概要を記す。

(4) 有害性情報を整理する上での留意点

① 非発がん影響におけるNOAEL (LOAEL) 等の取り扱い

同じ実験結果であっても評価機関によってNOAEL (LOAEL) 等の評価が異なる場合が少なくない。このため、元論文の表記を踏まえ、専門家による評価を行って、NOAEL (LOAEL) 等の値を決定することとする。

NOAELとNOEL、LOAELとLOELについても同様の扱いとする。

② 閾値があると考えられる発がん性の取り扱い

閾値があると考えられる発がん性については、評価文書等で具体的に閾値が示されている場合にその値をNOAELとして採用する。発がん試験や遺伝子傷害性等の知見から、その発がん性には閾値があると考えられるものの、閾値が示されていない場合には、その旨を記載する。

③ 曝露状況によるNOAEL (LOAEL) 等の補正

曝露状況に応じてNOAEL (LOAEL) 等の補正を行い、連続曝露を受けた場合の値に換算する。例えば、動物実験条件が6時間/日、5日/週の吸入試験では、以下の換算式により、1日24時間、1週7日間に平均化した値に補正する。

$$\text{補正值 (mg/m}^3\text{)} = \frac{6\text{時間}}{24\text{時間}} \times \frac{5\text{日}}{7\text{日}} \times \text{NOAEL (LOAEL) 等 (mg/m}^3\text{)}$$

また、動物実験条件が6日/週の経口試験では、以下の換算式により、1週7日間に平均化した値に補正する。

$$\text{補正值 (mg/kg/day)} = \frac{6\text{日}}{7\text{日}} \times \text{NOAEL (LOAEL) 等 (mg/kg/day)}$$

ただし、ヒトの場合には、8時間/日、5日/週の労働条件を仮定すると補正係数は×1/4.2となるが、祝祭日や有給休暇の取得、曝露状況把握の不確かさ等を考慮し、安全を見込んで原則として×1/5を採用する。また、発がんリスク評価における平均生涯曝露等については、原則として元論文あるいは評価文書の値を採用する。

4. 健康リスクの評価

(1) 評価に用いる指標の設定

健康リスクの初期評価は、化学物質の有害性に閾値があると考えられる場合と閾値がないと考えられる場合に分けて、初期評価のための指標を設定して実施する。

① 有害性に閾値がある場合の評価

有害性に閾値がある場合は、一般毒性及び生殖・発生毒性等の非発がん影響と発がん性に閾値があると考えられる場合が該当する。これらについては、評価に用いる指標として無毒性量等を下記の手順で設定する。

ア. 無毒性量等の設定のためのNOAEL（LOAEL）等の評価

非発がん影響及び発がん性の知見から得られたNOAEL（LOAEL）等の情報の中から、曝露状況による補正を行い、経口曝露及び吸入曝露について、それぞれ信頼性のある最も低用量、あるいは低濃度での知見を採用する。

イ. 無毒性量等の設定

上記で選定した知見をもとに、無毒性量等を設定する。

ただし、LOAELあるいはLOELの知見を採用した場合と長期間曝露以外の知見を採用した場合には、それぞれ下記による補正を行って無毒性量等とする。

(ア) 非発がん影響においてLOAELを採用した場合には、これをNOAELに変換する必要があるが、初期評価であることを踏まえ、安全サイドに立ってLOAELを10で除し、NOAEL相当の値とする（LOELからNOELを求める場合についても同様の取り扱いとする。）。

(イ) 一般毒性において長期間にわたる曝露以外の知見を採用した場合には、原則としてその値を10で除して長期間曝露に相当する値として取り扱う。

② 有害性に閾値がない場合の評価

発がん性に閾値がないと考えられる場合が該当する。

ア. 量－反応関係の設定

経口曝露については曝露量 (mg/kg/day) とがんの過剰発生率との量－反応関係を示すスロープファクターを、吸入曝露については曝露濃度 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) とがんの過剰発生率との量－反応関係を示すユニットリスクを初期評価に用いる指標とする。この際、複数のスロープファクターやユニットリスクの値が得られた場合には、初期評価であることを踏まえ、安全サイドに立った値を採用する。なお、既存の値が得られなかった場合には、低用量・濃度域での発がんに関する量－反応関係を検討し、定量的な発がんリスクの評価が必要と判断されれば、スロープファクターやユニットリスクを独自に算出して評価に使用する（別添3）。

イ. その他の量－反応関係（参考）

その他の定量的な評価手法として、カナダ厚生省により開発されたExposure/Potency Indexを用いる手法（ヒトの曝露量、曝露濃度とがんの生涯過剰発生率が5%になる曝露量TD₀₅、曝露濃度TC₀₅（ともに95%信頼限界の下限値ではない。）を比較する手法）があり、がんの生涯過剰発生率として1%を用いる場合などもある。このため、この手法に関する情報が得られた場合には、参考として有効に活用する。なお、複数の情報が得られた場合には、初期評価であることを踏まえ、安全サイドに立った値を採用する。

(2) ヒトの曝露量及び曝露濃度

- 曝露評価の結果求められた予測最大曝露量あるいは予測最大曝露濃度を利用する。
- 経口曝露については、飲料水と食物及び土壌からの曝露量の合計と、井戸水（地下水）と食物及び土壌からの曝露量の合計をそれぞれ利用する。なお、地下水のデータが得られず、淡水（公共用水域）のデータしか利用できない場合、地下水のデータよりも淡水のデータの方が高濃度の場合には、淡水のデータを利用する。
- 吸入曝露については、一般環境大気及び室内空気のそれぞれとする。
- 限られた地域のデータや過去のデータ、PRTRデータによる環境中濃度の推定値、魚介類中濃度データ等が得られた場合には、それらを参考として活用する。
- 経口曝露量と吸入曝露濃度の相互変換等

原則として、曝露経路間の補正は実施しないが、経口曝露量から吸入曝露濃度へ、あるいは吸入曝露濃度から経口曝露量へ変換する必要がある場合には、ヒトの1日当りの呼吸量15 m³、体重50 kgを仮定して以下の換算式により計算するものとする。

$$\text{経口曝露量 (mg/kg/day)} = \text{吸入曝露濃度 (mg/m}^3\text{)} \times 15 \text{ m}^3\text{/day} \div 50\text{kg}$$

この場合、評価に用いる指標（無毒性量等やスロープファクター、ユニットリスク、TD₀₅、TC₀₅）を経路換算しても同じリスク指標の値が得られることから、評価に用いる指標を経路換算した値を参考として活用する。

(3) 健康リスクの初期評価結果

① リスク指標の算出等

ア. 有害性に閾値があると考えられる場合

無毒性量等を予測最大曝露量、あるいは予測最大曝露濃度で除してmargin of exposure（以下「MOE」という。）を求め、これによる評価を行う場合には、判定基準として下表の区分を用いる。

なお、MOEの算出においては、下記の点に留意する。

- (ア) MOEの算出にはヒトに対する無毒性量等を用いるが、無毒性量等が動物実験結果より設定された場合には、ヒトに適用するために10で除して算出する。
- (イ) 無毒性量等を非発がん影響から設定した場合であっても、ヒトへの発がん作用が懸念される場合には、さらに最大10で除して算出する。
- (ウ) 無毒性量等を発がん性から設定した場合には、その影響の重大性を踏まえてさらに原則10（場合により1～10）で除して算出する。

MOE	判定
10 未満	詳細な評価を行う候補と考えられる。
10 以上 100 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
100 以上	現時点では作業は必要ないと考えられる。
算出不能	現時点ではリスクの判定ができない。

イ. 有害性に閾値がないと考えられる場合

(ア) 過剰発生率による評価

予測最大曝露量におけるがんの過剰発生率をスロープファクターから、あるいは予測最大曝露濃度におけるがんの過剰発生率をユニットリスクから求め、これによる評価を行う場合には、判定基準として下表の区分を用いる。

過剰発生率	判定
10^{-5} 以上	詳細な評価を行う候補と考えられる。
10^{-6} 以上 10^{-5} 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
10^{-6} 未満	現時点では作業は必要ないと考えられる。
算出不能	現時点ではリスクの判定ができない。

(イ) EPIによる評価（参考）

参考としてカナダのExposure/Potency Index手法を用いる場合には、予測最大曝露量を TD_{05} で、予測最大曝露濃度を TC_{05} で除した値（EPI）を求め、これによる評価を行う場合には、判定基準として下表の区分を用いる。

EPI	判定
2.0×10^{-4} 以上	詳細な評価を行う候補と考えられる。
2.0×10^{-5} 以上 2.0×10^{-4} 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
2.0×10^{-5} 未満	現時点では作業は必要ないと考えられる。
算出不能	現時点ではリスクの判定ができない。

注：カナダでのリスクレベルの取り扱い及び TD_{05} ・ TC_{05} の算出方法等を考慮し、 2.0×10^{-6} を 2.0×10^{-5} に修正して用いることとする。

なお、1%のがんの生涯過剰発生率（ TD_{01} 、 TC_{01} ）を用いる場合には、5%時のEPI区分をそれぞれ5倍した 10^{-3} 以上、 10^{-4} 以上 10^{-3} 未満、 10^{-4} 未満となる。

② 健康リスクの初期評価の総合的な判定及び評価

上記ア及びイにより算出されたMOE及びがんの過剰発生率、EPIを検討し、曝露経路毎に判定及び評価を示す。この際、評価に用いる指標を経路換算した値、限られた地域や過去のデータ、PRTRデータによる環境中濃度の推定値や環境中への総排出量、魚介類中濃度等を用いた場合には原則として情報収集等を行う必要性の有無を判定する。

5. 評価に用いた指標及び評価結果の利用上の注意

本評価は基本的に安全サイドに立ったスクリーニングとして行うものであり、そのために参考として算出した値による評価も行っている。

評価に用いた指標（無毒性量等、スロープファクター・ユニットリスク、 TD_{05} ・ TC_{05} ）はこの目的のために設定、あるいは採用したものであり、ヒトや実験動物等から得られた多様な知見を考慮しているが、これらの情報の質、量は化学物質によって大きく異なる。このため、基準値を設定する際や、化学物質間の相対的な毒性強度を比較するような場合には、評価に用いた指標を単純に使用するのではなく、更なる詳細な検討を行うことが必要とされる。

(別添様式) 健康リスクの初期評価

(1) 体内動態・代謝

(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
-----	----	----------

② 中・長期毒性

③ 生殖・発生毒性

④ ヒトへの影響

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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
- 実験動物に関する発がん性の知見
- ヒトに関する発がん性の知見

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

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・食物・土壌			*	
	地下水・食物・土壌				

注：*には、無毒性量等の設定根拠となった知見において用いられた動物種を記載する。

表3.4 経口曝露による健康リスク (がん過剰発生率及びEPIの算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープ・ファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水・食物・土壌					
	地下水・食物・土壌					

表3.5 吸入曝露による健康リスク (MOEの算定)

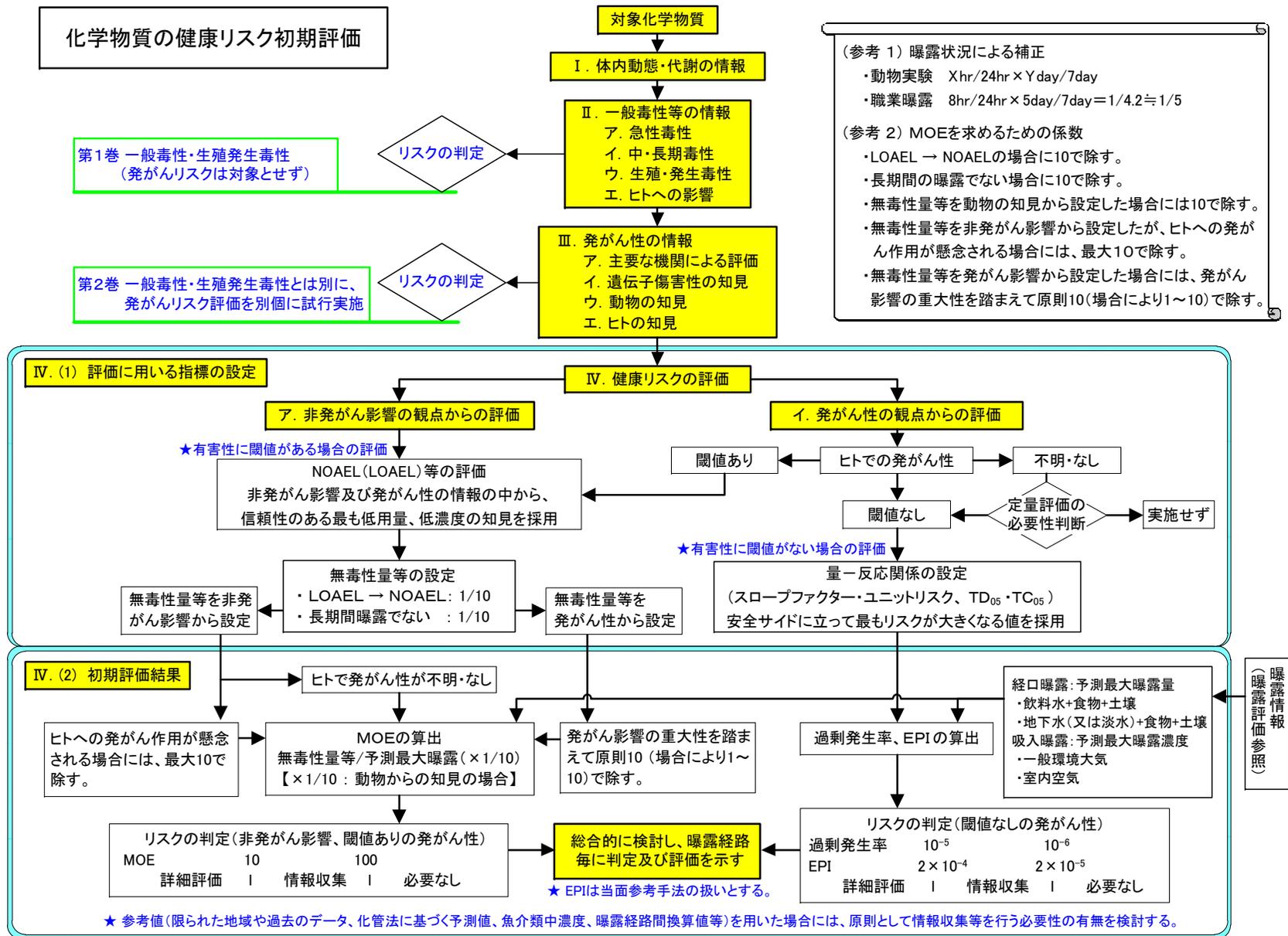
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気			*	
	室内空気				

注：*には、無毒性量等の設定根拠となった知見において用いられた動物種を記載する。

表3.6 吸入曝露による健康リスク (がん過剰発生率及びEPIの算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	エントリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気					
	室内空気					

(5) 引用文献



[3] 生態リスク初期評価

1. 評価の方法の概要

- (1) ここで行う生態リスクの初期評価は、OECDの評価方法に準じて化学物質の水生生物に対するスクリーニング的なリスク評価を行うものであり、既存のデータベース、評価文書等より得られる知見を活用して効率的に実施する。
- (2) 化学物質の水生生物に対する生態毒性に関する知見に基づき、化学物質が環境中の生物に対して有害な影響を及ぼさないと予想される濃度として設定される予測無影響濃度（PNEC：Predicted No Effect Concentration）を導く。ここでは原則として生態毒性に関する試験等を通じて得られた実測値を用いることとする。なお、定量的構造活性相関（QSAR：Quantitative Structure-Activity Relationship）による予測値の活用については、当面、専門家判断の根拠の一つとし、評価事例を積み重ねた後にQSAR予測値の評価への扱いを再度検討する。
- (3) 曝露評価の結果求められた予測環境中濃度（PEC：Predicted Environmental Concentration）と(2)により設定された予測無影響濃度（PNEC）の比較を行うことにより、詳細な評価を行う候補物質等を選定する。

2. 評価作業の具体的手順

(1) 生態毒性に関する知見の整理

① 対象とする試験生物

ア. 対象とする生物群

藻類等^{注1}、甲殻類等^{注2}、魚類及びその他の生物の4生物群とする。

注1：藻類及びウキクサ類（原則としてウキクサ亜科）

注2：甲殻類及びユスリカ類（原則としてユスリカ科）

イ. 対象とする生物の生息域

生息域は日本国内の淡水域及び海域に限定せず、全ての生物を対象とする。

② 化学物質の生態毒性に関する知見の収集・整理

ア. 生態毒性に関する知見の収集

以下の情報源を参照して、評価対象物質の生態毒性に関する知見^{注3}を抽出する。

(ア) 参照する情報源

- ・環境省（庁）生態影響試験結果
- ・ECOTOX（ECOTOXicology database：U.S. EPA）
- ・SIAR（SIDS Initial Assessment Report: OECD）
- ・EU RAR（European Union Risk Assessment Report）

- ・ ECHA (European Chemical Agency) のInformation on Registered Substances
- ・ IUCLID (International Uniform Chemical Information Database: European Commission)
- ・ EHC (Environmental Health Criteria: IPCS)
- ・ CICAD (Concise International Chemical Assessment Document: IPCS)
- ・ 諸外国における水質目標値策定関連資料
- ・ 各種学会誌 (日本環境毒性学会、日本水環境学会、The Society of Environmental Toxicology and Chemistry等) 等

(イ) 確認すべき情報

- ・ 対象生物：生物群／学名／一般名／生長（成長）段階 等
- ・ 試験内容：エンドポイント／影響／曝露方法／曝露期間(日) 等
- ・ 試験条件：試験場所／試験用水／水温／硬度／アルカリ度／溶存酸素量／pH／塩分 等
- ・ 毒性値：濃度
- ・ 出典：引用文献

注3：当面は、収集する生態毒性に関する知見は、水生生物の水からの曝露に関するものに限ることとする。

イ. 知見の整理

(ア) 一覧表の作成

収集した情報から、対象生物を藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物の4生物群に分けて一覧表を作成する。

(イ) 毒性情報シートの作成

評価において参照すべき知見の原論文、原報告等は原則として入手することとし、これをもとに以下の項目を盛り込んだ「毒性情報シート」を作成する。

- ・ 被験物質：物質名、製造元、純度、物理化学的性状
- ・ 試験の概要：試験目的、試験、ガイドライン等、GLP、実施年度
- ・ 供試生物：分類、生物種名、年齢、体長、体重、馴化、給餌、供試数 等
- ・ 試験溶液等：助剤（含 使用量）、試験用水、調製方法
- ・ 試験濃度：試験濃度（公比）、実測方法、測定頻度 等
- ・ 試験条件：試験場所、試験方法、試験環境（水温、pH、硬度、DO等）
- ・ 曝露期間
- ・ エンドポイント、影響内容
- ・ 試験結果：解析方法、算出方法、毒性値
- ・ コントロールにおける影響
- ・ 供試生物の状況
- ・ 出典

ウ. 試験方法及びデータの信頼性の検討

(7) 試験方法の確認における留意事項

試験方法については、実測/設定濃度、対照群の反応、試験生物の感受性、水質、濃度を考慮する。死亡、成長、繁殖のようなエンドポイントは、その他のエンドポイント（例：生化学パラメータ）よりも重点をおき、死亡・成長・繁殖、全ての毒性データが揃っている場合は、原則として、これらの毒性データの中から無影響濃度（NOEC：No Observed Effect Concentration）を選定する。また、急性毒性で最も感受性の高い種の慢性毒性データがない場合等については、試験結果に明記する。なお、生化学パラメータ等その他のエンドポイントに関して、個体群の変化と明瞭な関連性が認められている場合はその試験結果も考慮する。

(4) 試験の信頼性及び採用の可能性の検討

試験の信頼性は、国内外で認められたテストガイドラインやそれに準じた方法への準拠、試験条件、試験生物、対象物質の物理化学的性状等を踏まえて検討し、4段階（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）に分類する。また、原著の入手が困難な場合であっても、参照した情報源において試験内容の記載が十分に詳細であれば、その情報をもとに信頼性を分類することができる。

このほか、非公表の報告書など原著の入手が困難で試験の信頼性が確認できない知見であっても、試験の信頼性について本初期評価と同等に検討していると考えられるリスク評価書等において信頼できるとして採用されているものについては、信頼性を「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）と分類した上で、参考値として毒性値の一覧表に記載する。ただし、参照したリスク評価書等（本初期評価と同等に信頼性を検討していると考えられるものに限る）でKlimisch code（1. 信頼性あり、2. 信頼性あり(制限付き)、3. 信頼性なし、4. 評価不能）を用いて分類されている場合は、その結果を引用することができる。

採用の可能性は、曝露期間、エンドポイント、影響内容等を踏まえて毒性値の採用の適否を検討し、3段階（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）に分類する。ただし、原著を入手できない場合でも、一定の信頼性を有すると考えられ、参照したリスク評価書等の記載内容が十分に詳細であるならば採用の可能性を判断し、本初期評価に利用できる。

エ. 生態毒性データのとりまとめにおける留意事項

生態毒性データは、以下の事項に留意してとりまとめる。

(7) 複数データの取り扱い

同一生物群で複数の毒性データが得られる場合には、次の考え方で整理する。

- ・エンドポイント及び曝露期間が同一の場合は、毒性値の小さいものを採用する。

・エンドポイントや曝露期間が異なる場合は、これらのエンドポイント等の重大性等を考慮する。

(イ) 最小影響濃度（LOEC：Lowest Observed Effect Concentration）のみが得られている場合の無影響濃度（NOEC）算出方法

最小影響濃度（LOEC）とされている実験濃度の1段階低い実験濃度を無影響濃度（NOEC）とする。ただし、各濃度区の幅が大きく、LOECとNOECの差が3.2倍を超える場合は、最大許容濃度（MATC：Maximum Acceptable Toxicant Concentration、LOECとNOECの幾何平均値）の採用も考慮する。

例）試験濃度が0、3.7、7.9、13、23、52 $\mu\text{g/L}$ であり、LOECが23 $\mu\text{g/L}$ の場合は、NOECは13 $\mu\text{g/L}$ となる。試験濃度の公比が1.5でLOECが23 $\mu\text{g/L}$ の場合は、NOECは15 $\mu\text{g/L}$ となる。

(ウ) 藻類等に対する急性毒性と慢性毒性の取り扱いについて

藻類等については、国内外で認められたテストガイドラインやそれに準じた方法において定められた試験期間でNOECが算出されている場合、慢性毒性値として扱うことができる。

(エ) 藻類等のエンドポイントについて

藻類等については、原則として生長速度から求める方法（速度法）により算出された毒性値を用いる。

(オ) 藻類等毒性試験での不安定な物質等の取り扱いについて

濃度変化の著しい不安定な物質（設定濃度の $\pm 20\%$ 超）において、分解や揮散による減少と考えられる場合は各試験時の実測濃度の幾何平均値等を用いることとし、吸着と考えられる場合や判断が困難なものについては、その旨明記した上で初期実測濃度等を用いることとする。

(カ) 水溶解度を超える毒性値の取り扱いについて

明らかに水溶解度を超えて算出されている毒性値は、信頼性が低いものと判断する。

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

① アセスメント係数の設定の考え方

限られた試験データをもとに化学物質の予測無影響濃度（PNEC）を求めるため、得られた毒性値をOECDにおける検討を参考として設定した次表のアセスメント係数で除する。

表1 予測無影響濃度（PNEC）の設定に使用されるアセスメント係数

分類	アセスメント係数
藻類等、甲殻類等及び魚類のうち、1～2の生物群について信頼性のある急性毒性値がある。	1,000
藻類等、甲殻類等及び魚類の3つの生物群全てについて信頼性のある急性毒性値がある。	100
藻類等、甲殻類等及び魚類のうち、1～2の生物群について信頼性のある慢性毒性値がある	100
藻類等、甲殻類等及び魚類の3つの生物群全てについて信頼性のある慢性毒性値がある。	10

これは、次の各段階を外挿するという考え方で設定されている。

- ・急性毒性値（EC₅₀、LC₅₀等）から慢性毒性値（NOEC）への外挿：アセスメント係数10
- ・感受性の種間差（藻類等、甲殻類等及び魚類の3生物群のうち、知見の得られたものが1又は2生物群のみの場合から、3生物群全てについて知見が得られた場合への外挿）：アセスメント係数10
- ・最も低い慢性毒性値（3生物群の知見が揃った場合）から野外の状況への外挿：アセスメント係数10

② 予測無影響濃度（PNEC）の導出

ア. 導出の方法

急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて、信頼できる知見のうち生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに値の最も小さいものを整理し、そのうちその他の生物以外の最も小さい値に対して情報量に応じたアセスメント係数を適用することにより、予測無影響濃度（PNEC）を求める。これにより得られた2つのPNECのうち小さい方の値を、当該物質のPNECとして採用する。

イ. 慢性データの入手が可能な場合のPNEC値の算出例

次の点を考慮し、10～100のアセスメント係数を最も小さい無影響濃度に適用する。

(ア) 魚類、甲殻類等及び藻類等のうち1又は2生物群についての慢性毒性値（NOEC）が得られた場合は、アセスメント係数100を最も小さいNOECに適用することによりPNECを求める。これを最も小さい急性データより得られたPNECと比較し、低い方のPNECを採用する。

(イ) 魚類、甲殻類等及び藻類等の3生物群全てについての慢性毒性値（NOEC）が得られた場合は、アセスメント係数10を最も小さいNOECに適用する。魚類、甲殻類等及び藻類等のうち2生物群についてのみNOECが得られた場合であっても、最も感受性が高い種の知見が得られたという確信があれば、アセスメント係数として100でなく10を適用することが可能である。

(3) 生態リスクの判定

① 判定の考え方

- ア. 生態リスクの判定は、安全側の評価を行う観点から高濃度側の実測値に基づき設定された予測環境中濃度（PEC）と、予測無影響濃度（PNEC）との比較により行うことを原則とする。
- イ. 限られたデータに基づくスクリーニングとしての初期評価であることを踏まえ、次の3段階で判定を行う。

評価の分類	
$PEC/PNEC < 0.1$	現時点では作業は必要ないと考えられる。
$0.1 \leq PEC/PNEC < 1$	情報収集に努める必要があると考えられる。
$1 \leq PEC/PNEC$	詳細な評価を行う候補と考えられる。
(情報が不十分な場合)	現時点ではリスクの判定はできない。

- ウ. 生態リスクの総合的な判定は、PEC/PNEC比のほか、水生生物に対する有害性、PRTRデータを用いた公共用水域濃度の推定によりリスクが高くなることが予測されること、生産量が多いこと、開放系用途に用いられていること、水環境中に高い比率で分配され容易には分解されないと予測されること等を総合的に勘案して行う。水生生物に対するリスクが高くなる可能性が見込まれる場合には、原則として情報収集に努める必要性の有無を判定する。各項目の評価の視点は次項のとおり。

② 各項目の評価の視点

- ア. 水生生物に対する有害性（生態毒性）：国際的に認められている生態毒性のランク、又は化学物質排出把握管理促進法、化学物質審査規制法等国内法での生態影響の判断基準等を考慮して、PNEC値が10～100 µg/L程度以下の物質に着目する。
- イ. PRTRデータから推定した公共用水域濃度と予測無影響濃度（PNEC）の比が0.1以上である物質に着目する。
- ウ. 生産量：OECDでの高生産量（年間生産量1,000 t以上）あるいは米国TSCAでの毒性試験実施条件（10⁶ポンド（450 t））を考慮して、年間100～1,000 t程度以上の物質に着目する。
- エ. 開放系用途：環境中に放出される可能性が高いものとして、界面活性剤等のような開放系用途に用いられる物質に着目する。
- オ. 水環境中への分配等：水質中の分配率が高く、著しい分解性を示さない物質に着目する。また、生物に対する蓄積性が高い物質についても留意する。

(別添様式) 生態リスクの初期評価

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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										
甲殻類 等										
魚類										
その他										

毒性値 (太字) : PNEC算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算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

影響内容

- 1) 藻類等
- 2) 甲殻類等
- 3) 魚類
- 4) その他の生物

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

(3) 生態リスクの初期評価結果

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				
公共用水域・海水				

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

(4) 引用文献等

化管法に基づく排出量データを用いた環境中濃度の推定について

化学物質排出把握管理促進法（化管法）に基づく届出排出量を用いて我が国における高濃度側の大気及び公共用水域・淡水（河川）中の化学物質濃度を推定し、実測データに基づく曝露評価に活用した。大気及び公共用水域・淡水（河川）中濃度の推定方法は次のとおり。

1 大気濃度の推定方法

大気濃度は、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 モデルを用いて推定する。環境中への排出量は、化管法に基づく大気への届出排出量を用い、高排出事業所近傍の濃度を推定する。気象条件は、排出事業所近傍のアメダス測定局観測結果を用いる。

排出事業所近傍の高濃度推定では、排出事業所より 1km 以内の除外を基本とする。予測モデルの諸条件を以下に示す。

(諸条件)

- ・ 予測の範囲：事業所近傍約10km四方(100×100の計算点を設定)
- ・ 予測期間：1年間の平均値（1時間毎に予測を行った上で平均）
- ・ 予測濃度高さ：1.5m
- ・ 事業所煙源高さ：10m
- ・ 事業所稼働状況：365日24時間連続稼働
- ・ 浮力上昇：考慮しない
- ・ ダウンウォッシュ：考慮しない
- ・ 風向・風速に対する乱数発生回数：3

2 公共用水域・淡水（河川）中濃度の推定方法

公共用水域・淡水（河川）中濃度は、環境中への排出量として化管法に基づく公共用水域淡水への届出排出量を河道構造データベース¹の平水流量で除して河川中濃度を推定する。濃度の推定にあたっては、河川による希釈のみを考慮し、化学物質の分解等は考慮しない。

排出事業所近傍の高濃度には、排出事業所下流にある直近の環境基準点（補助点含む）における予測濃度の最大値を採用する。推定に用いる諸条件を以下に示す。

(諸条件)

- ・流量：平水流量（1年を通じて185日はこれを下らない流量）
- ・環境運命：希釈のみ考慮（化学物質の分解、沈降、揮発等は考慮しない）

¹河道構造データベース：環境動態モデルにおいて、日本全国の実河川の河道ネットワーク構造を実現するために作成されたデータベースである。国土数値情報、流量年報などに基づいて作成されている。国土数値情報においては、全国は、平均面積約9.6 km²、平均河道長さ5.7kmの単位流域に区分されており、単位流域毎に流量が設定されている。流量は水系内に位置する流量観測点の内、最上流の流量を基にした比流量（単位面積あたりの流量）を水系全体に適用し求めた値である。水系内に流量観測点が無い場合は、近接する水系の比流量を用いている。

【参考文献】
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.

無機系物質の生態リスク初期評価について

I 曝露評価

公共用水域に存在する無機系物質は、必ずしも全てが人間活動に由来するものではなく、自然由来により高濃度となる場合もある。環境施策の検討を視野に入れた化学物質の環境リスク初期評価においては、人為起源の環境リスクを中心に評価を行う必要があるため、以下の考え方で曝露評価を行う。

1 予測環境中濃度（PEC）の設定に関する基本的な考え方

化学物質の環境リスク初期評価における曝露評価では、環境施策の検討を視野に入れ、基本的には安全側に立った評価の観点からその大部分がカバーされる高濃度側のデータにより予測環境中濃度を設定することとしている。

無機系物質については、自然由来により高濃度が観測される可能性も考えられるので、予測環境中濃度を設定する際に、その地点の検出濃度が人為的な排出に由来するものか、自然由来によるものかについて、可能な範囲で確認する。自然由来により高濃度となっていることが明らかな地点は、検討対象から外すこととし、このような判断ができる地点がない場合は、検討対象とする。

2 人為的な排出・自然由来に関する判断

測定地点における人為的な排出の寄与の有無に関する判断は、主として PRTR データを用いて行う。自然由来か否かの判断は、主として河川堆積物中の元素濃度測定結果¹⁾をもとに行う。環境省の公共用水域水質測定結果や環境基準の検討のための委員会報告等において、測定された無機系物質が人為起源か否か、自然由来か否かの判断がなされている地点については、その情報をもとに判断する。このほか、鉱山や温泉などの情報も考慮する。

【引用文献】

- 1) 産業技術総合研究所：海と陸の地球化学図。
(<http://riodb02.ibase.aist.go.jp/geochemmap/index.htm>)

II 生態リスク初期評価

無機系物質は環境中において様々な化学形態で存在し、環境条件により変化する。水生生物に対する毒性値は、化学形態により異なることもあるが、環境中における化学形態別の濃度等は必ずしも得ることができない。これらを踏まえ、以下の考え方で生態リスク初期評価を行う。

1 有害性情報を収集する化合物の範囲

無機系物質の有害性情報を収集する化合物は、化学物質排出把握管理促進法の対象物質例を参考とし、対となる無機イオンに毒性がある化合物、有機金属、特異な生理活性を有する農薬等は、「無機元素及びその化合物」というカテゴリーとは別にそれぞれ単独でリスク評価を行うべきものと判断して、有害性情報を収集する対象から除外する。

2 有害性情報を収集する試験条件

無機系物質の水生生物への毒性に影響を及ぼす可能性がある項目として、硬度、pH、フミン酸等の溶存有機物（DOM:Dissolved Organic Matter）等が挙げられるが、これらの項目は水域により異なる。安全側の評価を行う観点から、毒性試験が行われた水質条件は我が国の平均的な値に限定せず、有害性情報を広く収集して評価を行う。なお、標準試験法の試験条件を大幅に逸脱する毒性値は、これまで評価を実施してきた有機化合物と同様に、有害性評価に用いない。

毒性値は評価対象元素あたりに換算し、有害性評価を行う。

3 環境中の主要な酸化数に基づく生態リスク初期評価

無機系物質では、酸化数により毒性が異なる場合があるため、収集した毒性値は被験物質の価数毎に整理した上で有害性評価を行い、環境中での主要な酸化数を踏まえてリスク評価を行う。なお、酸化数毎に環境中濃度が測定されているものは限られているため、一般に測定されている全量、または溶存態（溶解性）の測定値もリスク評価に用いることができるものとする。

定量的な発がんリスク評価を独自に実施する場合の手順

I. BMDL₁₀²⁾の算出手順

1. 使用するソフトウェア
U.S. EPAのBenchmark Dose Software (BMDS)
2. ベンチマーク反応 (BMR) レベル
デフォルト値として10%
3. ドーズ (用量)
連続曝露 (経口：週7日、吸入：24時間連続) に調整した値
4. 使用するデータセット
 - ・ 化学物質の投与により、用量依存的に有意な腫瘍の発生が見られた動物実験データ
 - ・ 原則として対照群を含む4群以上
 - ・ 高用量群で腫瘍の発生が横ばい又は減少している場合には、高用量群を除いた3群のデータセットでの検討も追加して実施
5. ベンチマークドーズ (BMD) の算出に用いるモデル式と制約 (Restriction)

U.S. EPAのBenchmark Dose Software (BMDS) のDichotomous (不連続) データセット用に収録された標準モデルを使用 (制約はデフォルト条件)。なお、U.S. EPAは従来、発がん性の定量的評価ではMultistageモデルを優先して使用。

 - ・ Gamma (Restrict Power ≥ 1 : on)
 - ・ Logistic (-)
 - ・ LogLogstic (Restrict Slope ≥ 1 : on)
 - ・ LogProbit (Restrict Slope ≥ 1 : off)
 - ・ Multistage 1次, 2次, 3次(Restrict Betas ≥ 0 : on) [最大で (群数-1) 次式まで]
 - ・ Probit (-)
 - ・ Weibull (Restrict Power ≥ 1 : on)
 - ・ Quantal-Linear (-)

²⁾ ベンチマークドーズ (BMD) とは、用量-反応関係の曲線から計算される一定割合の有害影響を発現する用量であり、10%の有害影響が生じる用量の片側 95%信頼区間の下限值が BMDL₁₀ である。

6. 計算結果の中から、除外するモデル

- ・ χ^2 検定の p 値が0.1以下（状況に応じて0.05以下）
- ・ スケール後残渣（scaled residuals）の絶対値が2以上
- ・ $BMDL_{10}$ が異常に小さい（ $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ が大きい）、 $BMDL_{10}$ 算出不可
- ・ Multistage 3次以上で、パラメーター（バックグラウンド、傾き）のいずれかがゼロ
上記に該当するモデルを除外し、残ったモデルを候補とする

7. $BMDL_{10}$ の選択

7.1 Multistageモデルの中から優先して選択する場合

- ・ パラメーター（バックグラウンド、傾き）のいずれもゼロでない場合、最小のAIC（Akaike Information Criterion, 赤池情報量規準³）を示すモデルの $BMDL_{10}$ を選択（最小AICが同値の場合、より単純（低次）なモデルの $BMDL_{10}$ を選択）
- ・ 1次又は2次モデルのパラメーター（バックグラウンド、傾き）のどれかがゼロの場合、1次又は2次モデルで最小の $BMDL_{10}$ を選択（最小 $BMDL_{10}$ が同値の場合、より単純（低次）なモデルの $BMDL_{10}$ を選択）
- ・ 目視による最小用量域での適合度（特に χ^2 検定の p 値が自由度1未満のために算出不可（N/A）となった場合）、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

7.2 すべてのモデルの中から選択する場合

(a) 最小のAICに注目する場合

- ・ 候補モデルの中で、最小のAICモデルの $BMDL_{10}$ を選択（最小AICのモデルが複数ある場合には、より小さな $BMDL_{10}$ を選択）
- ・ 目視による最小用量域での適合度、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

(b) 最小AIC+2の範囲内にあるモデルを候補とする場合

- ・ AICの値が最小AIC+2の範囲内にあるモデルには有意差がないと経験的に考えられていることから、この範囲内にある候補モデルの中で、最小の $BMDL_{10}$ を選択（最小AICのモデルが複数ある場合には、より小さな $BMDL_{10}$ を選択）
- ・ 目視による最小用量域での適合度、 $BMD_{10}/BMDL_{10}$ 、最小用量/ $BMDL_{10}$ 等を総合的に考慮

7.3 いずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

- ・ 上記5に戻り、BMDSのDichotomous（不連続）データセット用に収録された標準モデルのうち、デフォルトの制約スイッチを変更して計算
- ・ 上記6に基づいてモデルを除外
- ・ 上記7.2に基づいて $BMDL_{10}$ を選択

³ AIC とは、一組の観察値に対するモデルの適合度を示す値であり、最小 AIC のモデルが最も適合が良いとされている。モデル間の AIC の差に意味があり、AIC の絶対値には意味がない。

7.4 最終的にいずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

- ・7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3でモデルを選択できなかった場合、BMDL₁₀算出不可として終了

7.5 各モデルの算出結果のとりまとめ

- ・7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3で選択したモデルのそれぞれの算出結果を併記

II. スロープファクター及びユニットリスクの算出手順

ベンチマーク反応レベル10%に対する値がBMDL₁₀であることから、次式のように0.1をBMDL₁₀で除してスロープファクター⁴及びユニットリスク⁵を算出する⁶。

$$\text{スロープファクター及びユニットリスク} = 0.1/\text{BMDL}_{10}$$

この際、Iの7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3で選択したモデルのそれぞれのBMDL₁₀の中から、最も高いリスクを示した腫瘍のBMDL₁₀を使用し、得られたスロープファクター及びユニットリスクのそれぞれを併記する。

III. がんの過剰発生率の算出手順

IIで算出したスロープファクター及びユニットリスクの最小値～最大値に対応するがんの過剰発生率を次式により算出する。

経口曝露によるがんの過剰発生率

$$= \text{経口曝露量}(\text{mg/kg/day}) \times \text{スロープファクター}(\text{mg/kg/day})^{-1}$$

吸入曝露によるがんの過剰発生率

$$= \text{吸入曝露濃度}(\mu\text{g}/\text{m}^3) \times \text{ユニットリスク}(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$$

⁴ 体重1 kgあたり1 mgの化学物質を、毎日、生涯にわたって経口摂取した場合の過剰発がんリスクの推定値。

⁵ 大気中1 μg/m³の化学物質に、生涯にわたって吸入曝露したときの過剰発がんリスクの推定値。

⁶ 種間外挿としてヒト等価用量（HED）及びヒト等価濃度（HEC）への換算係数の使用を検討したが、現状では検討する課題が多いことから、換算係数は使用しないこととした。

環境中で分解性や反応性が高い化学物質の環境リスク初期評価について

健康リスク初期評価は化学物質の環境に由来する曝露が人の健康に及ぼすリスクについて、生態リスク初期評価は化学物質の水質からの曝露が環境中の生物に及ぼすリスクについてスクリーニング的な評価を行うことを目的としている。

環境中に排出された化学物質は、自然的作用による分解（加水分解、酸化、光分解、微生物による生分解、等）を受けることがあるため、リスク評価は化学物質の環境中での挙動を考慮して進めなければならない。

リスク評価の対象となる化学物質（親物質）がある媒体中で急速に分解し、人や環境中の生物に親物質の曝露がないと考えられる場合には、その媒体に限っては親物質の評価を行わない場合がある。なお、必要に応じて親物質の分解によって生成する物質（子物質）の評価を提言する。

環境中で分解性や反応性が高い化学物質の環境リスク初期評価における曝露評価及び有害性評価の基本的な考え方は次のとおり。

I 曝露評価

曝露情報は、初期評価対象物質の情報を収集する。得られた初期評価対象物質の環境実測データは、分解性を考慮して測定方法、分析方法等を精査し、信頼性の確認を行う。人や水生生物に対する曝露の推定は、信頼できる環境実測データに基づいて行う。

信頼できる環境実測データが得られなかった場合には、大気では排出源より 1km 地点、公共用水域では排出源下流にある直近の環境基準点（補助点を含む）を目安に実測の必要性に関する検討を行う。実測濃度の測定は不要と判断した場合には、不要とした根拠を明確にする。

II 有害性評価

親物質そのものの曝露を反映した有害性情報が得られない場合には、有害性評価を行わない。

なお、親物質を被験物質とした有害性に関する知見は、参考情報として記載し、必要に応じて子物質の評価を提言する。

Ⅱ 化学物質の環境リスク初期評価 (第 18 次取りまとめ) 結果 (案)

(I) 化学物質の環境リスク初期評価
(12 物質) の結果

[1] 1-アリルオキシ-2,3-エポキシプロパン

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：1-アリルオキシ-2,3-エポキシプロパン

(別の呼称：アリルグリシジルエーテル)

CAS 番号：106-92-3

化審法官報公示整理番号：2-393

化管法政令番号：1-29

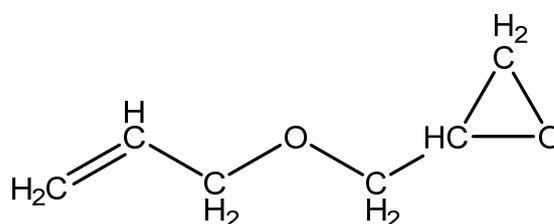
RTECS 番号：RR0875000

分子式：C₆H₁₀O₂

分子量：114.14

換算係数：1 ppm = 4.67 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体で揮発性物質である¹⁾。

融点	-100°C (凝固点) ^{2),3)}
沸点	154°C (760 mmHg) ⁴⁾ 、153.9°C ²⁾ 、154°C ³⁾
密度	0.9698 g/cm ³ (20°C) ⁴⁾
蒸気圧	3.6 mmHg (= 480 Pa) (20°C) ²⁾ 、 4.30 mmHg (= 573 Pa) (25°C) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.46 ⁵⁾ 、0.34 ^{3),6)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.41×10 ⁵ mg/L ²⁾ 、1.28×10 ⁵ mg/L (20.2°C) ³⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
分解率：BOD 37%、TOC 60%、GC 73%
(試験期間：4週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100mg/L) ⁷⁾
(被験物質は水中で一部加水分解し、3-アリルオキシ-1,2-プロパンジオールを生成した) ⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $40 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸) により計算)

半減期：1.6 ～ 16 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹) と仮定し計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.2 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰) により計算)

半減期：5.4 ～ 32 時間 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ⁹) と仮定し計算)

加水分解性

水中での加水分解の速度はきわめて遅い¹⁾

半減期：243 時間 (pH 4)、324 時間 (pH 7)、171 時間 (pH 9)³⁾

生物濃縮性 (高濃縮性ではないと判断される物質¹¹⁾)

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF¹²) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：8.1 (KOCWIN¹³) 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¹⁴⁾。

表 1.1 一般化学物質としての製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	10,000	10,000	X ^{b)}	10,000
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}

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。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の旧化審法に基づき公表された第二種監視化学物質としての製造・輸入数量を表 1.2 に示す¹⁴⁾。

表 1.2 旧第二種監視化学物質としての製造・輸入数量の推移

平成（年度）	12	13	14	15	16
製造・輸入数量(t) ^{a)}	3,068	3,202	4,053	3,767	4,289
平成（年度）	17	18	19	20	21
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,223	6,973	8,120	6,387	8,586

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

本物質の2015年（平成27年）の生産量は1万トン以上と推定されている¹⁵⁾。2002年（平成14年）の生産量は9,000トン程度であり、そのうち7,500トンは輸出されている¹⁶⁾。

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・輸入数量区分は100トン以上である¹⁷⁾。

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

本物質の多くはシランカップリング剤の原料として使われている¹⁾。この他、水処理で使う凝集剤の原料、合成ゴムや合成樹脂の改質剤の原料¹⁾や、農薬の特殊浸透性活性剤の1成分として使われている¹⁸⁾。

(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：29）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のある物質に選定されている。

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：385）に指定されていた。

また、アリルグリシジルエーテルは、水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されていたが、平成26年3月改訂の要調査項目リストから除外された。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成29年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 29 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	434	0	0	0	0	49,712	-	462	-	-	434	462	896

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
化学工業	434	0	0	0	0	49,712					届出	届出外
	(100%)					(100%)					48%	52%
農薬								462				
								(100%)				

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は約0.90tとなり、そのうち届出排出量は約0.43tで全体の48%であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が約50tであった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

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、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「平成29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。なお、届出外排出量の推計において農薬に係る排出量は、防疫用のくん蒸剤を除き、全量が土壌への排出と仮定している。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	434
水域	0
土壌	462

(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29年度に環境中及び大気への排出量が最大であった愛媛県（大気への排出量0.37t、土壌への排出量0.004t）、土壌への排出量が最大であった山梨県（土壌への排出量0.14t）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	土壌
	愛媛県	愛媛県	山梨県
大気	5.0	5.0	0.1
水域	78.0	78.0	53.9
土壌	16.3	16.3	45.5
底質	0.7	0.7	0.5

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 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	<0.0086	<0.0086	<0.0086	0.012	0.0086	1/16	全国	2015	5)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/15	全国	2000	7)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	0.23	0/2	東京都	2004	6)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/65	全国	2000	7)
公共用水域・海水	μg/L	<0.23	<0.23	<0.23	<0.23	0.23	0/5	愛知県、 福岡県、 兵庫県	2004	6)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/11	全国	2000	7)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.002	<0.002	<0.001	<0.002	0.001~ 0.002	0/14	全国	2002	8)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/10	全国	2002	8)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文 献
魚類(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。

(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 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気	0.0086 µg/m³ 未満程度(2015)	0.0026 µg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	過去のデータではあるが 0.2 µg/L 未満程度(2000)	過去のデータではあるが 0.008 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.2 µg/L 未満程度(2000)	過去のデータではあるが 0.008 µg/kg/day 未満程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気	0.012 µg/m³ 程度(2015)	0.0036 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	過去のデータではあるが 0.2 µg/L 未満程度(2000)	過去のデータではあるが 0.008 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.2 µg/L 未満程度(2000)	過去のデータではあるが 0.008 µg/kg/day 未満程度
食 物	データは得られなかった	データは得られなかった	
土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は 0.0086 µg/m³ 未満程度、予測最大曝露濃度は 0.012 µg/m³ 程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 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⁹⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.16 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	<0.0026	0.0036
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水	参考値 ^{a)}	(<0.008)
		公共用水域・淡水	
		参考値 ^{a)}	(<0.008)
食 物			
土 壤			

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) 括弧内の値は、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。

なお、過去のデータではあるが、地下水、公共用水域・淡水の実測データから求めた予測最大曝露量は、ともに 0.008 µg/kg/day 未満程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、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) を設定できるデータは得られなかった。なお、過去のデータではあるが、公共用水域・淡水域、同海水域ともに 0.2 µg/L 未満程度であった。

化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

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 [過去のデータではあるが 0.2 µg/L 未満程度(2000)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.2 µg/L 未満程度(2000)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.2 µg/L 未満程度(2000)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.2 µg/L 未満程度(2000)]

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

マウスに 0、64、148 mg/kg の本物質を腹腔内投与し、24 時間後の血液中に含まれる本物質のヘモグロビン付加体 (*N*-(2-ヒドロキシ-3-プロペニルオキシ)プロピルバリン (AGEVal)) を測定した結果、投与量と AGEVal 生成量は直線関係にあった。また、160 mg/kg を腹腔内投与して 21 日後に測定した結果、24 時間後の約 1/2 量の付加体が残存しており、約 40 日間での体内赤血球の入れ替わりを考慮すると、ヘモグロビン付加体として安定であったと考えられた¹⁾。

マウスに 143 mg/kg を背部に塗布又は腹腔内投与し、24 時間後の血液中の AGEVal を測定した結果、皮膚塗布では腹腔内投与時の約 1/80 とわずかであった。また、腹腔内投与では代謝物のヘモグロビン付加体 (*N*-(2-ヒドロキシ-3-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)プロピルバリン (diOHPrGEVal)) が検出されたが、皮膚塗布では不検出であった²⁾。

本物質は反応性の高いエポキシ環と不活性の二重結合を有しており、P450 を介した二重結合のエポキシ化によってジグリシジルエーテル (I)、エポキシ環のエポキシド加水分解酵素による加水分解によって 1-アリルオキシ-2,3-ジヒドロキシプロパン (II) を生じ、さらに (I) の加水分解、(II) のエポキシ化によって 2,3-ジヒドロキシプロピルグリシジルエーテル (III) を生じる代謝経路が推定されており、diOHPrGEVal は (I) のヘモグロビン付加体がさらに加水分解を受けて生じるか、(III) のヘモグロビン付加体として生成される²⁾。

(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³⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,600 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	390 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	670 ppm[3,130 mg/m ³] (8 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	270 ppm[1,260 mg/m ³] (4 hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	2,550 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示し、経口摂取すると灼熱感、頭痛、感覚鈍麻、嗜眠、吐き気、嘔吐を生じる。吸入すると咳、咽頭痛、灼熱感、嗜眠、傾眠を生じ、肺水腫を引き起こすことがある。皮膚に付くと皮膚の乾燥、発赤、痛み、水疱を生じ、眼に入ると充血、痛み、かすみ眼、重度の熱傷を生じる⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Osborne-Mendel ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、ラットに 0、25、50、100、200、500 ppm、マウスに 0、25、50、100 ppm を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ラットでは 500 ppm 群の雌雄の全数と 100 ppm 群の雄 1 匹が死亡した。25 ppm

以上の群の雌雄で体重増加の抑制、過度の流涙と鼻漏、200 ppm 以上の群の雌雄で呼吸困難がみられた。50 ppm 以上の群の雌雄の数匹で実施した組織検査では、曝露濃度に依存した鼻炎の発生・増悪がみられ、200 ppm 群で鼻甲介上皮の軽度扁平上皮化生、500 ppm 群で中程度～重度の咽頭炎と気管炎、上気道上皮全体の著明な組織破壊、広範なリンパ組織のリンパ球減少と壊死がみられた。マウスでは 50 ppm 群の雄 2 匹、雌 1 匹、100 ppm 群の雄の全数、雌 3 匹が死亡し、25 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の抑制を認めた。100 ppm 群の雄 1 匹、雌 2 匹で実施した組織検査では、3 匹で軽微な化膿性鼻炎、2 匹で鼻甲介上皮の軽微な扁平上皮化生がみられた⁵⁾。この結果から、ラット及びマウスで LOAEL を 25 ppm (曝露状況で補正：4.46 ppm) とする。

イ) Long-Evans ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、260、400、600、900 ppm を 10 週間 (7 時間/日、5 日/週) 吸入させる計画の試験では、600 ppm 以上の群では直ちに眼や気道の刺激症状が現れ、5 日後までに中等度から重度の呼吸障害がみられるようになり、その後角膜混濁がみられ、2～5 週目までに 600 ppm 群の 6 匹、900 ppm 群の 8 匹が死亡したことから、これらの群については 5 週間で終了した。眼の症状や呼吸困難は 400 ppm 群でも明瞭にみられ、260 ppm 群でも試験期間を通して極く軽度でみられた。260、400 ppm 群で体重増加の有意な抑制、400 ppm 群で腎臓相対重量の有意な増加を認め、組織検査では気腫と気管支肺炎が各 1 匹でみられた⁶⁾。この結果から、LOAEL を 260 ppm (曝露状況で補正：54 ppm) とする。

ウ) Osborne-Mendel ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、4、10、30、100、200 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、10 ppm 以上の群の雄及び 30 ppm 以上の群の雌で体重増加の抑制を認め、雌の肝臓相対重量は曝露濃度に依存して増加し、10 ppm 以上の群で有意であった。鼻腔では、4 ppm 以上の群の雌雄で上皮過形成、扁平上皮化生、炎症の発生率に有意な増加を認め、30 ppm 以上の群の雌雄で鼻甲介骨の過骨、30 ppm 以上の群の雄及び 100 ppm 以上の群の雌で限局性の線維化の発生率に増加がみられた。また、10 ppm 以上の群の雄及び 30 ppm 以上の群の雌の喉頭、100 ppm 以上の群の雌雄の気管、200 ppm 群の雌雄の気管支で扁平上皮化生の発生率に増加がみられた⁵⁾。この結果から、LOAEL を 4 ppm (曝露状況で補正：0.71 ppm) とする。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、1、4、10、30 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、1 ppm 群の雄 3 匹、雌 2 匹が死亡したが、その他の群で死亡はなかった。4 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の抑制を認めたが、各群で肝臓の重量に影響はなかった。鼻腔では、4 ppm 以上の群の雌雄で呼吸上皮及び嗅上皮の扁平上皮化生、粘膜の慢性炎症の発生率 (4/10 以上) に有意な増加を認め、扁平上皮化生は鼻腔の前部ほど重度であり、1 ppm 群で扁平上皮化生が雌雄各 1 匹、慢性炎症が雌 2 匹にみられたが⁵⁾、有意な所見数と判断できなかった。この結果から、NOAEL を 1 ppm (曝露状況で補正：0.18 ppm) とする。

オ) Osborne-Mendel ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、5、10 ppm を 103 週間 (6 時間/日、5

日/週) 吸入させた結果、10 ppm 群の雌の体重は試験期間を通してやや低かったが、各群の一般状態や生存率に影響はなかった。組織への影響は鼻腔と肺に限られ、鼻腔では 5 ppm 以上の群の雌雄で鼻腺の拡張、嗅上皮の変性、化生、呼吸上皮の過形成、化生、雄で化膿性炎症、5 ppm 以上の群の雄及び 10 ppm 群の雌で嗅上皮の扁平上皮化生の発生率に有意な増加を認めた。肺では 5 ppm 以上の群の雌雄で肺胞の組織球性細胞浸潤、雌で肺胞上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた⁵⁾。この結果から、LOAEL を 5 ppm (曝露状況で補正 : 0.89 ppm) とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、5、10 ppm を 102 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、5 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めたが、各群の一般状態や生存率に影響はなかった。組織への影響は鼻腔に限られ、5 ppm 以上の群の雌雄で鼻腺の過形成、粘膜の化膿性炎症、嗅上皮の呼吸上皮化生、呼吸上皮の過形成、再生、5 ppm 以上の群の雌及び 10 ppm 以上の群の雄で呼吸上皮の扁平上皮化生、10 ppm 群の雌雄で呼吸上皮の基底細胞過形成の発生率に有意な増加を認めた⁵⁾。この結果から、LOAEL を 5 ppm (曝露状況で補正 : 0.89 ppm) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Osborne-Mendel ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、30、100、200 ppm を 8 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させ、未処置の雌雄 (各 20 匹/群) と交尾させた結果、30 ppm 以上の群の雄と交尾させた雌の各群で曝露濃度に依存した受胎率の有意な低下と着床数の有意な減少を認め、200 ppm 群では 1 匹のみの妊娠であった。200 ppm 群の雌では黄体数、着少数の有意な減少がみられたが、受胎率への影響はなかった。200 ppm 群の雄では 2 匹が死亡し、精子形態異常の発生率に有意な増加を認めたが、各群で精子の運動性や数への影響はなかった。また、胎仔の奇形や変異の発生率に増加はなかった⁵⁾。この結果から、雄で LOAEL を 30 ppm (曝露状況で補正 : 5.36 ppm)、雌で NOAEL を 100 ppm (曝露状況で補正 : 17.9 ppm) とする。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、4、10、30 ppm を 8 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させ、未処置の雌雄 (各 20 匹/群) と交尾させた結果、0 ppm 群の雌 1 匹、10 ppm 群の雌 2 匹、30 ppm 群の雄 1 匹が死亡したが、受胎率、黄体数や着床数、胎仔の数や体重、奇形や変異の発生率などのパラメーターに影響はなかった。また、精子への影響もなかった⁵⁾。この結果から、雌雄で NOAEL を 30 ppm (曝露状況で補正 : 5.36 ppm) 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) エポキシ樹脂の取り扱いで皮膚炎を発症した労働者 20 人のパッチテストでは、3 人が 0.25% の本物質に対して陽性反応を示した⁷⁾。

イ) プラスチック工場で働く 43 歳の労働者は、これまで皮膚の症状やアトピーの既往歴もなかったが、不純物として 5% の濃度の本物質を含む 3-グリシジルオキシプロピルトリメト

キシシランの使用を始めると、手の甲や指、前腕部に水疱性湿疹が生じるようになった。このため、パッチテストを実施した結果、両物質とも陽性反応を示し、3-グリシジルオキシプロピルトリメトキシシランは0.1%に希釈すると陽性反応がみられなくなったが、本物質は0.05%希釈まで陽性反応を示し、0.005%で反応がみられなくなった。なお、労働者の皮膚炎は他の部署に移動すると消失した⁸⁾。

ウ) *o*-クレジルグリシジルエーテルを含むエポキシ樹脂によって接触性皮膚炎を発症した労働者10人のパッチテストでは、全員が0.25%の*o*-クレジルグリシジルエーテルに陽性反応を示したが、うち1人は0.25%の本物質にも陽性反応を示したことから、交差感作が示唆された⁹⁾。

(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 (1997)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG (1992)	2 ヒトに対して発がん性があると考えられる物質

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^{10,11)}、大腸菌¹⁰⁾ で遺伝子突然変異を誘発し、S9 無添加の肺炎桿菌で遺伝子突然変異を誘発したが¹²⁾、S9 添加のネズミチフス菌では最高用量でのみ誘発を認めたとした報告もあった¹³⁾。S9 添加の有無にかかわらず大腸菌で DNA 傷害¹⁴⁾、酵母で遺伝子変換¹⁰⁾ を誘発し、S9 無添加のマウス胚細胞 (C3H/10T1/2 T1) で形質転換¹⁵⁾ を誘発した。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常、姉妹染色分体交換を誘発し⁵⁾、S9 無添加のラット肝細胞 (RL4) で染色体異常¹⁰⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で姉妹染色分体交換¹⁶⁾ を誘発したが、ヒト末梢血の単核白血球で不定期 DNA 合成を誘発しなかった¹³⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発したが、相互転座は誘発しなかった¹⁷⁾。腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発した

が¹⁸⁾、経口投与¹³⁾及び吸入曝露¹⁸⁾したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかった。皮膚塗布したマウスで優性致死突然変異を誘発しなかった¹³⁾。ネズミチフス菌を腹腔に接種したマウスを用いた宿主経由法で遺伝子突然変異を誘発しなかった¹³⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Osborne-Mendel ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、5、10 ppm を 103 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、雄の 10 ppm 群の鼻腔の嗅上皮で腺癌、呼吸上皮で乳頭状腺腫、扁平上皮癌が各 1 匹にみられた。雌では 5 ppm 群の呼吸上皮で乳頭状腺腫、肺で腺扁平上皮癌が各 1 匹にみられたが、10 ppm 群での腫瘍発生はなかった⁵⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、5、10 ppm を 102 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、10 ppm 群の鼻腔の呼吸上皮で腺腫を雄 3 匹、雌 1 匹、粘膜下で血管肉腫を雌雄各 1 匹で認め、10 ppm 群の呼吸上皮では雌雄各 7 匹で限局性基底細胞過形成、雄 4 匹、雌 3 匹で異形成もみられた。10 ppm 群の雌では 5 匹にハーダー腺腺腫がみられ、有意な増加傾向にあったが、その発生率に有意差はなく、過去に実施した試験の対照群における発生率の範囲内にあり、雄のハーダー腺では有意な減少傾向にあった。また、10 ppm 群の雌雄の肝臓、雌の下垂体前葉では腺腫や癌の発生率は有意に低かった⁵⁾。

この結果から、NTP（1990）は Osborne-Mendel ラットの雄では発がん性を疑わせる不確実な証拠があったが、雌では発がん性の証拠はなく、B6C3F₁ マウスの雄では幾つかの発がん性の証拠、雌では発がん性を疑わせる不確実な証拠があったと結論した⁵⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

吸入曝露については、中・長期毒性エ) に示したマウスの試験から得られた NOAEL 1 ppm（鼻腔の呼吸上皮・嗅上皮の扁平上皮化生、粘膜の慢性炎症）を曝露状況で補正して 0.18 ppm（0.84 mg/m³）とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.084 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。

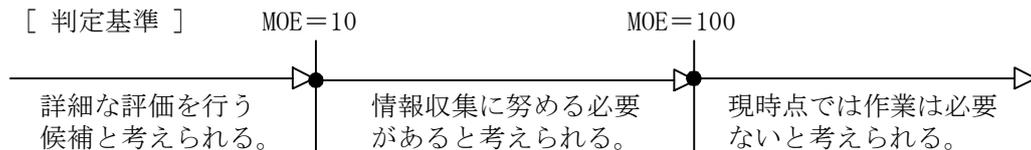
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

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

表 3.3 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	—	—	—	—	—
	地下水	—	—			—



しかし、吸入曝露の無毒性量等のエンドポイントは 4 ppm 以上の群で認めた気道への局所影響であったが、4 ppm 以上の群では有意差の有無は不明なもの全身影響（体重増加の抑制）も認めていることから、安全側の評価として吸入曝露の無毒性量等を経口換算して評価を行うこととする。そこで、吸収率を 100% と仮定して換算すると 0.025 mg/kg/day となるが、参考としてこれと過去の地下水、公共用水域・淡水のデータ（2000 年）から算出した最大曝露量 0.008 µg/kg/day 未満程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 310 超となる。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性は低いと考えられる。

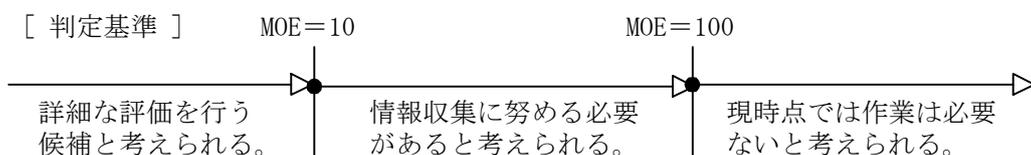
○ 吸入曝露

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 0.0086 µg/m³ 未満程度、予測最大曝露濃度は 0.012 µg/m³ 程度であった。無毒性量等 0.084 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 で除して求めた MOE は 700 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 3.4 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	0.0086 µg/m ³ 未満程度	0.012 µg/m ³ 程度	0.084 mg/m ³	マウス	700
	室内空気	—	—			—



しかし、化管法に基づく平成 29 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 $0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 53 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があると考えられる。

まずは高排出事業所近傍の大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

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		○	<u>20,000</u>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
	○		>79,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
甲殻類 等	○		50,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-2
魚類	○		30,000	<i>Carassius auratus</i>	キンギョ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-623
	○		36,000	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-3
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

毒性値の算出方法

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) 藻類等

OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された²⁾⁻¹。試験は止水

式（曝気なし）で実施され、設定試験濃度は、0（対照区）、4.6、10、22、46、100 mg/L（公比 2.2）であった。試験には硬度 24 mg/L (CaCO₃ 換算) の培地が用いられた。被験物質の初期実測濃度は、0（対照区）、5.4、10、20、41、79 mg/L であった。最高濃度区においても 50%以上の阻害は認められず、72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、初期実測濃度に基づき 79,000 µg/L 超とされた。72 時間無影響濃度 (NOEC) は、20,000 µg/L であった。

2) 甲殻類等

OECD テストガイドライン No.202 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²⁾⁻²⁾。試験は止水式（曝気なし）で実施され、設定試験濃度は、0（対照区）、10、18、32、56、100 mg/L（公比 1.8）であった。試験用水として ISO 培地が用いられた。被験物質の初期実測濃度は、0（対照区）、10、16、26、49、91 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、初期実測濃度に基づき 50,000 µg/L であった。

3) 魚類

Bridie ら¹⁾⁻⁶²³ は、米国 APHA の試験方法 (1971) に従って、キンギョ *Carassius auratus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式（曝気あり）で実施され、試験用水には硬度 282 mg/L (CaCO₃ 換算) の水道水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 30,000 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	79,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	50,000 µg/L
魚類	<i>Carassius auratus</i>	96 時間 LC ₅₀	30,000 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、最も小さい値（魚類の 30,000 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 300 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	20,000 µg/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 20,000 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 200 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 200 µg/L を採用する。

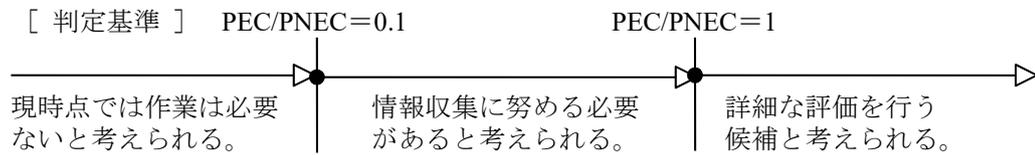
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	200 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



なお、過去のデータではあるが、公共用水域・淡水域では 0.2 μg/L 未満程度の報告があり、海水域でも 0.2 μg/L 未満程度であり、この値と PNEC の比は 0.001 未満となった。

また、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられた。

以上から、総合的な判定としては、新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) 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).
- 3) OECD High Production Volume Chemicals Program (2007) : SIDS Initial Assessment Profile, Allyl 2,3-epoxypropyl ether.
- 4) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD (Version 2013), CRC Press.
- 5) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 23.
- 6) 1-アリルオキシ-2,3-エポキシプロパン (被験物質番号 K-1091) の 1-オクタノールと水との間の分配係数試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 7) 1-アリルオキシ-2,3-エポキシプロパン (被験物質番号 K-1091) の微生物による分解度試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 11) 通産省公報 (1995.12.28) .
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 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, 2019.03.28 現在).
- 15) シーエムシー出版(2017) : 2017年版ファインケミカル年鑑 : 289-290.
- 16) シーエムシー出版(2004) : 2004年版ファインケミカル年鑑 : 283-284.
- 17) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第4回)(2008) : 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 18) サンケイ化学株式会社 : トラサイド®A 乳剤 (トラエース) .

(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 (2019) : 平成 29 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 (2019) : 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 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 (2019) : 平成 29 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/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 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 (2016) : 平成 27 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 (2006) : 平成 16 年度化学物質環境実態調査.
- 7) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成 12 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 8) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成 14 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 9) 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) Pérez HL, Plná K, Osterman-Golkar S. (1997): Dosimetry of glycidyl ethers in mice by quantification of haemoglobin adducts. *Chem Biol Interact.* 103: 1-16.
- 2) Pérez HL, Osterman-Golkar S. (2000): Biotransformation of the double bond in allyl glycidyl ether to an epoxide ring. Evidence from hemoglobin adducts in mice. *Chem Biol Interact.* 125: 17-28.
- 3) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 4) IPCS (2018): International Chemical Safety Cards. 0096. Allyl glycidyl ether.
- 5) NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of allyl glycidyl ether (CAS No. 106-92-3) in Osborne-Mendel rats and B6C3F₁ mice (inhalation studies). TR-376.
- 6) Hine CH, Kodama JK, Wellington JS, Dunlap MK, Anderson HH. (1956): The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers. *AMA Arch Ind Health.* 14: 250-264.
- 7) Fregert S, Rorsman H. (1964): Allergens in epoxy resins. *Acta Allergol.* 19: 296-299
- 8) Doms-Goossens A, Bruze M, Buysse L, Fregert S, Gruvberger B, Stals H. (1995): Contact allergy to allyl glycidyl ether present as an impurity in 3-glycidyoxypropyltrimethoxysilane, a fixing additive in silicone and polyurethane resins. *Contact Dermatitis.* 33: 17-19.
- 9) Angelini G, Rigano L, Foti C, Grandolfo M, Veña GA, Bonamonte D, Soleo L, Scorpiniti AA. (1996): Occupational sensitization to epoxy resin and reactive diluents in marble workers. *Contact Dermatitis.* 35: 11-16.

- 10) Clare MG. (1984): Toxicity of fine chemicals: Genotoxicity studies with allyl glycidyl ether. Shell Research limited. NTIS/OTS0513375.
- 11) Canter DA, Zeiger E, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1986): Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*. *Mutat Res.* 172: 105-138.
- 12) Voogd CE, van der Stel JJ, Jacobs JJ. (1981): The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat Res.* 89: 269-282.
- 13) Dow Chemical Co. (1982): Final report on the epoxides evaluated for mutagenicity with cover letter. NTIS/OTS0206138.
- 14) von der Hude W, Seelbach A, Basler A. (1990): Epoxides: comparison of the induction of SOS repair in *Escherichia coli* PQ37 and the bacterial mutagenicity in the Ames test. *Mutat Res.* 231: 205-218.
- 15) Kowalski LA, Assi KP, Wee RK, Madden Z. (2001): *In vitro* prediction of carcinogenicity using a bovine papillomavirus DNA--carrying C3H/10T1/2 cell line (T1). II: Results from the testing of 100 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 37: 231-240.
- 16) von der Hude W, Carstensen S, Obe G. (1991): Structure-activity relationships of epoxides: induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. *Mutat Res.* 249: 55-70.
- 17) Yoon JS, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC, Zimmering S. (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen.* 7: 349-367.
- 18) Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, Mirsalis J, Shelby MD, MacGregor JT. (2000): Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F₁ mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. *Environ Mol Mutagen.* 36: 163-194.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) US EPA 「ECOTOX」
623 : Bridie, A.L., C.J.M. Wolff, and M. Winter (1979): The Acute Toxicity of Some Petrochemicals to Goldfish. *Water Res.* 13(7):623-626.
- 2) European Chemicals Agency: Information on Registered substances, Allyl 2,3-epoxypropyl ether., (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14565>, 2019.05.09 現在)
 1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result. (2007)
 2. Short-term toxicity to aquatic invertebrate. 001 Key Experimental result. (2007)
 3. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result. (2007)

[2] イソデシルアルコール

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：イソデシルアルコール

(別の呼称：イソデカノール)

CAS 番号：25339-17-7

化審法官報公示整理番号：2-217 (アルカノール(C=5~38))

化管法政令番号：1-257 (デシルアルコール)

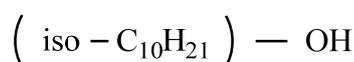
RTECS 番号：NR0960000

分子式：C₁₀H₂₂O

分子量：158.28

換算係数：1 ppm = 6.47 mg/m³ (気体、25℃)

構造式^{a)}：



注：a) IUPAC 命名法では、iso-はアルキル基の末端でメチル基が枝分かれしているもの (8-メチルノナン-1-オール) に限定されるが、ここでは、分岐デシル基を主体とする完全には構造が同定されていないデシルアルコールを表す。

(2) 物理化学的性状

本物質はわずかに粘稠性の無色透明な液体である¹⁾。

融点	-85~-54℃ ²⁾
沸点	220℃ ³⁾
密度	0.8395 g/cm ³ ³⁾
蒸気圧	2.07 × 10 ⁻² mmHg (= 2.76 Pa) (25℃) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.94 ²⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	96 mg/L(20℃) ²⁾

(3) 環境運命に関する基本的事項

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 (良分解性 (類似化学物質の分解性との比較により判定) ⁵⁾)
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：15 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (8-メチルノナン-1-オールとして、AOPWIN ⁶⁾ により計算)
半減期：4.3 ~ 43 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 ⁶ ~3 × 10 ⁵ 分子/cm ³ ⁷⁾ 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加水分解しないと考えられる⁸⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 130 (8-メチルノナン-1-オールとして、BCFBAF⁹⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 110 (8-メチルノナン-1-オールとして、KOCWIN¹⁰⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

アルカノール (C=5~38) 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¹¹⁾。

表 1.1 アルカノール (C=5 ~ 38) の製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	500,000	400,000	300,000	300,000
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	200,000	300,000	200,000	200,000

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

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す¹²⁾。

表 1.2 生産量の推移

平成 (年)	20	21	22	23	24
生産量(t) ^{a)}	40,000	40,000	40,000	40,000	40,000
平成 (年)	25	26	27	28	29
生産量(t) ^{a)}	40,000	40,000	40,000	— ^{b)}	— ^{b)}

注 : a) 推定値

b) 公表されていない

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

② 用途

本物質の主な用途は、塩化ビニル樹脂製の電線被覆や高級レザーシートの可塑剤 (DIDP、DIDA) の原料、その他ウランの精製、消泡剤、界面活性剤原料とされている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

デシルアルコール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 : 257) に指

定されている。

本物質は人健康影響及び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。

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

デシルアルコール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 29 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 29 年度）
（デシルアルコール）

	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	447	175	0	0	32	70,372	10	102,907	1	-	622	102,918	103,540

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
化学工業	447	175	0	0	29	70,372					届出	届出外
	(100%)	(100%)			(88.2%)	(100%)	10				1%	99%
下水道業							(100%)					
食料品製造業	0	0	0	0	4	0						
					(11.8%)							
農薬								102,907				
								(100%)				
殺虫剤									0.9			
								(90.0%)				

デシルアルコールの平成 29 年度における環境中への総排出量は約 100 t となり、そのうち届出排出量は約 0.62 t でほとんどが届出外排出量であった。農薬の届出外排出量の約 100 t は、農薬の有効成分に係る排出量を推計したものである。なお、農薬登録されているデシルアルコールは、デカン-1-オールである。

届出排出量のうち約 0.45 t が大気、約 0.18 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 0.032 t、廃棄物への移動量が約 70 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種・家庭の媒体別配分は「平成 29 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。なお、届出外排出量の推計において農薬に係る排出量は、防疫用のくん蒸剤を除き、全量が土壌への排出と仮定している。

表 2.2 デシリアルコールの環境中への推定排出量

媒 体	推定排出量(kg)
大 気	447
水 域	184
土 壤	102,908

(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（デシリアルコールとして）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 29 年度に環境中及び土壌への排出量が最大であった熊本県（土壌への排出量 23 t）、大気への排出量が最大であった愛媛県（大気への排出量 0.34 t、土壌への排出量 0.51 t）、公共用水域への排出量が最大であった滋賀県（大気への排出量 0.0001 t、公共用水域への排出量 0.17 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 壤
	熊本県	愛媛県	滋賀県	熊本県
大 気	0.0	0.6	2.0	0.0
水 域	0.6	0.9	94.5	0.6
土 壤	99.4	98.5	0.2	99.4
底 質	0.0	0.0	3.2	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。

本物質の環境中等の濃度について情報の収集を試みたが、信頼性が確認された調査例は得られなかった。

表 2.4 各媒体中の存在状況

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								

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
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 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	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 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	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	
	最 大 値	大気 一般環境大気 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	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 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	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、化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量（デシルアルコールとして）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 $0.10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。なお、当該推定に当たっては、化管法に基づく届出排出量はイソデシルアルコールを含むデシルアルコール全体の排出量しか得られていないため、届出排出量の全てがイソデシルアルコールであると仮定した。

表 2.6 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		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食物			
土壌			

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、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量が全てイソデシルアルコールであると仮定して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 $2.0 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 $0.080 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。なお、当該推定に当たっては、化管法に基づく届出排出量はイソデシルアルコールを含むデシルアルコール全体の排出量しか得られていないため、届出排出量の全てがイソデシルアルコールであると仮定した。

また、届出排出量を用いた河川中濃度の推定において、環境基準点または補助点のない河川では、最大で $4.9 \mu\text{g}/\text{L}$ となり、経口曝露量を算出すると $0.20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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。本物質について、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。

化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量が全てイソデシルアルコールであると仮定して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 $2.0 \mu\text{g}/\text{L}$ となった。

また、届出排出量を用いた河川中濃度の推定において、環境基準点または補助点のない河川では、最大で $4.9 \mu\text{g}/\text{L}$ 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

本物質を含む炭素数 8~10 のオキシアルコール類は胃腸管から急速に吸収されて血液中に現れ、速やかに血液中から消失する。主要な代謝経路はアルコール脱水素酵素によってイソデシルアルデヒドへの酸化で始まる経路であり、アルデヒド脱水素酵素によってカルボン酸の 8-メチルノナン酸に代謝された後にβ酸化経路、クエン酸回路を経て最終的に CO₂ へと代謝される。また、一部は P-450 や他の酸化酵素によっても代謝される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	6,500 μL/kg [5,400mg/kg]
ラット	経口	LDLo	1,580 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	3,150 mg/kg

本物質は気道、皮膚、眼を刺激する。吸入すると咳、眩暈、傾眠、頭痛、吐き気、咽頭痛を生じ、経口摂取ではそれらの症状に加えて下痢や嘔吐を生じる。皮膚に付くと皮膚の乾燥、発赤、眼に入ると充血、痛みを生じる³⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、168 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、体重や肝臓、精巣の相対重量、血漿のコレステロール、トリグリセリドに影響はなく、肝臓の組織や酵素活性（カタラーゼ、アシル CoA 酸化酵素）への影響もなかった⁴⁾。この結果から、NOAEL を 168 mg/kg/day 以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌 9~10 匹を 1 群とし、0、158、790、1,580 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、790 mg/kg/day 以上の群でよろめき歩行、鼻汁、毛の尿汚れ、立毛、1,580 mg/kg/day 群ではそれらに加えて腹臥位や側臥位、無関心、紅涙を認め、1,580 mg/kg/day 群の 3 匹が死亡し、1 匹が瀕死となって屠殺した。790 mg/kg/day 群で投与初期の体重増加の抑制傾向、1,580 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、剖検では 1,580 mg/kg/day 群で肝臓の軽い退色、肺の水腫や点状出血、気腫がみられた。1,580 mg/kg/day 群で妊娠子宮重量は有意に低く、吸収胚の発生率及び着床後胚死亡は有意に高かった。胎仔では 1,580 mg/kg/day 群で低体重、骨格奇形、骨化遅延の発生率に有意な増加を認め、1,580 mg/kg/day 群の 2 匹で外性器欠損という稀な奇形もみられた^{5,6)}。この結果から、母ラット

及び胎仔で NOAEL を 790 mg/kg/day とする。

イ) 本物質と化学構造が類似した 1-デカノールでは、Sprague-Dawley ラット雌 15 匹を 1 群として 100 mg/m³ を妊娠 1 日から妊娠 19 日まで吸入 (6 時間/日) させ、過去に実施したアルコール類の毒性試験における対照群 (11 群) の試験結果と比べた結果、生殖・発生パラメーターに影響はなく、母ラットの一般状態や体重にも影響はなかった^{7,8)}。

④ ヒトへの影響

ア) 有害作用の報告はない。過剰の曝露は局所の刺激や麻酔作用を起こすことがある⁹⁾。

(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で遺伝子突然変異¹⁰⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で染色体異常を誘発しなかった¹¹⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したラットの骨髄細胞で染色体異常を誘発しなかった¹²⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた NOAEL 168 mg/kg/day (影響のなかった用量) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 17 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

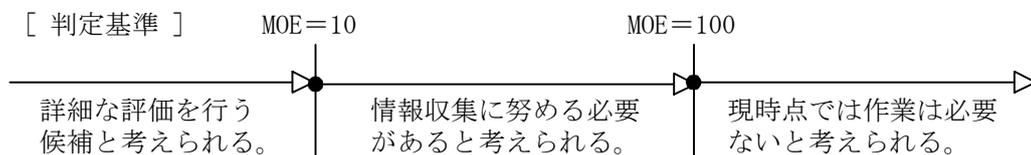
② 健康リスクの初期評価結果

○ 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	—	—	17 mg/kg/day ラット	—
	地下水	—	—		—



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量 (デシルアルコールとして) 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 0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 17 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 8,500 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。

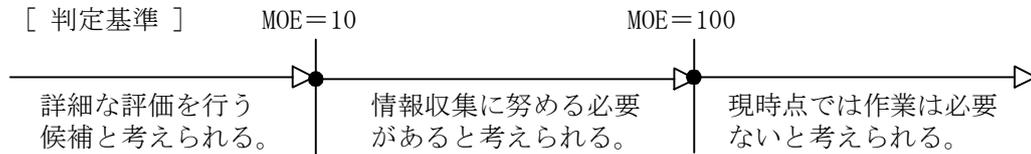
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



しかし、吸収率を 100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 57 mg/m^3 となるが、参考としてこれと化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量 (デシルアルコールとして) をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値 $0.10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 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 57,000 となる。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	1,690 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B*2	B*2	3)
	○		6,780 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B*2	B*2	3)
甲殻類 等		○	400 *3	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B*2	B*2	4)
	○		3,400	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1	B	B	1)-2408
	○		3,510	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B*2	B*2	2)
	○		13,000	<i>Nitocra spinipes</i>	ナミミズベ ソコムジンコ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-10905
魚類	○		5,870	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B*2	B*2	2)
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 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、
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 文献 2) に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値

*2 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信用性及び採用の可能性は「B」とした

*3 文献 2) に基づき、死亡親個体の産仔を含め、助剤対照区との比較により再計算した値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

環境庁²⁾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。設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、1.0、2.0、4.3、9.0、19.0、40.0 mg/L (公比 2.1) であった。試験溶液の調製には、界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-50) 100 mg/L が助剤として用いられた。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、<0.004 (対照区、助剤対照区)、0.17、0.33、0.70、1.21、3.66、4.70 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 86.2~94.7%及び 11.8~19.3%であった。毒性値の算出には実測濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 6,780 µg/L、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 1,690 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類等

Price ら¹⁾⁻²⁴⁰⁸ は、一部改変した Tarzwell (1969)の方法に従って、アルテミア属 *Artemia salina* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (ゆるく栓) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、1、1.8、3.2、5.6、10 mg/L (公比 1.8) であった。試験には人工海水が用いられた。24 時間半数生存限界濃度 (TLm) は、設定濃度に基づき 3,400 µg/L であった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1998) 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 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.19、0.33、0.60、1.08、1.94、3.50 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には、硬度 248 mg/L (CaCO₃ 換算) の Elendt M4 培地が用いられ、助剤には、界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-50) 50 mg/L が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.004 (対照区、助剤対照区)、0.11、0.21、0.40、0.70、1.49、3.30 mg/L であり、0、7、14 日後の換水時及び 2、9、16 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 103.6~142.1%及び 12.1~86.0%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 400 µg/L であった⁴⁾。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、1.6、2.9、5.1、9.3、16.7、30.0 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には、硬度 41 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水と、30 mg/L の界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-50) が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、24 時間後の幾何平均値) は、<0.004 (対照区、助剤対照区)、1.33、2.50、4.42、7.79、14.9、29.6 mg/L であり、試験開始時及び 24 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 86.2~108.0%及び 66.3~90.3%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 5,870 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	6,780 µg/L
甲殻類等	<i>Artemia salina</i>	24 時間 TLm	3,400 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	5,870 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、最も小さい値 (甲殻類等の 3,400 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 34 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	1,690 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	400 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値 (甲殻類等の 400 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 4 µg/L が得られた。

本評価における PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値より得られた 4 µg/L を採用する。

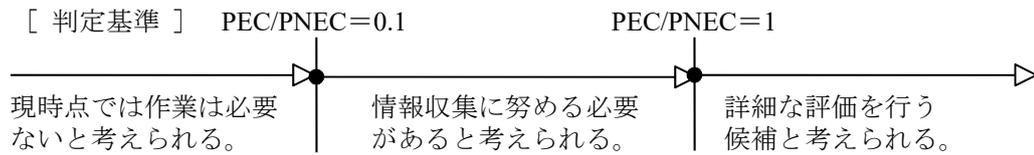
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	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



本物質の化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量が全てイソデシルアルコールであると仮定して、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 $2.0 \mu\text{g/L}$ となり、この値と PNEC の比は 0.5 であった。

また、届出排出量を用いた河川中濃度の推定において、環境基準点又は補助点のない河川では、最大で $4.9 \mu\text{g/L}$ となり、この値と PNEC の比は 1.2 であった。

以上から、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、排出量の大きい発生源周辺での環境中濃度の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) 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品.
- 2) BUA (1996). BUA Report 149, Hirzel-Verlag Stuttgart.
- 3) Lewis, R.J. Sr.(2007) : Hawley's Condensed Chemical Dictionary 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc. New York, NY: 709.
- 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: 1022.
- 5) 平成 24 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 化学物質審議会第 118 回審査部会 第 125 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会 (2012) .
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 7) 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.
- 8) Lyman WJ et al. (1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc: 7-4, 7-5, 8-12[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 11) 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, 2019.03.28 現在).
- 12) 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品 ; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 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.

(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 (2019) : 平成 29 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 (2019) : 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 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 (2019): 平成 29 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/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020): 平成 31 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) EFSA (2012): Scientific Opinion on the evaluation of the substances currently on the list in the annex to Commission Directive 96/3/EC as acceptable previous cargoes for edible fats and oils – Part III of III. EFSA Journal 10: 2984.
- 2) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 3) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 0495. Isodecyl alcohol (mixed isomers).
- 4) Rhodes C, Soames T, Stonard MD, Simpson MG, Vernall AJ, Elcombe CR. (1984): The absence of testicular atrophy and *in vivo* and *in vitro* effects on hepatocyte morphology and peroxisomal enzyme activities in male rats following the administration of several alkanols. Toxicol Lett. 21: 103-109.
- 5) TSCATS (1991): Study of the prenatal toxicity of isodecanol, 2-ethylexanol and 711 alcohol (T.C.) in rats after oral administration (gavage). Project No.: 92R0753/88069. NTIS/OTS05240152.
- 6) Hellwig J, Jäckh R. (1997): Differential prenatal toxicity of one straight-chain and five branched-chain primary alcohols in rats. Food Chem Toxicol. 35: 489-500.
- 7) Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Krieg EF Jr., Hoberman AM. (1990): Developmental toxicology assessment of 1-octanol, 1-nonanol, and 1-decanol administered by inhalation to rats. J Am Coll Toxicol. 9: 93-97.
- 8) Nelson BK, Brightwell WS, Krieg EF Jr. (1990): Developmental toxicology of industrial alcohols: a summary of 13 alcohols administered by inhalation to rats. Toxicol Ind Health. 6: 373-387.
- 9) Lington AW, Bevan C. (1995): Patty's industrial hygiene and toxicology. 4th ed. Isodecyl alcohol. 2694-2695.
- 10) BASF AG. (1989): Unpublished investigation (88/721). Cited in: European Chemicals Bureau (2000): IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set. isodecyl alcohol.
- 11) Fraunhofer Institute (1993): FH-ITA study No. 91/10 CM. Cited in: European Chemicals Bureau (2000): IUCLID Data Set. isodecyl alcohol.
- 12) Barylak IR, Kosaschuk SJ. (1988): Tsitol Genet. 22: 49-52. Cited in: European Chemicals Bureau (2000): IUCLID Data Set. isodecyl alcohol.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

2408 : Price, K.S., G.T. Waggy, and R.A. Conway (1974): Brine Shrimp Bioassay and Seawater BOD of Petrochemicals. J.Water Pollut.Control Fed. 46(1):63-77.

10905 : Bengtsson, B.E., and M. Tarkpea (1983): The Acute Aquatic Toxicity of Some Substances Carried by Ships. Mar.Pollut.Bull. 14(6):213-214.

2) 環境庁 (2000) : 平成 11 年度生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書 (予定)

[3] 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン

本物質は、第17次とりまとめにおいて環境リスク初期評価結果を公表したが、その際、生態リスク初期評価については、水生生物に対する毒性値に関して十分に適切な知見が得られていなかったため、QSAR（定量的構造活性相関）を用いた考察も含めて検討し、有害性情報の充実を図ったうえで、次回以降にとりまとめることとしていたところである。

今回、生態リスク初期評価について QSAR を用いた考察を加え、改めて初期評価を行った。なお、健康リスク初期評価についても、改めて初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：3-クロロ-2-メチル-1-プロペン

(別の呼称：メタリルクロライド)

CAS 番号：563-47-3

化審法官報公示整理番号：2-2367、2-117（モノクロロブテン）

化管法政令番号：1-131

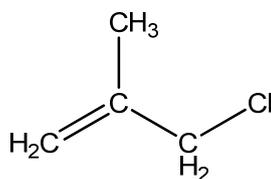
RTECS 番号：UC8050000

分子式：C₄H₇Cl

分子量：90.55

換算係数：1 ppm = 3.70 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明の液体である¹⁾。

融点	< -80°C ²⁾
沸点	72°C (760 mmHg) ³⁾ 、71~72°C ⁴⁾ 、 71.5°C (760 mmHg) ⁵⁾ 、71~75°C ²⁾
密度	0.9165 g/cm ³ (20°C) ³⁾
蒸気圧	102 mmHg (=1.36×10 ⁴ Pa) (20°C) ⁵⁾ 、 105 mmHg (=1.4×10 ⁴ Pa) (20°C) ²⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.98 ²⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.4×10 ³ mg/L (25°C) ⁵⁾ 、500 mg/L (20°C) 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

好氣的分解（分解性が良好と判断される化学物質⁶⁾）

分解率：BOD 99%、GC 100%

（試験期間：4 週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L⁷⁾）

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $40 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁸⁾により計算）

半減期：1.6～16 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾と仮定し計算）

オゾンとの反応性（大気中）

反応速度定数： $1.0 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN¹⁰⁾により計算）

半減期：0.27～1.6 日（オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾と仮定し、一日を 12 時間として計算）

加水分解性

加水分解により 2-メチルアリルアルコールを生成する⁷⁾

分解性スクリーニング試験の結果、5 日後の残存率は 27%（初期濃度：0.002 $\mu\text{g/mL}$ 、pH：7）¹¹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：20（BCFBFAF¹²⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：61（KOCWIN¹³⁾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¹⁴⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成（年度）	21	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	144 ^{b)}	X ^{c),d)}	— ^{e)}	— ^{e)}	X ^{c),d)}

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。

d) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

e) 公表されていない。

モノクロブテン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 1.2 に示す¹⁴⁾。

表 1.2 モノクロブテンとしての製造・輸入数量の推移

平成（年度）	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
平成（年度）	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	1,000 未満	1,000 未満	X ^{b)}

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。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の平成 17 年～平成 20 年における生産量は 2,500t（推定）とされている¹⁵⁾。また、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¹⁶⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、アクリル繊維染色改質剤原料、合成樹脂原料、農薬原料とされている¹⁷⁾。

(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:131）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のある物質に選定されている。

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：1013）に指定されていた。また、本物質は、水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されていたが、平成 26 年 3 月改訂の要調査項目リストから除外された。

2. 曝露評価

環境リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 29 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⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・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（平成 29 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	4,867	0	0	0	0	890	-	-	-	-	4,867	-	4,867
業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)		
化学工業	4,867 (100%)	0	0	0	0	890 (100%)					届出	届出外	
											100%	-	

本物質の平成 29 年度における環境中への総排出量は、約 4.9 t となりすべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が 0.89 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(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³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 29 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった神奈川県（大気への排出量 4.8 t）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
	神奈川県	神奈川県
大気	98.7	98.7
水域	1.2	1.2
土壌	0.1	0.1
底質	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。

(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 に示す。

表 2.3 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	—	0.0069	(0.0021) ^{b)}	0.025	— ^{c)}	1/9	全国	2013	4)
		<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.011	0/4	大阪府	2012	5)
		<0.0048	<0.0048	<0.0048	<0.0048	0.0048	0/9	全国	2012	6)
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									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値未満のデータには検出下限値に1/2を乗じて得られた値を用いて調査地点の算術平均値を算出しており、算出した算術平均値が検出下限値より小さな値のため、括弧書きで公表されている。

c) 公表されていない。

(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	概ね 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満 (2012)	概ね 0.0033 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満	
		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 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	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
	食物 土壌	データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
	最大値	大気 一般環境大気 室内空気	0.025 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2013)	0.0075 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度
			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 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
データは得られなかった			データは得られなかった	
データは得られなかった			データは得られなかった	
食物 土壌		データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（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概ね $0.011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満、予測最大曝露濃度は $0.025 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。一方、化管法に基づく平成 29 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 $1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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	<0.0033	0.0075
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
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。

経口曝露については、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。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域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 2.6 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。

化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

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	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

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 150 mg/kg/day を 1、2、4 日間強制経口投与した結果、最終投与から 24 時間で投与した放射活性の約 58% が尿中に、約 2% が糞中に、約 19% ($^{14}\text{CO}_2$ として約 12%、未変化体として約 7%) が呼気中に排泄され、投与回数の違いによる差はなかった。呼気中への排泄のほとんどが 12 時間以内の排泄であった。最終投与から 24 時間後の放射活性の体内濃度は前胃で最も高く、次いで肝臓、腎臓、胸腺の順であり、腺胃は前胃の約 1/3 程度と低かった。1 回の投与に比べて 2 回の投与で 24 時間後の体内濃度は倍増したが、4 回の投与では 2 回投与からの増加はほとんどなく、4 回投与後に 4 日間の回復期間を設けた群では 1 回投与時 (24 時間後) の体内濃度と同程度か、それ以下になった。尿中からは 7 種類の代謝物が検出され、尿中放射活性の 45% と最も多かった代謝物のみを同定したところ、*n*-プロピルメルカプツール酸であった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	848 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	580 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,370 mg/kg
マウス	経口	LDLo	3,160 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	750 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	34,000 mg/m ³ (30 min)
ラット	吸入	LC ₅₀	>5,000 mg/m ³ (4 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	7,000 mg/m ³ (2 hr)
マウス	吸入	LCLo	9,200 mg/m ³ (2 hr)
ウサギ	経皮	LDLo	2,000 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は催涙性を有し、眼、皮膚、気道を刺激する。中枢神経系に影響を与え、高濃度を曝露すると意識低下を引き起こすことがある。吸入すると咳、咽頭痛、頭痛、息切れを生じ、皮膚に付いたり、眼に入ると発赤、痛みを生じる³⁾。ヒトの最小致死濃度を 22,000 ppm (10 分間曝露) とした報告があった²⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、50、100、200、300、400 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、400 mg/kg/day 群で雌雄の全数、300 mg/kg/day 群で雄 5 匹、雌 2 匹が死亡し、雄の最終体重は 300 mg/kg/day 群で 5.0%、400 mg/kg/day 群で 6.6% 低かった。一般状態の変化 (主に被毛の粗剛化) は 300 mg/kg/day 以上の群の雌及び 400

mg/kg/day 群の雄でみられ、300 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓で急性又は慢性の限局性炎症、400 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で壊死性の炎症、うっ血、石灰化を認めた⁴⁾。この結果から、NOAEL を 200 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 143 mg/kg/day) とする。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、125、250、500、750、1,250 mg/kg/day を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、750 mg/kg/day 以上の群の雌雄の全数、500 mg/kg/day 群の雄 9 匹、雌 5 匹が死亡したが、一般状態や体重への影響はなかった。250 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓で肝細胞の空胞化、500 mg/kg/day 以上の群の雌雄の肝臓で凝固性壊死、腎臓で変性と壊死の発生を認めた⁴⁾。この結果から、NOAEL を 125 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 89 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、75、150 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群の雄の体重は 10 週頃から 10~15% 低かったが、75 mg/kg/day 群の雄及び 150 mg/kg/day 群の雌では体重への影響は軽微 (3~7%) であった。生存率に影響はなかった。75 mg/kg/day 以上の群の雌雄の前胃で基底細胞過形成、150 mg/kg/day 群の雌雄の鼻腔で炎症の発生率に有意な増加を認め、75 mg/kg/day 以上の群の雄及び 150 mg/kg/day 群の雌で腎症の発生率増加もみられた^{4,5)}。この結果から、LOAEL を 75 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 54 mg/kg/day) とする。

エ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、100、200 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群の雌及び 200 mg/kg/day 群の雄の体重は試験期間を通して 5~9% 低かったが、生存率は対照群の雄の方が有意に低かった。100 mg/kg/day 以上の群の雌雄の前胃で炎症の発生率に増加がみられ、100 mg/kg/day 以上の群の雄及び 200 mg/kg/day 群の雌の前胃で粘膜上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた。また、100 mg/kg/day 以上の群の雌の甲状腺で濾胞性嚢胞、200 mg/kg/day 群の雌雄の鼻腔で急性炎症、雄で腎症の発生率に有意な増加を認めた^{4,5)}。この結果から、LOAEL を 100 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 71 mg/kg/day) とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、31、63、125、250、500 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、500 ppm 群の雄 4 匹、雌 2 匹が死亡し、250 ppm 以上の群の雄及び 500 ppm 群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、250 ppm 群の雌の体重は有意差がなかったものの、試験期間を通して低かった。500 ppm 群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、雄でヘマトクリット値、リンパ球比、雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な減少を認め、雌雄で平均赤血球容積、雄で分葉核好中球比の有意な増加を認めた。125 ppm 以上の群の雄及び 250 ppm 以上の群の雌で肝臓、腎臓、250 ppm 以上の群の雄で脾臓、500 ppm 群の雌雄で副腎の相対重量に有意な増加、500 ppm 群の雌雄で胸腺の相対重量に有意な減少を認め、500 ppm 群の雌雄の脾臓でヘモジデリン沈着、腎臓で尿細管直部の好塩基性の増加、雄の精巣で精原細胞壊死、雌の鼻腔で嗅上皮の変性、肝臓で小葉中心性肝細胞変性、小脳で顆粒細胞の変性の発生率に有意な増加を認めた⁶⁾。この結果から、NOAEL を 63 ppm (曝露状況で補正 : 11.3 ppm) とする。

カ) BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、31、63、125、250、500 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、500 ppm 群の雄が 1 週目に全数死亡し、雌も 2 週目までに 9 匹が死亡した。125 ppm 以上の群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。250 ppm 群の雌雄で赤血球数の有意な減少、平均赤血球容積の有意な増加を認め、125 ppm 以上の群の雌で脾臓相対重量の有意な低下を認めた。125、250 ppm 群の雌雄の前胃で粘膜上皮過形成の発生率に有意な増加を認め、500 ppm 群の雌でも前胃の粘膜上皮過形成と潰瘍がみられた。125、250 ppm 群の雄では近位尿細管上皮空胞化の発生率が有意に低かった⁶⁾。この結果から、NOAEL を 63 ppm（曝露状況で補正：11.3 ppm）とする。

キ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、50、100、200 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、一般状態や生存率に影響はなかったが、100 ppm 以上の群の雄及び 200 ppm 群の雌で体重増加の有意な抑制を認めた。雄の血液では 100 ppm 以上の群で平均赤血球容積の有意な減少、200 ppm 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度、単球比の有意な増加を認めたが、雌の血液では有意な変化はなかった。100 ppm 以上の群の雄で肝臓、腎臓、精巣の相対重量の有意な増加、50 ppm 以上の群の雌の腎臓で相対重量の有意な減少を認め、50 ppm 以上の群の雌雄の鼻腔で嗅上皮の好酸性変化の発生率に有意な増加を認めた。100 ppm 以上の群の雌で慢性腎症の発生率とその程度は有意に低かった⁷⁾。この結果から、LOAEL を 50 ppm（曝露状況で補正：8.9 ppm）とする。

ク) BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、50、100、200 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、一般状態や生存率に影響はなかったが、50 ppm 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。200 ppm 群の雄で赤血球数、白血球数の減少、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、好酸球比の増加、雌でヘモグロビン濃度の減少に有意差を認めた。100 ppm 以上の群の雌雄で肺相対重量の有意な増加、200 ppm 群の雄で腎臓相対重量の有意な減少を認めた。鼻腔では 50 ppm 以上の群の雌雄で呼吸上皮の好酸性変化、100 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の好酸性変化、滲出物の出現、100 ppm 以上の群の雌及び 200 ppm 群の雄で嗅上皮及び嗅腺の呼吸上皮化生、嗅上皮の萎縮の発生率に有意な増加を認め、前胃では 200 ppm 群の雌雄で扁平上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた^{8,9)}。この結果から、LOAEL を 50 ppm（曝露状況で補正：8.9 ppm）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、50、100、200、300、400 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した試験、B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、125、250、500、750、1,250 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した試験、Fischer 344 ラット及び BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、31、63、125、250、500 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた試験の結果、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった^{4,6)}。

イ) Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、40、160 mg/kg/day を 2 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、160 mg/kg/day 群で流涙、体重増加の有意な抑制を認め、40 mg/kg/day 以上の群の全数で中等度から重度の胃刺激性（角質増殖や表皮肥厚を伴った噴門部粘膜の限局性びらんなど）がみられた。40 mg/kg/day 以上の群の各 1 匹で広汎性の精巣萎縮がみられたが、投与との関連は不明であった。また、160 mg/kg/day 群の精巣で精上皮の脱落、近位尿管で好酸性の細胞内封入体の有意な増加を認めた¹⁰⁾。

ウ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、20、60、180 mg/kg/day を交尾前 2 週から哺育 4 日までの 54 日間強制経口投与した結果、一般状態や体重に影響はなかったが、180 mg/kg/day 群の雌で血清の総ビリルビンと肝酵素への影響、着床後胚死亡の増加を認め、出産時生存仔数の減少がみられた。また、180 mg/kg/day 群の雌雄の前胃で上皮過形成がみられた¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 60 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(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 (2018)	2B	ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU	—	
USA	EPA	—	
	ACGIH	—	
	NTP (1989)		合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (2001)	第2群B	ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (2013)	3B	ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

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で遺伝子突然変異を誘発しなかったが^{12~17)}、誘発した報告^{18,19)}、S9 無添加のみで誘発した報告⁴⁾もあった。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で遺伝子

突然変異を誘発しなかったが²⁰⁾、染色体異常²¹⁾、姉妹染色分体交換^{4, 21, 22)}を誘発した。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した⁴⁾。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常を誘発したが、S9 添加では染色体異常を誘発しなかった⁴⁾。S9 無添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa) で不定期 DNA 合成を誘発した²³⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発したが、染色体異常を誘発しなかった²⁴⁾。吸入曝露したショウジョウバエで体細胞突然変異を誘発した²⁵⁾。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²⁶⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、75、150 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群の雌雄の前胃で扁平上皮性乳頭腫、雄で精巣間質細胞腫の発生率に有意な増加を認めた。一方、150 mg/kg/day 群の雄の副腎で褐色細胞腫、褐色細胞腫+悪性褐色細胞腫、雄の甲状腺で C 細胞腺腫+癌、雌の甲状腺で C 細胞腺腫の発生率は有意に低かった^{4,5)}。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、100、200 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群の雌雄の前胃で扁平上皮性乳頭腫、扁平上皮性乳頭腫+癌、雄の前胃で扁平上皮癌の発生率に有意な増加を認めた。一方、100 mg/kg/day 以上の群の雄の肝臓では腫瘍の発生率が有意に低かった^{4,5)}。

これらの試験では、前胃で過形成の発生率に有意な増加がみられており、NTP (1986) は過形成から乳頭腫、癌への進行が考えられるとした上で、Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスの雌雄で明瞭な発がん性の証拠があると結論した⁴⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、50、100、200 ppm を 104 週間 (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。しかし、雄の甲状腺で濾胞状腺腫の発生率に有意な増加傾向がみられ、200 ppm 群の発生率は過去に実施した対照群での最高発生率 (4.0%) をわずかに超えていたことから、発がん性の可能性を示唆するものの不確実な証拠であると考えられた⁷⁾。

BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、50、100、200 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、100 ppm 以上の群の雌雄の前胃で扁平上皮乳頭腫の発生率に有意な増加傾向がみられ、その発生率は雌雄ともに過去に実施した対照群での発生率 (0.1%) を超えており、前胃の扁平上皮癌も 100 ppm 群の雄 1 匹にみられた。100 ppm 以上の群の雌雄の前胃では扁平上皮過形成の発生率に増加 (有意差は 200 ppm 群のみ) がみられており、これらの結果は前胃に対する発がん性を示唆する証拠であると考えられた。また、100 ppm 以上の群の雌でハーダー腺腺腫の発生率が有意に増加し、過去に実施した対照群での最高発生率 (12.0%) をわずかに超えており、本物質投与による影響を否定できないものの、雌に対する発がん性を示す不確実な証拠と考えられた。一方、雄の悪性リンパ腫、雌の下垂体腺腫の発生率には有意な減少傾向がみられた^{8,9)}。

カリフォルニア州 EPA (1992) は雄の B6C3F₁ マウスの前胃腫瘍の発生状況をもとにスロープファクターを $0.14 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ とした²⁷⁾。なお、ユニットリスクとして 4.0×10^{-5}

($\mu\text{g}/\text{m}^3$)⁻¹ という値があったが²⁸⁾、直接曝露した部位（前胃）に発生した前がん病変を伴う腫瘍の発生状況をもとにしたスロープファクターを吸入換算した値であったことから、吸入曝露のリスク評価には不相当と考えられた。

○ 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ヒトでは十分な知見が得られず、発がん性の有無については判断できない。しかし、マウスを用いた経口曝露の発がん性試験では、前胃で最低用量群から用量依存的に有意な腫瘍の発生を認めており、発がん性についてもリスク評価の対象とすることが必要と考えられたことから、発がんリスクについても検討を実施する。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 75 mg/kg/day（前胃の基底細胞過形成、腎症）を曝露状況で補正して 54 mg/kg/day とし、LOAEL であるために 10 で除した 5.4 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 5.4 mg/kg/day を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、マウスの試験結果（前胃腫瘍）から求めた $0.14 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ を採用する。

一方、吸入曝露の非発がん影響については、中・長期毒性キ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 50 ppm（腎臓相対重量の減少、嗅上皮の好酸性変化）及び中・長期毒性ク) に示したマウスの試験から得られた LOAEL 50 ppm（体重増加の抑制、呼吸上皮の好酸性変化）を曝露状況で補正して 8.9 ppm ($33 \text{ mg}/\text{m}^3$) とし、LOAEL であるために 10 で除した $3.3 \text{ mg}/\text{m}^3$ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の $3.3 \text{ mg}/\text{m}^3$ を無毒性量等に設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクの設定ができなかった。

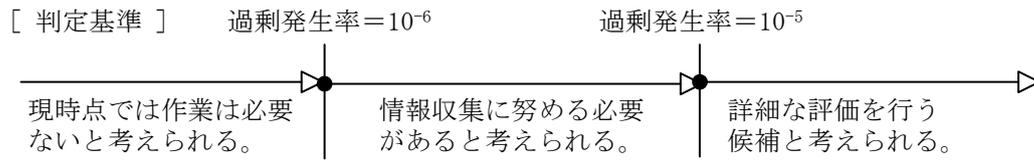
② 健康リスクの初期評価結果

○ 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	—	—	5.4 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	—	—			—



しかし、化管法に基づく平成 29 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 1.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 60 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があると考えられる。

まずは高排出事業所近傍の大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類 等	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
魚類	○		14,000	<i>Carassius auratus</i>	キンギョ	LC ₅₀ MOR	1	B	C	1)-623
その他	○		10,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-12152

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

LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度

影響内容

MOR (Mortality) : 死亡

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) その他の生物

De Zwart と Slooff¹⁾⁻¹²¹⁵² は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の 3~4 週齢幼体を用いて急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (密閉容器使用) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区以上 (公比 1.5) であった。試験用水には、硬度約 170 mg/L (CaCO₃ 換算) のオランダ標準水 (DSW) が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 10,000 µg/L であった。

(2) QSAR 予測値等を用いた考察

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等を通じて得られた実験値を用いることとしており、QSAR (定量的構造活性相関) による予測値の活用については、当面専門家判断の根拠の一つとし、評価事例を積み重ねた後に、QSAR 予測値の評価への扱いを再度検討することとしている。

本物質については、4. (1) における水生生物に対する毒性値 (生態毒性試験を通じて得られた実験値) から、藻類等、甲殻類等及び魚類のいずれにおいても採用可能な知見が得られなかったため、専門家判断の根拠の一つとして、藻類、甲殻類及び魚類について QSAR による毒性予測を行い、考察を加えて評価の参考にすることとした。

QSAR プログラムとしては、国内外の規制部局等で用いられており、利用実績の多い ECOSAR^{2)-1, 2)-2}、KATE^{2)-3, 2)-4}、TIMES²⁾⁻⁵ を用い、これらのうち、考察には本物質が QSAR 式の適用範囲内であるもののみを用いた。

本物質の毒性予測値については、一定の精度を持つものとして、決定係数 (R^2) が 0.70 以上かつ毒性試験データ数 (n) が 5 以上の QSAR 式により得られた予測値 (表 4.2) を参考にすることとした。また、QSAR 式の R^2 又は n がこれを満たさない場合も含め、QSAR 式の構築に用いられた参照物質から、本物質と log Kow が近い主な参照物質を抜き出した (表 4.3)。これらの情報から、本物質の毒性の程度について考察した。

表 4.2 QSAR を用いた毒性予測結果の概要 (実測 logKow 値 1.98²⁾⁻⁶ を使用して予測)

生物群	急性	慢性	QSAR 予測値 [µg/L]	エンドポイント /影響内容	使用した QSAR プログラムと 該当 QSAR クラス	統計値	
						R ²	n
藻類	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類		○	89	ChV	ECOSAR v2.0 Vinyl/Allyl/Propargyl Halides ²⁾⁻²	0.70	9
		○	150	NOEC REP	KATE2017 C_X reactive HC ²⁾⁻⁴	0.90	5
	○		2,200	EC ₅₀ IMM	KATE2017 C_X reactive HC ²⁾⁻⁴	0.88	8
	○		4,100	EC ₅₀ IMM	KATE2011 halides2 ²⁾⁻³	0.84	5
魚類	○		2,400	LC ₅₀ MOR	KATE2011 halides2 ²⁾⁻³	0.95	6

QSAR 予測値

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR) プログラムとして、国内外の規制部局等で用いられており、利用実績の多い ECOSAR^{2)-1, 2)-2}、KATE^{2)-3, 2)-4}、TIMES²⁾⁻⁵ を用いた。予測結果が各 QSAR クラスの適用範囲外とされる場合、QSAR 式の R^2 が 0.70 未満の場合や n が 5 未満の場合、及び専門家判断により利用できないとされたものは、掲載していない。

エンドポイント

ChV (Chronic Value) : NOEC と LOEC の幾何平均値、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

IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

統計値

R² : QSAR 式の決定係数

n : 毒性試験データ数

1) 藻類

藻類については、R²が 0.70 以上かつ n が 5 以上の QSAR 式は得られなかった。

また、QSAR 式の R² 又は n がこれを満たさない QSAR クラスを構成している参照物質から、本物質と log Kow が近い主な参照物質を抜き出した (表 4.3)。ECOSAR v2.0 における藻類慢性毒性の QSAR クラス「Vinyl/Allyl /Propargyl Halides」の参照物質では、最小値は 5.9 µg/L (1,3-ジクロロプロペン、log Kow: 2.3) であった²⁾²⁾。また、KATE2017 における藻類慢性毒性の QSAR クラス「C_X reactive HC, excl. ClC=CCl」の参照物質では、慢性毒性の最小値は 1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン (log Kow: 3.4) の 88 µg/L であり、1,3-ジクロロプロペンは別の QSAR クラスに分類されていた²⁾⁴⁾。

2) 甲殻類

甲殻類の QSAR による予測値は、急性毒性が 2,200~4,100 µg/L、慢性毒性が 89~150 µg/L の範囲であった (表 4.2)。

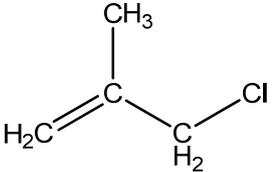
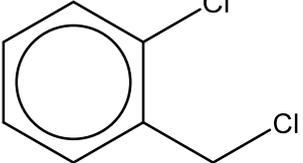
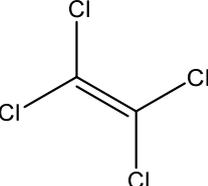
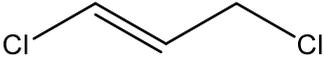
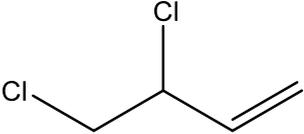
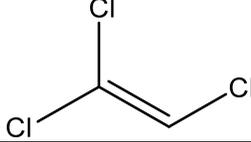
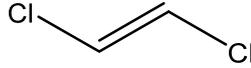
また、QSAR 式の R² が 0.70 以上かつ n が 5 以上を満たさない場合も含め、QSAR クラスを構成している参照物質から、本物質と log Kow が近い主な参照物質を抜き出した (表 4.3)。ECOSAR v2.0 における甲殻類慢性毒性の QSAR クラス「Vinyl/Allyl /Propargyl Halides」の参照物質には、毒性値の小さいものとして、テトラクロロエチレン (23 µg/L、log Kow: 3)、1,3-ジクロロプロペン (85.7~90 µg/L、log Kow: 2.3)、が含まれていた²⁾²⁾。また、KATE2017 における甲殻類慢性毒性の QSAR クラス「(C_X reactive HC)」の参照物質には、毒性値の小さいものとして、1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン (20 µg/L、log Kow: 3.4)、1,3-ジクロロプロペン (90 µg/L、log Kow: 1.8) が含まれていた²⁾⁴⁾。

3) 魚類

魚類の QSAR による予測値は、急性毒性として 2,400 µg/L が得られたものの、慢性毒性の予測値は得られなかった (表 4.2)。

また、QSAR 式の R² が 0.70 以上かつ n が 5 以上を満たさない場合も含め、QSAR クラスを構成している参照物質から、本物質と log Kow が近い主な参照物質を抜き出した (表 4.3)。KATE2011 における魚類急性毒性の QSAR クラス「halides2」には、1,3-ジクロロプロペン (1,500 µg/L、log Kow: 1.8) が含まれていた²⁾³⁾。

表 4.3 QSAR クラスに含まれる参照物質例とその毒性値

	藻類慢性		甲殻類慢性		魚類急性	構造式
	ECOSAR v2.0 (Vinyl/Allyl /Propargyl Halides)	KATE2017 (C_X reactive HC, excl. ClC=CCl)	ECOSAR v2.0 (Vinyl/Allyl /Propargyl Halides)	KATE2017 (C_X reactive HC)	KATE2011 (halides2)	
QSAR 予測値	3-クロロ-2-メチル-1-プロペン					
	4,620 µg/L (R ² : 0.37, n: 4)	6,200 µg/L (R ² : 0.99, n: 3)	89 µg/L (R ² : 0.70, n: 9)	150 µg/L (R ² : 0.90, n: 5)	2,400 µg/L (R ² : 0.95, n: 6)	
参照物質例とその 毒性値	1-クロロ-2-(クロロメチル) ベンゼン					
	—	88 µg/L (log Kow: 3.4) ¹⁾	—	20 µg/L (log Kow: 3.4)	—	
	テトラクロロエチレン					
	16,000 µg/L (log Kow: 3)	—	23 µg/L (log Kow: 3)	—	—	
	1,3-ジクロロプロペン					
	5.9 µg/L (log Kow: 2.3)	—	85.7 µg/L, 90 µg/L (log Kow: 2.3)	90 µg/L (log Kow: 1.8)	1,500 µg/L (log Kow: 1.8)	
	3,4-ジクロロ-1-ブテン					
	10,000 µg/L (log Kow: 2.6)	10,000 µg/L (log Kow: 2.0)	1,500 µg/L (log Kow: 2.6)	830 µg/L (log Kow: 2.0)	—	
	トリクロロエチレン					
	36,000 µg/L (log Kow: 2.5)	—	2,100 µg/L (log Kow: 2.5)	—	—	
<i>cis</i> -1,2-ジクロロエチレン						
—	—	4,500 µg/L (log Kow: 2)	—	—		

1) 参照物質の log Kow の値は各 QSAR プログラムで使用されている推定値を記載した

(3) 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、表 4.1 に示した採用可能な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

その他 *Xenopus laevis* 48 時間 LC₅₀ 10,000 µg/L

初期評価に採用可能な知見は、急性毒性値及び慢性毒性値ともに、藻類等、甲殻類等及び魚類については得られず、本物質の PNEC は設定できなかった。

その他の生物の急性毒性値 (10,000 µg/L) が得られたため、仮に 1 生物群の信頼性のある急性毒性値が得られた場合のアセスメント係数 1,000 で除すと、PNEC の参考値は 10 µg/L となった。

(4) 生態リスクの初期評価結果

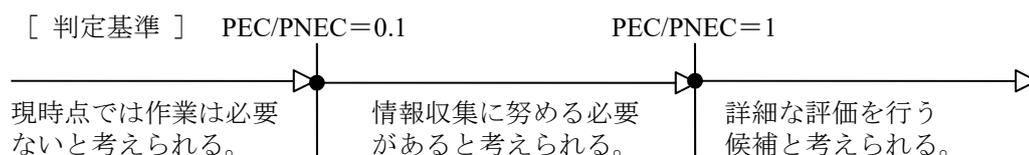
本物質については、予測環境中濃度 (PEC) 及び予測無影響濃度 (PNEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.4 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	—	—
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	(10) µg/L	—

注：1) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

2) PNEC の欄の () 内には、その他の生物から導出した参考値を示した



本物質の初期評価に利用可能な藻類等、甲殻類等及び魚類の毒性データは得られなかったため、藻類、甲殻類及び魚類に対する QSAR による毒性予測を、参考に試みた。

R^2 が 0.70 以上かつ n が 5 以上の QSAR 式から得られた QSAR 予測値のうち、最も小さい値は急性毒性では甲殻類の 2,200 µg/L であり、その他の生物の急性毒性値 10,000 µg/L より小さい値であった。また、慢性毒性では甲殻類の 89 µg/L であった。藻類では QSAR による予測値は得られなかったが、QSAR 式構築に用いられている参照物質 (1,3-ジクロロプロペン、表 4.3) の慢性毒性値は 5.9 µg/L を示していることに留意する必要があると考えられた。

一方、曝露評価によると、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg であるが、我が国の公共用水域・水質の実測データは得られておらず、本物質の水質中の存在状況は不明である。しかし、大気への排出量 4.8 t をもとに推定した媒体別分配割合の予測結果より、水域に分配される割合は小さいと考えられる。

以上より、本物質については、水生生物に対する有害性が高い可能性も推測されるが、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg であること、大気に排出された本物質が水域に分配するとしても、PEC/PNEC (参考値) 比が 0.1 以上となる可能性は十分に低いと考えられることから、総合的な判定としては現時点では新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

なお、製造輸入数量や環境中への排出量等の増加により、水生生物に対する生態リスクのおそれが考えられた場合には、情報収集に向けて検討する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 327.
- 2) 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).
- 3) Haynes, W.M. ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 381.
- 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: 397.
- 6) 通産省公報(1990.12.28).
- 7) モノクロブテン[3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (被験物質番号 K-906) にて試験実施]の微生物による分解度試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 11) 環境庁環境保健部保健調査室 : 化学物質分析法開発調査報告書 (昭和 63 年度) .化学物質データベース(Webkis-Plus).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 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, 2019.03.28 現在).
- 15) 化学工業日報社(2007) : 15107 の化学商品 ; 化学工業日報社(2008) : 15308 の化学商品 ; 化学工業日報社(2009) : 15509 の化学商品 ; 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品.
- 16) 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>, 2008.11.06 現在).
- 17) 化学工業日報社(2010) : 15710 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 (2019) : 平成 29 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 (2019) : 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 現在).
- 3) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2015) : 平成 25 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 5) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2014) : 平成 24 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 7) 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) Ghanayem BI, Burka LT. (1987): Comparative metabolism and disposition of 1-chloro- and 3-chloro-2-methylpropene in rats and mice. *Drug Metab Dispos.* 15: 91-96.
- 2) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 3) IPCS (2008): International Chemical Safety Cards. 1341. 3-Chloro-2-methyl-1-propene.
- 4) NTP (1986): Toxicology and carcinogenesis studies of 3-chloro-2-methylpropene (technical grade containing 5% dimethylvinyl chloride) (CAS No. 563-47-3) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). TR-300.
- 5) Chan PC, Haseman JK, Boorman GA, Huff J, Manus AG, Cardy RH. (1986): Forestomach lesions in rats and mice administered 3-chloro-2-methylpropene by gavage for two years. *Cancer Res.* 46: 6349-6352.
- 6) 日本バイオアッセイ研究センター (1996): メタリルクロライドのラット及びマウスを用いた吸入によるがん原性予備試験報告書. 試験番号 : 0208、0209.
- 7) 日本バイオアッセイ研究センター (1998): メタリルクロライ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 : 0269.
- 8) 日本バイオアッセイ研究センター (1998): メタリルクロライ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 : 0270.
- 9) Katagiri T, Takeuchi T, Mine T, Noguchi T, Nishizawa T, Yamamoto S, Okudaira M, Matsushima T. (2000): Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity studies of 3-chloro-2-methylpropene in BDF1 mice. *Ind Health.* 38: 309-318.
- 10) Shell Oil Co. (1981): Toxicity of fine chemicals: Preliminary studies for the detection of testicular changes in rats. EPA Document No. 878216424. NTIS/OTS0510352.
- 11) Krishnappa H. (2002): Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test by gavage with methallyl chloride RAL 129 in Wistar rats. Rallis Research Centre, FMC Study A1999-5052. (unpublished). Cited in: FMC

- Corporation (2003): Robust summaries for methallyl chloride, 3-chloro-2-methyl-1-propene. 201-14982B.
- 12) Huels (1984): Huels report No. 84/10. (unpublished). Cited in: OECD (2000): IUCLID dataset. 3-chloro-2-methylpropene .
 - 13) FMC Corporation (1985): *Salmonella*/mammalian–microsome preincubation mutagenicity assay (Ames test) on test article FMC 5486. NTIS/OTS00003961. Cited in: OECD (2000): IUCLID dataset. 3-chloro-2-methylpropene.
 - 14) FMC Corporation (1985): *Salmonella*/mammalian–microsome preincubation mutagenicity assay (Ames test) on test article FMC 87050. NTIS/OTS00003961. Cited in: OECD (2000): IUCLID dataset. 3-chloro-2-methylpropene.
 - 15) FMC Corporation (1977): Methallyl chloride mutagenicity screening test *Salmonella* microsomal assay (Ames test) with acknowledgement memo from Chem Screening Branch dated 080685. NTIS/OTS00003961. Cited in: OECD (2000): IUCLID dataset. 3-chloro-2-methylpropene.
 - 16) FMC Corporation (1985): Ames mutagenicity assay: Formal summary and final report for FMC 87080 (Methallyl chloride dimer) with cover memo dated 022285. NTIS/OTS00003961. Cited in: OECD (2000): IUCLID dataset. 3-chloro-2-methylpropene.
 - 17) 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): 1-158.
 - 18) Eder E, Neudecker T, Lutz D, Henschler D. (1982): Correlation of alkylating and mutagenic activities of allyl and allylic compounds: standard alkylation test vs. kinetic investigation. Chem Biol Interact. 38: 303-315.
 - 19) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. Environ Mutagen. 5(Suppl 1): 3-142.
 - 20) Huels (1991): Huels report No. HP-91/0004. (unpublished). Cited in: OECD (2000): IUCLID dataset. 3-chloro-2-methylpropene.
 - 21) Gulati DK, Witt K, Anderson B, Zeiger E, Shelby MD. (1989): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*. III. Results with 27 chemicals. Environ Mol Mutagen. 13: 133-193.
 - 22) FMC Corporation (1985): *In vitro* sister chromatid exchange in Chinese hamster ovary (CHO) cells with methallyl chloride technical with EPA acknowledgement letters. NTIS/OTS00003961. Cited in: OECD (2000): IUCLID dataset. 3-chloro-2-methylpropene.
 - 23) Schiffmann D, Eder E, Neudecker T, Henschler D. (1983): Induction of unscheduled DNA synthesis in HeLa cells by allylic compounds. Cancer Lett. 20: 263-269.
 - 24) Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. X. Results of 70 coded chemicals tested for the National Toxicology Program. Environ Mol Mutagen.23: 208-227.
 - 25) Chroust K, Pavlová M, Prokop Z, Mendel J, Božková K, Kubát Z, Zajíčková V, Damborský J. (2007): Quantitative structure-activity relationships for toxicity and genotoxicity of halogenated aliphatic compounds: wing spot test of *Drosophila melanogaster*. Chemosphere. 67: 152-159.

- 26) Huels. (1991): Huels report No. HP-90/0004. (unpublished). Cited in: OECD (2000): IUCLID dataset. 3-chloro-2-methylpropene.
- 27) California EPA (1992): Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens.
- 28) Office of Environmental Health Hazard Assessment of California EPA. 3-Chloro-2-methylpropene. (<https://oehha.ca.gov/chemicals/3-chloro-2-methylpropene>, 2018.4.20 現在).

(4) 生態リスクの初期評価

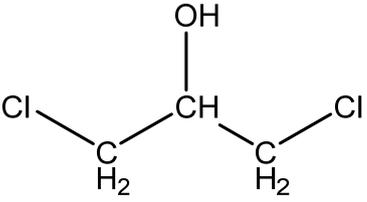
- 1) U.S.EPA 「ECOTOX」
 - 623 : Bridie, A.L., C.J.M. Wolff, and M. Winter (1979): The Acute Toxicity of Some Petrochemicals to Goldfish. *Water Res.* 13(7):623-626.
 - 12152 : De Zwart, D., and W. Slooff (1987): Toxicity of Mixtures of Heavy Metals and Petrochemicals to *Xenopus laevis*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 38:345-351.
- 2) QSAR モデル
 1. U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v1.11.
 2. U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.0.
 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 KATE2011.
 4. 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 KATE2017.
 5. Laboratory of Mathematical Chemistry, University "Prof. Dr. Asen Zlatarov, TIMES v2.27.15.
 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).

[4] 1,3-ジクロロ-2-プロパノール

本物質は、第4次とりまとめにおいて環境リスク初期評価結果を公表した。今回、新たに環境実測データ（大気、水質）が得られたため、改めて初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：1,3-ジクロロ-2-プロパノール
CAS 番号：96-23-1
化審法官報告示整理番号：2-2002（モノ（又はジ，トリ）ブロモ（又はクロロ）アルカノール（C=2～5））
化管法政令番号：2-36
RTECS 番号：UB1400000
分子式：C ₃ H ₆ Cl ₂ O
分子量：128.99
換算係数：1 ppm = 5.28 mg/m ³ （気体、25℃）
構造式： 

(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明のやや粘稠な液体である¹⁾。

融点	-4 °C ^{2), 3), 4)}
沸点	171°C (760 mmHg) ⁵⁾ 、174.3°C (760 mmHg) ²⁾ 、174.3°C (760 mmHg) ³⁾ 、172~176°C ⁴⁾ 、174.9°C (約758.3mmHg) ⁶⁾
密度	1.3506g/cm ³ (17°C) ⁵⁾ 、1.35 g/cm ³ ⁴⁾ 、1.36 g/cm ³ (20°C) ⁶⁾
蒸気圧	0.750 mmHg (=100Pa) (21.8°C) ⁵⁾ 、0.750 mmHg (20°C) ³⁾ 、1.1 mmHg (=150Pa) (20°C) ⁶⁾ 、1.9 mmHg (=250Pa) (25°C) ⁶⁾
分配係数（1-オクタノール/水）(log Kow)	0.2 ⁴⁾ 、0.78 ⁷⁾ 、0.8 (19.7°C) (pH=約7) ⁶⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性（水溶解度）	9.9×10 ⁴ mg/L (19°C) ³⁾ 、9.900×10 ⁴ mg/L (19°C) ⁸⁾ 、9.008×10 ⁴ mg/L (19°C) ⁸⁾ 、1.17×10 ⁵ mg/L (20°C) (pH=4.4~4.8) ⁶⁾

(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 57%（平均値）、TOC 78%（平均値）、GC 84%（平均値）

(試験期間：4週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L) ¹⁰⁾

(備考：本物質は加水分解物の3-クロロ-1,2-プロパンジオールを経て生分解されるものと考えられる) ¹⁰⁾

酸素消費量：> -10 ～ < 5% (試験期間：4週間、被験物質濃度：2mg/L・5mg/L) ⁶⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.9 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN ¹¹⁾により計算)

半減期：2.8～28日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ と仮定 ¹²⁾し、1日 を 12時間として計算)

加水分解性

半減期：9.1日 (25°C、pH=7、実測値) ¹³⁾

半減期：102日 (20°C、pH=7)、24時間 (20°C、pH=9)、43日 (25°C、pH=7)、11時間 (25°C、pH=9) ⁶⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.2 (BCFWIN ¹⁴⁾による計算値)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：5.6 (KOCWIN ¹⁵⁾による計算値)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

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⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	21	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	205 ^{b)}	1,000 未満 ^{c),d)}	1,000 未満 ^{c),d)}	1,000 未満 ^{c),d)}	1,000 未満 ^{c),d)}
平成 (年度)	26	27	28	29	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満 ^{c),d)}	1,000 未満 ^{c),d)}	1,000 未満 ^{c),d)}	1,000 未満 ^{c),d)}	

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。

d) モノ (又はジ、トリ) プロモ (又はクロロ) アルカノール (C=2～5) としての値を示す。

また、化学物質排出把握管理促進法 (化管法) の製造・輸入量区分は 1t 以上 100t 未満である ¹⁷⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、セルロース系材料架橋剤、合成樹脂溶剤、エピクロロヒドリン等の原料、染色助剤、湿潤紙力増強剤とされている¹⁸⁾。

(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二種指定化学物質（政令番号：36）に指定されている。

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、平成 21 年 10 月 1 日に施行された化学物質排出把握管理促進法対象物質見直しにより、第一種指定化学物質（通し番号：134）から除外された。

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：1059）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、化管法の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質であった。同法に基づき公表された平成 21 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・届出外排出量非対象業種・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 (平成 21 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				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	648	20,342	0	0	10,428	6,236	181,932	-	-	-	20,990	181,932	202,922

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
下水道業							153,885				届出	届出外
							(84.6%)				10%	90%
繊維工業	284	11,820	0	0	10,000	2,800	24,556					
	(43.8%)	(58.1%)			(95.9%)	(44.9%)	(13.5%)					
パルプ・紙・紙加工品製造業	325	5,920	0	0	0	0	3,490					
	(50.1%)	(29.1%)					(1.9%)					
衣服・その他の繊維製品製造業	0	2,600	0	0	0	1,301						
		(12.8%)				(20.9%)						
化学工業	39	2	0	0	8	2,135						
	(6.0%)	(0.01%)			(0.08%)	(34.2%)						
出版・印刷・同関連産業	0	0	0	0	420	0						
					(4.0%)							

本物質の平成 21 年度における環境中への総排出量は、約 200 t となり、そのうち届出排出量は約 21 t で全体の 10%であった。届出排出量のうち約 0.65 t が大気へ、約 20 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約 10 t、廃棄物への移動量が約 6.2 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パルプ・紙・紙加工品製造業 (50%) 及び繊維工業 (44%) であり、公共用水域への排出が多い業種は繊維工業 (58%) 及びパルプ・紙・紙加工品製造業 (29%) であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	1,612
水域	201,310
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、平成 21 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京都府（大気への排出量 0.11 t、公共用水域への排出量 38 t）、大気への排出量が最大であった石川県（大気への排出量 0.35 t、公共用水域への排出量 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
	京都府	石川県	京都府
大気	0.1	0.1	0.1
水域	99.0	99.0	99.0
土壌	0.1	0.1	0.1
底質	0.9	0.9	0.9

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したものの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	0.00094 <0.005	0.0012 <0.005	<0.0008 <0.005	0.0037 <0.005	0.0008 0.005	8/13 0/6	全国 全国	5)	
									6)	
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/7	全国	2006	7)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.02	0.038	<0.02	0.53	0.02	10/39	全国	2017	8)
		<0.02	0.58	<0.02	29	0.02	8/54	全国	2006	7)
		<2	<2	<2	<2	2	0/6	全国	1995	6)
公共用水域・海水	μg/L	<0.02	0.03	<0.02	0.07	0.02	3/8	全国	2017	8)
		<0.02	0.035	<0.02	0.13	0.02	4/17	全国	2006	7)
		<2	<2	<2	<2	2	0/5	全国	1995	6)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献
底質(公共用水域・淡水) µg/g	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/6	全国	1995	6)
底質(公共用水域・海水) µg/g	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/5	全国	1995	6)
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

(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 15m³、2L 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	0.00094 µg/m³ 程度 (2011)	0.00028 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	過去のデータではあるが 0.02 µg/L 未満程度(2006)	過去のデータではあるが 0.0008 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.02 µg/L 未満程度(2017) (過去のデータではあるが 0.02 µg/L 未満程度(2006))	0.0008 µg/kg/day 未満程度 (過去のデータではあるが 0.0008 µg/kg/day 未満程度)
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気	0.0037 µg/m³ 程度 (2011)	0.0011 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	過去のデータではあるが 0.02 µg/L 未満程度(2006)	過去のデータではあるが 0.0008 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.53 µg/L 程度(2017) (過去のデータではあるが 29 µg/L 程度(2006))	0.021 µg/kg/day 程度 (過去のデータではあるが 1.2 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 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は 0.00094 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 0.0037 µg/m³ 程度となった。一方、本物質は化管法対象物質見直しにより第一種指定化学物質から除外されたため、過去のデータではあるが直近の

平成 21 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁹⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.74 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

表 2.6 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	0.00028	0.0011
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	参考値 ^{a)}	(<0.0008)
		公共用水域・淡水	<0.0008
	参考値 ^{a)}	(<0.0008)	(1.2)
食物			
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

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

3) 括弧内の値は、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

経口曝露については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水のデータからのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は $0.0008 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は $0.021 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。

なお、過去のデータではあるが公共用水域・淡水のデータから求めた予測最大曝露量は $1.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。

一方、過去のデータではあるが化管法に基づく平成 21 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¹⁰⁾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 $86 \mu\text{g}/\text{L}$ 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 $3.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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の曝露量は少ないと考えられる。

なお、本物質 (1,3-DCP) や 3-クロロプロパン-1,2-ジオール (3-MCPD) 等のクロロプロパノール類は、植物たんぱくを塩酸で加水分解して酸加水分解植物性たんぱくを製造する工程で生成することが知られている^{11), 12)}。混合醸造方式又は混合方式しょうゆ中のクロロプロパノール類濃度は、3-MCPD 濃度が低いほど 1,3-DCP 濃度が低くなる傾向が分かっており、3-MCPD 濃度が低くなっていることが確認されているため、1,3-DCP 濃度も同様に低くなっていると考えられている¹²⁾。

(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 $0.53 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では $0.07 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。

なお、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域では $29 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では $0.13 \mu\text{g}/\text{L}$

程度であった。

化管法に基づく平成 21 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¹⁰⁾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 86 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.02 µg/L 未満程度 (2017) [過去のデータではあるが 0.02 µg/L 未満程度 (2006)]	0.53 µg/L 程度 (2017) [過去のデータではあるが 29 µg/L 程 度 (2006)]
海 水	0.02 µg/L 未満程度 (2017) [過去のデータではあるが 0.02 µg/L 未満程度 (2006)]	0.07 µg/L 程度 (2017) [過去のデータではあるが 0.13 µg/L 程度 (2006)]

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質 50 mg/kg/day をラットに 5 日間強制経口投与した結果、尿中で β -クロロ乳酸、メルカプツール酸の *N,N'*-ビス-アセチル-*S,S'*- (1,3-ビス-システイニル) プロパン-2-オールと *N*-アセチル-*S*- (2,3-ジヒドロキシプロピル) システインが検出された。このため、本物質ではエピクロロヒドリンが中間体として生成され、これがグルタチオンとの抱合を経て上記のメルカプツール酸となるか、水酸化されて α -クロロヒドリンになる経路が考えられ、 α -クロロヒドリンは酸化されて β -クロロ乳酸となり、さらに酸化されてシュウ酸になるか、グリシドールを経て *N*-アセチル-*S*- (2,3-ジヒドロキシプロピル) システインへと代謝されるものと思われる¹⁾。

また、本物質 63 mg/kg をラットに皮下注射したところ、24 時間で尿中に本物質の未変化体 (投与量の 2.4%)、3-クロロ-1,2-プロパンジール (同 0.35%)、1,2-プロパンジール (同 0.43%) が検出された。この結果から、本物質は水酸化を受けて 3-クロロ-1,2-プロパンジールとなり、さらに水酸化を受けて 1,2-プロパンジールへと代謝される経路が考えられたが、これらの尿中排泄量はわずかであったことから、他の経路による代謝も考えられる²⁾とされている。

本物質の投与によって肝臓でグルタチオン濃度が著しく減少することが *in vivo*、*in vitro* の試験で認められており^{3, 4, 5)}、また、チトクローム P-4502E1 の誘導によって本物質の毒性が増強され、グルタチオンの減少が促されることも確認されている^{3, 5, 6)}。

なお、本物質の中間代謝物として考えられたエピクロロヒドリン (第 2 巻参照) やグリシドール (第 11 巻参照) は変異原性及び発がん性を示す物質であることから、本物質の変異原性や発がん性の発現にはこれらが関与しているものと考えられる。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁷⁾

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	81 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	25 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	93 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	125 ppm [660 mg/m ³] (4hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	590 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	0.8 mL/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質による中毒症状は四塩化炭素のものに類似しているが、刺激作用 (例えば、出血性胃炎、咽頭炎など) はそれより強く現れることがある⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.1、1、10、100 mg/kg/day を 13 週間（5 日/週）強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓相対重量の増加、100 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、雌で尿タンパクの増加などに有意差を認め、100 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の抑制傾向もみられた。また、10 mg/kg/day の群の雄及び 100 mg/kg/day 群の雌雄で胃及び肝臓、腎臓、100 mg/kg/day 群の雌雄で鼻孔の組織に変性がみられ、100 mg/kg/day 群で顕著であった^{9, 10)}。この結果から、NOAEL は 1 mg/kg/day（曝露状況で補正：0.7 mg/kg/day）であった。

イ) Wistar KFM-Han ラット雌雄各 80 匹を 1 群とし、0、0.0027、0.008、0.024%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与した結果、0.008%群の雄で肝臓相対重量の増加、0.024%群の雌雄で体重増加の抑制、脳、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、0.024%群の雌でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の減少、AST、ALT、ALP、GGT の増加などに有意差を認めた。また、0.0027%以上の群の雌雄の肝臓で用量に依存した洞様毛細血管の充血がみられ、0.008%以上の群の雌雄でエオジン好性の病巣、クッパー細胞のヘモジデリン沈着、0.008%以上の群の雄で肝細胞の脂肪変性、0.024%群の雌雄でグリコーゲンの枯渇した病巣の発生増加を認めた。この他、0.024%群の肝臓、腎臓等で腫瘍の発生率に有意な増加を認めており、洞様毛細血管の充血は血管性肝腫瘍（vascular hepatic neoplasia）の前がん段階に相当することが示唆された。なお、各群の投与量は雄で 0、2.1、6.3、19 mg/kg/day、雌で 0、3.4、9.6、30 mg/kg/day であった¹¹⁾。この結果から、LOAEL は 0.0027%（雄で 2.1 mg/kg/day、雌で 3.4 mg/kg/day）であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、5、20 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、いずれの群でも一般状態や体重、辜丸重量、腎臓及び辜丸、精管の形態や組織への影響を認めなかった¹²⁾。この結果から、NOAEL は 20 mg/kg/day 以上であった。

イ) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、43.7 mg/kg を皮下注射して 6 週間後に辜丸等への影響を調べた結果、体重、辜丸及び副辜丸の重量及び組織、精子数、精子異常の発生頻度に影響は認めなかったが、副辜丸で精子数の有意な減少を認めた¹³⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質を経口摂取すると、喉、胃に激しい刺激性がみられると報告されている⁸⁾。

イ) ジクロロプロパノール貯蔵タンクの清掃作業に約3時間従事した男性労働者3人では、作業中に刺激症状など特に異常はなかったが、作業終了後まもなくして中毒症状が現れ、2人が死亡した中毒事故が報告されている。このうち1人(59才)は作業終了後から全身倦怠感が現れ、2時間後には嘔吐を繰り返すようになり、意識が低下して6時間後に入院した。入院時に肝腫大、GOT、GPTの著しい増加、プロトロンビン時間(血液凝固時間)の延長等がみられて劇症肝炎と診断され、その後、昏睡状態となり、重度の肝腎機能不全及び肺水腫を起こして4日後に死亡した。肝臓ではやや広範囲の壊死と顕著な胆汁うっ滞がみられ、入院時に採血した血清からは本物質が6.0 µg/mL、2,3-ジクロロ-1-プロパノールが4.9 µg/mL 検出されている。他の1人(34才)も作業終了の約4時間後から嘔吐を繰り返すようになり、3日後に半昏睡及び著しい黄疸を示して入院したが、その後、同様の経過をたどって11日後に死亡した。この男性の肝臓では自己消化がかなり進んでいたため、組織病理学的な変化は不明確であったが、肝細胞の壊死が示唆されており、曝露から48時間後に採血した血清から本物質が0.2 µg/mL、55時間後に0.13 µg/mL 検出されている。なお、残る1人(27才)は開口部付近で作業していたために曝露も少なく、作業終了後に軽度の吐気と倦怠感がみられて入院したものの、軽度の肝機能障害がみられただけで、17日後には退院した^{14, 15, 16)}。

(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 (2013)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (1993)	2 ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会 (2015)	第2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のう群B ち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (1989)	2 ヒトに対して発がん性があると考えられる物質

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^{17~22)}、マウスリンパ腫細胞²³⁾で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター肺細胞(V79)で姉妹染色分体交換²⁴⁾を誘発した。大腸菌¹⁹⁾、ヒト子宮頸部がん細胞(HeLa)²⁵⁾、マウス前立腺

線維芽細胞 (M2)²⁶⁾ では S9 添加で遺伝子突然変異を誘発した。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異²⁷⁾、ラット骨髄細胞で小核²⁸⁾、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成²⁹⁾を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar KFM-Han ラット雌雄 80 匹を 1 群とし、0、0.0027、0.008、0.024%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与した結果、雄で肝細胞癌、尿細管腺腫、舌の乳頭腫、扁平上皮癌、甲状腺の濾胞細胞腺腫、雌で肝細胞腺腫、肝細胞癌、舌の乳頭腫、扁平上皮癌、甲状腺の濾胞細胞癌の発生率に有意な増加傾向を認めたが^{11, 30, 31)}、発生率の有意な増加はいずれも 0.024%群 (雄 19 mg/kg/day、雌 30 mg/kg/day) に限られた。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた NOAEL 1 mg/kg/day (肝臓重量の増加など) を曝露状況で補正して 0.7 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 0.07 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入曝露については知見が得られず、無毒性量等の設定はできなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

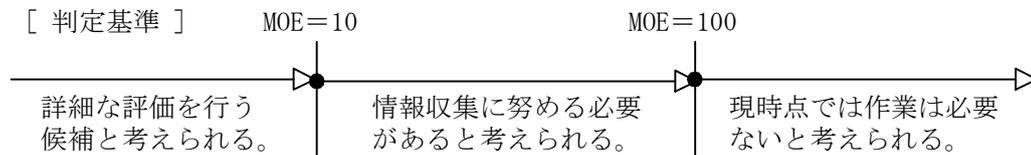
○ 経口曝露

経口曝露については、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 0.0008 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.021 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.07 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 67 となる。

このため、健康リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

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	—	—	0.07 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	0.021 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			67



また、過去のデータではあるが、化管法に基づく公共用水域・淡水への届出排出量（平成21年度）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 3.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 0.4 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。

したがって、総合的な判定としても、本物質の経口曝露については、情報収集に努める必要があると考えられる。

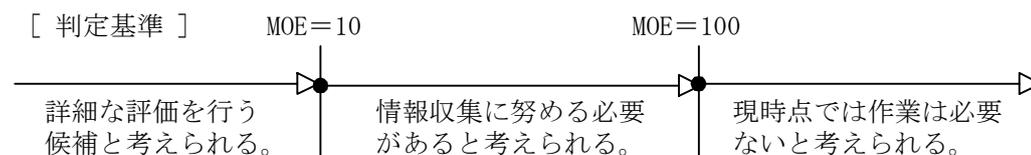
まずは高排出先事業所近傍の水質濃度データを充実させることが必要と考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、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	0.00094 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.0037 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—	—	—
	室内空気	—	—	—	—	—



しかし、吸収率を 100% と仮定して経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 0.23 mg/m^3 となるが、これと予測最大曝露濃度 0.0037 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度から、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 で除して算出した MOE は 1,200 となる。一方、過去のデータではあるが、化管法に基づく大気への届出排出量（平成21年度）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 0.74 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 6 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があると考えられる。

まずは高排出先事業所近傍の大気中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

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		○	34,800 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
		○	100,000*3	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	5)-1
	○		>100,000 *3	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	5)-1
	○		300,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
	○		629,000*1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
甲殻類等		○	6,250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)
		○	10,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
	○		725,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		>100,000 *2	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		>100,000 *2	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	5)-2
			>100,000*3	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	A	—	2)
	○		680,000	<i>Carassius auratus</i>	キンギョ	LC ₅₀ MOR	1	B	C	1)-623
その他	○		6,200	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	40時間	D	C	4)-2019207
	○		450,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (幼体)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-12152

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、IGC₅₀ (Median Growth Inhibitory Concentration)：半数増殖阻害濃度、

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、

POP (Population Change)：個体群の変化（増殖）、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 文献²⁾に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値

*2 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

*3 最高濃度においても影響が見られなかった

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 (2006) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された⁵⁾¹⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、10、18、32、56、100 mg/L (公比 1.8) であった。被験物質の実測濃度は、最高濃度区において設定濃度の 88~101%であり、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。最高濃度においても阻害が見られなかったため、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 100,000 µg/L 超とされた。

また、環境庁²⁾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。設定試験濃度は、0 (対照区)、50.0、100、200、400、800 mg/L (公比 2.0) であった。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、<5.00 (対照区)、34.8、83.1、195、408、814 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 105~108%及び 46.5~99.1%であった。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 34,800 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類等

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、171、309、556、1,000、1,800 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には、硬度 55.6 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、<5.00 (対照区)、171、303、568、989、1,770 mg/L であり、曝露開始時及び終了時において、それぞれ設定値の 97.1~106%及び 93.8~103%であった。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 725,000 µg/L であった。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) 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（週 3 回換水）で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、6.25、12.5、25.0、50.0、100 mg/L（公比 2.0）であった。試験用水には、硬度 55.6 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、<5.00（対照区）、6.42、13.1、25.7、50.7、103 mg/L であり、0、7、17 日後の換水時及び 3、10、19 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 93.5~110%及び 93.4~106%であった。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 6,250 µg/L であった。

3) 魚 類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式（2 日後換水）で行われ、設定試験濃度は 0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。試験用水には、硬度 55.6 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度（0~48 時間の時間加重平均値）は、<5.0（対照区）、101 mg/L であり、試験開始時及び 48 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 105%及び 97%であった。被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

また、OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、コイ *Cyprinus carpio* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された⁵⁾⁻²⁾。試験は止水式（密閉容器使用）で行われ、設定試験濃度は 0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。試験溶液の調製には、硬度 180 mg/L (CaCO₃ 換算) の ISO 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は 95~104 mg/L であった。被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

4) その他の生物

De Zwart と Slooff¹⁾⁻¹²⁾¹⁵²⁾は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の 3~4 週齢幼体を用いて急性毒性試験を実施した。試験は止水式（密閉容器使用）で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区以上（公比 1.5）であった。試験用水には、硬度約 170 mg/L (CaCO₃ 換算) のオランダ標準水 (DSW) が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 450,000 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	100,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	725,000 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超
魚 類	<i>Cyprinus carpio</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超

その他 *Xenopus laevis* 48 時間 LC₅₀ 450,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物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、その他の生物の毒性値及び限度試験（及び限度試験相当の試験）から得られた藻類等及び魚類の毒性値を除いた値（甲殻類等の 725,000 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 7,250 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等 *Raphidocelis subcapitata* 72 時間 NOEC（生長阻害） 34,800 µg/L
甲殻類等 *Daphnia magna* 21 日間 NOEC（繁殖阻害） 6,250 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方（甲殻類等の 6,250 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 62 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 62 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

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、海水域ともに 0.02 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 0.53 µg/L 程度、海水域では 0.07 µg/L 程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.009、海水域では 0.001 となった。

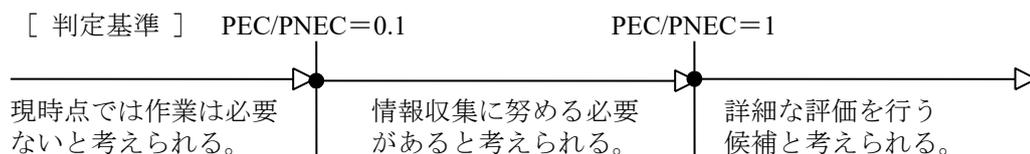
生態リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.02 µg/L 未満程度 (2017)	0.53 µg/L 程度 (2017)	62 µg/L	0.009
公共用水域・海水	0.02 µg/L 未満程度 (2017)	0.07 µg/L 程度 (2017)		0.001

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



しかし、過去のデータではあるが、公共用水域の淡水域では $29 \mu\text{g/L}$ 程度、同海水域では $0.13 \mu\text{g/L}$ 程度であり、PNEC との比はそれぞれ 0.5 及び 0.002 となった。

また、過去のデータではあるが化管法に基づく平成 21 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 $86 \mu\text{g/L}$ となり、この値と PNEC との比は 1.4 であった。

以上から、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、製造輸入数量や環境中への排出量等の推移によっては、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報の充実について検討する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 975.
- 2) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry. : 557.
- 3) 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 : 129.
- 4) 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).
- 5) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 6) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, 1,3-dichloropropan-2-ol , (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2019.5.22 現在).
- 7) ICSC(2008):International Chemical Safety Cards.1711. 1,3-DICHLORO-2-PROPANOL.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press : 58.
- 9) 通産省公報(1986.12.27).
- 10) 1,3-ジクロロ-2-プロパノールの微生物による分解度試験. 化審法データベース (J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 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) Ellington, J.J. (1989) : Hydrolysis rate constants for enhancing property-reactivity relationships, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C., EPA/600/3-89/063 (NTIS PB89220479).
- 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 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2019.03.28 現在).
- 17) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第4回)(2008) : 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 18) 化学工業日報社(2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.

(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 (2011) : 平成 21 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 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 (2011) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2009a/2009a3-1.csv>, 2011.2. 24 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2010) : 平成 21 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細.
(<http://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH21/syosai.html>, 2011.2.24 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 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 (2012) : 平成 23 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 環境庁環境保健部環境安全課 (1996) : 平成 7 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 環境省水・大気環境局水環境課 (2008) : 平成 18 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 8) 環境省水・大気環境局水環境課 (2018) : 平成 29 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 9) 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.
- 10) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.
- 11) 農林水産省 (2019) : 調味料中の 3-MCPD 含有実態調査の結果について (平成 28 年度)
- 12) 農林水産省 (2019) : 食品中の 3-MCPD 及び 1,3-DCP の含有実態
(http://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/c_propanol/content/free.html, 2019.9.25 時点)

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Jones AR, Fakhouri G. (1979): Epoxides as obligatory intermediates in the metabolism of alpha-halohydrins. *Xenobiotica*. 9: 595-599.
- 2) Koga M, Inoue N, Imazu K, Yamada N, Shinoki Y. (1992): Identification and quantitative analysis of urinary metabolites of dichloropropanols in rats. *J UOEH*. 14: 13-22.
- 3) Hammond AH, Garle JM, Fry JR. (1996): Toxicity of dichloropropanols in rat hepatocyte cultures. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1: 39-43.
- 4) Katoh T, Haratake J, Nakano S, Kikuchi M, Yoshikawa M, Arashidani K. (1998): Dose-dependent effects of dichloropropanol on liver histology and lipid peroxidation in rats. *Ind Health*. 36: 318-323.
- 5) Fry JR, Sinclair D, Piper CH, Townsend SL, Thomas NW. (1999): Depression of glutathione content, elevation of CYP2E1-dependent activation, and the principal determinant of the fasting-mediated enhancement of 1,3-dichloro-2-propanol hepatotoxicity in the rat. *Food Chem Toxicol*. 37: 351-355.
- 6) Hammond AH, Fry JR. (1997): Involvement of cytochrome P4502E1 in the toxicity of dichloropropanol to rat hepatocyte cultures. *Toxicology*. 118: 171-179.

- 7) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 8) Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, Gleason MN. (1976): Clinical toxicology of commercial products. 4th ed. Williams and Wilkins. Baltimore. p.119.
- 9) Jersey GC, Breslin WJ, Zielke GJ. (1991): Subchronic toxicity of 1,3-dichloro-2-propanol in the rat. Toxicologist 11: 353.
- 10) Breslin WJ, Zielke GJ, Bond DM, Jersey GC. (1991): 1,3-dichloro-2-propanol: 13-week gavage toxicity study in Sprague Dawley rats (final report). NTIS/OTS0526377.
- 11) Suter P, Horst K, Luetkemeier R, Uogel W, Westen H, Terrier C, Sachsse K. (1986): 104-week chronic toxicity and oncogenicity study with 1,3-dichloropropan-2-ol in the rat. Project 017820. NTIS/OTS0518517.
- 12) Dix M, Cassidy SL, Linnett SL, Brown VKR, Gallartly JBM. (1979): Toxicity of fine chemicals: preliminary studies for the detection of testicular changes in rats. NTIS/OTS0510352.
- 13) Omura M, Hirata M, Zhao M, Tanaka A, Inoue N. (1995): Comparative testicular toxicities of two isomers of dichloropropanol, 2,3-dichloro-1-propanol, and 1,3-dichloro-2-propanol, and their metabolites alpha-chlorohydrin and epichlorohydrin and the potent testicular toxicant 1,2-dibromo-3-chloropropane. Bull Environ Contam Toxicol. 55: 1-7.
- 14) 岩佐敏生, 阿部亨, 平松紘一, 久堀周治郎, 井上尚英, 藤代一也, 古賀実 (1992): ジクロロプロパノール曝露後に起こった激症肝炎の1例. 産業医科大学雑誌. 14: 67-71.
- 15) Haratake J, Furuta A, Iwasa T, Wakasugi C, Imazu K. (1993): Submassive hepatic necrosis induced by dichloropropanol. Liver. 13: 123-129.
- 16) Shiozaki T, Mizobata Y, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T. (1994): Fulminant hepatitis following exposure to dichlorohydrin--report of two cases. Hum Exp Toxicol. 13: 267-270.
- 17) Nakamura A, Tateno N, Kojima S, Kaniwa MA, Kawamura T. (1979): The mutagenicity of halogenated alkanols and their phosphoric acid esters for *Salmonella typhimurium*. Mutat Res. 66: 373-380.
- 18) Stolzenberg SJ, Hine CH. (1980): Mutagenicity of 2- and 3-carbon halogenated compounds in the *Salmonella*/mammalian-microsome test. Environ Mutagen. 2: 59-66.
- 19) Silhanková L, Smid F, Cernà M, Davidek J, Velisek J. (1982): Mutagenicity of glycerol chlorohydrines and of their esters with higher fatty acids present in protein hydrolysate. Mutat Res. 103: 77-81.
- 20) 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): 1-158.
- 21) Hahn H, Eder E, Deininger C. (1991): Genotoxicity of 1,3-dichloro-2-propanol in the SOS chromotest and in the Ames test. Elucidation of the genotoxic mechanism. Chem Biol Interact. 80: 73-88.
- 22) 大久保忠利, 林哲仁, 渡辺悦生, 遠藤英明, 後藤純雄, 遠藤治, 溝口次夫, 森康明 (1995): クロロヒドリン化合物の変異原性. 日水誌. 61: 596-601.
- 23) Henderson LM, Bosworth HJ, Ransome SJ, Banks SJ, Brabbs CE, Tinner AJ. (1987): An assessment of the mutagenic potential of 1,3-dichloro-2-propanol, 3-chloro-1,2-propanediol and a cocktail of chloropropanols using the mouse lymphoma TK locus assay (Unpublished report).

- Cited in: JECFA (2002): Food Additives Series. 48. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. 1,3-Dichloro-2-propanol.
- 24) von der Hude W, Scheutwinkel M, Gramlich U, Fissler B, Basler A. (1987): Genotoxicity of three-carbon compounds evaluated in the SCE test *in vitro*. Environ Mutag. 9: 401-410.
- 25) Painter RB, Howard R. (1982): The HeLa DNA synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. Mutat Res. 92: 427-437.
- 26) Piasecki A, Ruge A, Marquardt H. (1990): Malignant transformation of mouse M2-fibroblasts by glycerol chlorohydrines contained in protein hydrolysate and commercial food. Arzneim.-Forsch Drug Res. 40: 1054-1055.
- 27) Frei H, Würigler FE. (1997): The vicinal chloroalcohols 1,3-dichloro-2-propanol (DC2P), 3-chloro-1,2-propanediol (3CPD) and 2-chloro-1,3-propanediol (2CPD) are not genotoxic *in vivo* in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*. Mutat Res. 394: 59-68.
- 28) Howe J. (2002): 1,3-Dichloropropan-2-ol (1,3-DCP): Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats. Report no 2150/1-D6172. Covance Laboratories Ltd. Committee on Mutagenicity of chemicals in food. UK. Statement on the mutagenicity of 1,3-dichloropropan-2-ol. COM/03/S4.
- 29) Beevers C. (2003): 1,3-Dichloropropan-2-ol (1,3-DCP): Induction of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an *in vivo/in vitro* procedure. Report no 2150/3-D6173. Covance Laboratories Ltd. Committee on Mutagenicity of chemicals in food. UK. Statement on the mutagenicity of 1,3-dichloropropan-2-ol. COM/03/S4.
- 30) JECFA (2002): Food Additives Series. 48. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. 1,3-Dichloro-2-propanol.
- 31) Williams G, Leblanc JC, Setzer RW. (2010): Application of the margin of exposure (MoE) approach to substances in food that are genotoxic and carcinogenic: example: (CAS No. 96-23-1) 1,3-dichloro-2-propanol (DCP). Food Chem Toxicol. 48(Suppl 1): S57-62.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 623 : Bridie, A.L., C.J.M. Wolff, and M. Winter (1979): The Acute Toxicity of Some Petrochemicals to Goldfish. Water Res. 13(7):623-626.
- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K.-D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. Water Res. 23(4):501-510.
- 2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990): Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. Water Res. 24(1):31-38.
- 12152 : De Zwart, D., and W. Slooff (1987): Toxicity of Mixtures of Heavy Metals and Petrochemicals to *Xenopus laevis*. Bull Environ Contam Toxicol 38:345-351.

2) 環境庁 (1997) : 平成 8 年度生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2005) : 平成 16 年度化学物質環境リスク初期評価検討調査報告書

4) その他

2019207 : Akers, K.S., G.D. Sinks, and T.W. Schultz (1999): Structure-Toxicity Relationships for Selected Halogenated Aliphatic Chemicals. Environ. Toxicol. Pharmacol. 7: 33-39.

5) European Chemicals Agency: Information on Registered substances, 1,3-dichloropropan-2-ol, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/27574>, 2019.05.09 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result. (2018)

2. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result. (2018)

[5] 1,1-ジメチルヒドラジン

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： 1,1-ジメチルヒドラジン

(別の呼称：ジマジン、ジメチルヒドラジン (非対称))

CAS 番号：57-14-7

化審法官報公示整理番号：2-200 (非対称ジメチルヒドラジン)

化管法政令番号：1-226

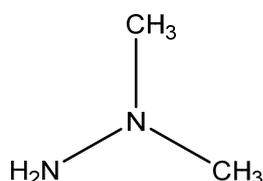
RTECS 番号：MV2450000

分子式：C₂H₈N₂

分子量：60.10

換算係数：1 ppm = 2.46 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体で、水に溶けやすい揮発性物質である¹⁾。

融点	- 57.15°C ²⁾ 、- 58°C ^{3), 5)} 、- 57°C ⁴⁾
沸点	62.4°C (760 mmHg) ²⁾ 、63.9°C (760 mmHg) ^{3), 4)} 、62.5°C (717 mmHg) ⁵⁾
密度	0.791 g/cm ³ (22°C) ²⁾ 、0.80 g/cm ³ ⁵⁾
蒸気圧	157 mmHg (= 2.09 × 10 ⁴ Pa) (25°C) ^{2), 4), 5)}
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	- 0.40 (pH = 10.0) ⁶⁾
解離定数 (pKa)	7.21 (25°C) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	自由混和 (発熱) ³⁾ 、1.00 × 10 ⁶ mg/L ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 0%、TOC 9%、GC 6%

(試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：2.5 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁸⁾により計算)

半減期：2.1 ~ 21 日 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ~ 3 × 10⁵ 分子/cm³ と仮定⁹⁾し、1 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： $>1.0 \times 10^{-15} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)¹⁰⁾

半減期： $<3.9 \sim <23$ 分 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11}$ 分子/cm³⁹⁾と仮定し計算)

加水分解性

加水分解の基を持たない¹¹⁾

生物濃縮性

蓄積性がない又は低いと判断される化学物質¹²⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：12 (KOCWIN¹³⁾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¹⁴⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}

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。

b) 届出事業者が2社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す¹⁵⁾。

表 1.2 生産量の推移

平成 (年)	20	21	22	23	24
生産量 (t)	200	200	200	200	100
平成 (年)	25	26	27	28	29
生産量 (t)	100	100	100	100	100

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・輸入数量区分は 100 トン以上である¹⁶⁾。

② 用途

本物質は、合成繊維・合成樹脂の安定剤、医薬・農薬や界面活性剤の原料に使われるほか、ロケットの推進薬にも使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：226）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。

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：383）及び第三種監視化学物質（通し番号：169）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、平成29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⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・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（平成 29 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	5	0	0	0	0	0.3	-	-	-	-	5	-	5

業種等別排出量(割合)								総排出量の構成比(%)	
化学工業	(100%)	5	0	0	0	0	0.3		
						(100%)		届出	届出外
								100%	-

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は0.005 tとなり、すべて届出排出量であった。届出排出量は全て大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が0.0003 tであった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(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³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成29年度に環境中及び大気への排出量が最大であった香川県（大気への排出量0.005 t）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
	香川県	香川県
大気	51.7	51.7
水域	36.4	36.4
土壌	11.6	11.6
底質	0.2	0.2

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L	<10	<10	<10	10	0/30	大阪府	2015	4)
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L	<u><0.055</u>	<0.055	<0.055	<u>0.055</u>	0/47	全国	2015	5)
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								

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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 2.4）。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	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

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	水質 飲料水	データは得られなかった（限られた地域で 10 µg/L 未満程度(2015)）	データは得られなかった（限られた地域で 0.4 µg/kg/day 未満程度）
	地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった 0.055 µg/L 未満程度(2015)	データは得られなかった 0.0022 µg/kg/day 未満程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
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（限られた地域で 10 µg/L 未満程度(2015)）	データは得られなかった（限られた地域で 0.4 µg/kg/day 未満程度）
	地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった 0.055 µg/L 未満程度(2015)	データは得られなかった 0.0022 µg/kg/day 未満程度
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **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、化管法に基づく平成 29 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⁶⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0013 µg/m³ となった。

表 2.5 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 参考値 ^{a)}	(<0.4)
	地下水	
	公共用水域・淡水	<0.0022
食物		
土壌		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

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

3) 括弧内の値は、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) 限られた地域を調査対象とした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、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.0022 µg/kg/day 未満程度となった。

なお、限られた地域を対象とした浄水場の調査では、本物質濃度は原水、浄水中とも不検出

(10 µg/L 未満)であった。浄水過程において本物質が生成される可能性は低いと考えられるため、浄水中の本物質濃度は環境水濃度を超える可能性は低いと考えられる。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

本物質は蓄積性がない又は低いと判断されているため、本物質の環境媒体から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 2.6 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）は、公共用水域の淡水域では 0.055 µg/L 未満程度となり、同海水域ではデータが得られず PEC を設定できなかった。

化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.055 µg/L 未満程度 (2015)	0.055 µg/L 未満程度 (2015)
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：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

ネコ及びイヌに ^{14}C でラベルした本物質 50 mg/kg を単回腹腔内投与した結果、両種ともに血漿中放射活性のピークは 15～60 分後にみられ、5 時間で投与量の 35～51% の放射活性を尿中に排泄した¹⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 20、60、80 mg/kg を単回腹腔内投与した結果、27 時間でそれぞれ投与した放射活性の 56%、53%、70% が尿中に、21%、12%、19% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された。呼気中排泄のピークは 1～1.5 時間後にみられ、10 時間後までに 20、60 mg/kg 群では呼気中排泄量のほぼすべてが排泄されたが、80 mg/kg 群では半分程度が排泄されただけであった²⁾。

ウサギに ^{14}C でラベルした本物質 50 mg/kg を単回静脈内投与した結果、2 時間後の体内の放射活性は結腸で最も高く、次いで肝臓、血漿、腎臓で高く、24 時間後は肝臓で最も高く、次いで結腸、腎臓、肺で高く、2～24 時間後の体内放射活性の約 3/4 は結腸と肝臓にあった¹⁾。

イヌの胸部に 300、600、1,200、1,800 mg/kg を塗布した結果、本物質は 30 秒後には既に血液中にあったが、5 分後の濃度に大きな変化はなく、300 mg/kg 群ではその後減少してピークはみられなかったが、600 mg/kg 群では 60 分後にピークがみられた。1,200、1,800 mg/kg 群では 30 分後から血液中濃度が大きく増加し、ピーク濃度はともに 180 分後にみられた。一方、尿中の本物質濃度のピークは 300、600 mg/kg 群で 120 分後、1,200 mg/kg 群で 300 分後、1,800 mg/kg 群で 180 分後にみられた³⁾。

(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⁴⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	122 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	140 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	200 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	155 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	252 ppm [620 mg/m ³] (4 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	172 ppm [423 mg/m ³] (4 hr)
ハムスター	吸入	LC ₅₀	392 ppm [964 mg/m ³] (4 hr)
モルモット	吸入	LC ₅₀	100 mg/m ³ (4 hr)
イヌ	吸入	LC ₅₀	3,580 ppm [8,810 mg/m ³] (15 min)
イヌ	吸入	LCLo	65 ppm [160 mg/m ³] (10 min)
イヌ	吸入	LCLo	22 ppm [54 mg/m ³] (30 min)
イヌ	吸入	LCLo	11 ppm [27 mg/m ³] (1 hr)
イヌ	吸入	LCLo	2.7 ppm [6.6 mg/m ³] (4 hr)
イヌ	吸入	LCLo	1.4 ppm [3.4 mg/m ³] (8 hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	770 mg/kg
モルモット	経皮	LD ₅₀	1,329 mg/kg

動物種	経路		致死量、中毒量等
ウサギ	経皮	LD ₅₀	1,060 mg/kg
イヌ	経皮	LDLo	301 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激する。吸入や経口摂取すると咳、咽頭痛、灼熱感、吐き気、頭痛、嘔吐、息苦しさ、痙攣を生じ、蒸気を吸入すると肺水腫を引き起こすことがある。皮膚に付くと発赤、痛み、眼に入ると充血、痛みを生じる⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 70 匹を 1 群とし、0、0.0001、0.005、0.01%の濃度で飲水に添加して 24 ヶ月間投与した結果、生存率や一般状態に影響はなかったが、0.005%以上の群の雌及び 0.01%群の雄で軽度だが有意な体重増加の抑制を認めた。血液への影響はなかったが、剖検では 0.005%以上の群の雌で角膜混濁の発生率に軽度の増加を認め、組織検査から角膜石灰化の発生率増加に対応する変化であった。その他の組織に影響はなかった。なお、飲水量から求めた用量は雄で 0、0.07、3.2、6.2 mg/kg/day、雌で 0、0.1、4.5、7.9 mg/kg/day であった⁶⁾。著者らは体重増加の有意な抑制としていたが、抑制の程度は 2~5%とわずかであるため、悪影響とは判断しなかった。この結果から、NOAEL を雄で 0.01% (6.2 mg/kg/day) 以上、雌で 0.0001% (0.1 mg/kg/day) とする。

イ) CD-1 マウス雌雄各 90 匹を 1 群とし、雄に 0、0.0001、0.0005、0.001%、雌に 0、0.0001、0.0005、0.002%の濃度で飲水に添加して 24 ヶ月間投与した結果、体重や血液、血液生化学への影響はなかったが、雄の 0.001%群で生存率の有意な低下を認めた。組織検査では多様な変化がみられたが、用量依存性のあった非腫瘍性変化は雌雄の肝臓にみられた褐色の色素沈着だけであった。なお、飲水量から求めた用量は雄で 0、0.19、0.97、1.9 mg/kg/day、雌で 0、0.27、1.4、2.7 mg/kg/day であった⁷⁾。肝臓にみられた褐色色素の沈着については、その程度や頻度、有意差の有無が不明であったため、有害性を評価できなかった。この結果から、NOAEL を雄で 0.0005% (0.97 mg/kg/day) とする。

ウ) CD-1 マウス雌雄各 90 匹を 1 群とし、0、0.004、0.008%の濃度で飲水に添加して 24 ヶ月間投与した結果、0.008%群の雌で体重増加の抑制を認め、投与期間終了時の各群の生存率は雄で 30%、24%、2%、雌で 42%、8%、8%であり、0.004%以上の群の雌及び 0.008%群の雄で生存率は有意に低かった。血液や血液生化学の検査では、変化のみられた検査項目もあったが、一貫した傾向はみられなかった。肝臓では 0.004%以上の群の雄で多巣性の慢性炎症、肝細胞肥大と壊死、雌雄で褐色色素沈着の発生率増加を認め、脾臓では髄外造血亢進がみられた。なお、飲水量から求めた用量は雄で 0、7.34、13.01 mg/kg/day、雌で 0、11.59、21.77 mg/kg/day であった⁸⁾。この結果から、LOAEL を 0.004% (雄 7.34 mg/kg/day、雌 11.59 mg/kg/day) とする。

エ) Wistar ラット雄 (20 匹/群) 及び CF-1 マウス雌 (30 匹/群) に 140 ppm を 6 週間、75 ppm を 7 週間、Beagle 犬雄 (3 匹/群) に 25 ppm を 13 週間、5 ppm を 26 週間吸入 (6 時間/日、

5日/週)させた。その結果、ラット及びマウスでは散発的に振戦がみられ、140 ppm 群のマウス 30 匹中 29 匹、ラット 20 匹中 1 匹が死亡し、75 ppm 群でもマウス 30 匹中 8 匹が死亡した。神経症状や呼吸器症状がみられたが、病理検査では組織に影響はなかった。イヌでは、25 ppm 群で 1 匹が死亡し、重度の神経症状や体重減少、溶血性貧血、細網内皮系細胞のヘモジデリン沈着がみられ、5 ppm 群でも軽度の傾眠、体重増加の抑制、溶血性貧血、脾臓のヘモジデリン沈着がみられた⁹⁾。

オ) C57BL/6 マウス雌 400 匹を 1 群とし、0、0.05、0.5、5 ppm を 6 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させ、その後 18 ヶ月間飼育した結果、死亡率や一般状態、体重に影響はなかったが、0.05 ppm 以上の群の胆嚢で硝子様変性、子宮で子宮内膜嚢胞、0.5 ppm 以上の群の肺で血管周囲の水腫、リンパ組織の過形成、5 ppm 群の肝臓で血管拡張の発生率に有意な増加を認めた。しかし、本物質の製造時に使用したジメチルニトロソアミン (DMNA) が未反応のまま 0.12% 含まれていたことから、DMNA を除去した本物質を用いて C57BL/6 マウス雌 (200 匹/群) に 0、5 ppm を 12 ヶ月間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させ、その後 12 ヶ月間飼育した。その結果、死亡率に影響はなかったが、5 ppm 群の体重は 4 ヶ月後から一貫して低かった。本物質の刺激性による影響が 5 ppm 群の鼻腔粘膜にみられ、化膿性炎症、過形成、扁平上皮化生、異形成の発生率は有意に高かった。また、肝臓を含む臓器の血管で拡張、肛門で脱肛やびらんの発生率も有意に高かったが、0.12% の DMNA を含む本物質の曝露時にみられた胆嚢や子宮、肺への影響はみられず、これらの臓器に対する DMNA の関与を否定できなかった¹⁰⁾。この結果から、DMNA を除去した本物質の試験結果をもとに LOAEL を 5 ppm (曝露状況で補正 : 0.89 ppm) とする。

カ) Beagle 犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、0.05、0.5、5 ppm を 6 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させ、その後 51~54 ヶ月間飼育した結果、各群で死亡はなく、体重への影響もなかったが、5 ppm 群で 4 週目から一貫して血清 ALT の有意な上昇を認め、曝露期間終了時に実施した肝機能検査 (ブロムスルファレイン試験) の値も有意に高く、ALT は曝露期間終了から 11 週後、ブロムスルファレイン試験は 8 週後まで有意に高かった。曝露期間終了から 15 ヶ月後に 5 ppm 群の 1 匹が死亡し、44 ヶ月後に 0.05 ppm 群の 1 匹が瀕死となって屠殺したが、試験終了時まで生存していたイヌの組織に曝露に関連した影響はなかった。しかし、本物質には 0.12% の DMNA が含まれていたことから、DMNA を除去した本物質を用いて雌雄のイヌ (各 2 匹/群) に 0、5 ppm を 8.5 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させ、その後 5 日間曝露を休止した後に 0、5 ppm を 13 日間連続吸入させ、最後に雄はそのまま、雌は曝露群と対照群を入れ替えて 0.12% の DMNA を含む本物質 0、5 ppm を 16 日間連続吸入させた結果、ALT の有意な上昇は 0.12% の DMNA を含む本物質の吸入時に限られ、本物質のみの吸入では ALT への影響はみられなかった。このため、ALT の有意な上昇は DMNA によるものと考えられた¹⁰⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) B6C3F₁ マウス雄 8 匹を 1 群とし、0、63、125、250、375、500 mg/kg を 5 日間腹腔内投

与し、その後 30 日間飼育した結果、精子形態異常の発生率に有意な増加はなかった¹¹⁾。

イ) Fischer 344 ラット雌 14~18 匹を 1 群とし、0、10、30、60 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで腹腔内投与した結果、60 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、胎子の体重も有意に低かった。60 mg/kg/day 群の着床数及び生存胎仔数は低下傾向、吸収胚数は増加傾向にあったが、有意差はなく、奇形の発生率にも有意な増加はなかった¹²⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の漏洩箇所から 750 ヤード (約 680 m) 離れた場所で煙霧を吸入した労働者 2 人の症例では、最初に息苦しさと呼吸困難を感じ、4 時間後に吐き気と嘔吐がみられるようになったが、その後回復した。また、実験室で本物質を取り扱っていた労働者 5 人、屋外の保管場所で本物質の移し替え作業に従事していた労働者 6 人の症例では、いずれもセファリン・コレステロール絮状反応試験は陽性であり、肝機能障害が疑われた¹³⁾。

イ) デンマークの空軍施設では、本物質のミサイル充填作業に従事する労働者は防護具・マスクを着用し、年に数回以上の検診を受診することが義務付けられており、1961 年 3 月から 1964 年 1 月に受診した 1,193 人の検査結果をみると、47 人の血清 ALT が少なくとも 1 回以上高値を示していたことから、この内、協力の得られた 26 人で肝臓の生検を実施した。その結果、6 人が脂肪変性と診断され、生検時の ALT も高値であり、15 人は正常で、ALT も 1 人を除いて正常であった。残る 5 人は ALT の値がやや高い傾向にあったが、生検でも肝障害を確定できなかった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 (1999)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2008)	1B ヒトに対して発がん性があると推定される物質
USA	EPA	—
	ACGIH (1994)	A3 動物に対して発がん性が確認されたが、ヒトへの関連性は不明な物質
	NTP (1985)	合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質
日本	日本産業衛生学会 (1991)	第 2 群 B ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (2008)	2 ヒトに対して発がん性があると考えられる物質

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で弱い遺伝子突然変異を誘発した報告^{15~18)}、S9 添加又は S9 無添加で誘発した報告^{11, 19, 20)}、S9 添加の有無にかかわらず誘発しなかった報告^{21~24)}があった。大腸菌では S9 添加の有無にかかわらず誘発した報告^{18, 24)}、誘発しなかった報告があり^{21, 23, 25)}、酵母で遺伝子突然変異を誘発しなかったが²¹⁾、糸状菌は S9 添加によって遺伝子突然変異を誘発した²⁶⁾。S9 添加又は S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発したが^{21, 27)}、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) では S9 無添加で誘発せず、S9 添加で誘発した²⁸⁾。ラット肝細胞 (初代培養) で DNA 傷害を誘発した²⁹⁾。マウス肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成を誘発し、ラット肝細胞 (初代培養) で誘発しなかったが³⁰⁾、ヒト肺線維芽細胞 (WI-38) では S9 添加で不定期 DNA 合成を誘発した²¹⁾。チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) では S9 添加の有無にかかわらず姉妹染色分体交換を誘発した³¹⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異を誘発したが³²⁾、経口投与又は腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった³³⁾。腹腔内投与したマウスで優性致死突然変異を誘発しなかった^{21, 34)}。腹腔内投与したマウスの肺、肝臓で DNA 傷害を誘発したが¹⁶⁾、結腸で誘発しなかった³⁵⁾。腹腔内投与したラットの腎臓で不定期 DNA 合成を誘発しなかった³⁶⁾。腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかったが^{11, 37, 38)}、マウスの肝細胞³⁹⁾、脾細胞⁴⁰⁾、精細胞³⁷⁾で小核を誘発し、ラットの肝細胞で DNA 付加体を生成した⁴¹⁾。経口投与したマウス宿主経路法でネズミチフス菌に遺伝子突然変異を誘発しなかった²³⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Swiss マウス雌 25 匹を 1 群とし、0、5 mg/匹を 40 週間 (5 日/週) 強制経口投与し、その後 20 週間飼育して肺腫瘍の発生を調べた結果、5 mg/匹群で肺腫瘍の発生率に有意な増加を認めた⁴²⁾。

CDF₁ マウス雌 30 匹を 1 群とし、0、0.9 mg/匹 (約 35 mg/kg) を 8 週間 (1 日/週) 強制経口投与し、28 週まで飼育して肺腫瘍の発生を調べた結果、28 週まで生存していた 0.9 mg/匹群の 25 匹中 1 匹、対照群の 10 匹中 1 匹で肺腫瘍の発生を認めた⁴³⁾。

Swiss マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.01%の濃度で飲水に添加して生涯にわたって投与した結果、0.01%群の雄は 80 週、雌は 70 週までに全数が死亡し、0.01%群の雌雄で血管肉腫、肺の腺腫+癌、雄で腎腺腫、良性肝腫瘍の発生率に有意な増加を認めた。このうち、血管肉腫は主に肝臓でみられ、0.01%群の雄では 35 週後、雌では 41 週後から発生しており、最も感受性の高い腫瘍であると考えられた⁴⁴⁾。なお、本物質の 1 日当たりの摂取量は 0.7 mg/匹と報告されていたことから、体重を 30 g と仮定すると 23 mg/kg/day の用量となる。

Syrian golden ハムスター雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で飲水に添加して生涯にわたって投与した結果、0.1%群の雌雄の盲腸で腺腫+腺癌、雄の主に肝臓で血管腫+血

管肉腫の発生率に有意な増加を認め、0.1%群の雌の副腎皮質で腺腫の発生率にもわずかに増加がみられた⁴⁵⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 70 匹を 1 群とし、0、0.0001、0.005、0.01%の濃度で飲水に添加して 24 ヶ月間投与した結果、雌の 0.005% (4.5 mg/kg/day) 以上の群で肝細胞腺腫+癌、0.01% (7.9 mg/kg/day) 群で下垂体腺腫の発生率に有意な増加を認めたが、雄では腫瘍の発生率に増加はなかった⁶⁾。

CD-1 マウス雌雄各 90 匹を 1 群とし、雄に 0、0.0001、0.0005、0.001%、雌に 0、0.0001、0.0005、0.002%の濃度で飲水に添加して 24 ヶ月間投与した結果、雌の 0.002% (2.7 mg/kg/day) 群で肺泡/細気管支腺腫及び細気管支癌の発生率に有意な増加を認めたが、雄では腫瘍の発生率に増加はなかった⁷⁾。

CD-1 マウス雌雄各 90 匹を 1 群とし、0、0.004、0.008%の濃度で飲水に添加して 24 ヶ月間投与した結果、0.008%群の雄及び 0.004%以上の群の雌の生存率はわずかであったが、0.004% (雄 7.34 mg/kg/day、雌 11.59 mg/kg/day) 以上の群の雌雄の肝臓で血管腫+血管肉腫、0.004%群の雄及び 0.004%以上の群の雌で肺泡/細気管支腫瘍の発生率に有意な増加を認めた⁸⁾。

C57BL/6 マウス雌 400 匹を 1 群とし、DMNA (IARC 分類でグループ 2A) を 0.12%含む本物質を 0、0.05、0.5、5 ppm の濃度で 6 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させ、その後 18 ヶ月間飼育した結果、0.5 ppm 以上の群で甲状腺濾胞細胞癌、0.05 ppm 及び 5 ppm 群で血管肉腫、肝クッパー細胞肉腫の発生率に有意な増加を認めた。一方、DMNA を除去した本物質を用いて C57BL/6 マウス雌 (200 匹/群) に 0、5 ppm を 12 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させ、その後 12 ヶ月間飼育した結果、5 ppm 群の肺で肺泡/細気管支腺腫、肝臓で肝細胞腺腫、リンパ系で悪性リンパ腫、鼻腔の粘膜で乳頭腫、腺腫様ポリープ、骨腫、主に肝臓の血管で血管腫の発生率に有意な増加、下垂体腺腫の発生率に有意な減少を認めた¹⁰⁾。著者らは腫瘍の発生状況が異なった理由を曝露期間の違い (6 ヶ月→12 ヶ月) としていたが、DMNA の関与は否定できないと考えられた。

ヨーロッパハムスター雌雄各 15 匹を 1 群とし、雄に 0、37.3 mg/kg、雌に 0、32.5 mg/kg を生涯にわたって週 1 回の頻度で皮下投与した結果、投与群の雌雄各 6 匹で悪性末梢神経鞘腫瘍、雌の各 2 匹で悪性黒色腫、肝細胞癌、胃の腺癌の発生を認めたが、これらの腫瘍の発生は対照群ではなかった⁴⁶⁾。

○ 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発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、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、中・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた NOAEL 0.1 mg/kg/day (角膜石灰化) が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性オ) に示したマウスの試験から得られた LOAEL 0.89 ppm (体重増加の抑制、鼻腔粘膜への影響、肝臓の血管拡張など) を LOAEL であるために 10 で除した 0.089 ppm (0.22 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

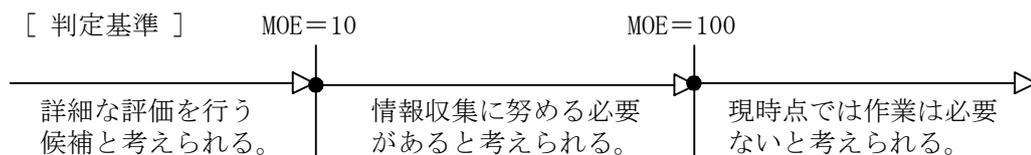
○ 経口曝露

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、予測最大曝露量はともに 0.0022 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.1 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 910 超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.1 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0022 µg/kg/day 未満程度	0.0022 µg/kg/day 未満程度		910 超



なお、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。

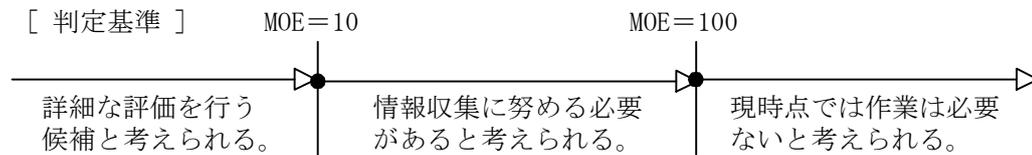
したがって、総合的な判定としても、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 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	—	—	0.22 mg/m ³ マウス	—
	室内空気	—	—		—



しかし、化管法に基づく平成 29 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 0.0013 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.22 mg/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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 3,400 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		○	129	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	350	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	B	—	3)-1
	○		2,090	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
	○		3,400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類等	○		1,280	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		4,700	<i>Hyalella azteca</i>	ヨコエビ亜目	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)-5751
	○		12,400	<i>Asellus sp.</i>	ミズムシ科	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5751
	○		28,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	3)-2
魚類	○		6,600 *1	<i>Ictalurus punctatus</i>	アメリカナマズ	LC ₅₀ MOR (硬度106.4 mg/L)	4	B	B	1)-5751
	○		7,850	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-3217
	○		10,100	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR (硬度400-500mg/L)	4	B	B	1)-673
	○		26,500	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR (硬度20-25mg/L)	4	B	B	1)-673
	○		34,000	<i>Notemigonus crysoleucas</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)-5751
その他	○		28,900	<i>Ambystoma spp.</i>	トラフサンショウ ウオ科	LC ₅₀ MOR (硬度400-500mg/L)	4	B	B	1)-11999
	○		115,000	<i>Ambystoma spp.</i>	トラフサンショウ ウオ科	LC ₅₀ MOR (硬度20-25mg/L)	4	B	B	1)-11999

毒性値 (太字) : PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験は条件付きで信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可
E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

A : 毒性値は採用できる、B : 毒性値は条件付きで採用できる、C : 毒性値は採用できない
— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

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

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献 1)-5751 に基づき再計算した値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した³⁾⁻¹。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.24、0.54、1.18、2.60、5.74 mg/L (公比 2.2) であった。被験物質の実測濃度 (幾何平均値) は、0 (対照区)、0.16、0.32、0.77、1.78、4.08 mg/L であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 2,090 µg/L であった。

また、環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について (化審法テストガイドライン)」(2006) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.20、0.43、0.93、2.0、4.3、9.3、20 mg/L (公比 2.2) であった。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.01 (対照区)、0.127、0.282、0.604、1.35、3.06、6.86、15.4 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 82~89%及び 49~67%であった。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 129 µg/L であった。

2) 甲殻類等

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について (化審法テストガイドライン)」(2006) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。

試験は半止水式 (24 時間後換水、水面をテフロンシートで被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1.0、1.8、3.2、5.6、10 mg/L (公比 1.8) であった。試験には Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.01 (対照区)、0.767、1.28、2.23、3.69、6.45 mg/L であり、0、24 時間後の換水時及び 24、48 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 79~90%及び 46~70%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 1,280 µg/L であった。

3) 魚類

Fisher ら¹⁾⁻⁵⁷⁵¹は、アメリカナマズ *Ictalurus punctatus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は0 (対照区)、5、10、25、50、100 mg/L であった。試験用水には、硬度約 106 mg/L (CaCO₃ 換算) の活性炭等により濾過した水道水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 6,600 µg/L であった。

4) その他の生物

Slonim¹⁾⁻¹¹⁹⁹⁹は、トラフサンショウウオ属 *Ambystoma* spp. の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は0 (対照区)、3.2~64 mg/L であった。試験用水には硬度 400~500 mg/L (CaCO₃ 換算) の地下水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 28,900 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	2,090 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	1,280 µg/L
魚類	<i>Ictalurus punctatus</i>	96 時間 LC ₅₀	6,600 µg/L
その他	<i>Ambystoma</i> spp.	96 時間 LC ₅₀	28,900 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類等の 1,280 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 12 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	129 µg/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 129 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 1.2 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 1.2 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で 0.055 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域で 0.055 µg/L 未満程度

であった。海水域では、PEC を設定できるデータが得られなかった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.05 未満であった。

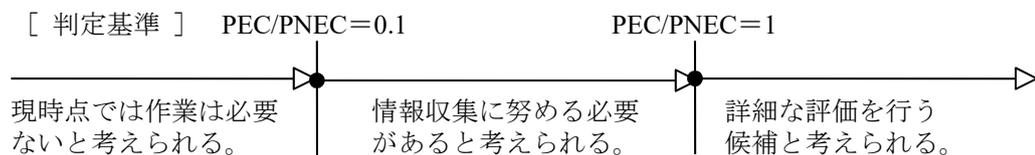
生態リスクの判定としては、淡水域では現時点では作業の必要はないと考えられるが、海水域ではリスクの判定ができなかった。

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	0.055 µg/L 未満程度(2015)	0.055 µg/L 未満程度(2015)	1.2 µg/L	<0.05
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：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



なお、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられた。

したがって、総合的な判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-,
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 590-591.
- 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: 20.
- 5) 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).
- 6) N,N-ジメチルヒドラジン (被験物質番号 K-544) の 1-オクタノールと水との間の分配係
数試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 7) N,N-ジメチルヒドラジン (被験物質番号 K-544) 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).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed.
(1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New
York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp,EPI Suite™ v.4.1.
- 11) Braun BA, Zirrolli JA (1983) : Environ Fate of Hydrazine Fuels in Aqueous and Soil Environ. Air
Force Report No. ESL-TR-82-45, NTIS AD-054-194 [Hazardous Substances Data Bank
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 12) 通産省公報(1992.12.22).
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2019.03.28 現在).
- 15) 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品 ; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 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.
- 16) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物
質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合
(第 4 回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

(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 (2019)：平成 29 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 (2019)：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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 現在)。
- 3) 国立環境研究所 (2020)：平成 31 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書。
- 4) 大阪府：平成 27 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について。
- 5) 日本環境衛生センター (2016)：平成 27 年度水環境の危機管理・リスク管理推進検討業務報告書。
- 6) 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) Back KC, Pinkerton MK, Cooper AB, Thomas AA. (1963): Absorption, distribution, and excretion of 1, 1-dimethylhydrazine (UDMH). *Toxicol Appl Pharmacol.* 5: 401-413.
- 2) Dost FN, Reed DJ, Wang CH. (1966): The metabolic fate of monomethylhydrazine and unsymmetrical dimethylhydrazine. *Biochem Pharmacol.* 15: 1325-1332.
- 3) Smith EB, Clark DA. (1971): Absorption of unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH) through canine skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 18: 649-659.
- 4) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 5) IPCS (2008): International Chemical Safety Cards. 0147. 1,1-Dimethylhydrazine.
- 6) Goldenthal EI. (1989): Two-year oncogenicity study in rats. Unpublished report No. 399-062. Cited in: IPCS (1991): Daminozide (Pesticide residues in food: 1991 evaluations Part II Toxicology).
- 7) Goldenthal EI. (1989): Two-year oncogenicity study in rats. Unpublished report No. 399-062. Cited in: IPCS (1991): Daminozide (Pesticide residues in food: 1991 evaluations Part II Toxicology).
- 8) Goldenthal EI. (1990): Two-year oncogenicity study in mice. Unpublished report No. 399-065. Cited in: IPCS (1991): Daminozide (Pesticide residues in food: 1991 evaluations Part II Toxicology).
- 9) Rinehart WE, Donati E, Green EA. (1960): The subacute and chronic toxicity of 1, 1-dimethylhydrazine vapor. *Am Ind Hyg Assoc J.* 21: 207-210.

- 10) Haun CC, Gaworski CL, Kinkead ER, MacEwen JD, Vernot EH, Hall A III, Amster RL, Bruner RH. (1984): Chronic inhalation toxicity of unsymmetrical dimethylhydrazine: oncogenic effects. AFAMRL-TR-85-020. University of California, Irvine.
- 11) Bruce WR, Heddle JA. (1979): The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, *Salmonella*, and sperm abnormality assays. *Can J Genet Cytol.* 21: 319-334.
- 12) Keller WC, Olson CT, Back KC, Gaworski CL. (1984): Teratogenic assessment of three methylated hydrazine derivatives in the rat. *J Toxicol Environ Health.* 13: 125-131.
- 13) Shook BS, Cowart OH. (1957): Health hazards associated with unsymmetrical dimethylhydrazine. *Ind Med Surg.* 26: 333-336.
- 14) Petersen P, Bredahl E, Lauritsen O, Laursen T. (1970): Examination of the liver in personnel working with liquid rocket propellant. *Br J Ind Med.* 27: 141-146.
- 15) De Flora S. (1981): Study of 106 organic and inorganic compounds in the *Salmonella*/microsome test. *Carcinogenesis.* 2: 283-298.
- 16) Parodi S, De Flora S, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bennicelli C, Brambilla G. (1981): DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res.* 41: 1469-1482.
- 17) Rogan EG, Walker BA, Gingell R, Nagel DL, Toth B. (1982): Microbial mutagenicity of selected hydrazines. *Mutat Res.* 102: 413-424.
- 18) De Flora S, Znacchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati GS. (1984): Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res.* 133: 161-198.
- 19) Tosk J, Schmeltz I, Hoffmann D. (1979): Hydrazines as mutagens in a histidine-requiring auxotroph of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 66: 247-252.
- 20) Matsushita H Jr, Endo O, Matsushita H, Yamamoto M, Mochizuki M. (1993): Mutagenicity of alkylhydrazine oxalates in *Salmonella typhimurium* TA100 and TA102 demonstrated by modifying the growth conditions of the bacteria. *Mutat Res.* 301: 213-222.
- 21) Brusick D, Matheson D. (1976): Mutagenic evaluation of 1,1-dimethylhydrazine, methylhydrazine and *N*-phenyl- α -naphthylamine. In: Proceedings of the 7th Annual Conference on Environmental Toxicology. AMRL-TR-76-125.
- 22) Bartsch H, Malaveille C, Camus AM, Martel-Planche G, Brun G, Hautefeuille A, Sabadie N, Barbin A, Kuroki T, Drevon C, Piccoli C, Montesano R. (1980): Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. typhimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat Res.* 76: 1-50.
- 23) von Wright A, Tikkanen L. (1980): The comparative mutagenicities of hydrazine and its mono- and di-methyl derivatives in bacterial test systems. *Mutat Res.* 78: 17-23.
- 24) 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. 297-300.
- 25) Ho YL, Ho SK. (1981): Screening of carcinogens with the prophage λ clt857 induction test. *Cancer Res.* 41: 532-536.

- 26) Bignami M, Conti G, Crebelli R, Carere A. (1981): Growth-mediated metabolic activation of promutagens in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res.* 80: 265-272.
- 27) Rogers AM, Back KC. (1981): Comparative mutagenicity of hydrazine and 3 methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat Res.* 89: 321-328.
- 28) Beije B, Onfelt A, Olsson U. (1984): Influence of dietary selenium on the mutagenic activity of perfusate and bile from rat liver, perfused with 1,1-dimethylhydrazine. *Mutat Res.* 130: 121-126.
- 29) Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO. (1983): Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res.* 113: 357-391.
- 30) Mori H, Sugie S, Yoshimi N, Iwata H, Nishikawa A, Matsukubo K, Shimizu H, Hirono I. (1988): Genotoxicity of a variety of hydrazine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. *Jpn J Cancer Res.* 79: 204-211.
- 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. CHL 細胞を用いる染色体異常試験. 282-283.
- 32) Vogel EW, Nivard MJ. (1993): Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis.* 8: 57-81.
- 33) Zijlstra JA, Vogel EW. (1988): Influence of inhibition of the metabolic activation on the mutagenicity of some nitrosamines, triazenes, hydrazines and seniciphylline in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 202: 251-267.
- 34) Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y. (1972): Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 23: 288-325.
- 35) Wargovich MJ, Goldberg MT, Newmark HL, Bruce WR. (1983): Nuclear aberrations as a short-term test for genotoxicity to the colon: evaluation of nineteen agents in mice. *J Natl Cancer Inst.* 71: 133-137.
- 36) Tyson CK, Mirsalis JC. (1985): Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat kidney cells following *in vivo* treatment with genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 7: 889-899.
- 37) Cllet I, Melcion C, Cordier A. (1993): Lack of predictivity of bone marrow micronucleus test versus testis micronucleus test: comparison with four carcinogens. *Mutat Res.* 292: 105-111.
- 38) Suzuki Y, Shimizu H, Ishikawa T, Sakaba H, Fukumoto M, Okonogi H, Kadokura M. (1994): Effects of prostaglandin E₂ on the micronucleus formation in mouse bone marrow cells by various mutagens. *Mutat Res.* 311: 287-293.
- 39) Cllet I, Fournier E, Melcion C, Cordier A. (1989): *In vivo* micronucleus test using mouse hepatocytes. *Mutat Res.* 216: 321-326.
- 40) Benning V, Brault D, Duvinage C, Thybaud V, Melcion C. (1994): Validation of the *in vivo* CD1 mouse splenocyte micronucleus test. *Mutagenesis.* 9: 199-204.
- 41) Sagelsdorff P, Lutz WK, Schlatter C. (1988): DNA methylation in rat liver by daminozide, 1,1-dimethylhydrazine, and dimethylnitrosamine. *Fundam Appl Toxicol.* 11: 723-730.
- 42) Roe FJ, Grant GA, Millican DM. (1967): Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. *Nature.* 216: 375-376.

- 43) Kelly MG, O'Gara RW, Yancey ST, Gadekar K, Botkin C, Oliverio VT. (1969): Comparative carcinogenicity of *N*-isopropyl- α -(2-methylhydrazino)-*p*-toluamide·HCl (procarbazine hydrochloride), its degradation products, other hydrazines, and isonicotinic acid hydrazide. *J Natl Cancer Inst.* 42: 337-344.
- 44) Toth B. (1973): 1,1-Dimethylhydrazine (unsymmetrical) carcinogenesis in mice. Light microscopic and ultrastructural studies on neoplastic blood vessels. *J Natl Cancer Inst.* 50: 181-194.
- 45) Toth B. (1977): The large bowel carcinogenic effects of hydrazines and related compounds occurring in nature and in the environment. *Cancer.* 40(5 Suppl): 2427-2431.
- 46) Ernst H, Rittinghausen S, Wahnschaffe U, Mohr U. (1987): Induction of malignant peripheral nerve sheath tumors in European hamsters with 1,1-dimethylhydrazine (UDMH). *Cancer Lett.* 35: 303-311.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

673 : Slonim, A.R. (1977): Acute Toxicity of Selected Hydrazines to the Common Guppy. *Water Res.* 11(10):889-895.

3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 5. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI 5:332 p.

5751 : Fisher, J.W., D.S. Myers, and M.L. Meyers (1980): The Effects of Selected Hydrazines upon Fish and Invertebrates. AMRL-TR-79-93, Tech.Rep.Aerosp.Med.Res.Lab., Wright-Patterson Air Force Base, OH :25 p.

11999 : Slonim, A.R. (1986): Acute Toxicity of Some Hydrazine Compounds to Salamander Larvae, *Ambystoma* spp. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 37(5):739-746.

2) 環境省 (2010) : 平成 21 年度生態影響試験

3) European Chemicals Agency: Information on Registered substances, N,N-dimethylhydrazine, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13787>, 2019.05.09 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. (2010)

2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. (2010)

[6] 2-スルホヘキサデカン酸-1-メチルエステルナトリウム塩

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： 2-スルホヘキサデカン酸-1-メチルエステルナトリウム塩
 CAS 番号： 4016-24-4
 化審法官報公示整理番号：
 化管法政令番号： 1-241
 RTECS 番号：
 分子式： $C_{17}H_{33}NaO_5S$
 分子量： 372.50
 換算係数： $1 \text{ ppm} = 15.24 \text{ mg/m}^3$ (気体、25°C)
 構造式：

(2) 物理化学的性状

本物質は白色の粉末である¹⁾。

融点	178.2～181.9°C ¹⁾
沸点	約 260°C (分解) (760 mmHg) ¹⁾
密度	1.211 g/cm ³ (25°C) ¹⁾
蒸気圧	≦ 1.3 × 10 ⁻⁴ mmHg (≦ 0.017 Pa) (100°C) ¹⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	271.9 mg/L (20°C、臨界ミセル濃度) ¹⁾ 、1.7 × 10 ⁴ mg/L (25°C、pH = 6.2～6.3) ¹⁾

(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 91～94% (OECD TG301C)	
(試験期間： 4 週間、被験物質濃度： 100 mg/L、活性汚泥濃度： 30mg/L) ¹⁾	
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： $19 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN ²⁾ により計算)	
半減期： 3.4 ～ 34 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$) と仮定し計算)	

加水分解性

加水分解しない (pH = 4、7、9、5 日間、50°Cで安定) ¹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 71 (BCFBAF ⁴⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 1,000 (KOCWIN ⁵⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の国内生産量は 10,000 ~ 100,000 トン/年であり、2001 年の国内生産量は 13,400 トンである ¹⁾。

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・輸入数量区分は 100 トン以上である ⁶⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、衣料用洗剤の界面活性剤である ¹⁾。衣料用洗剤に含まれる本物質の濃度は通常 5~10%である ¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質 (政令番号 : 241) に指定されている。

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、平成29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⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・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（平成 29 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	0	2	0	0	0.1	2,706	-	-	-	-	2	-	2

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)	
化学工業	0	2	0	0	0	6		
	(100%)					(0.2%)		
自然科学研究所	0	0	0	0	0.1	2,700		
					(100%)	(99.8%)		

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は0.002 tとなり、すべて届出排出量であった。届出排出量は全て公共用水域へ排出されるとしている。この他に下水道への移動量が0.0001 t、廃棄物への移動量が約2.7 tであった。届出排出量の主な排出源は、化学工業であった。

(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³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成29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大阪府（公共用水域への排出量0.002 t）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	公共用水域
	大阪府	大阪府
大気	0.0	0.0
水域	79.4	79.4
土壌	0.1	0.1
底質	20.6	20.6

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 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

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	0.06	0.08	<0.05	0.17	0.05	5/7	東京都、 大阪府	2005	4)
		0.11	0.17	<0.05	0.35	0.05	5/7	東京都、 大阪府	2004	4)
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									

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）

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 2.4）。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	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	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 データは得られなかった (過去の限られた地域のデータではあるが 0.11 µg/L 程度の報告がある (2004))	データは得られなかった データは得られなかった データは得られなかった (過去の限られた地域のデータではあるが 0.0044 µg/kg/day 程度の報告がある)
	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	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 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 データは得られなかった (過去の限られた地域のデータではあるが 0.35 µg/L 程度の報告がある (2004))	データは得られなかった データは得られなかった データは得られなかった (過去の限られた地域のデータではあるが 0.014 µg/kg/day 程度の報告がある)
	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

吸入曝露については、表 2.4 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つた。

表 2.5 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	
	参考値 ^{a),b)}	(0.0044)
食物		
土壌		

注：1) 括弧内の値は、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

b) 限られた地域を調査対象とした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つた。

なお、過去のデータではあるが限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータか

ら算定した一日曝露量は 0.014 µg/kg/day 程度であった。

一方、化管法に基づく平成 29 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⁵⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.011µg/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 0.00045µg/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 2.6 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、過去のデータではあるが限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.35 µg/L 程度の報告がある。

化管法に基づく平成 29 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⁵⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.011µg/L 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 [過去の限られた地域で 0.11µg/L 程度の報告がある(2004)]	データは得られなかった [過去の限られた地域で 0.35µg/L 程度の報告がある(2004)]
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：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

本物質の体内動態、代謝に関して、知見は得られなかった。

なお、本物質をラットに強制経口投与した急性毒性試験では、投与直後から自発運動の低下が認められたことから¹⁾、本物質は消化管から速やかに吸収されると考えられる。

(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¹⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット (雄)	経口	LD ₅₀ 2,142 mg/kg
ラット (雌)	経口	LD ₅₀ 1,819 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、本物質を経口投与したラットでは投与直後から自発運動の低下、1～3 時間後から眼瞼下垂、下痢、3～6 時間後から糞尿による下腹部被毛の汚れ、立毛がみられた¹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、30、100、300、500、1,000 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した用量設定のための予備試験では、500 mg/kg/day 群の雌雄で軽度な軟便、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で下痢、自発運動低下、体重の減少、雄 3 匹及び雌 1 匹の死亡を認めた。1,000 mg/kg/day 群の雌雄で血小板数の増加、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、500 mg/kg/day 以上の群の雄及び 1,000 mg/kg 群の雌で ALT の上昇、血糖値の低下、雌で尿素窒素の低下を認め、剖検では 100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で前胃の粘膜肥厚及び表面粗造がみられた。また、1,000 mg/kg/day 群の死亡例では胃の液状物貯留による膨満、前胃の粘膜剥離、腺胃の粘膜黒色点、腸の粘液様物貯留がみられた²⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、5、20、80、300 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄は 47 日間、雌は分娩後の哺育 4 日までの 42～45 日間強制経口投与した結果、80 mg/kg/day 群の雌雄各 1 匹及び 300 mg/kg/day 群の雌雄各 3 匹で一過性の軽度軟便がみられたが、生存率や体重への影響はなかった。尿、血液への影響はなかったが、300 mg/kg/day 群の雄の血清で ALT の有意な上昇とトリグリセリドの有意な低下を認めた。剖検では 80 mg/kg/day 群の雄の 10 匹中 6 匹、雌の 10 匹中 9 匹、300 mg/kg/day 群の雄の 10 匹中 10 匹、雌の 9 匹中 9 匹で前胃の粘膜肥厚がみられ、組織検査では 80 mg/kg/day 以上の群の雌雄の前胃で角化亢進を伴った重層扁平上皮の過形成、300 mg/kg/day 群の雌雄の前胃で水腫、雄の前胃で炎症性細胞浸潤の発生率に有意な増加を認めた²⁾。この結果から、NOAEL を 20 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、30、100、300、500、1,000 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した用量設定のための予備試験では、7 日目から交尾が成立するまで雌雄各 1 匹を同居させた結果、30 mg/kg/day 以上の群の雌雄で交尾能に対する影響は認められなかった²⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、5、20、80、300 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄は 47 日間、雌は分娩後の哺育 4 日までの 42~45 日間強制経口投与した結果、親及び仔の生殖発生パラメーターに影響は認められなかった²⁾。この結果から、NOAEL を 300 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 27~28 匹を 1 群とし、妊娠 7 日から妊娠 17 日まで本物質を約 49%含む試験液を 0、2.1、7.1、21.4%の濃度で背部皮膚 (3×4 cm) に塗布 (0.2 mL/匹/日) した結果、各群の黄体数や着床数、吸収胚数、同腹仔数及び体重、生存胎仔数に影響は認められず、胎仔の外見にも異常はなかった³⁾。なお、比重を 1.211 g/mL とすると、各群の塗布量は 0、2、8、25 mg/匹/日となる。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(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、大腸

菌で遺伝子突然変異^{4,5)}、チャイニーズハムスター肺細胞（CHL）で染色体異常^{6,7)}を誘発しなかった。

in vivo 試験系については、知見が得られなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 20 mg/kg/day（前胃の粘膜肥厚と扁平上皮の過形成）を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 2.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

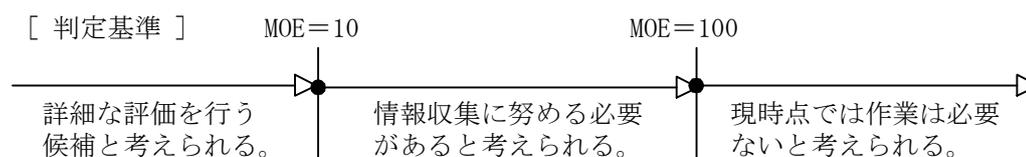
② 健康リスクの初期評価結果

○ 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	—	—	2.0 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	—	—			—



しかし、過去の限られた地域を対象とした公共用水域・淡水のデータ（2004年）から算定

した曝露量の最大値は 0.014 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 2.0 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 14,000 となる。また、化管法に基づく平成 29 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 0.00045 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 440,000 となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経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。

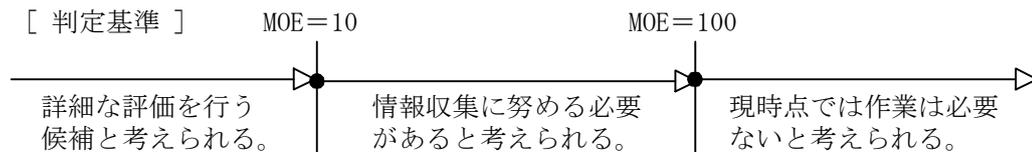
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の環境中への総排出量は 0.002 t であったが、大気への排出量は 0 t であり、媒体別分配割合の予測結果では大気への分配はほとんどなかった。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	1,480 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		>9,000 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類 等		○	240	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)
	○		1,240	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類	○		1,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
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 文献 1)に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

環境省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。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.16、0.36、0.82、1.89、4.35、10.0 mg/L (公比 2.3) であった。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)、0.124、0.295、0.668、1.48、3.86、9.00 mg/L であった。試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 86.1~97.5%及び 68.3~83.1%であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。最高濃度区においても 50%阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 9,000 µg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 1,480 µg/L であった²⁾。

2) 甲殻類等

環境省¹⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.48、0.86、1.54、2.78、5.00 mg/L (公比 1.8) であった。試験には Elendt M4 培地 (硬度 252 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、48 時間後の幾何平均値) は、<0.02 (対照区)、0.38、0.63、1.09、2.21、3.79 mg/L であり、試験開始時及び 48 時間後において、それぞれ設定濃度の 74.7~84.5%及び 66.9~75.0%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 1,240 µg/L であった。

また、環境省¹⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1998) 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 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.08、0.14、0.26、0.46、0.83、1.50 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には、硬度 244 mg/L (CaCO₃ 換算) の Elendt M4 培地を用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.06 (対照区)、0.08、0.13、0.24、0.38、0.67、1.25 mg/L であり、0、6、13 日後の換水時及び 2、8、15 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 8.7~121.4% 及び 72.7~112.5%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 240 µg/L であった。

3) 魚類

環境省¹⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.26、0.48、0.86、1.54、2.78、5.00 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には、硬度 25.0 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、24 時間後の幾何平均値) は、<0.02 (対照区)、0.21、0.37、0.61、1.13、1.99、3.76 mg/L であり、試験開始時及び 24 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 72.1~81.3%及び 69.8~75.0%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 1,500 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	9,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	1,240 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	1,500 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、最も小さい値（甲殻類等の 1,240 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 12 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	1,480 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	240 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値（甲殻類等の 240 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 2.4 µg/L が得られた。

本評価における PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値より得られた 2.4 µg/L を採用する。

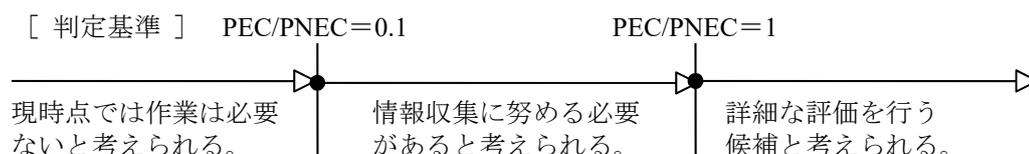
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	2.4 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



本物質の化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.011 µg/L

であり、この値と PNEC の比は 0.005 となった。

しかし、過去のデータではあるが、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.35 µg/L 程度の報告があり、この値と PNEC の比は 0.15 となる。

以上から、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、製造輸入数量や環境中への排出量等の推移によっては、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報充実について検討する必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) OECD High Production Volume Chemicals Program (2003) : SIDS Initial Assessment Report, Hexadecanoic acid, 2-sulfo-, 1-methylester, sodium salt.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 3) 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.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 6) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008) : 参考資料2 追加候補物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019) : 平成29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 (2019) : 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 現在).
- 3) 国立環境研究所 (2020) : 平成31年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) Kazuaki Miura (2007) : Aquatic Risk Assessment of 2-Sulfonato Fatty Acid Methyl Ester Sodium Salt (MES). Journal of Oleo Science. 56(3):123-128.
- 5) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) 化学物質点検推進連絡協議会 (2002): 1-メトキシカルボニルペンタデカンスルホン酸ナトリウムのラットを用いる単回経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告書. 9: 295-296.
- 2) 化学物質点検推進連絡協議会 (2002): 1-メトキシカルボニルペンタデカンスルホン酸ナトリウムのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 化学物質毒性試験報告書. 9: 297-308.

- 3) ライオン株式会社 (2009): Japan チャレンジプログラム カテゴリーアプローチに関する情報. 化審法データベース.
(https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=4016-22-2&mno=J-0158&request_locale=ja, 2019.8.9 現在).
- 4) 化学物質点検推進連絡協議会 (2002): 1-メトキシカルボニルペンタデカンスルホン酸ナトリウムの細菌を用いる復帰変異試験. 化学物質毒性試験報告書. 9: 309-315.
- 5) Lion Corporation (1990): Bacterial reverse gene mutation assay of MES. Unpublished data. Cited in: OECD (2003): SIDS initial assessment report for SIAM 16. Hexadecanoic acid, 2-sulfo-, 1-methylester, sodium salt. ライオン株式会社 (2009): Japan チャレンジプログラム カテゴリーアプローチに関する情報.
- 6) 化学物質点検推進連絡協議会 (2002): 1-メトキシカルボニルペンタデカンスルホン酸ナトリウムのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験. 化学物質毒性試験報告書. 9: 316-320.
- 7) Lion Corporation (1998): Chromosomal aberration test of MES in cultured mammalian cells. Unpublished data. Cited in: OECD (2003): SIDS initial assessment report for SIAM 16. Hexadecanoic acid, 2-sulfo-, 1-methylester, sodium salt. ライオン株式会社 (2009): Japan チャレンジプログラム カテゴリーアプローチに関する情報.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2001) : 平成 12 年度生態影響試験
- 2) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

[7] デカン酸

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：デカン酸

(別の呼称：カプリン酸)

CAS 番号：334-48-5

化審法官報公示整理番号：2-608 (アルカン酸 (C = 4 ~ 30))

化管法政令番号：1-256

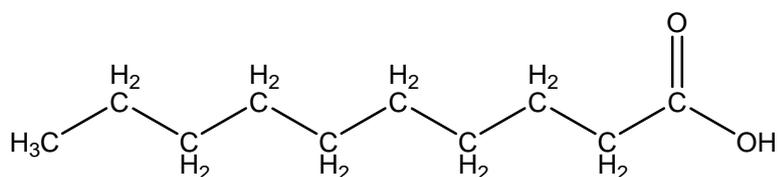
RTECS 番号：HD9100000

分子式：C₁₀H₂₀O₂

分子量：172.26

換算係数：1 ppm = 7.0 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は不快なにおいがある白色の結晶または塊である¹⁾。

融点	31.39°C ²⁾ 、31.4°C ^{3),5)} 、31.5°C ⁶⁾
沸点	270°C (760 mmHg) ^{2),5)} 、270°C ³⁾ 、268~270°C ⁶⁾ 、 約 270°C (760 mmHg) ⁸⁾ 、268~270°C(760 mmHg) ⁸⁾
密度	0.8858 g/cm ³ (40°C) ²⁾ 、0.89 g/cm ³ (20°C) ⁸⁾
蒸気圧	< 7.5 × 10 ⁻³ mmHg (< 1.0 Pa) (20°C) ⁸⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.09 ^{2),4),5)} 、1.88 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	5.65~5.7 (20°C) ⁸⁾
水溶性 (水溶解度)	150 mg/1,000g (20°C) ^{2),3)} 、61.8 mg/L (25°C) ⁵⁾ 、 50.00~163 mg/L (20°C) ⁷⁾ 、61.84 mg/L (25°C) ⁷⁾ 、 150 mg/L (20.0°C) ⁷⁾

(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 (良分解性 (類似化学物質の分解性との比較により判定)⁹⁾)

酸素消費量：105% (被験物質 2 mg/L、試験期間 30 日)⁸⁾

>72% (被験物質 5 mg/L、試験期間 30 日)⁸⁾

酸素消費量：86% (被験物質 2 mg/L、試験期間 30 日)⁸⁾

62% (被験物質 5 mg/L、試験期間 30 日)⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $11 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰) により計算)

半減期：5.8 ~ 58 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹) 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加水分解しないとみられる¹²⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF¹³) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：96 (KOCWIN¹⁴) により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

アルカン酸 (C=4~30) 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¹⁵⁾。

表 1.1 アルカン酸 (C=4~30) の製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	100,000	100,000	80,000	100,000
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	90,000	100,000	90,000	100,000

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

カプリン酸 (C=10)、ラウリン酸 (C=12) 及びミリスチン酸 (C=14) としての輸入量の推移を表 1.2 に示す¹⁶⁾。

表 1.2 カプリン酸、ラウリン酸及びミリスチン酸の輸入量の推移

平成 (年)	21	22	23	24	25
輸入量 (t) ^{a)}	24,703	25,588	27,239	26,236	27,013
平成 (年)	26	27	28	29	30
輸入量 (t) ^{a)}	29,062	30,967	33,673	34,691	38,287

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より。

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 トン以上である¹⁷⁾。

酸化触媒式のディーゼル排気微粒子除去装置（DPF）を装着した小型ディーゼルエンジンの排出ガスから本物質が検出された報告がある¹⁸⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、界面活性剤・金属石けん原料，医薬部外品添加物（薬用石けん、化粧品等）、食品添加物（香料）、合成樹脂滑剤、合成樹脂安定剤、化粧品・医薬品の油性成分、合成潤滑油などの反応・配合原料とされている¹⁹⁾。また本物質は、業務用シロアリ防除剤の有効成分である²⁰⁾。

(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：256）に指定されている。

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。

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、平成29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^{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 29 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	170	151	0	65	29	2,236	15	255	-	-	386	270	656

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)	
化学工業	170	151	0	0	28	1,132	届出	届出外
	(100%)	(99.9%)			(97.2%)	(50.6%)		
パルプ・紙・紙加工品製造業	0	0	0	65	0	0		
下水道業				(100%)			15	
石油製品・石炭製品製造業	0	0.1	0	0	0.8	84	(100%)	
		(0.07%)			(2.8%)	(3.7%)		
輸送用機械器具製造業	0	0	0	0	0	700		
						(31.3%)		
金属製品製造業	0	0	0	0	0	320		
						(14.3%)		
殺虫剤							255	
							(100%)	

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は約0.66tとなり、そのうち届出排出量は約0.39tで全体の59%であった。届出排出量のうち0.17tが大気、約0.15t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。この他に埋立処分が0.065t、下水道への移動量が0.029t、廃棄物への移動量が約2.2tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出は化学工業のみであり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（99.9%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「平成29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	170
水域	166
土壌	255

(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 29 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった長野県（大気への排出量 0.15 t、公共用水域への排出量 0.0097 t、土壌への排出量 0.0078 t）、公共用水域への排出量が最大であった静岡県（公共用水域への排出量 0.1 t、土壌への排出量 0.013 t）、土壌への排出量が最大であった東京都（土壌への排出量 0.029 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
	長野県	長野県	静岡県	東京都
大気	11.3	11.3	0.6	0.1
水域	33.6	33.6	76.5	5.6
土壌	54.0	54.0	20.6	94.2
底質	1.0	1.0	2.4	0.2

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

本物質の環境中等の濃度について情報の収集を試みたが、信頼性が確認された調査例は得られなかった。

表 2.4 各媒体中の存在状況

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								

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
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

(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 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	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 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	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
	最 大 値	大気 一般環境大気 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 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	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、化管法に基づく平成 29 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 $0.031 \mu\text{g/m}^3$ 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、化管法に基づく平成 29 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 3.4 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 0.14 µg/kg/day となった。

生物濃縮性は高くないため、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。本物質について、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。

化管法に基づく平成 29 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 3.4 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

ラットの十二指腸 (3~4 cm) を結紮して作製した閉鎖区間に ^{14}C でラベルした本物質 5 mg を注入した結果、15 分間で放射活性の 97.5% が吸収され、粘膜に 1% の残留がみられた。また、電子顕微鏡及びオートラジオグラフィーによる腸吸収上皮細胞の観察では、本物質の吸収は 10 分以内にほぼ完了していたと考えられた¹⁾。

授乳中の雌ウサギに ^{14}C でラベルした本物質 240 mg を強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 4% が糞中に排泄され、体内からは乳腺で 3.5%、肝臓で 0.8%、脂肪組織で 0.001% の残留を認めただけであったことから、投与した本物質のほとんどが完全に代謝されたものと考えられた²⁾。

ヒトでは、入院患者に ^{14}C でラベルした本物質を処方食に混ぜて投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 52% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄され、排泄のピークは 2.5~4 時間後にみられた³⁾。

本物質は β 酸化経路、クエン酸回路を経て最終的に CO_2 へと代謝されるが、一部はケトン体に変換され、その後、ケトン体が酸化を受けるか、尿中に排泄されるかは生体の栄養状態によって決まる。また、本物質の一部は ω 酸化を受けた後に β 酸化を受けて代謝される⁴⁾。

なお、本物質は食品等から摂取されるとともに、炭水化物やタンパク質の中間代謝物であるアセチル CoA から合成される。

(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⁵⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	$\text{LD}_{50} > 10,000 \text{ mg/kg}$

本物質は眼を刺激し、皮膚に対して腐食性を有する⁶⁾。

なお、ラットの経口 LD_{50} を 3.73 mL/kg、ウサギの経皮 LD_{50} を 1.77 mL/kg とした報告があったが⁷⁾、経皮 LD_{50} については 5,000 mg/kg を上回るとした指摘があり⁸⁾、飽和蒸気の 8 時間曝露でもラットの死亡はなかったことから⁹⁾、3.73 mL/kg という経口 LD_{50} の値は疑わしいと考えられる。

② 中・長期毒性

ア) ラット (混合系統) 雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10% の濃度で餌に添加して 150 日間投与し、前胃及び腺胃への影響を検討した結果、本物質の投与による影響はなかった。なお、低級脂肪酸 (プロピオン酸、酪酸、吉草酸) の投与では、前胃の扁平上皮細胞の著しい角化と肥厚増殖がみられ、乳頭腫様変化にまで進展した¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 10% (約 5,000 mg/kg/day) 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、カプレニンを 0、5.23、10.23、15.00%の濃度で餌に添加して 91 日間投与した結果、各群の一般状態や生存率、体重、血液及び血液生化学、臓器の重量及び組織に影響はなかった。なお、カプレニンとはオクタン酸 23.2%、本物質 26.6%、ベヘン酸 45.0%を主成分としたトリグリセリドであり、胃腸で速やかに加水分解されて本物質を産生することから、本物質投与時の参考情報として有用と考えられた。摂餌量から求めた各群のカプレニン投与量は雄で 0、4,400、8,700、13,200 mg/kg/day、雌で 0、4,900、9,700、14,600 mg/kg/day であった¹¹⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) McCollum Wisconsin ラット雌雄（匹数不明）に中鎖脂肪酸（本物質約 25%、オクタン酸約 75%）を 0、19.6%の濃度で餌に添加して投与した 2 世代試験では、産仔数及び出生時体重に影響はなかった。なお、19.6%群の仔（F₁）では哺育期の母乳分泌量の減少に伴う二次的な影響として仔（F₂）の体重増加抑制と死亡率増加が軽度に見られた¹²⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の 11%溶液をボランティア 10 人の背中に 24 時間塗布し、塗布部位に紅斑が生じるまで 10 日間塗布を繰り返した結果、2 日後に 3 人で塗布部位に紅斑がみられるようになり、8 日後までに 7 人に紅斑が生じたが、3 人では 10 日後も紅斑は生じなかった。同様にして別の 10 人に 21%溶液を塗布した試験では、2 日後に 4 人に紅斑がみられ、8 日後までに 10 人全員に紅斑が生じた¹³⁾。

イ) 本物質の 100%粉体をボランティア 32 人の上腕に塗布した結果、1 時間後に 18 人の塗布部位に紅斑がみられ、4 時間後には 31 人で紅斑がみられた。また、別の試験機関で 38 人を対象にして同様に実施した試験では、30 分後に 1 人、1 時間後に 18 人、4 時間後に 35 人で塗布部位に紅斑がみられるようになった¹⁴⁾。

ウ) ボランティア 28 人を対象にしたパッチテストでは、本物質の 1%溶液で感作反応はみられなかったとした報告⁸⁾があった。

エ) 本物質は母乳に含まれており、日本人女性 28 人の調査では、分娩後 5 日目の母乳に含まれる脂肪酸の 0.66%を本物質が占めていたが、分娩後 1 ヶ月目は 1.11%、分娩後 3 ヶ月目は 1.12%と有意に増加していた¹⁵⁾。

オ) ボランティアの男女各 10 人にカプレニン（オクタン酸 23.1%、本物質 26.3%、ベヘン酸 45.0%、アラキジン酸 4%）24 g/day（約 320 mg/kg/day）を 2 週間の休薬期間を挟んで 5 日間経口摂取させた試験では、14 人から片頭痛や月経痛、胃のむかつきや吐き気、便秘、下痢などの訴えがあったが、カプレニン摂取との関連はみられなかった¹⁶⁾。

(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で遺伝子突然変異を誘発せず¹⁷⁾、S9 無添加の大腸菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった¹⁸⁾。S9 無添加の枯草菌で DNA 傷害を誘発しなかった¹⁹⁾。チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常を誘発しなかった²⁰⁾。

in vivo 試験系については、知見が得られなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた NOAEL 5,000

mg/kg/day（影響のなかった用量）を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 500 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

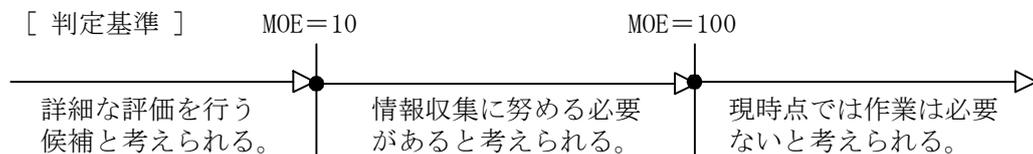
② 健康リスクの初期評価結果

○ 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	—	—	500 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	—	—			



しかし、化管法に基づく平成 29 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 0.14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 500 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 360,000 となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経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。

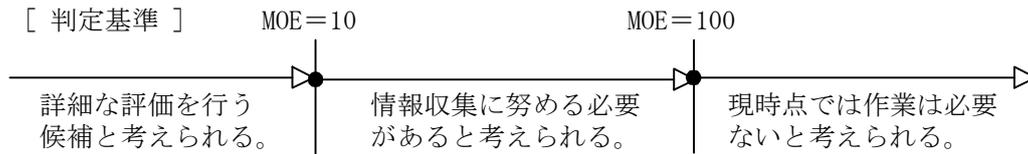
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

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



しかし、吸収率を 100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると $1,670 \text{ mg/m}^3$ となるが、参考としてこれと化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度(年平均値)の最大値 $0.031 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ 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 5,400,000 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		○	967 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		12,200 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
甲殻類等		○	75 *2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	4)
	○		>20,000 *3	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		41,000	<i>Hyale plumulosa</i>	モクズヨコエビ属	EC ₅₀	2	E	C	5)
魚類	○		>16,000 *3	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)
	○		20,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	E	C	5)
その他	○		7,500	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	EC ₅₀ DVP	4	B	C	1)-17379
	○		24,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-17379

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

DVP (Development) : 発生 (ここでは発生における催奇形性)、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 文献 2)に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値

*2 文献 2)より、実測濃度に基づき、死亡親個体の産子を含め、助剤対照区との比較により再計算した値

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

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

環境庁²⁾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。

設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、1.0、1.8、3.2、5.6、10 mg/L (公比 1.8) 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) が 100 µL/L の濃度で用いられた。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 (対照区、助剤対照区)、0.967、1.90、4.35、7.31、15.0 mg/L であった。試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 89~110%及び 29~78%であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 12,200 µg/L、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 967 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類等

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、20 mg/L (限度試験) であった。試験溶液の調製には、硬度 55.2 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が試験用水として、ジメチルホルムアミド (DMF) が助剤として 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度 (0、48 時間後の幾何平均値) は <0.2 (対照区、助剤対照区)、21 mg/L であった。試験開始時及び 48 時間後の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 105%及び 110%であった。対照区及び助剤対照区と同様に、被験物質曝露による遊泳阻害は見られず、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 20,000 µg/L 超とされた。

また、環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1997 年提案) 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 (毎日換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.20、0.64、2.0、6.4、20 mg/L (公比 3.2) であった。試験溶液の調製には、硬度 57.7 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が試験用水として、ジメチルホルムアミド (DMF) が助剤として 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.01 (対照区、助剤対照区)、0.075、0.22、0.84、5.3、19 mg/L であり、0、7、14 日目の換水時及び 1、8、15 日目の換水前において、それぞれ設定濃度の 84~110%及び 0~100%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 75 µg/L であった⁴⁾。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (48 時間後換水) で行われ、設定試

験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、20 mg/L (限度試験) であった。試験溶液の調製には、硬度 55.2 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が試験用水として、ジメチルホルムアミド (DMF) が助剤として 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度 (0、48 時間後の幾何平均値) は <0.2 (対照区、助剤対照区)、16 mg/L であった。試験開始時及び 48 時間後の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 115% 及び 55% であった。対照区及び助剤対照区と同様に、被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 16,000 µg/L 超とされた。

4) その他の生物

Dawson ら¹⁾⁻¹⁷³⁷⁹ は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚催奇形性試験 (FETAX 試験) を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 8~12 濃度区であった。試験には FETAX 培地が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 24,000 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	12,200 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	20,000 µg/L 超
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	16,000 µg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC ₅₀	24,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物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、その他の生物の毒性値及び限度試験から得られた甲殻類及び魚類の毒性値を除いた値 (藻類等の 12,000 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 120 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	967 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	75 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方 (甲殻類等の 75 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 0.75 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.75 µg/L を採用する。

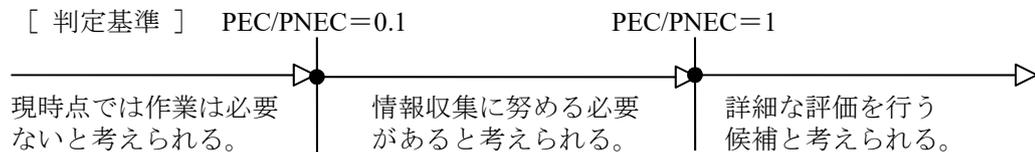
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	0.75 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



しかし、化管法に基づく平成 29 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 3.4 μg/L であり、この値と PNEC との比は 4.5 となった。

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、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の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) 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品.
- 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: 306.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 81.
- 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: 310.
- 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: 742.
- 8) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, Decanoic acid, (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2019.05.22 現在).
- 9) 平成 24 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会 化学物質安全対策部会化学物質調査会化学物質審議会 第 122 回審査部会第 129 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会(J-CHECK).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 11) 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.
- 12) Lyman WJ et al.(1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc: 7-4, 7-5, 8-12 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 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, 2019.03.28 現在).
- 16) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2019.07.01 現在).
- 17) 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).

- 18) 斎藤育江, 大貫文, 小縣昭夫, 保坂三継, 中江大 (2013): 酸化触媒式DPFの有無によるディーゼル排出ガス中有機酸濃度の比較. 東京都健康安全研究センター研究年報. 64:151-158.
- 19) 化学工業日報社(2018): 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.
- 20) 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 (2019): 平成 29 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. 3.殺虫剤に係る排出量.
(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2019): 平成 29 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 (2019): 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 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 (2019): 平成 29 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/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020): 平成 31 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) Carlier H, Bezard J. (1975): Electron microscope autoradiographic study of intestinal absorption of decanoic and octanoic acids in the rat. J Cell Biol. 65: 383-397.
- 2) Bu'lock JD, Smith GN. (1965): Incorporation of ^{14}C -labelled fatty acids into the mammary-gland lipids of the lactating rabbit. Biochem J. 96: 495-499.
- 3) Forsgren L. (1969): Expiratory pattern of $^{14}\text{CO}_2$ in man after feeding ^{14}C -labeled fatty acid. Ark Kemi. 30: 355-360.
- 4) Clayton GD, Clayton FE. (1995): Patty's industrial hygiene and toxicology. 4th ed. Aliphatic carboxylic acid: 3523-3527, Capric acid: 3560-3561. John Wiley & Sons.
- 5) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 6) Briggs GB, Doyle RL, Young JA. (1976): Safety studies on a series of fatty acids. Am Ind Hyg Assoc J. 37: 251-253.
- 7) Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS, Pozzani UC, Striegel JA. (1962): Range-finding toxicity data: List VI. Am Ind Hyg Assoc J. 23: 95-107.

- 8) Opdyke DL. (1979): Monographs on fragrance raw materials. Capric acid. Food Cosmet Toxicol. 17: 241-275.
- 9) Deichmann WB, Gerarde HW. (1969): Toxicology of drugs and chemicals. 742. Academic Press.
- 10) Mori K. (1953): Production of gastric lesions in the rat by the diet containing fatty acids. Gan. 44: 421-427.
- 11) Webb DR, Wood FE, Bertram TA, Fortier NE. (1993): A 91-day feeding study in rats with caprenin. Food Chem Toxicol. 31: 935-946.
- 12) Harkins RW, Sarett HP. (1968): Nutritional evaluation of medium-chain triglycerides in the rat. J Am Oil Chem Soc. 45: 26-30.
- 13) Stillman MA, Maibach HI, Shalita AR. (1975): Relative irritancy of free fatty acids of different chain length. Contact Dermatitis. 1: 65-69.
- 14) Robinson MK, Whittle E, Basketter DA. (1999): A two-center study of the development of acute irritation responses to fatty acids. Am J Contact Dermat. 10: 136-145.
- 15) 磯村晴彦, 落合富美江, 齊本美津子, 清水嘉子, 北村キヨミ (2007): 日本人母乳の脂肪酸組成に関する研究. 母性衛生. 48: 54-65.
- 16) Peters JC, Holcombe BN, Hiller LK, Webb DR. (1991): Caprenin 3. Absorption and caloric value in adult humans. J Am Coll Toxicol. 10: 357-367.
- 17) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor, Mortelmans, K. (1988): *Salmonella* mutagenicity test: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen. 11(Suppl. 12): 1-158.
- 18) Szybalski W. (1958): Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. Ann N Y Acad Sci. 76: 475-489
- 19) 小田美光, 浜野米一, 井上清, 山本博之, 新原富夫, 国田信治. (1978): 着香料の細菌による突然変異誘発性試験 (第1報). 大阪府公衛研所報, 食品衛生編. 9: 177-181.
- 20) シミックファーマサイエンス株式会社 (2018): デカン酸のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験. 試験番号: 17K5298G. 最終報告書.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) US EPA 「ECOTOX」
17379 : Dawson, D.A., T.W. Schultz, and R.S. Hunter (1996): Developmental Toxicity of Carboxylic Acids to *Xenopus* Embryos: A Quantitative Structure-Activity Relationship and Computer-Automated Structure. Teratog.Carcinog.Mutagen 16:109-124.
- 2) 環境庁 (1999) : 平成 10 年度生態影響試験
- 3) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書 (予定)
- 5) OECD Cooperative Chemicals Assessment Programme (2014) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Profile, Aliphatic acids category.

[8] 2-ナフトール

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：2-ナフトール

(別の呼称：β-ナフトール、ベタナフトール)

CAS 番号：135-19-3

化審法官報公示整理番号：4-355

化管法政令番号：1-393

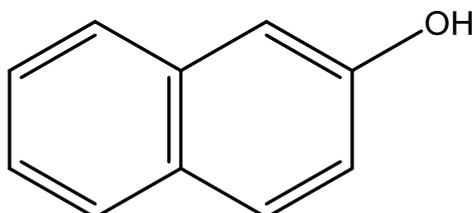
RTECS 番号：QL2975000

分子式：C₁₀H₈O

分子量：144.17

換算係数：1 ppm = 5.90 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色ないし微黄色板状晶または葉状晶である¹⁾。

融点	122°C ^{2),3)} 、121~123°C ⁴⁾ 、121.6°C ⁵⁾
沸点	286°C (760 mmHg) ²⁾ 、285~286°C ⁴⁾ 、285~286°C (760 mmHg) ⁵⁾ 、295°C ³⁾
密度	1.28 g/m ³ (20°C) ²⁾ 、1.22 g/m ³ ⁴⁾
蒸気圧	7.5 mmHg (=1,000 Pa) (140.7°C) ²⁾ 、5mm Hg (=666 Pa) (145°C) ³⁾ 、3.20×10 ⁻⁴ mmHg (25°C、外挿値) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.70 ^{2),6),5)} 、3.3 ³⁾ 、2.84 ^{3),8)}
解離定数 (pKa)	9.63 (25°C) ²⁾ 、9.51 (25°C) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	640 mg/1,000g (20°C) ²⁾ 、756 mg/L (25°C) ⁵⁾ 、740 mg/L (25°C) ³⁾ 、641.6 ~ 836.2 mg/L (20°C) ⁷⁾ 、713.0 mg/L (21.50°C) ⁷⁾ 、679.5 mg/L (23.20°C) ⁷⁾ 、570.0 ~ 772.2 mg/L (25°C) ⁷⁾

(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 (分解性の良好な物質⁹⁾)

分解率：BOD 68.4%*、TOC 73.0%*、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⁾

(備考：* (汚泥+被験物質) 系の2点のうち分解を示した1点のみの結果を示した。n = 5による開放系試験結果 (2週間) は、分解度 UV-VIS : 88.3%で

あった) ¹⁰⁾

嫌氣的分解

分解率：DOC 0% (試験期間：75 日、被験物質濃度：50 mg/L、35°C) ⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $170 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹¹⁾

半減期：0.38 ～ 3.8 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ 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)：28 (BCFBAF ¹⁴⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：2,138 ¹⁵⁾

(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 ¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,000	2,000	3,000	2,000
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	2,000	4,000	1,000 未満	2,000

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

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す ¹⁷⁾。

表 1.2 生産量の推移

平成（年）	20	21	22	23	24
生産量(t) ^{a)}	1,600	1,600	1,600	1,600	1,600
平成（年）	25	26	27	28	29
生産量(t) ^{a)}	1,600	1,600	1,600	1,600	1,600

注：a) 推定値。

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⁾。

本物質は、気相中でナフタレンと OH ラジカルとの反応により生成した報告がある¹⁹⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、医薬・殺菌剤・防カビ剤原料、 β -オキシナフトエ酸（染料・顔料中間体）原料、選鉱剤原料、植物成長調整剤（失効農薬）とされている²⁰⁾。

(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：393）に指定されている。

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、平成29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（平成 29 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	0	370	0	0	531	26,909	358	-	-	-	370	358	728

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
化学工業	0	370	0	0	531	26,759					届出	届出外
		(100%)			(100%)	(99.4%)	358				51%	49%
下水道業							(100%)					
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	150						
					(0.6%)							

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は、約0.73tとなり、そのうち届出排出量は0.37tで全体の51%であった。届出排出量はすべて公共用水域へ排出量されるとしている。この他に下水道への移動量が約0.53t、廃棄物への移動量が約27tであった。届出排出量の主な排出源は、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届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	0
水域	728
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、平成29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静岡県（公共用水域への排出量0.37t）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	公共用水域
	静岡県	静岡県
大気	0.0	0.0
水域	54.5	54.5
土壌	0.5	0.5
底質	45.0	45.0

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									
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	<0.0023	0.016	<0.0023	0.21	0.0023	2/14	全国	2017	5)
		<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.009	0/4	北海道、 東京都、 石川県	1999	6)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0023	<0.0023	<0.0023	<0.0023	0.0023	0/6	全国	2017	5)
		<0.009	<0.009	<0.009	<0.009	0.009	0/8	全国	1999	6)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0068	<0.0068	<0.0068	<0.0068	0.0068	0/4	北海道、 東京都、 石川県	1999	6)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0068	<0.0068	<0.0068	<0.0068	0.0068	0/8	全国	1999	6)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0051	<0.0051	<0.0051	0.0064	0.0051	1/4	北海道、 東京都、 石川県	1999	6)

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
魚類(公共用水域・海水) µg/g	<0.0051	<0.0051	<0.0051	<0.0051	0.0051	0/7	全国	1999	6)

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）

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 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	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 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 0.0023 µg/L 未満程度(2017)	データは得られなかった データは得られなかった 0.000092 µg/kg/day 未満程度
	食 物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが概ね 0.0051 µg/g 未満 (1999))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが概ね 0.0066 µg/kg/day 未満)
	土 壤	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	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	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 0.21 µg/L 程度(2017)	データは得られなかった データは得られなかった 0.0084 µg/kg/day 程度
	食 物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが概ね 0.0064 µg/g (1999))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが概ね 0.0082 µg/kg/day)
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **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。

2) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告⁷⁾の平均一日摂取量を用いている。

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、化管法に基づく大気への届出排出量は 0 kg のため、大気中濃度は高くないと考えられる。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤0.000092	0.0084
食物			
	参考値(魚介類) ^{a)}	(<0.0066)	(0.0082)
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

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

3) 括弧内の値は、調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 魚介類（魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量）から推定した曝露量

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、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.000092 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.0084 µg/kg/day 程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 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 13 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 0.50 µg/kg/day となった。なお、推定した河川中濃度の最大値 (13 µg/L) と公共用水域・淡水の最大値 (0.21 µg/L) は同一地点での値である。

また、食物のデータが得られていないため、参考として魚類中濃度の最大値 (0.0064 µg/g) とそれらの平均一日摂取量 (魚介類 64.4 µg/人/day)⁷⁾ によって推定した食物からの経口曝露量は過去のデータではあるが概ね 0.0082 µg/kg/day となった。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量を加えると、0.017 µg/kg/day 程度となった。

(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 0.21 µg/L 程度、同海水域では 0.0023 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく平成 29 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 13 µg/L となった。なお、推定した河川中濃度の最大値 (13 µg/L) と公共用水域・淡水の最大値 (0.21 µg/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	0.0023 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)	0.21 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2017)
海 水	0.0023 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)	0.0023 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)

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

イヌの背部 (207 cm²) に本物質を 20% 含む軟膏を塗布した結果、本物質の遊離体及び抱合体は 5 分後には血漿中にみられ、約 6 時間後まで直線的に増加した。1、3、5、20% を含む軟膏の塗布では皮膚透過速度は本物質含有量の増加に伴って増加し、石鹼成分を含む軟膏に添加した方が透過速度は高かった¹⁾。

マウスに 50 mg/kg を腹腔内投与した結果、1 時間後の体内濃度は腎臓>肺>肝臓の順であり、その後急速に減少したが、肺での減少は腎臓や肝臓に比べて緩慢であり、6 時間後もそれらよりも約 4 倍高かった。また、肺では 12 時間後の GSH (還元型グルタチオン) 濃度は有意に減少しており、本物質の肺毒性との関連が示唆された²⁾。

ラット、ネコ、ブタに ¹⁴C でラベルした本物質 25 mg/kg を腹腔内投与した結果、ラットでは 24 時間で投与した放射活性の 86% が尿中に排泄され、尿中放射活性の 52% がグルクロン酸抱合体、48% が硫酸抱合体であった。ネコでは 24 時間で投与した放射活性の 73% が尿中に排泄され、その 98% が硫酸抱合体であったが、ブタでは 84% が尿中に排泄され、その 94% がグルクロン酸抱合体であった³⁾。

ヒトでは、ニキビや吹き出物の治療で入院中の患者の皮膚 (約 300 cm²) に本物質を 20% 含む軟膏 (石鹼成分含有) 7.5 g を塗布して約 7 時間包帯で被覆し、ニキビや吹き出物の状態が改善し始めるまで毎日繰り返した結果、本物質の遊離体は塗布開始から約 12 時間後に血漿中でピーク濃度に達し、最終塗布から 2 日後に血液中から消失するようになったが、抱合体のピークは遊離体のそれよりも 5~6 倍高い濃度で 3~8 時間後にみられ、その後急速に減少した。24 時間で塗布した本物質の約 5% が尿中に排泄され、そのうち 42% が遊離体の本物質であった^{1,4)}。

本物質はナフタレンの中間代謝物の一つであり、尿中の本物質濃度は非喫煙者に比べて喫煙者では有意に高く、喫煙本数と尿中濃度には有意な関連がみられた^{5,6)}。しかし、芳香族炭化水素や多環芳香族炭化水素を曝露するコークス炉の労働者では、ナフタレンの曝露量は喫煙時に比べて多いことから、尿中の本物質濃度に喫煙による影響はみられなかった⁷⁾。

(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⁸⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,960 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	1,980 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	98 mg/kg
マウス	経口	LDLo	100 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	1,335 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	1,300 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	3,800 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	5,400 mg/kg

動物種	経路		致死量、中毒量等
ネコ	経口	LDLo	100 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	90 mg/kg

本物質は眼を重度に刺激する。吸入すると咳、咽頭痛を生じ、経口摂取すると腹痛、吐き気、嘔吐、下痢を生じる。眼に入ると発赤、痛み、かすみ眼を生じる⁹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、50、150、450 mg/kg/day を 28 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、450 mg/kg/day 群の雌で被毛の黄褐色汚れがみられた以外には一般状態や体重に影響はなく、投与に関連した死亡もなかった。眼や血液、尿への影響はいずれの群にもなかったが、450 mg/kg/day 群の雄の血清でクレアチニン、ナトリウム、カルシウムの増加、カリウムの減少に有意差を認め、雌ではクレアチニンの有意な減少がみられた。臓器の外観や組織への影響はなかった。なお、50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で副腎の絶対及び相対重量の軽度な増加がみられたが、用量依存性のない変化であったことから、毒性学的な意義は判断できなかった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 150 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 25 匹を 1 群とし、0、10、40、160 mg/kg/day を 98 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、160 mg/kg/day 群の 1 匹が死亡したが、死因は強制経口投与時の誤操作による傷害であった。投与後に 10 mg/kg/day 以上の群で流涎、40 mg/kg/day 以上の群で自発運動の減少、眼瞼下垂あるいは閉眼、鼻汁、160 mg/kg/day 群で流涙がみられたが、10 mg/kg/day 群では投与初期に 1 匹、40 mg/kg/day 群では数匹にみられた一過性のものであり、各群の体重にも影響はなかった。剖検では、40、160 mg/kg/day 群の各 1 匹で前胃粘膜の肥厚領域がみられ、160 mg/kg/day 群で前胃粘膜扁平上皮の過形成の発生率に有意な増加を認めた¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 40 mg/kg/day とする。

ウ) 雌雄のラット（系統等不明）に 0、0.45、1.35、10.1 mg/m³ を 4 ヶ月間（おそらく連続）吸入させた結果、10.1 mg/m³ 群では 25% が死亡し、生存したラットでは体重増加の抑制、赤血球数及び白血球数の変化、腎臓及び肝臓の組織変化がみられ、1.35 mg/m³ 群では死亡はなかったが、10.1 mg/m³ 群と同様の変化がやや軽度に見られた。0.45 mg/m³ 群では尿中への窒素の排泄が増加した¹²⁾。著者らは 0.45 mg/m³ が閾値と考えられるとしていたが、詳細は不明であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、10、40、160 mg/kg/day を雄は交尾前 2 週から交尾期間を経て連続 98 日間、雌は交尾前 2 週から交尾、妊娠期間を経て哺育 20 日まで強制経口投与（7 日/週）した結果、投与に関連した死亡はなく、体重への影響もなかった。性周期や受胎率、妊娠期間、分娩状態、産仔数、出生率、着床数等に影響はなく、雌雄の生殖器官への影響もなかった。仔では出生時の体重に影響はなかったが、4 日生存率

は 160 mg/kg/day 群で有意に低く、母ラットの哺育活動が自発運動の減少などによって影響を受けたことによる二次的な影響である可能性が考えられた。また、160 mg/kg/day 群の雌で生後 21 日の体重は有意に低く、出生仔の生存性と生後 21 日における体重との関係がみられなかったことなどから、本物質による成長の抑制があったと推測された¹¹⁾。この結果から、NOAEL を雄ラットで 160 mg/kg/day 以上、雌ラット及び仔で 40 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ア) 鉤虫症患者に本物質 6 g を 3 日間経口投与すると 74~85% の患者が治癒し、明らかな副作用もなかったとした報告があったことから、79 人の鉤虫症患者に本物質 6 g を 3 日間経口投与して副作用の有無を検討した。その結果、4 人で本物質が赤血球を破壊したことによる重度の貧血、黄疸、脾臓及び肝臓の腫脹、胆嚢の腫脹、血色素尿がみられ、黄疸や腫脹などは貧血による二次的影響と考えられた。この 4 人中 3 人は最近までマラリアの罹患歴があり、赤血球が脆弱化していたため、本物質に対する感受性が高かったものと考えられた。この結果から、本物質 18 g を投与する鉤虫症の治療は毒性があり、推奨できないと考えられた¹³⁾。

イ) ロシアの工場で本物質を曝露する労働者では、皮膚炎、結膜炎、鼻炎の発生率に増加がみられた¹⁴⁾。また、1~200 mg/m³ の本物質を曝露した労働者 303 人、非曝露の 126 人を対象とした調査では、排尿障害やネフローゼ、膀胱の炎症を伴った腎機能の病変、胃炎や慢性肝炎、神経系の障害が高い頻度でみられたとした報告¹⁵⁾があった。

ウ) 高濃度 (1~200 mg/m³) の本物質を曝露した労働者 303 人中 21 人で接触皮膚炎がみられたとした報告¹⁵⁾があった。また、皮膚炎患者 89 人で実施した本物質 10% 溶液のパッチテストでは、2 人が軽度の陽性反応を示した¹⁶⁾。一方、アゾ染料によって皮膚炎を発症した患者 8 人¹⁷⁾、2 人¹⁸⁾ で実施した本物質 1% 溶液のパッチテストでは、全員で反応はみられなかった。

(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	—

機 関 (年)		分 類
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で遺伝子突然変異を誘発しなかった¹⁹⁻²²⁾。大腸菌では S9 添加の有無にかかわらず DNA 傷害を誘発したが²³⁾、枯草菌では S9 無添加で DNA 傷害を誘発した報告^{21,24)}、S9 添加の有無にかかわらず DNA 傷害を誘発しなかった報告²³⁾に分かれた。S9 無添加のヒト末梢血リンパ球で DNA 傷害を誘発した²⁵⁾。ラット肝細胞で不定期 DNA 合成を誘発しなかった²²⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの骨髄細胞で小核²⁶⁾、ラット (投与経路不明) の骨髄細胞で染色体異常²¹⁾を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sutter マウス雌 36 匹を 1 群とし、イニシエーターとして 9,10-ジメチル-1,2-ベンゾアントラセン (DMBA) 0.3% のアセトン溶液 25 μ L を背部に 1 回塗布し、1 週間後から同じ部位に本物質 20% のアセトン溶液 25 μ L (5 mg 相当) を 12 週間 (2 回/週) 塗布した結果、生存していた 33 匹中 3 匹で塗布部位に乳頭腫を認めたが、癌の発生はなかった。また、雌 24 匹を 1 群として同様に DMBA をイニシエーターとし、1 週間後から同じ部位に本物質 20% のエタノール溶液 25 μ L (5 mg 相当) を 21 週間 (2 回/週) 塗布した結果、21 匹が生存していたが、21 匹の塗布部位に腫瘍の発生はなかった²⁷⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 40 mg/kg/day (前胃粘膜扁平上皮の過形成) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 4.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

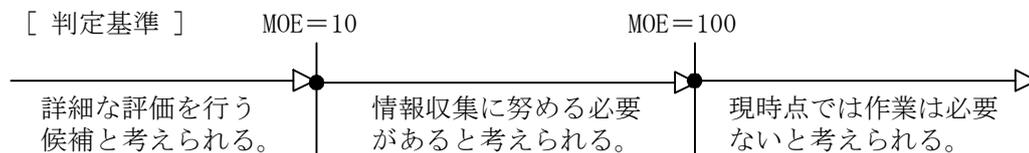
○ 経口曝露

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 0.000092 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 0.0084 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。無毒性量等 4.0 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 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 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 48,000 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	4.0 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.000092 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	0.0084 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			48,000



また、化管法に基づく平成 29 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 0.50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 800 となる。食物からの曝露量は得られていないが、魚類と公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合の曝露量 0.017 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度から、参考として MOE を算出すると 24,000 となる。

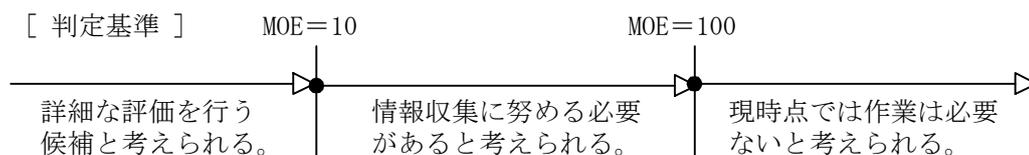
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の環境中への総排出量は 0.73 t であったが、大気への

排出量は0tであり、媒体別分配割合の予測結果では大気への分配はほとんどなかった。

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		○	<u>577</u>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		2,080	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類等		○	692	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		850	<i>Gammarus minus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-11725
	○		2,500	<i>Crangon septemspinosa</i>	エビジャコ属	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-5810
	○		3,540	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-11725
	○		4,320	<i>Chironomus dilutus</i>	ユスリカ属 (第4齢虫)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-11725
	○		5,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類			70	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	LC ₅₀ MOR	27	A	—	1)-10056
			1,770	<i>Micropterus salmoides</i>	ブラックバス (胚)	LC ₅₀ MOR	7	A	—	1)-10056
	○		3,460	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-11725
	○		3,970	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
その他	○		18,700	<i>Rana japonica</i>	ニホンアカガエル (幼生)	LC ₅₀ MOR	1	B	B	3)- 2014008
	○		24,700	<i>Physa gyrina</i>	サカマキガイ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-11725

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）

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

環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2003)、OECD ガイダンス文書 No.23 (2000) 及び OECD テストガイドライン No.201 (1984、2004 草案) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.625、1.25、2.50、5.00、10.0 mg/L (公比 2.0) であった。被験物質の実測濃度（幾何平均値）は、<0.0500 (対照区)、0.338、0.577、1.05、2.13、4.18 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 92.0～99.8%及び 21.9～29.3%であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 2,080 µg/L、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 577 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Millemann ら¹⁾⁻¹¹⁷²⁵は、ヨコエビ属 *Gammarus minus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、助剤対照区及び 5 濃度区（等比級数的に配置）であった。試験用水には、硬度 140 mg/L (CaCO₃ 換算) の地下水が用いられた。試験溶液の調製には、助剤としてメタノールが 1 mL/L 以下の濃度で用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 850 µg/L であった。

また、環境省²⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2003) 及び OECD テストガイドライン No.211 (1998) 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（毎日 1 回換水）で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.239、0.407、0.692、1.18、2.00 mg/L (公比 1.7) であった。試験用水には、硬度 38.8 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度（幾何平均値）は、<0.0200 (対照区)、0.215、0.369、0.627、1.06、1.85 mg/L であり、1、7、19 日後の換水時及び 2、8、20 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 90.0～102%及び 82.6～89.9%であった。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 692 µg/L であった。

3) 魚 類

Millemann ら¹⁾⁻¹¹⁷²⁵は、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、助剤対照区及び3~4濃度区（等比級数的に配置）であった。試験用水には、硬度 140 mg/L (CaCO₃換算) の地下水が用いられた。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 3,460 µg/L であった。

4) その他の生物

Wang ら³⁾⁻²⁰¹⁴⁰⁰⁸は、ニホンアカガエル *Rana japonica* の幼生を用いて急性毒性試験を実施した。試験は半止水式（6時間毎換水）で行われ、設定試験濃度区は対照区及び6濃度区（無影響濃度から100%死亡濃度まで等比級数的に配置）であった。試験用水には曝気した脱塩素水が用いられた。24時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 18,700 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>	72時間 EC ₅₀ (生長阻害)	2,080 µg/L
甲殻類等	<i>Gammarus minus</i>	48時間 LC ₅₀	850 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96時間 LC ₅₀	3,460 µg/L
その他	<i>Rana japonica</i>	24時間 LC ₅₀	18,700 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さい値（甲殻類等の 850 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 8.5 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72時間 NOEC (生長阻害)	577 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21日間 NOEC (繁殖阻害)	692 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方（藻類等の 577 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 5.7 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 5.7 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると、淡水域及び海水域ともに 0.0023

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 0.21 μg/L 程度、海水域では 0.0023 μg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.04、海水域では 0.0004 未満となった。

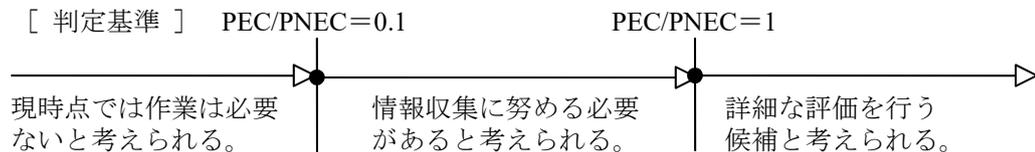
生態リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0023 μg/L 未満程度 (2017)	0.21 μg/L 程度 (2017)	5.7 μg/L	0.04
公共用水域・海水	0.0023 μg/L 未満程度 (2017)	0.0023 μg/L 未満程度 (2017)		<0.0004

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



しかし、化管法に基づく平成 29 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 13 μg/L となり、この値と PNEC の比は 2.3 であった。なお、推定した河川中濃度の最大値 (13 μg/L) と公共用水域・淡水の最大値 (0.21 μg/L) は同一地点での値である。

以上から、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、排出状況等を踏まえた環境中濃度の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) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 1655.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) 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).
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1189.
- 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: 263.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 67.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 651-652.
- 8) OECD High Production Volume Chemicals Program (2002) : SIDS Initial Assessment Report, 2-Naphthol.
- 9) 通産省公報 (1976.5.28).
- 10) β -ナフトールの分解度試験成績報告書. 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 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 15) Donald Mackay et al. (2006) : Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals. 2nd ed. on CD-ROM, Boca Raton, London, New York, Taylor and Francis.(CD-ROM).
- 16) 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, 2019.03.28 現在).
- 17) 化学工業日報社(2010) : 15710 の化学商品 ; 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 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.

- 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 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).
- 19) Roger Atkinson, Janet Arey, Barbara Zleinska, and Sara M. Aschmann (1987) : Kinetics and products of the gas-phase reactions of OH radicals and N₂O₅ with naphthalene and biphenyl. *Environmental Science and Technology* 21:1014-1022.
- 20) 化学工業日報社(2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.

(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 (2019) : 平成 29 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 (2019) : 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 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 (2019) : 平成 29 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/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 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 (2018) : 平成 29 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 (2001) : 平成 11 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 厚生労働省 (2018) : 平成 29 年国民健康・栄養調査報告.
- 8) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Hemels HGWM. (1972): Percutaneous absorption and distribution of 2-naphthol. Dissertation, University of Nijmegen.
- 2) 本田俊哉, 本山美和子, 浄住護雄, 児島昭次 (1991): 2-イソプロピルナフタレン及びその光分解物の肺毒性. *衛生化学*. 37: 300-306.
- 3) Capel ID, Millburn P, Williams RT. (1974): The conjugation of 1- and 2-naphthols and other phenols in the cat and pig. *Xenobiotica*. 4: 601-615.
- 4) Hemels HGWM. (1972): Percutaneous absorption and distribution of 2-naphthol in man. *Br J Dermatol*. 87: 614-622.

- 5) Kim H, Cho SH, Kang JW, Kim YD, Nan HM, Lee CH, Lee H, Kawamoto T. (2001): Urinary 1-hydroxypyrene and 2-naphthol concentrations in male Koreans. *Int Arch Occup Environ Health*. 74: 59-62.
- 6) Yang M, Koga M, Katoh T, Kawamoto T. (1999): A study for the proper application of urinary naphthols, new biomarkers for airborne polycyclic aromatic hydrocarbons. *Arch Environ Contam Toxicol*. 36: 99-108.
- 7) Bieniek G. (1998): Aromatic and polycyclic hydrocarbons in air and their urinary metabolites in coke plant workers. *Am J Ind Med*. 34: 445-454.
- 8) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 9) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 0719. 2-Naphtol.
- 10) Life Science Research-RTC (1989): Unpublished study. Beta-naphthol. 4 week oral toxicity study in rats followed by a 4 week recovery period. Rep. No. 212-0-197-002/T/043/89. (HOE 89.1882). Cited in: OECD (2006): SIDS initial assessment report. 2-Naphtol, CAS No: 135-19-3.
- 11) 化学物質点検推進連絡協議会 (2001): 2-ナフトールのラットを用いる一世代生殖毒性試験. 化学物質毒性試験報告書. 8: 669-683.
- 12) Pyatnitskaya LW et al. (1973): Data for substantiating the maximum permissible concentration of beta-naphthol in the air of industrial premises. *Gig Sanit*. 38: 15-18. (in Russian). Cited in: OECD (2006): SIDS initial assessment report. 2-Naphtol, CAS No: 135-19-3.
- 13) Smillie WG. (1920): Betanaphthol Poisoning in the Treatment of Hookworm Disease. *J Am Med Assoc*. 74: 1503-1506.
- 14) Pyatnitskaya LV. (1973): Irritating action of beta-naphthol. *Gig Sanit*. 37: 97-99. (in Russian). Cited in: OECD (2006): SIDS initial assessment report. 2-Naphtol, CAS No: 135-19-3.
- 15) Dynnik VI, Prilipskii IuV, Khizhniakova LN, Ermilova II, Trikoza VA. (1973): Clinical manifestations of chronic beta-naphthol poisoning. *Gig Tr Prof Zabol*. 17: 19-23. (in Russian). Cited in: OECD (2006): SIDS initial assessment report. 2-Naphtol, CAS No: 135-19-3.
- 16) Baer RL, Serri F, Weissenbachvial C. (1955): Studies on allergic sensitization to certain topical therapeutic agents. *AMA Arch Derm*. 71: 19-23.
- 17) Kozuka T, Tashiro M, Sano S, Fujimoto K, Nakamura Y, Hashimoto S, Nakaminami G. (1980): Pigmented contact dermatitis from azo dyes. I. Cross-sensitivity in humans. *Contact Dermatitis*. 6: 330-336.
- 18) Fujimoto K, Hashimoto S, Kozuka T, Tashiro M, Sano S. (1985): Occupational pigmented contact dermatitis from azo-dyes. *Contact Dermatitis*. 12: 15-17.
- 19) Muzzall JM, Cook WL. (1979): Mutagenicity test of dyes used in cosmetics with the *Salmonella*/mammalian-microsome test. *Mutat Res*. 67: 1-8.
- 20) Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*. 15: 219-232.
- 21) Kawachi T, Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T. (1980): Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ*. 27: 323-330.

- 22) Probst GS, McMahon RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB. (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mutagen.* 3: 11-32.
- 23) Suter W, Jaeger I. (1982): Comparative evaluation of different pairs of DNA repair-deficient and DNA repair-proficient bacterial tester strains for rapid detection of chemical mutagens and carcinogens. *Mutat Res.* 97: 1-18.
- 24) Tanooka H. (1977): Development and applications of *Bacillus subtilis* test systems for mutagens, involving DNA-repair deficiency and suppressible auxotrophic mutations. *Mutat Res.* 42: 19-31.
- 25) Kapuci M, Ulker Z, Gurkan S, Alpsoy L. (2014): Determination of cytotoxic and genotoxic effects of naphthalene, 1-naphthol and 2-naphthol on human lymphocyte culture. *Toxicol Ind Health.* 30: 82-89.
- 26) 化学物質点検推進連絡協議会 (2006): 2-ナフトールのマウスを用いる小核試験. 化学物質毒性試験報告書. 13: 75-78.
- 27) Boutwell RK, Bosch DK. (1959): The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin. *Cancer Res.* 19: 413-424.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

5810 : McLeese, D.W., V. Zitko, and M.R. Peterson (1979): Structure-Lethality Relationships for Phenols, Anilines and Other Aromatic Compounds in Shrimp and Clams. *Chemosphere* 8(2):53-57.

10056 : Black, J.A., W.J. Birge, A.G. Westerman, and P.C. Francis (1983): Comparative Aquatic Toxicology of Aromatic Hydrocarbons. *Fundam.Appl.Toxicol.* 3(9/10):353-358.

11725 : Millemann, R.E., W.J. Birge, J.A. Black, R.M. Cushman, K.L. Daniels, P.J. Franco, J.M. Giddings, J.F. McCarthy, and A.J. Stewart (1984): Comparative Acute Toxicity to Aquatic Organisms of Components of Coal-Derived Synthetic Fuels. *Trans.Am.Fish.Soc.* 113(1):74-85.

2) 環境省 (2005) : 平成 16 年度生態影響試験

3) その他

2014008 : Huang, H., X. Wang, Y. Shao, D. Chen, X. Dai, and L. Wang (2003): QSAR for Prediction of Joint Toxicity of Substituted Phenols to Tadpoles (*Rana japonica*). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 71(6) : 1124-1130.

[9] ニトログリセリン

本物質は、第4次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表した。今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、改めて生態リスクについても初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ニトログリセリン

(別の呼称：三硝酸グリセリン、硝酸グリセロール)

CAS 番号：55-63-0

化審法官報公示整理番号：2-1574

化管法政令番号：1-313

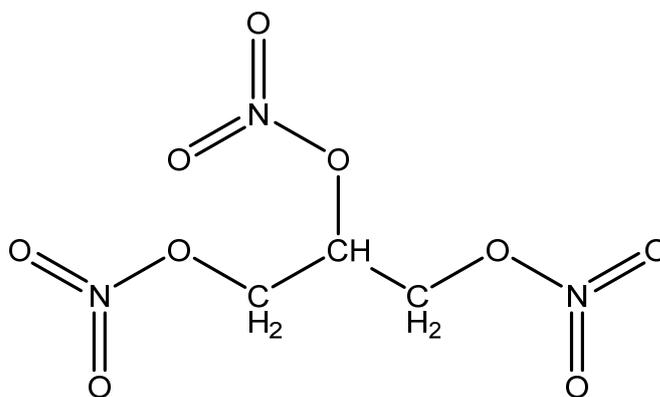
RTECS 番号：QX2100000

分子式：C₃H₅N₃O₉

分子量：227.09

換算係数：1 ppm = 9.29 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体で、揮発性物質である¹⁾。

融点	12.8°C ²⁾ 、2.8°C (不安定型) ³⁾ 、13.5°C (安定型) ³⁾ 、13.5°C ⁴⁾ 、3°C ⁵⁾ 、13°C ⁵⁾
沸点	218°C (爆発) ²⁾ 、218°C (爆発、50~60°Cで分解) ³⁾ 、125°C (2.00 mmHg) ⁴⁾ 、260°C (爆発) ⁵⁾
密度	1.5931 g/cm ³ (20°C) ²⁾ 、1.60 g/cm ³ ⁵⁾
蒸気圧	4×10 ⁻⁴ mmHg (=0.05 Pa) (25°C) ²⁾ 、2.6×10 ⁻⁴ mmHg (=0.035 Pa) (20°C) ³⁾ 、2.00×10 ⁻⁴ mmHg (=0.0267 Pa) (20°C) ⁴⁾ 、2.5×10 ⁻⁴ mmHg (=0.033Pa) (20°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.62 ^{6), 4)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.3×10 ³ mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、1.25×10 ³ mg/1,000ml ³⁾ 、1.38×10 ³ mg/L (20°C) ⁴⁾ 、1.8×10 ³ mg/L (20°C) ⁵⁾ 、1.378×10 ³ ~ 1.800×10 ³ mg/L (20°C) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：53.6%（活性汚泥、振盪フラスコ法、30°C、5日間）⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $1.1 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁹⁾により計算）

半減期：4.9 ～ 49 日（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し、1 日を 12 時間として計算）

加水分解性

反応速度定数： $0.0215 \text{ L}/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （25°C、測定値^{11), 12)}

半減期：1.0～10 年（pH を 8～7 と仮定して計算）

反応速度定数： $0.00836 \text{ L}/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （18°C、測定値¹²⁾

半減期：2.6～26 年（pH を 8～7 と仮定して計算）

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：5.4（BCFBAF¹³⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：25（KOCWIN¹⁴⁾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¹⁵⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成（年度）	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	X ^{b)}
平成（年度）	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}

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。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

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¹⁶⁾。

本物質の医薬品としての生産数量の推移を表 1.2 に示す¹⁷⁾。ただし、化管法に基づく排出量 600 kg より、医薬品としての生産・輸入数量は少ないと考えられる。

表 1.2 医薬品の生産・輸入数量の推移^{a),b)}

平成（年）	21	22	23	24	25
生産数量(t) ^{c)}	0.45	0.53	0.46	0.31	0.25
輸入品数量(t) ^{d)}	0.18	0.14	0.12	0.18	0.15
平成（年）	26	27	28	29	30
生産数量(t) ^{c)}	0.25	0.23	0.005	— ^{e)}	0.18
輸入品数量(t) ^{d)}	0.09	0.13	— ^{e)}	— ^{e)}	— ^{e)}

注：a) 日本国内において医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の許可を受けた製造販売所又は製造所を集計対象としており、海外で現地生産し海外展開している製品は、集計の対象外となっている。

b) 年間生産（輸入）金額が原則1億円以上、かつ複数者から報告のある品目を掲載された特掲医薬品し値。

c) 医薬品中含有量の規格情報が得られた注射剤（5mg/10ml）、貼付剤（27mg/14cm²）の生産数量を用いて計算した値。

d) 医薬品中含有量の規格情報が得られた貼付剤（27mg/14cm²）の生産数量を用いて計算した値。

e) 公表されていない。

② 用途

本物質の用途は、無煙火薬の主剤とされている¹⁸⁾。また、本物質は医薬品（うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症発作）の有効成分としても使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：313）に指定されている。

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、平成29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⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・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（平成 29 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	600	0	0	0	0	9	-	-	-	-	600	-	600
業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)		
化学工業	600 (100%)	0	0	0	0	9 (100%)					届出	届出外	
											100%	-	

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は、0.60 t ですべて届出排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が0.009 tであった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(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³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成29年度に環境中及び大気への排出量が最大であった大分県（大気への排出量0.44 t）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
	大分県	大分県
大気	3.4	3.4
水域	18.6	18.6
土壌	77.8	77.8
底質	0.2	0.2

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 に示す。

本物質の環境中等の濃度について情報の収集を試みたが、信頼性が確認された調査例は得られなかった。

表 2.3 各媒体中の存在状況

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 2.4）。

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	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		

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	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	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
最 大 値	大気 一般環境大気 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	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 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	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 2.4 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、化管法に基づく平成 29 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⁴⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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		
	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 2.5 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。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域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 2.6 のように整理した。

本物質について、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。

化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

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	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

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 10 mg/kg を単回強制経口投与した結果、4 時間で投与した放射活性の 21%が尿中、20%が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された¹⁾。また、ラットに ^{14}C でラベルした 180 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 39.8%が尿中に、25.5%が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に、6.3%が糞中に排泄され、肝臓で 4.3%、消化管で 3.0%、血液、腎臓、脳、肺でそれぞれ 1%以下の放射活性が検出された。尿中には投与量の 10.6%がモノニトログリセリン、10.0%が 1,2-ジニトログリセリングルクロニド、6.9%がグリセロール、3.5%が 1,3-ジニトログリセリングルクロニド、1.5%がモノニトログリセリングルクロニドとして排泄されており、この他にも 1%未満の 1,2-ジニトログリセリン、1,3-ジニトログリセリンの排泄があったが、未変化の本物質は 0.1%未満とわずかであった²⁾。

ヒトでは、ボランティアに 0.3 mg を舌下に単回噴霧して投与した結果、血漿中の本物質濃度は 3 分後にピーク濃度に達し、20 分後にはピーク濃度の 1/10 以下（定量限界以下）まで減少した。また、頬粘膜に 0.3 mg を単回噴霧した結果、血漿中で本物質は 3 分後に認められるようになり、6 分後にピーク濃度に達して 20 分後には定量限界以下まで減少したが、ピーク濃度は舌下投与時の 1/2 と低かった³⁾。

一方、ボランティアに 6.5 mg を水溶液又は錠剤として単回経口投与した結果、血漿中の本物質は水溶液投与時の 10 分後に低い濃度で検出されただけで、錠剤投与時には不検出であった。しかし、血漿からは 1,2-ジニトログリセリン、1,3-ジニトログリセリンが検出され、いずれも 20 分後にピーク濃度（1,2-ジニトログリセリン>1,3-ジニトログリセリン）に達した後は約 43 分の半減期で減少した。このため、本物質は消化管又は初回通過時の肝臓でほとんどが代謝され、未変化体の生物学的利用能は 1%未満と低いと考えられた⁴⁾。

狭心症患者の胸部（6×9 cm）に 0.2 mg/kg を塗布した結果、血漿中の本物質濃度は 15 分後に平衡状態に達し、約 5 時間持続した⁵⁾。

本物質はジニトログリセリン、モノニトログリセリン、グリセロールへと代謝された後に CO_2 又は極性物質へと代謝される経路が想定されており²⁾、本物質や代謝物が血管平滑筋の細胞内でグルタチオン S-転移酵素による脱ニトロ化によって亜硝酸イオンを生じ、ミトコンドリア内のアセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH2, ALDH3）を介して一酸化窒素（NO）に転換され、NO が血管内のシグナル伝達系に作用して血管平滑筋を弛緩させることによって血管が拡張し、血流量が増加するという薬理作用が想定されている⁶⁾。

(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⁷⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	105 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	685 mg/kg

動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	経口	LD ₅₀	115 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,055 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	1,450 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	1,607 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀	29.2 mg/kg
マウス	経皮	LD ₅₀	35.2 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	>280 mg/kg

本物質は眼を刺激する。吸入すると頭痛、吐き気、顔面紅潮、眩暈を生じ、経口摂取ではこれらに加えて嘔吐、ショックや虚脱を生じる。皮膚に付くと吸収されて頭痛や吐き気などを生じ、眼に入ると充血、痛みを生じる⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、0.001、0.01、0.1%の濃度で餌に混ぜて 5 週間投与した結果、いずれの群にも影響はなかった。このため、5 倍量に増量してさらに 8 週間投与した結果、0.5%群で体重増加の軽度抑制がみられた以外には、血液や血液生化学、臓器の外観や重量、組織への影響はなかった。なお、摂餌量から求めた用量は 0、0.001、0.01、0.1%の雄で 0、0.8、6.0、59 mg/kg/day、雌で 0、0.9、6.4、59 mg/kg/day、0、0.005、0.05、0.5%群の雄で 0、2.6、24.5、230 mg/kg/day、雌で 0、3.1、26.5、234 mg/kg/day であった⁹⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 3 匹を 1 群とし、0、2.5%の濃度で餌に混ぜて 13 週間投与した結果、2.5%群で一過性の体重増加の抑制がみられ、赤血球数、網状赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血清 ALP が有意に上昇し、空腹時血糖値は有意に減少した。また、2.5%群の肝臓、脾臓で色素沈着、重度の精子形成不全を伴う中等度～重度の精巢の変性及び萎縮がみられた。なお、摂餌量から求めた用量は雄 0、1,406 mg/kg/day、雌 0、1,416 mg/kg/day であった⁹⁾。この結果から、LOAEL を雄で 1,406 mg/kg/day、雌で 1,416 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 38 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、0.1%以上の群の雌及び 1%群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、0.1%群の雄の体重も 3 ヶ月後から試験期間を通して一貫して低かった。1%群では 3 ヶ月後の雌雄でメトヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、雄で網赤血球数、雌で赤血球数の有意な増加がみられ、赤血球数等は 1 年以内に正常に戻ったが、メトヘモグロビン濃度は 18 ヶ月後までに有意に高かった。1%群の雄の血清で ALT、AST、ALP の有意な上昇、雌雄の肝臓、雌の腎臓で相対重量の有意な増加を認め、0.1%以上の群の雌雄の肝臓で肝細胞変異巣、1%群の雌雄の肝臓で著明な腫大、胆管線維症、嚢胞性の胆管過形成、脾臓及び腎臓で色素沈着の発生率に増加がみられた。なお、摂餌量から求めた用量は雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/day、雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/day であった^{9,10)}。この結果から、NOAEL を 0.01% (雄 3.04 mg/kg/day、雌 3.99 mg/kg/day) とする。

エ) C57BL/6Jms マウス雄 49~66 匹、雌 45~50 匹を 1 群とし、0、0.001、0.004% (0、1.5、6.2 mg/kg/day) の濃度で飲水に添加して 18 ヶ月間投与し、さらに別の群には 0.033% (58.1 mg/kg/day) の濃度で 12 ヶ月投与した後に 6 ヶ月間飼育した。その結果、一般状態に影響はなかったが、0.033%群で体重増加の有意な抑制を認めた。投与に伴う炎症や変性などの非腫瘍性病変の発生率に有意な増加はなかった¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 0.004% (6.2 mg/kg/day) とする。

オ) ICR マウス雌雄各 58 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、0.1%以上の群の雄及び 1%群の雌の体重は試験期間を通して一貫して低かった。12 ヶ月後の検査時に屠殺した 1%群の雌雄で網状赤血球数の増加を伴う代償性貧血、肝臓及び脾臓、腎臓でわずかな色素沈着を認め、24 ヶ月後も軽度の貧血と色素沈着がみられた。なお、摂餌量から求めた用量は雄 0、11.1、114.6、1,022 mg/kg/day、雌 0、9.72、96.4、1,058 mg/kg/day であった^{9, 10)}。この結果から、NOAEL を 0.01% (雄 11.1 mg/kg/day、雌 9.72 mg/kg/day) とする。

カ) Beagle 犬雌雄各 6 匹を 1 群とし、0、1、5、25 mg/kg/day を餌に混ぜて 12 ヶ月間投与した結果、一般状態や体重、臓器の重量や組織に影響はなかった。なお、9 ヶ月後に 1 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した軽度のメトヘモグロビン血症がみられたが、12 ヶ月後には消失していた⁹⁾。この結果から、NOAEL を 25 mg/kg/day 以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、雌 28 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に添加して投与した 3 世代試験の結果、1%群の親 (F₀、F₁、F₂の雌雄) で体重増加の有意な抑制を認め、F₀の受精能に影響はなかったが、F₁、F₂の 1%群では受精能が著明に低下した。0.1%群の F₂雌と未処置の雄では妊娠率に影響がなく、1%群の F₂雄で精巣の萎縮とライディヒ細胞の増加を伴う重度の精子形成不全を認めたことから、受精能の低下は雄に原因があるものと考えられた。F₁、F₂の仔世代では 1%群の出生時体重が有意に低かった。また、F₀雌と未処置の雄の試験では、1%群の胎仔で舌骨の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた。なお、摂餌量から求めた F₀の用量は雄 0、3.04、31.5、363 mg/kg/day、雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/day であった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 0.1% (31.5 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、1、10、20 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで腹腔内投与し、20 匹/群を妊娠 20 日に屠殺し、10 匹/群を自然分娩させた結果、20 mg/kg/day 群で軽度の痙攣又は自発運動の抑制が一過性に散見された以外は一般状態に変化はなく、妊娠及び授乳期間の体重にも影響はなかった。黄体数、着床数、吸収胚数、胎仔の生存数や体重などに影響はなく、外表系、内臓系、骨格系の奇形や変異の発生率にも影響はなかった。仔 (F₁) では出生率、離乳率、発育分化、体重増加などに影響はなく、行動、機能、生殖能に異常はなかった。また、F₁の一部を交尾させた結果、黄体数や着床

数、胎仔の生存数や体重、奇形や変異の発生率にも影響はなかった¹²⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質は強力な血管拡張剤であり、少量の経口摂取によって強い頭痛が数時間続くことは開発当初から知られていた¹³⁾。本物質を取り扱う弾薬工場の労働者では、休み明けに仕事を始めるとひどい頭痛や眩暈に悩まされるようになり、数日で消失するものの、再び休み明けに仕事を始めると再発するということを繰り返していた。これは「月曜日の頭痛」と呼ばれ、これを回避するために少量の本物質を自宅に持ち帰り、手などに塗布することも行われていた。頭痛は拍動性で、頭部の熱感と頭重感で始まり、前頭部から後頭部に移動し、頸部の後にも拡がることもあり、数時間から数日続くが、曝露が持続すると耐性が現れて痛みが消失するものの、耐性は一過性であり、非曝露下では数日で消失することから、再発を繰り返すことになる¹⁴⁾。

イ) 本物質の労働現場における慢性曝露や医薬品としての継続服用の中止から 1~3 日後に、断薬に起因する発作（離脱反応）によって心血管疾患のリスクが高まり、「月曜日の朝の狭心症」や「月曜日の朝の死」、「月曜日の朝の発作」と呼ばれる症状が発現することがある。その所見は狭心症、心筋梗塞、不整脈、突然死であり、剖検では冠状動脈に異常は認められていない^{15,16)}。

ウ) 狭心症に対する長時間の作用を期待した推奨経口投与量は 6.5~13 mg であり、持続時間は 6~8 時間とされている⁶⁾。これは 6.5 mg の経口摂取によって脳内の血管を拡張させ、頭痛を生じる可能性があることから LOAEL とし、1 日の摂取量として体重 50 kg で除すと 0.13 mg/kg/day となる。

エ) ロケットの推進薬として本物質とセルロースの混合物を製造する工場の調査では、約 200 人の労働者のうち 9 人が非アテローム性虚血性心疾患を発症しており、そのうち 1 人が突然死していた。これらの労働者は本物質に 12~48 ヶ月間曝露されており、本物質曝露による慢性的な血管拡張が代償性で恒常性維持のための血管収縮を惹起し、それ（血管収縮）が心臓の虚血を伴って離脱期間中持続したためと考えられている¹⁷⁾。

オ) デトロイトの産業衛生局の調査では、本物質の錠剤を週に 2~3 日の頻度で製造している工場では、職場の呼吸域における本物質の濃度は 0.03~0.11 ppm の範囲にあり、頭痛や刺激の訴えがあったが、製造設備等の改善により 0.01 ppm (0.093 mg/m³) 以下になると頭痛等の訴えはなくなった¹⁸⁾。このため、NOAEL を 0.093 mg/m³ (曝露状況で補正: 0.019 mg/m³) とする。

カ) スウェーデンのダイナマイト工場で、1955 年から 1975 年に虚血性心疾患又は脳血管疾患で死亡した男性労働者 169 人を症例、それ以外の疾患又は事故で死亡した男性 184 人を対照とした症例対照研究では、リスク比は 3.2 (95%CI: 1.4~7.3) と有意に高かった。そのう

ち、虚血性心疾患のリスク比は 3.4 (95%CI: 1.5~7.8) と有意に高かったが、脳血管疾患のリスク比は 1.6 で有意差はなかった¹⁹⁾。その後、1980 年末までに 102 人が死亡しており、心血管疾患のリスク比は 2.7 (95%CI: 1.4~5.4)、脳血管疾患のリスク比は 2.9 (95%CI: 0.9~6.4) であった²⁰⁾。

キ) アメリカの弾薬施設で 1949 年から 1980 年に 5 ヶ月以上雇用され、本物質に曝露された白人男性労働者 5,529 人、非曝露の白人男性労働者 5,136 人を対象にした調査では、1982 年末までに曝露群の 949 人、対照群の 1,154 人が死亡していたが、全米の白人男性人口から求めた全死亡、呼吸器、消化器、泌尿生殖器の各疾患による標準化死亡比 (SMR) に有意な増加はなかった。脳血管疾患の SMR は 1.07、対照群から求めたリスク比 (SRR) は 0.87 であり、SRR に増加はなかったが、虚血性心疾患の SMR、SRR はともに 1.07 で軽度増加がみられた。また、虚血性心疾患の死亡率と本物質の曝露には有意な関連がみられ、45 歳未満で高頻度曝露 (2 日/月以上) 群の SRR は 3.30 (95%CI: 1.29~8.48) と有意に高かった²¹⁾。

(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 (2006)	おそらくヒトに対して発がん性がある
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG (2005)	3B ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、 現行の許容濃度との関係も不明な物質

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^{22, 23, 24)}、大腸菌²⁵⁾、酵母²²⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、高濃度で弱い誘発を認めたネズミチフス菌の報告^{24, 26)} もあった。この遺伝子突然変異の誘発機構としては、細胞内で代謝された本物質から遊離した一酸化窒素によるものと考えられている^{24, 26)}。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で遺伝子突然変異を誘発しなかった²⁷⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したラットで優性致死突然変異を誘発しなかった¹⁰⁾。また、

経口投与したラットの末梢血リンパ球²⁷⁾、腎細胞^{10, 27)}、骨髄細胞¹⁰⁾、イヌの末梢血リンパ球²⁷⁾、腎細胞²⁷⁾で染色体異常を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雄 50 匹、雌 48 匹を 1 群とし、0、0.03% (0、31 mg/kg/day) の濃度で飲水に添加して 10 ヶ月間投与し、その後 8 ヶ月間飼育した結果、両群の雌の乳腺で線維腺腫の発生がみられたが、その発生率に有意差はなかった²⁸⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 38 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1% (0、3.04、31.5、363 mg/kg/day、雌 0、3.99、38.1、434 mg/kg/day) の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、1%群の雌雄で肝細胞癌+腫瘍性結節の発生率に増加を認め、0.1%群の雌雄でも数匹にみられたが、前がん病変である肝細胞変異巣の発生率は 0.1%以上の群の雌雄で有意に高かった。この他に、1%群の雄の精巣でライディッヒ細胞腫の発生率に増加がみられた^{9, 10)}。

C57BL/6Jms マウス雄 49~66 匹、雌 45~63 匹を 1 群とし、0、0.001、0.004% (0、1.5、6.2 mg/kg/day) の濃度で飲水に添加して 18 ヶ月間投与し、さらに別の群には 0.033% (58.1 mg/kg/day) の濃度で 12 ヶ月間投与した後に 6 ヶ月間飼育した結果、0.001%以上の群で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった¹¹⁾。

ICR マウス雌雄各 58 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1% (雄 0、11.1、114.6、1,022 mg/kg/day、雌 0、9.72、96.4、1,058 mg/kg/day) の濃度で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、0.01%以上の群で腫瘍の発生率に増加はなかった^{9, 10)}。

雄の Fischer 344 ラット (200 匹) を①群 60 匹、②群 80 匹、③群 10 匹、④群 30 匹、⑤群 20 匹の 5 群に分け、①、②、⑤群は 6 週齢時に本物質 1,200 mg/kg を単回強制経口投与し、②、④群は 8 週齢から本物質を 1%濃度 (500 mg/kg/day 程度) で餌に添加して投与し、②、⑤群は 9 週齢時に肝臓の 2/3 を部分切除し、③群は無処置とし、14、32、52、78、84 週齢で屠殺して肝臓への影響を調べた。その結果、①、③、⑤群の肝臓では腫瘍の発生がなく、1,200 mg/kg の単回投与や 2/3 の部分肝切除は腫瘍発生に影響しなかったが、1%濃度で混餌投与した②、④群では肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生率が有意に高く、前がん病変の発生率も有意に高かった²⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

スウェーデンのダイナマイト工場の調査では、1927 年以降に雇用され、1977 年までに本物質に曝露された労働者でがんによる死亡率の増加はなかった³⁰⁾。

スコットランドの弾薬・推進薬工場で 1965 年 1 月 1 日時点で雇用されていた 65 歳未満の男性労働者 4,061 人を追跡した調査では、労働者を曝露状況から弾薬部門、推進薬部門のそれぞれ高曝露群と低曝露群、対照群の 5 群に分け、さらに 1965 年 1 月 1 日時点で 50 歳未満、50 歳以上に分けて 1980 年末までの死因を分析した。その結果、弾薬部門の高曝露群で肺がん死亡 (観察値 4 人、期待値 1 人) の増加がみられた。しかし、労働者は弾薬原料のニトログリコールにも曝露されており、ニトログリコールの方が揮発性が高く吸入しやすく、経皮からもより容易に吸収されることを考慮するとニトログリコールの寄与の方が大きいと考えられた³¹⁾。

アメリカの弾薬施設で1949年から1980年に5ヶ月以上雇用され、本物質に曝露された白人男性労働者5,529人、非曝露の白人男性労働者5,136人を対象にした調査では、1982年末までに曝露群の949人、対照群の1,154人が死亡していたが、全米の白人男性人口から求めた全悪性腫瘍の標準化死亡比（SMR）は0.84（95%CI: 0.72～0.99）と有意に低く、リンパ・造血系腫瘍のSMRは1.06（95%CI: 0.66～1.64）であり、有意差はなかった²¹⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、ヒトへの影響ウ) に示したLOAEL 0.13 mg/kg/day（脳内の血管拡張作用）をLOAELであるために10で除した0.013 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、ヒトへの影響オ) に示したNOAEL 0.093 mg/m³（頭痛）を曝露状況で補正した0.019 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。

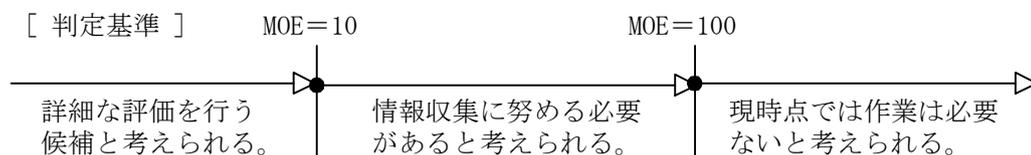
② 健康リスクの初期評価結果

○ 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	—	—	0.013 mg/kg/day	ヒト
	地下水	—	—		



しかし、化管法に基づく平成29年度の環境中への総排出量は0.60tであったが、公共用水域への排出は0tであり、媒体別分配割合の予測結果では水域への分配はほとんどなかった。

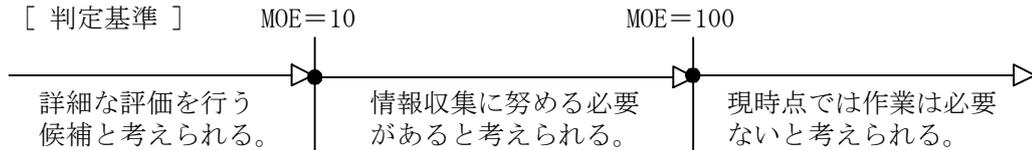
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 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	
吸入	環境大気	—		—	0.019 mg/m ³	ヒト
	室内空気	—		—		



しかし、化管法に基づく平成 29 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 0.16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.019 mg/m^3 から算出した MOE は 120 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		○	370 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	B	B	1)-17395
	○		400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-5963
	○		>1,890 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	B	B	1)-17395
	○		3,300	<i>Navicula pelliculosa</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-5963
甲殻類 等		○	3,230	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	B	B	1)-17395
		○	12,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	1)-5963
		○	12,500	<i>Chironomus dilutus</i>	ユスリカ属	NOEC EMG	18	D	C	1)-5963
	○		17,830	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	A	A	1)-17395
	○		20,000	<i>Chironomus dilutus</i>	ユスリカ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5963
	○		32,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5963
魚類		○	30	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC GRO	~ふ化後 60	B	B	1)-17395
		○	110	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (仔魚)	NOEC MOR / GRO (第2世代の致死又は成長)	~第2世代 のふ化後 30	B	B	1)-5963
		○	150	<i>Ictalurus punctatus</i>	アメリカナマズ (胚)	NOEC MOR	30	B	B	1)-5963
		○	200	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC MOR / GRO	~ふ化後 28	B	B	1)-17395
	○		1,670	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-5963

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.
	○		>1,870	<i>Ictalurus punctatus</i>	アメリカナマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-5963
	○		1,900	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-17395
その他	○		17,430	<i>Hydra littoralis</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-17395

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)、成長 (動物)、EMG (Emergence): 羽化、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 文献中の 0~48 時間のデータに基づき、速度法により再計算した値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 EPA-TSCA の試験方法 797.1050 (1985, 1986) に従って、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.22、0.44、0.72、1.20、2.00 mg/L であった。試験培地には、2 倍強度の AAP 培地 (硬度約 30 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、0.0、0.18、0.37、0.59、1.14、1.89 mg/L であった。毒性値は、0~48 時間のデータに基づき、速度法により再計算された。最高濃度区においても 50% の阻害が見られず、96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 1,890 μg/L 超とされた。速度法による 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 370 μg/L であった。

2) 甲殻類等

Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 ASTM の試験方法 (E729-80, 1980) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、5.8、9.7、16.0、27.0、45.0 mg/L であった。試験用水には、Na₂SeO₃ により、セレン 2 μg/L を添加した JHU/APL 地下水 (硬度 190 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられた。

被験物質の実測濃度は、0.0、5.48、9.45、15.53、26.98、44.80 mg/L であった。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は実測濃度に基づき、17,830 µg/L であった。

また、Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 ASTM の試験方法草案 (Waller and Lazorchak, 1986) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、2.1、3.5、5.8、9.7、16.2 mg/L であった。試験用水には、Na₂SeO₃ により、セレン 2 µg/L を添加した JHU/APL 地下水 (硬度 190 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、0.0、1.88、3.23、5.48、9.65、16.05 mg/L であった。繁殖阻害 (平均産仔数) に関する 7 日間無影響濃度 (NOEC) は実測濃度に基づき、3,230 µg/L であった。

3) 魚類

Bentley ら¹⁾⁻⁵⁹⁶³ は米国 EPA の試験方法 (EPA600/3-75-009, 1975) に従って、ブルーギル *Lepomis macrochirus* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (流速 5 L/時間) で行われ、設定試験濃度区は、対照区、助剤対照区のほかに、7 濃度区であった。試験用水には地下水 (硬度 35 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられ、助剤としてアセトンが用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,670 µg/L であった。

また、Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 ASTM の試験方法の草案 No.10 (Goodman, 1986) に従って、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の胚を用いて魚類初期生活段階 (ELS) 毒性試験を実施した。試験は流水式 (4.5 倍容量換水/日) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.03、0.07、0.11、0.18、0.30 mg/L であった。試験用水には、曝気した JHU/APL 地下水 (硬度 190 mg/L, CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、0.0、0.03、0.06、0.11、0.19、0.29 mg/L であった。仔魚の生長阻害 (乾重量) に関するふ化後 60 日までの無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 30 µg/L であった。

4) その他の生物

Burton ら¹⁾⁻¹⁷³⁹⁵ は米国 ASTM の試験方法 (E729-80, 1980) に従って、ヒドラ属 *Hydra littoralis* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、5.8、9.7、16.0、27.0、45.0 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として JHU/APL 地下水 (硬度 100~110 mg/L, CaCO₃ 換算) が、助剤としてエタノールが用いられた。被験物質の実測濃度は、0.0 (対照区、助剤対照区)、5.06、7.66、15.17、23.82、40.18 mg/L であった。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は実測濃度に基づき、17,430 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>	96 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	1,890 µg/L 超
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	17,830 µg/L
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC ₅₀	1,670 µg/L

その他 *Hydra littoralis* 48 時間 LC₅₀ 17,430 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さい値（魚類の 1,670 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 16 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 NOEC（生長阻害）	370 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 日間 NOEC（繁殖阻害）	3,230 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	胚～ふ化後 60 日間 NOEC（成長阻害）	30 µg/L

アセスメント係数：10 [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（魚類の 30 µg/L）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 3 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値から得られた 3 µg/L を採用する。

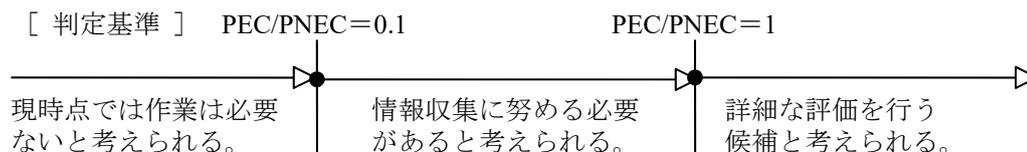
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	3 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



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

したがって、総合的な判定としては、新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート - 2012 年版 -, (<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1230.
- 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: 16.
- 5) 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).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 6.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 55.
- 8) Wendt TM et al (1978); Appl Environ Microbiol 36(5) : 693-699[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Ellington JJ (1989) ; Hydrolysis Rate Constants for Enhancing Property-Reactivity Relationships. USEPA/600/3-89/063, NTIS PB89-220479 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 12) Cappellos C et al (1984) ; Int J Chem Kinet 16 : 1027-1051[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 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, 2019.03.28 現在).
- 16) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 17) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2019.07.01 現在).

18) 化学工業日報社(2018) : 16918 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 (2019) : 平成 29 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 (2019) : 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 現在).
- 3) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) 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.
- 5) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) DiCarlo FJ, Crew MC, Haynes LJ, Melgar MD, Gala RL. (1968): The absorption and biotransformation of glyceryl trinitrate-1,3-¹⁴C by rats. *Biochem Pharmacol.* 17: 2179-2183.
- 2) Hodgson JR, Lee CC. (1975): Trinitroglycerol metabolism: denitration and glucuronide formation in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 34: 449-455.
- 3) 村島正博, 村島正泰, 待井一男, 横山貴夫, 佐藤賢太郎 (1990): TY-0155(ニトログリセリンスプレー)投与後の血漿中ニトログリセリン濃度推移および血圧・心拍数の変化. *基礎と臨床.* 24: 3881-3890.
- 4) Noonan PK, Benet LZ. (1986): The bioavailability of oral nitroglycerin. *J Pharm Sci.* 75: 241-243.
- 5) 林元英, 増田俊一, 佐野廣, 井上恒昭, 末永栄一. (1981): Nitroglycerin 軟膏(SK-106N)の生体内動態に関する研究. *基礎と臨床.* 15: 1950-1954.
- 6) Katzung BG. (2018): Basic and clinical pharmacology. 14th edition. McGraw-Hill Education.
- 7) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 8) IPCS (2015): International Chemical Safety Cards. 0186. Nitroglycerin.
- 9) Ellis HV 3rd, Hong CB, Lee CC, Dacre JC, Glennon JP. (1984): Subacute and chronic toxicity studies of trinitroglycerin in dogs, rats, and mice. *Fundam Appl Toxicol.* 4: 248-260.
- 10) Ellis HV III, Hagensen JH, Hodgson JR, Minor JL, Hong CB, Ellis ER, Girvin JD, Helton DO, Herndon BL, Lee CC. (1978): Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase III: Effects of life-time exposure part II: Trinitroglycerin. Progress report. No. 8. ADA078746.
- 11) Suzuki K, Sudo K, Yamamoto T, Hashimoto K. (1975): The carcinogenicity of *N*-ethoxycarbonyl-3-morpholinopyridone (molsidomine) in comparison with nitroglycerin in C57BL/6Jms mice. *Pharmacometrics.* 9: 229-242.

- 12) 桶谷米四郎, 満園東治, 市川浩一, 糸納悠一, 後條孝雄, 五福正也, 木葉徳安. (1981): Nitroglycerin (NK-843) の毒性研究 (第8報). ラットにおける器官形成期投与試験. 応用薬理. 22: 737-751.
- 13) Tfelt-Hansen PC, Tfelt-Hansen J. (2009): Nitroglycerin headache and nitroglycerin-induced primary headaches from 1846 and onwards: a historical overview and an update. Headache. 49: 445-456.
- 14) Rabinowitch IM. (1944): Acute Nitroglycerine Poisoning. Can Med Assoc J. 50: 199-202.
- 15) Morton WE. (1977): Occupational habituation to aliphatic nitrates and the withdrawal hazards of coronary disease and hypertension. J Occup Med. 19: 197-200.
- 16) Kristensen TS. (1989): Cardiovascular diseases and the work environment. A critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. Scand J Work Environ Health. 15: 245-264.
- 17) Lange RL, Reid MS, Tresch DD, Keelan MH, Bernhard VM, Coolidge G. (1972): Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. Circulation. 46: 666-678.
- 18) Hanlon JJ, Fredrick WG. (1966): Great lead controversy. Arch Environ Health. 12: 676.
- 19) Hogstedt C, Axelson O. (1977): Nitroglycerine-nitroglycol exposure and the mortality in cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers. J Occup Med. 19: 675-678.
- 20) Hogstedt C, Axelson O. (1984): Mortality from cardio-cerebrovascular diseases among dynamite workers--an extended case-referent study. Ann Acad Med Singapore. 13 (2 Suppl): 399-403.
- 21) Stayner LT, Dannenberg AL, Thun M, Reeve G, Bloom TF, Boeniger M, Halperin W. (1992): Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene. Scand J Work Environ Health. 18: 34-43.
- 22) Simmon VF, Spangord RJ, Eckford SL, McClurg V. (1977): Mutagenicity of some munition wastewater chemicals and chlorine test kit reagents. Final report 1. ADA057680.
- 23) Ellis HV III, Hodgson JR, Hwang SW, Halpap LM, Helton DO, Andersen BS, Van Goethem DL, Lee CC. (1978): Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase I: Acute oral toxicity, primary skin and eye irritation, dermal sensitization, disposition and metabolism, and Ames tests of additional compounds. Progress Report No. 6. ADA069333.
- 24) Maragos CM, Andrews AW, Keefer LK, Elespuru RK. (1993): Mutagenicity of glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in *Salmonella typhimurium*. Mutat Res. 298: 187-195.
- 25) Kononova SD, Korolev AM, Eremenko LT, Gumanov LL. (1972): The mutagenic effect of some esters of nitric acid on bacteriophage T4B. Genetika. 8: 101-108. (in Russian). Cited in: National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (1978): Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to nitroglycerin and ethylene glycol dinitrate.
- 26) Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM, Elespuru RK, Misra M, Dunams TM, Cebula TA, Koch WH, Andrews AW, Allen JS, Keefer LK. (1991): DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. Science. 254: 1001-1003.
- 27) Lee CC, Ellis HV III, Kowalski JJ, Hodgson JR, Hwang SW, Short RD, Bhandari JC, Sanyer JL, Reddig TW, Minor JL, Helton DO. (1976): Mammalian toxicity of munition compounds. Phase II: Effects of multiple doses. Part I: Trinitroglycerin. Progress report No. 2. ADA047067.

- 28) Takayama S. (1975): Carcinogenicity of molsidomine and nitroglycerin in rats. *Pharmacometrics*. 9: 217-228.
- 29) Tamano S, Ward JM, Diwan BA, Keefer LK, Weghorst CM, Calvert RJ, Henneman JR, Ramljak D, Rice JM. (1996): Histogenesis and the role of *p53* and *K-ras* mutations in hepatocarcinogenesis by glyceryl trinitrate (nitroglycerin) in male F344 rats. *Carcinogenesis*. 17: 2477-2486.
- 30) Hogstedt C, Andersson K. (1979): A cohort study on mortality among dynamite workers. *J Occup Med*. 21: 553-556.
- 31) Craig R, Gillis CR, Hole DJ, Paddle GM. (1985): Sixteen year follow up of workers in an explosives factory. *J Soc Occup Med*. 35: 107-110.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

5963 : Bentley, R.E., J.W. Dean, S.J. Ells, G.A. LeBlanc, S. Sauter, K.S. Buxton, and B.H. Sleight III (1978): Laboratory Evaluation of the Toxicity of Nitroglycerine to Aquatic Organisms. U.S.Army Medical Res.Develop.Command, Washington, D.C.:82 p.

17395 : Burton,D.T., S.D. Turley, and G.T. Peters (1993): Toxicity of Nitroguanidine, Nitroglycerine, Hexahydro-1,3,5-Trinitro-1,3,5-Triazine (RDX), and 2,4,6-Trinitrotoluene (TNT) to Selected Freshwater Aquatic Organism. Final Rep.No.WREC-93-83, U.S.Army Med.Res.and Dev. Command, Frederick, MD:256 p..

[10] 1-ニトロピレン

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：1-ニトロピレン

CAS 番号：5522-43-0

化審法官公示整理番号：4-391

化管法政令番号：

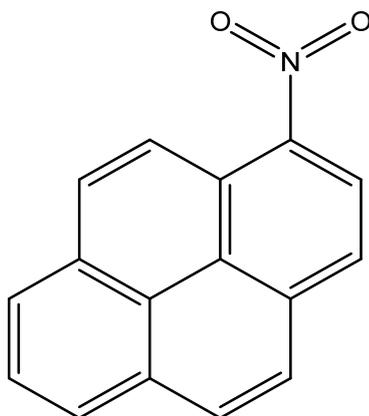
RTECS 番号：UR2480000

分子式：C₁₆H₉NO₂

分子量：247.25

換算係数：1 ppm = 10.11 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は黄色い針状結晶である¹⁾。

融点	152℃ ²⁾ 、153～154℃ ³⁾
沸点	472℃ (計算値) ⁴⁾
密度	
蒸気圧	3.3×10 ⁻⁸ mmHg (= 4.4×10 ⁻⁶ Pa) (20℃) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.7 ³⁾ 、5.29 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	0.0118～0.0214 mg/L (25℃) ³⁾ 、 0.0118 mg/L (25℃) ⁶⁾

(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

一部のニトロ PAH は特定の条件下で緩やかに分解する可能性がある⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $6.2 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾ により計算)

半減期：10～100 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中で加水分解しないとみられる¹⁰⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：1,000 (BCFBAF¹¹⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：86,000 (KOCWIN¹²⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の、化審法に基づく製造・輸入数量は、公表されていない。

本物質は、燃焼に伴う非意図的生成が主体であるとされ¹³⁾、燃焼施設や車両の排ガスから排出される³⁾。

② 用途

本物質の用途情報は得られていない。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性のある物質に選定されている。

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

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	0.0	7	0.0	0.1
土壌	99.7	57.6	99.8	99.6
底質	0.2	35.4	0.2	0.4

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 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00011	0/13	全国	2017	2)
		0.0000047	0.0000048	0.0000038	0.0000058	—	4/4	全国	2013~2014	3)
		0.0000069	0.0000072	0.0000050	0.000010	—	4/4	全国	2010	3)
		0.0000038	0.0000038	0.0000038	0.0000038	—	1/1	石川県	2010 ^{c)}	4)
		0.000011	0.000011	0.000011	0.000011	—	1/1	石川県	2010 ^{d)}	4)
		0.0000084	0.000010	0.0000042	0.000021	—	4/4	全国	2007~2008	3)
		0.000010	0.000010	0.000010	0.000010	—	1/1	石川県	2007 ^{e)}	4)
		0.000013	0.000013	0.000013	0.000013	—	1/1	石川県	2007 ^{d)}	4)
		0.000015	0.000016	0.000011	0.000023	—	4/4	全国	2004~2005	3)
		0.000025	0.000025	0.000025	0.000025	—	1/1	石川県	2004 ^{e)}	4)
		0.000025	0.000025	0.000025	0.000025	—	1/1	石川県	2004 ^{d)}	4)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
室内空気	0.000044	0.000044	0.000044	0.000044	—	1/1	石川県	1999 ^{c)}	4)	
	0.00010	0.00010	0.00010	0.00010	—	1/1	石川県	1999 ^{d)}	4)	
	<0.00033	0.002	<0.00002	0.0081	0.00002~ 0.00033	2/4	全国	1998	5)	
	0.0000049	0.0000049	0.0000049	0.0000049	0.0000002	1/1	東京都	1998	5)	
	0.000040	0.000054	0.0000088	0.000085	—	4/4	全国	1997	3)	
	0.000018	0.00004	<0.000001	0.00013	0.000001	14/16	全国	1990	6)	
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	<0.00018	<0.00018	<0.00018	<0.00018	0.00018	0/12	全国	2017	2)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/24	全国	1990	6)
公共用水域・海水	μg/L	<0.00018	<0.00018	<0.00018	<0.00018	0.00018	0/10	全国	2017	2)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/29	全国	1990	6)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/24	全国	1990	6)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/29	全国	1990	6)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.068	<0.068	<0.068	<0.068	0.068	0/21	全国	1990	6)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.068	<0.068	<0.068	<0.068	0.068	0/28	全国	1990	6)

注：a) 最大値又は平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 夏季調査結果

d) 冬季調査結果

(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2.3）。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 2.3 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	0.00011 µg/m³未満程度 (2017)(限られた地域で概ね 0.0000047 µg/m ³ の報告がある (2013~2014))	0.000033 µg/kg/day 未満程度(限られた地域で概ね 0.0000014 µg/kg/day の報告がある)
	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	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	0.00018 µg/L 未満程度(2017)	0.0000072 µg/kg/day 未満程度
	食物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.068 µg/g 未満程度 (1990))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.085 µg/kg/day 未満程度)
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	0.00011 µg/m³未満程度 (2017)(限られた地域で概ね 0.0000058 µg/m ³ の報告がある (2013~2014))	0.000033 µg/kg/day 未満程度(限られた地域で概ね 0.0000017 µg/kg/day の報告がある)
	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	データは得られなかった	データは得られなかった
	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	0.00018 µg/L 未満程度(2017)	0.0000072 µg/kg/day 未満程度
	食物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.068 µg/g 未満程度 (1990))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.085 µg/kg/day 未満程度)
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：1) **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。

2) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告⁷⁾の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.3 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、予測最大曝露濃度ともに 0.00011 µg/m³ 未満程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした環境調査の一般環境大気において、概ね 0.0000058 µg/m³ の報告がある。

表 2.4 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	<0.000033	<0.000033
	参考値 ^{a)}	(0.0000014)	(0.0000017)
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<0.0000072	<0.0000072

媒体	平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
食物		
	参考値(魚介類) ^{b)}	(<0.00022)
土 壤		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

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

3) 括弧内の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

b) 水質実測データと生物濃縮係数 (BCF) から推定した魚類中濃度に基づく曝露量

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量ともに 0.0000072 μg/kg/day 未満程度となった。

また、食物のデータが得られていないため、参考として魚類中濃度と魚介類の一日摂取量により経口曝露量を推定する。過去の魚類中濃度の実測値は、検出下限値未満 (0.068 μg/g 未満) であったため、直近の水質実測データ (0.00018 μg/L 未満程度) と生物濃縮係数 (BCF 1,000) より魚類中濃度を推定し、さらに魚介類の平均一日摂取量 (64.4 μg/人/day)⁷⁾ によって推定した食物からの経口曝露量は 0.00022 μg/kg/day 未満程度となった。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量を加えると、0.00023 μg/kg/day 未満程度となった。

(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 2.5 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、同海水域ともに 0.00018 μg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00018 μg/L 未満程度 (2017)	0.00018 μg/L 未満程度 (2017)
海 水	0.00018 μg/L 未満程度 (2017)	0.00018 μg/L 未満程度 (2017)

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

マウスに³Hでラベルした本物質 1.03 mg/kg を単回強制経口投与又は腹腔内投与した結果、血清中の放射活性はいずれも投与後 6～12 時間の間に同程度の濃度でピークに達し、その後は 2 相性で消失し、第 1 相及び第 2 相の半減期は強制経口投与で 0.3 日及び 1.8 日、腹腔内投与で 0.5 日及び 3 日であった¹⁾。また、ラットに³Hでラベルした本物質 35 mg/kg を単回強制経口投与した結果、いずれの組織でも放射活性の最大濃度は投与の 12 時間後にみられ、特に肝臓、腎臓、膀胱、脂肪組織、消化管で高かった。24 時間で投与した放射活性の 52%が糞中に、18%が尿中に排泄され、48 時間で 62%が糞中に、22%が尿中に排泄された²⁾。ラットに¹⁴Cでラベルした本物質 7 mg/kg を腹腔内投与、ディーゼル排気粒子に吸着させた 9 µg/kg を単回強制経口投与又は気管内投与した結果、いずれの場合も 24 時間で投与した放射活性の 50%超が糞尿中に排泄され、尿中に 20～30%、糞中に 40～60%の排泄であった。気管内投与では、大部分の粒子が肺、気管、食道にあったが、経口投与では主に糞中にあった³⁾。胆管カニューレ処置したラットに³Hでラベルした本物質 74、297 µg/kg を静脈内投与した結果、24 時間でいずれも投与量の 8%が尿中、1%未満が糞中に排泄され、胆汁中への排泄はそれぞれ 80%、60%であり、半減期は 1.7 時間、3.4 時間であった。カニューレ未処置ラットへの投与では、74 µg/kg 群の尿中排泄割合は処置ラットに比べて有意に高かったことから、本物質又は代謝物の腸管からの再吸収が考えられた⁴⁾。

ラットに¹⁴Cでラベルした本物質 0.07、0.23、1 mg/m³ (拡散バッテリーで測定した空気動学的放射能中央径 AMDD 0.13～0.15 µm) を 1 時間、又は 0.05、0.16、0.44、1.1 mg/m³ をディーゼル排気粒子 (AMDD 0.19～0.25 µm) に吸着させて鼻部に 1 時間曝露して吸入させた結果、曝露濃度やディーゼル排気粒子の有無にかかわらず放射活性の排泄は糞尿中にみられ、主要な排出経路は糞中であり、尿中排泄よりも約 2 倍多かった。尿中放射活性の半減期は 13～20 時間の範囲にあり、糞中放射活性の半減期はディーゼル排気粒子に吸着させた 1.1 mg/m³ 群の 50 時間を除くと 15～21 時間の範囲にあった。また、0.05、0.49 mg/m³ (AMDD 0.16～0.19 µm) を 1 時間、又は 0.65 mg/m³ をディーゼル排気粒子 (AMDD 0.23 µm) に吸着させて 1 時間鼻部曝露させ、曝露終了の 1 時間後から放射活性の体内濃度を調べた結果、いずれの群も放射活性は広く全身に分布した後に 2 相性で減少し、各組織の第 1 相の半減期は 7 時間以内であった。1 時間後の放射活性は 0.05 mg/m³ 群で肺のリンパ節、甲状腺、副腎、大腸、鼻甲介、気管、0.49 mg/m³ 群で鼻甲介、気管、腎臓、膀胱、肝臓、喉頭の順で高かったが、94 時間後には 0.49 mg/m³ 群でも腎臓を除く組織で検出限界値程度まで減少した。一方、ディーゼル排気粒子に吸着させた 0.65 mg/m³ 群では 1 時間後に鼻甲介、小腸、肺、膀胱、腎臓、肝臓の順で高く、94 時間後も肺、腎臓、鼻甲介で高い濃度でみられ、0.49 mg/m³ 群の 94 時間後に比べて肺で 81 倍、腎臓で 2.5 倍、鼻甲介で 2 倍高かった^{5,6)}。ラットに 8 mg/m³ (空気動学的質量中央粒径 MMAD 1.6～2.1 µm) を 6 時間吸入させて肺からの本物質の消失を調べた結果、半減期は 0.58 時間であった。また、0.51、7.78、46.6 mg/m³ を 6 時間/日、5 日/週吸入させ、8 日後、36 日後、13 週間後の肺、血漿の本物質濃度を測定した結果、0.51、7.78 mg/m³ 群では肺中の本物質濃度に目立った増加はみられず、血漿中濃度も定量限界値未満であり、13 週間後の 7.78 mg/m³ 群で肺中濃度の半減期は 1.01

時間であった。46.6 mg/m³ 群の肺中濃度は 8 日後に比べて 36 日後に 2 倍、13 週間後に 4 倍と増加しており、13 週間後の肺中濃度の半減期は 6.12 時間で 7.78 mg/m³ 群よりも約 6 倍長かった。46.6 mg/m³ 群の血漿中濃度に目立った増加はみられず、13 週間後の半減期は 0.77 時間であり、肺中半減期の約 1/10 であった⁷⁾。

本物質はチトクローム P450 を介した芳香環の酸化によるエポキシ化とそれに続くニトロフェノール類への転位や抱合、水和、ニトロ基の還元、アセチル化などを受けて代謝され、ラット及びマウスの尿、糞、胆汁で 1-ニトロピレン-3-オール、1-ニトロピレン-6-オール、1-ニトロピレン-8-オール、*N*-アセチル-1-アミノピレン-3-オール、*N*-アセチル-1-アミノピレン-6-オール、*N*-アセチル-1-アミノピレン-8-オール、*trans*-4,5-ジヒドロ-4,5-ジヒドロキシ-1-ニトロピレン^{2,3,8)}、尿、糞で *N*-アセチル-1-アミノピレン、1-アミノピレン、未変化の本物質^{3,8)} が検出されている。主要な尿中代謝物は *N*-アセチル-1-アミノピレン-6-オールであり^{1,2,3)}、明らかな変異原性物質であった^{3,8)}。

(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	LDLo > 5,000 mg/kg ⁹⁾

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。ラットに本物質を単回強制経口投与した試験では、5,000 mg/kg の投与でも毒性症状や死亡はみられず、胃、腸、肺、心臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓の組織に影響もなかった⁹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 35 匹を 1 群とし、0、2.5 mg/kg/day を 4 週間 (3 日/週) 強制経口投与した結果、体重や生存率、一般状態に影響はなかった^{10,11)}。

イ) Sprague-Dawley ラット新生仔の雌雄各 24~36 匹を 1 群とし、0、25、62 mg/kg を週に 1 回の頻度で 16 週間強制経口投与した後に 94 週齢まで飼育した結果、体重に影響はなかったが、25 mg/kg 以上の群の雌雄で生存率の有意な低下を認めた¹²⁾。

ウ) 30~55 日齢のラットは化学物質の乳腺腫瘍誘発作用に対する感受性が高いことから、30 日齢の Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、50 μmol/匹 (72 mg/kg 相当) を週に 1 回の頻度で 8 週間強制経口投与し、最終投与から 41 週間飼育した結果、体重や生存率に影響はなかった¹³⁾。

エ) Fischer 344 ラット雌 40~46 匹を 1 群とし、0、5、10、20 mg/kg/day を 55 週間 (2 回/週) 強制経口投与し、その後 49 週間飼育した結果、体重への影響はなかったが、5 mg/kg/day 以上の群で 70 週後から生存率の低下がみられるようになり、その後の生存率の低下には用

量依存性がみられ、腫瘍の発生率増加と関連していた。なお、試験終了時（104 週後）に屠殺した各群ラットの臓器重量に有意差はなかった¹⁴⁾。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、6.6 mg/m³ (MMAD 0.16 μm) を鼻部に 4 週間（2 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた結果、体重や肺の重量、肺や気管気管支リンパ節、鼻腔の組織に影響はなかった¹⁵⁾。

カ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.51、1.99、7.78、19.9、46.6 mg/m³ (MMAD 1.6~2.1 μm) を鼻部に 13 週間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた結果、体重や生存率、一般状態に影響はなかった。雄の 1.99、7.78、19.9 mg/m³ 群で肝臓絶対重量、0.51 mg/m³ 以上の群で肝臓相対重量、1.99 mg/m³ 群で肺絶対重量の有意な増加がみられたが、いずれも曝露濃度に依存した変化ではなかった。剖検ではいずれの組織にも影響はなかったが、0.51 mg/m³ 以上の群の雌及び 1.99 mg/m³ 以上の群の雄の喉頭で喉頭蓋の扁平上皮化生、7.78 mg/m³ 以上の群の雌雄の鼻腔で嗅上皮のエオジン好性細胞質封入体、46.6 mg/m³ 群の雄の肺で気管支の扁平上皮化生の発生率に有意な増加を認めた⁷⁾。この結果から、LOAEL を 0.51 mg/m³（曝露状況で補正：0.091 mg/m³）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、7.78、19.9、46.6 mg/m³ (MMAD 1.6~2.1 μm) を鼻部に 13 週間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた結果、雄の生殖器重量や精子の数、濃度、運動性、雌の発情周期に影響はなかった⁷⁾。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(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 (2014)	2A	ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU (2008)	2	ヒトに対して発がん性であるとみなされるべき物質
USA	EPA	—	
	ACGIH	—	
	NTP (1998)		合理的にヒトに対して発がん性のあることが懸念される物質

機 関 (年)		分 類	
日本	日本産業衛生学会 (2016)	第2群 A	ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質のうち、証拠が比較的十分な物質
ドイツ	DFG (1983)	3B	ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発した報告が多くあり¹⁶⁻⁴¹⁾、S9 添加の試験結果は少ないが、遺伝子突然変異の誘発が報告されている^{16, 19, 26, 33, 35, 41, 42)}。S9 添加の大腸菌⁴³⁾、S9 無添加の酵母⁴⁴⁾ で遺伝子突然変異を誘発し、S9 無添加の大腸菌⁴⁵⁾ で DNA 傷害を誘発した。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO、CHO-K1-BH4) で遺伝子突然変異を誘発しなかったが^{46, 47)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) は S9 添加で遺伝子突然変異を誘発し⁴⁶⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-UV5)⁴⁷⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79-NH1A2)³³⁾、マウス線維芽細胞 (NIH/3T3-1A2)³³⁾、ヒト肝癌細胞 (HepG2)⁴⁸⁾、ヒトリンパ芽球細胞 (h1A1v2)⁴⁹⁾ は S9 無添加で遺伝子突然変異を誘発した。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) は染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加では誘発し⁵⁰⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (Don: Wg3h) は S9 無添加で染色体異常を誘発した⁵¹⁾。S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養)⁵²⁾、ヒト肝細胞 (初代培養)⁵²⁾、ヒト肝癌細胞 (HepG2)⁴⁸⁾ で不定期 DNA 合成、ヒトリンパ球 (初代培養)⁴¹⁾ で小核を誘発した。S9 無添加のラット気管上皮細胞 (初代培養) で細胞形質転換を誘発しなかったが^{53, 54, 55)}、マウス胎仔由来線維芽細胞 (BALB/3T3 A31-1-1) で細胞形質転換を誘発した⁵⁶⁾。S9 無添加のウサギ肺細胞 (初代培養)⁵⁷⁾、ヒトリンパ芽球様細胞 (MCL-5)⁵⁸⁾ で DNA 傷害を誘発しなかったが、ラット肝細胞⁵⁹⁾、マウス肝癌細胞 (Hepalclc7)⁶⁰⁾、ヒトの母乳中に剥離した細胞⁶¹⁾、ヒト臍静脈内皮細胞 (継代培養)⁶²⁾、ヒト肺癌細胞 (A549)⁶³⁾、ヒト末梢血リンパ球⁶⁴⁾ で DNA 傷害を誘発した。S9 無添加のネズミチフス菌^{31, 65)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-UV5)⁴⁷⁾、ラットの肺細胞核⁶⁶⁾、ラット肝細胞⁶⁷⁾、ウシ胸腺 DNA^{65, 68, 69, 70)}、ヒト肝癌細胞 (HepG2)⁷¹⁾ で DNA 付加体を生成した。

in vivo 試験系では、経口投与したラットの骨髄細胞で姉妹染色分体交換⁹⁾、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常⁷²⁾、部分切除したマウスの肝臓で小核⁷³⁾ 及び DNA 傷害⁷³⁾ を誘発したが、経口投与したラットの乳腺で DNA 傷害⁷⁴⁾ を誘発しなかった。気管内投与したマウスの気管上皮細胞で細胞形質転換⁵⁵⁾ を誘発した。また、経口投与したラットの肝臓^{68, 75)}、乳腺^{68, 75)}、末梢血リンパ球⁷⁵⁾、腹腔内投与又は皮下投与したラットの乳腺^{65, 70, 76)}、皮下投与したラットの投与部位 (皮膚)⁷⁶⁾、腹腔内投与したマウスの肝臓、肺⁷⁶⁾ で DNA 付加体、経口投与したラットでヘモグロビン付加体^{75, 77, 78)}、アルブミン付加体⁷⁵⁾ を生成した。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌 35～36 匹を 1 群とし、0、2.5 mg/kg/day を 4 週間（3 日/週）強制経口投与又は腹腔内投与し、その後 76～78 週まで飼育した結果、腹腔内投与の 2.5 mg/kg/day 群で乳腺の腺癌、線維腺腫の発生率に有意な増加を認めたが、経口投与の 2.5 mg/kg/day 群では腫瘍の発生率に有意な増加はなかった^{10,11)}。

Sprague-Dawley ラット新生仔の雌雄各 24～36 匹を 1 群とし、0、25、62 mg/kg を週に 1 回の頻度で 16 週間強制経口投与した後に 94 週齢まで飼育した結果、25 mg/kg 以上の群の雌で乳腺の腺癌、腺腫+腺癌+肉腫、25 mg/kg 群の雄で膵臓腫瘍、62 mg/kg 群の雌で肺腫瘍の発生率に有意な増加がみられ、62 mg/kg 群の雄でも皮膚や肝臓、腸、肺、膵臓、リンパ組織、膀胱、副甲状腺などで腫瘍の発生がみられた¹²⁾。

30～55 日齢のラットは化学物質の乳腺腫瘍誘発作用に対する感受性が高いことから、30 日齢の Sprague-Dawley ラット雌 30 匹を 1 群とし、0、50 μ mol/匹（72 mg/kg 相当）を週に 1 回の頻度で 8 週間強制経口投与し、最終投与から 41 週間飼育して乳腺腫瘍の発生を調べた結果、最初の乳腺腫瘍は試験開始から 17 週間後にみられ、50 μ mol/匹群で乳腺の線維腺腫の発生率に有意な増加を認めた¹³⁾。

Fischer 344 ラット雌 40～46 匹を 1 群とし、0、5、10、20 mg/kg/day を 55 週間（2 回/週）強制経口投与し、その後 49 週間飼育した結果、5 mg/kg/day 以上の群で単核細胞白血病、乳腺の線維腺腫+腺腫+腺癌、10 mg/kg/day 以上の群で乳腺の腺癌、陰核腺の扁平上皮癌、陰核腺の腺腫+腺癌+扁平上皮癌の発生率に有意な増加を求めた。なお、本試験は 0.61% のジニトロピレン（DNP）を含む本物質が使用されており、ニトロピレン混合物による影響とされている¹⁴⁾。

Fischer 344 ラット雄 6 匹を 1 群とし、0、100、250、500、1,000 mg/kg/day を 6 日間強制経口投与しながら、4 日間投与の 4 時間後に 2/3 の部分肝切除を実施し、5 週間後に肝臓の γ -GPT 陽性細胞巣を調べた結果、100 mg/kg/day 以上の群で γ -GPT 陽性細胞巣の数、面積比に有意な増加を認め、ラットの肝臓に対する本物質のイニシエーション活性が示唆された⁷⁹⁾。

Fischer 344 ラット雄 20 匹を 1 群とし、0、2 mg/匹を週に 2 回の頻度で背部に 10 週間皮下投与し、生涯にわたって飼育した結果、2 mg/匹群では 162 日後から投与部位で腫瘍がみられるようになり、その発生率は有意（7 匹で悪性線維性組織球腫、1 匹で骨外性骨肉腫）に増加した⁸⁰⁾。しかし、試験に用いた本物質の純度は 99%以上であったものの、その後の別方法による分析では 0.8%の DNP（1,3-DNP 0.2%、1,6-DNP 0.3%、1,8-DNP 0.3%）の混入が判明し、DNP による影響が懸念された。そこで、これらの不純物が 0.05%未満になるように精製した本物質を用いて雄ラット（20 匹/群）に 0、2 mg/匹を週に 2 回の頻度で背部に 10 週間皮下投与するとともに、雄ラット（10 匹/群）に 0.2 mg/匹の本物質、0.002、0.02 mg/匹の 1,8-DNP、0.2 mg/匹の 1,6-DNP を同様にして投与し、650 日後まで飼育した。その結果、本物質の投与群と対照群で投与部位に腫瘍の発生はなかったが、1,8-DNP の 0.002、0.02 mg/匹群、1,6-DNP の 0.2 mg/匹群では 320 日後までにそれぞれ 9、10、10 匹の投与部位に肉腫の発生を認めた。このため、0.8%の DNP を含む本物質でみられた発がん性については、DNP によるものと考えられた⁸¹⁾。

Sprague-Dawley ラット新生仔の雌雄各 28~32 匹を 1 群とし、0、12、25 mg/kg を生後 24 時間以内から週 1 回の頻度で背部に 8 週間皮下投与した後に 62 週齢まで飼育した結果、25 mg/kg 群の雌雄の投与部位で悪性線維性組織球腫の発生率に有意な増加を認め、25 mg/kg 群の雌で乳腺の線維腺腫、腺癌、線維腺腫+腺癌+癌肉腫の発生率に有意な増加を認めた⁸²⁾。

Sprague-Dawley ラット及び Fischer 344 ラット新生仔の雌 47~55 匹を 1 群とし、0、25 mg/kg を生後 24 時間以内から週 1 回の頻度で背部に 8 週間皮下投与した後に 86 週齢まで飼育した結果、Sprague-Dawley ラットの 25 mg/kg 群で乳腺の腺癌、腺癌+線維腺腫+腺腫、Fischer 344 ラットの 25 mg/kg 群で白血病の発生率に有意な増加を認めた^{10,83)}。

Fischer 344 ラット雄 31~32 匹を 1 群とし、0、1.5 mg/匹を肺（左側下 1/3）に注入した後に 72 週間飼育し、肺への影響を調べた結果、1.5 mg/匹群の肺で癌の発生も扁平上皮化生の発生もなかった⁸⁴⁾。

Sprague-Dawley ラット雌 27 匹を 1 群とし、0、0.5 mg/匹を胸部乳腺に単回皮下投与し、翌日に鼠径部乳腺に同様にして投与して 77 週間飼育した結果、乳腺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁸⁵⁾。

A/J マウス雌雄各 12~16 匹を 1 群とし、0、176、529、1,592 mg/kg を 6 週間（3 回/週）かけて腹腔内投与した後に 18 週間飼育した結果、1,592 mg/kg 群の雄で肺腫瘍の発生数に有意な増加を認めた⁸⁶⁾。

CD-1 マウス新生仔の雌雄 26~50 匹を 1 群とし、0、0.17、0.69 mg の 1/7 量を生後 24 時間以内、2/7 量を 8 日齢、4/7 量を 15 日齢に腹腔内投与し、1 年間飼育して肝臓腫瘍、肺腫瘍、悪性リンパ腫の発生状況を調べた結果、0.17 mg 以上の群の雄で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた⁸⁷⁾。

B6C3F₁ マウス新生仔の雌雄 20~39 匹を 1 群とし、0、0.17 mg の 1/7 量を生後 24 時間以内、2/7 量を 8 日齢、4/7 量を 15 日齢に腹腔内投与した後に 72 週齢まで飼育した結果、0.17 mg 群の雄の肝臓で 4/21 匹に肝細胞腺腫の発生を認めたが、溶媒のみを投与した対照群の雄 4/28 匹、無処置の対照群の雄 1/39 匹にもみられ、有意な差はなかった⁸⁸⁾。

本物質は代表的な多環芳香族炭化水素（PAH）の 1 つであり、動物実験での発がん性が確認されていることから、カリフォルニア州 EPA は本物質の発がん性強度をベンゾ[a]ピレン（BaP）と比較して 1/10 と見積もり、マウスの試験結果（胃の腫瘍）から求めた BaP のスロープファクターを 10 で除した 1.2 (mg/kg/day)⁻¹ を本物質のスロープファクターに、ハムスターの試験結果（気道の腫瘍）から求めた BaP のユニットリスクを 10 で除した 1.1 × 10⁻⁴ (µg/m³)⁻¹ を本物質のユニットリスクに設定している⁸⁹⁾。

○ 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。

なお、ヒトの知見がないにもかかわらず、IARC（2013）は本物質を 2A（ヒトに対して恐らく発がん性がある）に分類したが、これは複数の動物種で発がん性の証拠があったこと、変異原性を有する代謝物が生成されること、遺伝子傷害性については十分な証拠があ

ることから、実験動物と同様にヒトでもがんが誘発されると判断されたことによる⁹⁰⁾。

(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に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見は得られていない。発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、その発がん性には閾値がないと考えられており、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口曝露の非発がん影響については、無毒性量等を設定できなかった。

吸入曝露の非発がん影響については、中・長期毒性力) に示したラットの試験から得られた LOAEL 0.51 mg/m³ (喉頭蓋の扁平上皮化生) を曝露状況で補正して 0.091 mg/m³ とし、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 0.00091 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、無毒性量等に設定する。

発がん性については、本物質の知見に基づいて算出したリスク評価値は得られなかったが、ベンゾ[a]ピレンの発がん性強度を 1 とした時の評価から得られた値があったことから、経口曝露のスロープファクターとして 1.2 (mg/kg/day)⁻¹、吸入曝露のユニットリスクとして 1.1×10⁻⁴(μg/m³)⁻¹を採用する。

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、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに 0.0000072 μg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等が設定できず、MOE (Margin of Exposure) の算出はできなかったが、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると 8.6×10⁻⁹ 未満となる。

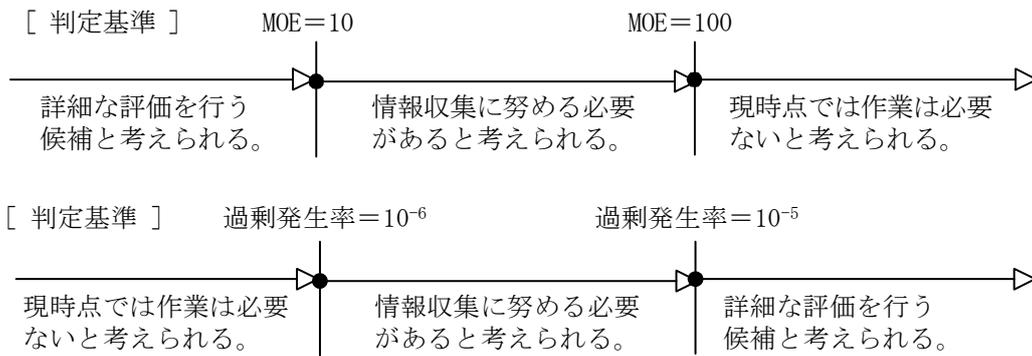
このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.0000072 μg/kg/day 未満程度	0.0000072 μg/kg/day 未満程度		—

表 3.4 経口曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	1.2 (mg/kg/day) ⁻¹	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.0000072 μg/kg/day 未満程度		8.6×10 ⁻⁹ 未満		—



また、食物からの曝露量は得られていないが、魚類と公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合の曝露量 $0.00023 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度から、参考としてがん過剰発生率を算出すると 2.8×10^{-7} 未満となる。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 吸入曝露

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、最大予測曝露濃度はともに $0.00011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度であった。無毒性量等 $0.00091 \text{mg}/\text{m}^3$ 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、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE は 83 超となる。一方、発がん性については予測最大曝露濃度に対するがん過剰発生率をユニットリスクから求めると 1.2×10^{-8} 未満となる。

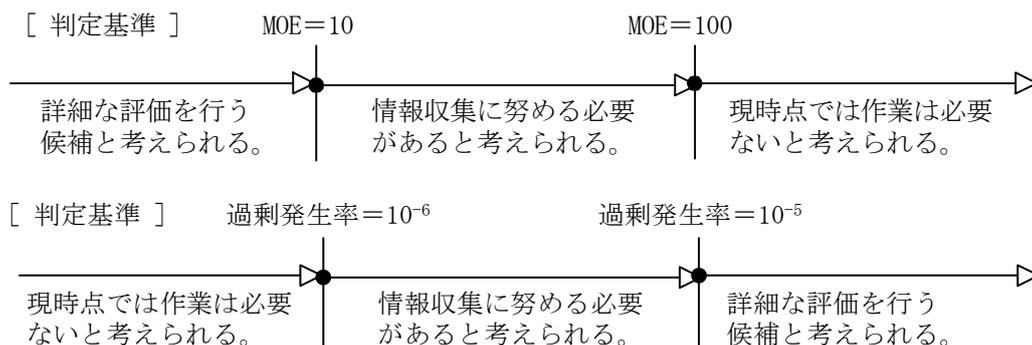
健康リスクの判定としては、MOE が判定基準の区分をまたぐため、判定はできなかった。

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	$0.00011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.00011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.00091 \text{mg}/\text{m}^3$ ラット	83 超
	室内空気	—	—		

表 3.6 吸入曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	$0.00011 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$1.1 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	1.2×10^{-8} 未満	—	—
	室内空気	—		—		



しかし、限られた地域のデータとして報告のあった最大値の概ね $0.0000058 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から、参考として MOE を算出すると 1,600 となり、がん過剰発生率は 6.4×10^{-10} 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よる健康リスクについては、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。

ただし、一般環境大気中には様々なニトロ化多環芳香族炭化水素が存在するため、それらの複合曝露による健康リスクの評価についても検討が必要と考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

本物質は紫外線による毒性の増加が懸念されるため、本初期評価では環境リスクの観点から、紫外線照射量が通常の試験条件を大きく逸脱した知見については収集していない。

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（光条件）	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No
藻類等	○		0.53 *1	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO (RATE) (360-670 nm、 39 µmol/m ² /s)	3	B	B	3)- 2015151
		○	0.67	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE) (60-90 µmol/m ² /s)	3	A	A	1)-2
		○	2.4*2,3	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE) (4,000 Lux)	3	B	B	2)
	○		4.4	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE) (60-90µmol/m ² /s)	3	A	A	1)-2
	○		>5.3*2,3	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE) (4,000 Lux)	3	B	B	2)
甲殻類等	○		1.32 *4	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ	EC ₅₀ IMM (Vis 12 W/m ² 、 UV 0.019 W/m ²)	1	B	B	3)- 2019208
	○		>44*5	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ	EC ₅₀ IMM (暗条件)	1	B	C	3)- 2015151
		○	54 *3	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP (800 Lux 以下)	21	B	B	1)-1
	○		>330*3,6	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM (800 Lux 以下)	2	B	B	1)-1
魚類	○		>0.21 *5	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	LC ₅₀ MOR (室内自然光条件)	4	B	B	3)- 2015151
	○		>16*5	<i>Pleuronectes yokohamae</i>	マコガレイ	LC ₅₀ MOR (室内自然光条件)	4	B	B	3)- 2015151
	○		>330*3,5	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR (1,000 Lux 以下)	4	B	B	1)-1
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：試験はある程度信頼できる、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：毒性値はある程度採用できる、C：毒性値は採用できない
 エントポイント
 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 2 試験の平均値
- *2 文献 1)-1 に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値
- *3 分散剤を用いて実施された試験結果
- *4 著者により新たに算出された値（文献中未記載）
- *5 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
- *6 分散可能な最高濃度で影響が見られなかった

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

Onduka ら³⁾⁻²⁰¹⁵¹⁵¹ は、OECD テストガイドライン No.201 (2006) を海産生物用に変更した試験方法に従って、珪藻類 *Skeletonema costatum* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0（対照区、助剤対照区）、2.0～8.0 µg/L（公比 $\sqrt{2}$ ）であった。試験培地として、濾過海水で調製した f/2 培地が用いられ、助剤としてジメチルスルホキシド（DMSO）が 330 µL/L の濃度で用いられた。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（対照区、助剤対照区）、0.20～1.8 µg/L であり、設定濃度の 5.5～23%であった。速度法による 72 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、実測濃度に基づき 0.53 µg/L（2 試験の平均値）であった。

また、環境省¹⁾⁻² は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」（2003）に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata*（旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*）の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0（対照区、助剤対照区）、0.0014、0.0023、0.0037、0.0059、0.0094、0.015 mg/L（公比 1.6）であった。被験物質の実測濃度（幾何平均値）は、<0.00092（対照区、助剤対照区）、0.00067、0.00092、0.00154、0.00261、0.00609、0.01068 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 52.9～82.6%及び 0～61.3%であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。速度法による 72 時間無影響濃度（NOEC）は 0.67 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Onduka ら³⁾⁻²⁰¹⁹²⁰⁸ は、シオダマリミジンコ *Tigriopus japonicus* の急性遊泳阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0（助剤対照区）、0.01、0.1、1、10 µM（公比 10）であった。試験用水には濾過海水が用いられ、溶解助剤としてアセトンが用いられた。助剤対照区を除く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、0.0039、0.0249、0.363、4.25 µM であった。弱光条件下（可視光 12 W/m²、紫外光 0.019 W/m²、UV-B は<0.001 W/m²）において、遊泳阻害に関する 24 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、実測濃度に基づき 1.32 µg/L (= 0.00533 µM) とされた（著者

による再計算値)。

また、環境省¹⁾⁻¹は OECD テストガイドライン No.211 (1998) 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 (2 日毎換水、水面をテフロンシートで被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.0300、0.0540、0.0960、0.180、0.300 mg/L (公比約 1.8) であった。試験用水には硬度 250 mg/L (CaCO₃ 換算) の Elendt M4 培地が用いられた。試験溶液の調製には、ジメチルホルムアミド (DMF) 及び界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-40) が 1 : 7.3 の割合で、100 mg/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.0005 (対照区、助剤対照区)、0.0275、0.0506、0.0945、0.177、0.297 mg/L であり、0、8、20 日後の換水時及び 2、10、21 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 90~115%及び 81~95%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 54 µg/L であった。

3) 魚 類

Onduka ら³⁾⁻²⁰¹⁵¹⁵¹は、OECD テストガイドライン No.203 (1992) を海産生物用に変更した試験方法に従って、マミチヨグ *Fundulus heteroclitus* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、5,000 µg/L (限度試験) であった。試験用水には濾過海水が用いられ、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が 1,000 µL/L の濃度で用いられた。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 (対照区、助剤対照区)、0.21 µg/L であり、設定濃度の 0.0047%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 0.21 µg/L 超とされた。

(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>Skeletonema costatum</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	0.53 µg/L
甲殻類等	<i>Tigriopus japonicus</i>	24 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	1.32 µg/L
魚 類	<i>Fundulus heteroclitus</i>	96 時間 LC ₅₀	0.21 µg/L 超

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

これらの毒性値のうち、限度試験から得られた魚類の毒性値を除き、小さい方の値 (藻類等の 0.53 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.0053 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	0.67 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	54 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値（藻類等の 0.67 $\mu\text{g/L}$ ）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 0.0067 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の急性毒性値から得られた 0.0053 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると、淡水域及び海水域ともに 0.00018 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であり、検出下限値未満であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.00018 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.03 未満であった。

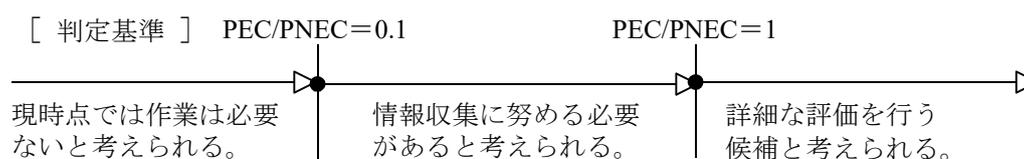
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられ、総合的な判定も同様とした。

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	0.00018 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)	0.00018 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)	0.0053 $\mu\text{g/L}$	<0.03
公共用水域・海水	0.00018 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)	0.00018 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)		<0.03

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



5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (1989):IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans V46 : 321.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) 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).
- 4) Yaffe D, Cohen Y, Arey J & Grosovsky A.J (2001) :Multimedia analysis of PAHs and nitro-PAH daughter products in the Los Angeles basin, Risk Anal, 21(2): 275~294.
- 5) Karcher W, Devillers J, Garrigues P & Jacob J ed. (1991): Spectral atlas of polycyclic aromatic compounds: including information on aquatic toxicity, occurrence and biological activity. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers.
- 6) Gang Y, Xiaobai X(1992): Investigation of aqueous solubilities of nitro-PAH by dynamic couple-column HPLC. Chemosphere 24(12) : 1699-705.
- 7) World Health Organization(2003) : Environmental Health Criteria 229 SELECTED NITRO-AND NITRO-OXY-POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc229.htm>,2019.05.22 現在).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990): Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA : 7-4,7-5. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 環境省環境保健部環境安全課 : 化学物質分析法開発調査報告書(平成 28 年度). 化学物質データベース(Webkis-Plus).

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 平成 29 年度化学物質環境実態調査.
- 3) Kazuichi Hayakawa, Ning Tang, Edward Gou Nagato, Akira Toriba, Shigekatsu Sakai, Fumio Kano, Sumio Goto, Osamu Endo, Kei-ichi Arashidani, Hitoshi Kakimoto (2018) : Long term trends in atmospheric concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitropolycyclic

- aromatic hydrocarbons: A study of Japanese cities from 1997 to 2014. *Environmental Pollution*. 233:474-482.
- 4) 浜寛貴, 徳田貴裕, 伊崎陽彦, 大野友子, 渡辺有梨, 神田哲雄, 唐寧, 亀田貴之, 鳥羽陽, 早川和一 (2012): 金沢市内における大気粉塵中多環芳香族炭化水素類およびニトロ多環芳香族炭化水素類の最近 12 年間の変遷. *大気環境学会誌*. 47(1):1-8.
 - 5) 環境庁水・大気環境局大気環境課 (1999): 平成 10 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果.
 - 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991): 平成 2 年度化学物質環境汚染実態調査.
 - 7) 厚生労働省 (2018): 平成 29 年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Howard PC, Consolo MC, Dooley KL, Beland FA. (1995): Metabolism of 1-nitropyrene in mice: transport across the placenta and mammary tissues. *Chem Biol Interact*. 95: 309-325.
- 2) Kinouchi T, Morotomi M, Mutai M, Fifer EK, Beland FA, Ohnishi Y. (1986): Metabolism of 1-nitropyrene in germ-free and conventional rats. *Jpn J Cancer Res*. 77: 356-369.
- 3) Ball LM, King LC. (1985): Metabolism, mutagenicity, and activation of 1-nitropyrene *in vivo* and *in vitro*. *Environ Int*. 11: 355-362.
- 4) Medinsky MA, Shelton H, Bond JA, McClellan RO. (1985): Biliary excretion and enterohepatic circulation of 1-nitropyrene metabolites in Fischer-344 rats. *Biochem Pharmacol*. 34: 2325-2330.
- 5) Bond JA, Sun JD, Medinsky MA, Jones RK, Yeh HC. (1986): Deposition, metabolism, and excretion of 1-[¹⁴C] nitropyrene and 1-[¹⁴C] nitropyrene coated on diesel exhaust particles as influenced by exposure concentration. *Toxicol Appl Pharmacol*. 85: 102-117.
- 6) Bond JA, Medinsky MA, Sun JD. (1986): Deposition and metabolism of free and particle-associated nitropyrenes after inhalation. Health Effects Institute Research report No.2.
- 7) NTP (1996): NTP technical report on toxicity studies of 1-nitropyrene (CASRN 5522-43-0) administered by inhalation to F344/N rats. Toxicity Report Series No. 34.
- 8) Ball LM, Kohan MJ, Inmon JP, Claxton LD, Lewtas J. (1984): Metabolism of 1-nitro[¹⁴C] pyrene *in vivo* in the rat and mutagenicity of urinary metabolites. *Carcinogenesis*. 5: 1557-1564.
- 9) Marshall TC, Royer RE, Li AP, Kusewitt DF, Brooks AL. (1982): Acute and genetic toxicity of 1-nitropyrene and its fate after single oral doses to rats. *J Toxicol Environ Health*. 10: 373-384.
- 10) King CM. (1988): Metabolism and biological effects of nitropyrene and related compounds. Health Effects Institute Research report No.16.
- 11) Imaida K, Lee MS, Wang CY, King CM. (1991): Carcinogenicity of dinitropyrenes in the weanling female CD rat. *Carcinogenesis*. 12: 1187-1191.
- 12) El-Bayoumy K, Rivenson A, Johnson B, DiBello J, Little P, Hecht SS. (1988): Comparative tumorigenicity of 1-nitropyrene, 1-nitrosopyrene, and 1-aminopyrene administered by gavage to Sprague-Dawley rats. *Cancer Res*. 48: 4256-4260.
- 13) El-Bayoumy K, Chae YH, Upadhyaya P, Rivenson A, Kurtzke C, Reddy B, Hecht SS. (1995): Comparative tumorigenicity of benzo[a]pyrene, 1-nitropyrene and

- 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine administered by gavage to female CD rats. *Carcinogenesis*. 16: 431-434.
- 14) Odagiri Y, Adachi S, Katayama H, Matsushita H, Takemoto K. (1986): Carcinogenic effects of a mixture of nitropyrenes in F344 rats following its repeated oral administrations. *Dev Toxicol Environ Sci*. 13: 291-307.
 - 15) Wolff RK, Barr EB, Bond JA, Eidson AF, Griffith WC, Hahn FF, Harkema JR, Henderson RF, Mitchell CE, Rothenberg SJ, Shopp GM, Sun JD. (1988): Factors affecting possible carcinogenicity of inhaled nitropyrene aerosols. Health Effects Institute Research report No.19.
 - 16) DeMarini DM, Dallas MM, Lewtas J. (1989): Cytotoxicity and effect on mutagenicity of buffers in a microsuspension assay. *Teratog Carcinog Mutagen*. 9: 287-295.
 - 17) Watanabe M, Ishidate M Jr, Nohmi T. (1989): A sensitive method for the detection of mutagenic nitroarenes: construction of nitroreductase-overproducing derivatives of *Salmonella typhimurium* strains TA98 and TA100. *Mutat Res*. 216: 211-220.
 - 18) Consolo MC, Anders M, Howard PC. (1989): Mutagenicity of the phenolic microsomal metabolites of 3-nitrofluoranthene and 1-nitropyrene in strains of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res*. 210: 263-269.
 - 19) Lewtas J, King LC, Williams K, Ball LM, DeMarini DM. (1990): Bioassay-directed fractionation of 1-nitropyrene metabolites: generation of mutagrams by coupling reverse-phase HPLC with microsuspension mutagenicity assays. *Mutagenesis*. 5: 481-489.
 - 20) Watanabe M, Ishidate M Jr, Nohmi T. (1990): Sensitive method for the detection of mutagenic nitroarenes and aromatic amines: new derivatives of *Salmonella typhimurium* tester strains possessing elevated *O*-acetyltransferase levels. *Mutat Res*. 234: 337-348.
 - 21) Yu SY, Heflich RH, Von Tungeln LS, El-Bayoumy K, Kadlubar FF, Fu PP. (1991): Comparative direct-acting mutagenicity of 1- and 2-nitropyrene: evidence for 2-nitropyrene mutagenesis by both guanine and adenine adducts. *Mutat Res*. 250: 145-152.
 - 22) Oda Y, Shimada T, Watanabe M, Ishidate M Jr, Nohmi T. (1992): A sensitive *umu* test system for the detection of mutagenic nitroarenes in *Salmonella typhimurium* NM1011 having a high nitroreductase activity. *Mutat Res*. 272: 91-99.
 - 23) Oda Y, Yamazaki H, Watanabe M, Nohmi T, Shimada T. (1993): Highly sensitive *umu* test system for the detection of mutagenic nitroarenes in *Salmonella typhimurium* NM3009 having high *O*-acetyltransferase and nitroreductase activities. *Environ Mol Mutagen*. 21: 357-364.
 - 24) Hagiwara Y, Watanabe M, Oda Y, Sofuni T, Nohmi T. (1993): Specificity and sensitivity of *Salmonella typhimurium* YG1041 and YG1042 strains possessing elevated levels of both nitroreductase and acetyltransferase activity. *Mutat Res*. 291: 171-180.
 - 25) Watanabe M, Sofuni T, Nohmi T. (1993): Comparison of the sensitivity of *Salmonella typhimurium* strains YG1024 and YG1012 for detecting the mutagenicity of aromatic amines and nitroarenes. *Mutat Res*. 301: 7-12.
 - 26) Ball LM, Rosser-Duncan P, Boucher MN. (1994): Oxidative and bacterial pathways in metabolic activation of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons. *Polycyc Arom Compounds* 7: 35-42.

- 27) Nohmi T, Yamada M, Matsui M, Matsui K, Watanabe M, Sofuni T. (1995): Involvement of *umuDC_{ST}* genes in nitropyrene-induced -CG frameshift mutagenesis at the repetitive CG sequence in the *hisD3052* allele of *Salmonella typhimurium*. *Mol Gen Genet.* 247: 7-16.
- 28) Oda Y, Yamazaki H, Thier R, Ketterer B, Guengerich FP, Shimada T. (1996): A new *Salmonella typhimurium* NM5004 strain expressing rat glutathione *S*-transferase 5-5: use in detection of genotoxicity of dihaloalkanes using an SOS/*umu* test system. *Carcinogenesis.* 17: 297-302.
- 29) DeMarini DM, Shelton ML, Bell DA. (1996): Mutation spectra of chemical fractions of a complex mixture: role of nitroarenes in the mutagenic specificity of municipal waste incinerator emissions. *Mutat Res.* 349: 1-20.
- 30) Watanabe T, Takashima M, Kasai T, Hirayama T. (1997): Comparison of the mutational specificity induced by environmental genotoxin nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons in *Salmonella typhimurium his* genes. *Mutat Res.* 394: 103-112.
- 31) Arimochi H, Kinouchi T, Kataoka K, Kuwahara T, Ohnishi Y. (1998): Activation of 1-nitropyrene by nitroreductase increases the DNA adduct level and mutagenicity. *J Med Invest.* 44: 193-198.
- 32) Oda Y, Yamazaki H, Shimada T. (1999): Role of human *N*-acetyltransferases, NAT1 or NAT2, in genotoxicity of nitroarenes and aromatic amines in *Salmonella typhimurium* NM6001 and NM6002. *Carcinogenesis.* 20: 1079-1083.
- 33) Kappers WA, van Oeh FM, de Groene EM, Horbach GJ. (2000): Comparison of three different *in vitro* mutation assays used for the investigation of cytochrome P450-mediated mutagenicity of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat Res.* 466: 143-159.
- 34) Yamazaki H, Hatanaka N, Kizu R, Hayakawa K, Shimada N, Guengerich FP, Nakajima M, Yokoi T. (2000): Bioactivation of diesel exhaust particle extracts and their major nitrated polycyclic aromatic hydrocarbon components, 1-nitropyrene and dinitropyrenes, by human cytochromes P450 1A1, 1A2, and 1B1. *Mutat Res.* 472: 129-138.
- 35) Hatanaka N, Yamazaki H, Kizu R, Hayakawa K, Aoki Y, Iwanari M, Nakajima M, Yokoi T. (2001): Induction of cytochrome P450 1B1 in lung, liver and kidney of rats exposed to diesel exhaust. *Carcinogenesis.* 22: 2033-2038.
- 36) Carroll CC, Warnakulasuriyarachchi D, Nokhbeh MR, Lambert IB. (2002): *Salmonella typhimurium* mutagenicity tester strains that overexpress oxygen-insensitive nitroreductases *nfsA* and *nfsB*. *Mutat Res.* 501: 79-98.
- 37) Salamanca-Pinzón SG, Camacho-Carranza R, Hernández-Ojeda SL, Espinosa-Aguirre JJ. (2006): Nitrocompound activation by cell-free extracts of nitroreductase-proficient *Salmonella typhimurium* strains. *Mutagenesis.* 21: 369-374.
- 38) Østergaard TG, Hansen LH, Binderup ML, Norman A, Sørensen SJ. (2007): The *cda* GenoTox assay: a new and sensitive method for detection of environmental genotoxins, including nitroarenes and aromatic amines. *Mutat Res.* 631: 77-84.
- 39) Salamanca-Pinzón SG, Camacho-Carranza R, Hernández-Ojeda SL, Frontana-Uribe BA, Espitia-Pinzón CI, Espinosa-Aguirre JJ. (2010): Correlation of the genotoxic activation and

- kinetic properties of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium nitroreductases SnrA and cnr with the redox potentials of nitroaromatic compounds and quinones. *Mutagenesis*. 25: 249-255.
- 40) Oda Y, Zhang Y, Buchinger S, Reifferscheid G, Yang M. (2012): Roles of human sulfotransferases in genotoxicity of carcinogens using genetically engineered *umu* test strains. *Environ Mol Mutagen*. 53: 152-164.
 - 41) Bonnefoy A, Chiron S, Botta A. (2012): Environmental nitration processes enhance the mutagenic potency of aromatic compounds. *Environ Toxicol*. 27: 321-331.
 - 42) Hakura A, Suzuki S, Satoh T. (1999): Advantage of the use of human liver S9 in the Ames test. *Mutat Res*. 438: 29-36.
 - 43) Watanabe-Akanuma M, Ohta T. (1994): Effects of DNA repair deficiency on the mutational specificity in the *lacZ* gene of *Escherichia coli*. *Mutat Res*. 311: 295-304.
 - 44) Rhenimi LR, Abu-Nasr NF, Yamamoto K. (2008): 1-Nitropyrene efficiently induces mitotic recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Radiat Res*. 49: 615-622.
 - 45) Mersch-Sundermann V, Kern S, Wintermann F. (1991): Genotoxicity of nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons and related structures on *Escherichia coli* PQ37 (SOS chromotest). *Environ Mol Mutagen*. 18: 41-50.
 - 46) Heflich RH, Thornton-Manning JR, Kinouchi T, Beland FA. (1990): Mutagenicity of oxidized microsomal metabolites of 1-nitropyrene in Chinese hamster ovary cells. *Mutagenesis*. 5: 151-157.
 - 47) Thornton-Manning JR, Smith BA, Beland FA, Heflich RH. (1991): Mutagenesis and DNA adduct formation by 1-nitropyrene in Chinese hamster ovary cells without exogenous metabolic activation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 109: 538-546.
 - 48) Eddy EP, Howard PC, McCoy GD, Rosenkranz HS. (1987): Mutagenicity, unscheduled DNA synthesis, and metabolism of 1-nitropyrene in the human hepatoma cell line HepG2. *Cancer Res*. 47: 3163-3168.
 - 49) Durant JL, Busby WF Jr, Lafleur AL, Penman BW, Crespi CL. (1996): Human cell mutagenicity of oxygenated, nitrated and unsubstituted polycyclic aromatic hydrocarbons associated with urban aerosols. *Mutat Res*. 371: 123-157.
 - 50) Matsuoka A, Sofuni T, Miyata N, Ishidate M Jr. (1991): Clastogenicity of 1-nitropyrene, dinitropyrenes, fluorene and mononitrofluorenes in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res*. 259: 103-110.
 - 51) Lafi A, Parry JM. (1987): Chromosome aberrations induced by nitro-, nitroso- and aminopyrenes in cultured Chinese hamster cells. *Mutagenesis*. 2: 23-26.
 - 52) Schehrer L, Regan JD, Westendorf J. (2000): UDS induction by an array of standard carcinogens in human and rodent hepatocytes: effect of cryopreservation. *Toxicology*. 147: 177-191.
 - 53) Mitchell CE, Thomassen DG. (1990): Cytotoxic and transformation responses of rat tracheal epithelial cells exposed to nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons in culture. *Carcinogenesis*. 11: 155-158.
 - 54) West RW, Rowland KL. (1994): *In vitro* transformation potential of *N*-polycyclic aromatic hydrocarbons in rat tracheal epithelial cells. *Toxicol In vitro*. 8: 301-307.

- 55) Ensell MX, Whong WZ, Heng ZC, Nath J, Ong T. (1998): *In vitro* and *in vivo* transformation in rat tracheal epithelial cells exposed to diesel emission particles and related compounds. *Mutat Res.* 412: 283-291.
- 56) Sheu CW, Dobras SN, Rodriguez I, Lee JK, Fu PP. (1994): Transforming activity of selected polycyclic aromatic hydrocarbons and their nitro-derivatives in BALB/3T3 A31-1-1 cells. *Food Chem Toxicol.* 32: 611-615.
- 57) Becher R, Låg M, Schwarze PE, Brunborg G, Söderlund EJ, Holme JA. (1993): Chemically induced DNA damage in isolated rabbit lung cells. *Mutat Res.* 285: 303-311.
- 58) Martin FL, Cole KJ, Orme MH, Grover PL, Phillips DH, Venitt S. (1999): The DNA repair inhibitors hydroxyurea and cytosine arabinoside enhance the sensitivity of the alkaline single-cell gel electrophoresis ('comet') assay in metabolically-competent MCL-5 cells. *Mutat Res.* 445: 21-43.
- 59) Mori H, Sugie S, Okumura A, Hara A, Kinouchi T, Kataoka K, Ohnishi Y. (1991): Genotoxicity of pyrene oxide and 1-nitropyrene oxides in hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Mutat Res.* 262: 233-238.
- 60) Asare N, Tekpli X, Rissel M, Solhaug A, Landvik N, Lecqueur V, Podechard N, Brunborg G, Låg M, Lagadic-Gossmann D, Holme JA. (2009): Signalling pathways involved in 1-nitropyrene (1-NP)-induced and 3-nitrofluoranthene (3-NF)-induced cell death in Hepa1c1c7 cells. *Mutagenesis.* 24: 481-493.
- 61) Martin FL, Cole KJ, Williams JA, Millar BC, Harvey D, Weaver G, Grover PL, Phillips DH. (2000): Activation of genotoxins to DNA-damaging species in exfoliated breast milk cells. *Mutat Res.* 470: 115-124.
- 62) Andersson H, Piras E, Demma J, Hellman B, Brittebo E. (2009): Low levels of the air pollutant 1-nitropyrene induce DNA damage, increased levels of reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress in human endothelial cells. *Toxicology.* 262: 57-64.
- 63) Kim YD, Ko YJ, Kawamoto T, Kim H. (2005): The effects of 1-nitropyrene on oxidative DNA damage and expression of DNA repair enzymes. *J Occup Health.* 47: 261-266.
- 64) Li S, Wang X, Xu H (2009): Genotoxicity of 1-nitropyrene to human peripheral blood lymphocytes *in vitro*. *J Environ Health.* 26: 383-384. (in Chinese).
- 65) Herreno-Saenz D, Evans FE, Beland FA, Fu PP. (1995): Identification of two N^2 -deoxyguanosinyl DNA adducts upon nitroreduction of the environmental mutagen 1-nitropyrene. *Chem Res Toxicol.* 8: 269-277.
- 66) Mitchell CE, Akkaraju S. (1989): Binding of polycyclic and nitropolycyclic aromatic hydrocarbons to specific fractions of rat lung chromatin. *Cancer Lett.* 48: 129-134.
- 67) Qu SX, Stacey NH. (1996): Comparison of DNA adduct induction *in vitro* by PAHs and nitro-PAHs in freshly isolated rat hepatocytes. *Toxicol In vitro.* 10: 685-692.
- 68) Roy AK, El-Bayoumy K, Hecht SS. (1989): ^{32}P -postlabeling analysis of 1-nitropyrene-DNA adducts in female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis.* 10: 195-198.

- 69) King LC, George M, Gallagher JE, Lewtas J. (1994): Separation of ^{32}P -postlabeled DNA adducts of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons by HPLC. *Chem Res Toxicol.* 7: 503-510.
- 70) Chae YH, Upadhyaya P, Ji BY, Fu PP, El-Bayoumy K. (1997): Comparative metabolism and DNA binding of 1-, 2-, and 4-nitropyrene in rats. *Mutat Res.* 376: 21-28.
- 71) Silvers KJ, Couch LH, Rorke EA, Howard PC. (1997): Role of nitroreductases but not cytochromes P450 in the metabolic activation of 1-nitropyrene in the HepG2 human hepatoblastoma cell line. *Biochem Pharmacol.* 54: 927-936.
- 72) Pusztai Z, Selyes A, Ember I. (1998): Short-term effects of 1-nitropyrene on chromosomes and on oncogene/tumor suppressor gene expression *in vivo*. *Anticancer Res.* 18: 4489-4492.
- 73) Igarashi M, Nagata M, Itoh S, Yamoto T, Tsuda S. (2010): Relationship between DNA damage and micronucleus in mouse liver. *J Toxicol Sci.* 35: 881-889.
- 74) El-Bayoumy K, Chae YH, Rosa JG, Williams LK, Desai D, Amin S, Fiala E. (2000): The effects of 1-nitropyrene, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine and 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in the rat mammary gland and modulation by dietary 1,4-phenylenebis(methylene) selenocyanate. *Cancer Lett.* 151: 7-13.
- 75) El-Bayoumy K, Johnson BE, Roy AK, Upadhyaya P, Partian SJ. (1994): Biomonitoring of nitropolynuclear aromatic hydrocarbons via protein and DNA adducts. Health Effects Institute. Research Report No. 64.
- 76) Smith BA, Korfmacher WA, Beland FA. (1990): DNA adduct formation in target tissues of Sprague-Dawley rats, CD-1 mice and A/J mice following tumorigenic doses of 1-nitropyrene. *Carcinogenesis.* 11: 1705-1710.
- 77) Suzuki J, Meguro S, Morita O, Hirayama S, Suzuki S. (1989): Comparison of *in vivo* binding of aromatic nitro and amino compounds to rat hemoglobin. *Biochem Pharmacol.* 38: 3511-3519.
- 78) van Bekkum YM, Scheepers PT, van den Broek PH, Velders DD, Noordhoek J, Bos RP. (1997): Determination of hemoglobin adducts following oral administration of 1-nitropyrene to rats using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 701: 19-28.
- 79) Denda A, Tsutsumi M, Tsujiuchi T, Eimoto H, Konishi Y, Sato S. (1989): Induction of rat liver γ -glutamyltranspeptidase-positive foci by oral administration of 1-nitropyrene. *Cancer Lett.* 45: 21-26.
- 80) Ohgaki H, Matsukura N, Morino K, Kawachi T, Sugimura T, Morita K, Tokiwa H, Hirota T. (1982): Carcinogenicity in rats of the mutagenic compounds 1-nitropyrene and 3-nitrofluoranthene. *Cancer Lett.* 15: 1-7.
- 81) Ohgaki H, Hasegawa H, Kato T, Negishi C, Sato S, Sugimura T. (1985): Absence of carcinogenicity of 1-nitropyrene, correction of previous results, and new demonstration of carcinogenicity of 1,6-dinitropyrene in rats. *Cancer Lett.* 25: 239-245.
- 82) Hirose M, Lee MS, Wang CY, King CM. (1984): Induction of rat mammary gland tumors by 1-nitropyrene, a recently recognized environmental mutagen. *Cancer Res.* 44: 1158-1162.

- 83) Imaida K, Lee MS, Land SJ, Wang CY, King CM. (1995): Carcinogenicity of nitropyrenes in the newborn female rat. *Carcinogenesis*. 16: 3027-3030.
- 84) Maeda T, Izumi K, Otsuka H, Manabe Y, Kinouchi T, Ohnishi Y. (1986): Induction of squamous cell carcinoma in the rat lung by 1,6-dinitropyrene. *J Natl Cancer Inst*. 76: 693-701.
- 85) Imaida K, Hirose M, Tay L, Lee MS, Wang CY, King CM. (1991): Comparative carcinogenicities of 1-, 2-, and 4-nitropyrene and structurally related compounds in the female CD rat. *Cancer Res*. 51: 2902-2907.
- 86) El-Bayoumy K, Hecht SS, Sackl T, Stoner GD. (1984): Tumorigenicity and metabolism of 1-nitropyrene in A/J mice. *Carcinogenesis*. 5: 1449-1452.
- 87) Wislocki PG, Bagan ES, Lu AY, Dooley KL, Fu PP, Han-Hsu H, Beland FA, Kadlubar FF. (1986): Tumorigenicity of nitrated derivatives of pyrene, benz[a]anthracene, chrysene and benzo[a]pyrene in the newborn mouse assay. *Carcinogenesis*. 7: 1317-1322.
- 88) Mori H, Morishita Y, Sugie S, Tanaka T, Kojima T, Suzui M, Kataoka K, Kinouchi T, Ohnishi Y. (1992): Carcinogenicity examination of 1-nitropyrene oxides and related chemicals: lack of their tumorigenic effects in a newborn mice assay. *J Toxicol Sci*. 17: 235-241.
- 89) California EPA(1994): Benzo[a]pyrene as a toxic air contaminant. Part B. Health assessment.
- 90) IARC (2013): 1-nitropyrene. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.105. Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes: 621-688.

(4) 生態リスクの初期評価

1) 環境省データ

1. 環境省 (2001) : 平成 12 年度 生態影響試験
2. 環境省 (2006) : 平成 17 年度 生態影響試験

2) 国立環境研究所 (2016) : 平成 27 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

3) その他

2015151 : Onduka, T., D. Ojima, A..Kakuno, K. Mochida, K. Ito, J. Koyama, and K. Fujii (2012): Nitrated Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Marine Environment: Acute Toxicities for Organisms at Three Trophic Levels. *Jpn. J. Environ. Toxicol.* 15(1): 1-10.

2019208 : Onduka T., D. Ojima, K. Ito, K. Mochida, M. Ito, J. Koyama, and K. Fujii (2017): Photo-induced Toxicity and Oxidative Stress Responses in *Tigriopus japonicus* Exposed to Nitro-polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Artificial Light. *Chemosphere*, 169: 596-603.

[11] 4-ヒドロキシ安息香酸メチル

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：4-ヒドロキシ安息香酸メチル

(別の呼称：パラオキシ安息香酸メチル、メチルパラベン)

CAS 番号：99-76-3

化審法官報公示整理番号：3-1585 (ヒドロオキシ安息香酸アルキル(C=1~22))

化管法政令番号：1-334

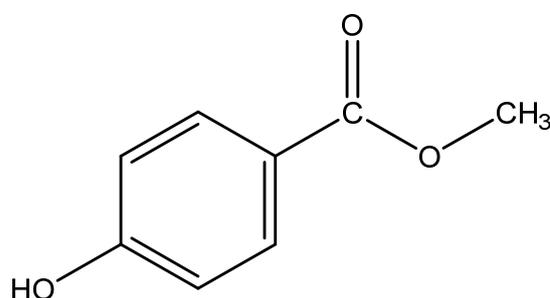
RTECS 番号：DH2450000

分子式：C₈H₈O₃

分子量：152.15

換算係数：1 ppm = 6.22 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶または白色結晶性粉末である¹⁾。

融点	125.2°C ²⁾ 、131°C ^{3),5)} 、125°C ⁷⁾
沸点	275°C (分解) ²⁾ 、270~280°C (分解) ³⁾ 、270~280°C (760mmHg) ⁵⁾
密度	1.38 g/cm ³ (20°C) ⁷⁾
蒸気圧	7.00 × 10 ⁻² mmHg (= 9.33 Pa) (25°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.96 ^{4),5)}
解離定数 (pKa)	8.4 (23°C) ⁷⁾
水溶性 (水溶解度)	2.4 × 10 ³ mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、2.5 × 10 ³ mg/1,000g (20°C) ³⁾ 、3 × 10 ³ mg/1,000g (25°C) ³⁾ 、2.20 × 10 ³ mg/L (25°C) ⁵⁾ 、2.030 × 10 ³ mg/L (20°C) ⁶⁾ 、2.075 × 10 ³ ~ 2.500 × 10 ³ mg/L (25°C) ⁶⁾ 、1.88 × 10 ³ mg/L (20°C、pH = 5.72) ⁷⁾

(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

CO₂ 発生量：89% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：20 mg/L)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $11 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸) により計算)

半減期：5.8 ～ 58 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹) と仮定し計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：9.1 (BCFBAF¹⁰) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：86 (KOCWIN¹¹) により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ヒドロオキシ安息香酸アルキル (C=1～22) 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¹²⁾。

表 1.1 ヒドロオキシ安息香酸アルキル (C=1～22) の製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	6,000	5,000	4,000	4,000
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	4,000	5,000	4,000	4,000

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

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、ヒドロオキシ安息香酸アルキル (C=1～22) の平成 19 年度における製造 (出荷) 及び輸入量は 1,000～10,000 トン/年未満である¹³⁾。

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¹⁴⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、医薬 (保存料)、医薬部外品添加物 (化粧品防カビ剤) とされている¹⁵⁾。

(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：334) に指定されている。

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、平成29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（平成 29 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	66	285	0	0	302	16,891	273	-	-	-	352	273	625

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
下水道業							273				届出	届出外	
パルプ・紙・紙加工品製造業	3 (4.4%)	250 (87.6%)	0	0	0	304 (1.8%)	(100%)				56%	44%	
化学工業	64 (95.6%)	16 (5.7%)	0	0	302 (100%)	16,587 (98.2%)							
医薬品製造業	0	19 (6.7%)	0	0	0	0							
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	0.1 (0.0006%)							

本物質の平成29年度における環境中への総排出量は約0.63tとなり、そのうち届出排出量は約0.35tで全体の56%であった。届出排出量のうち0.066tが大気、約0.29tが公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約0.30t、廃棄物への移動量が約17t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（96%）であり、公共用水域への排出が多い業種はパルプ・紙・紙加工品製造業（88%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	66
水域	558
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、平成 29 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愛媛県（公共用水域への排出量 0.25 t）、大気への排出量が最大であった和歌山県（大気への排出量 0.055 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
	愛媛県	和歌山県	愛媛県
大気	0.1	29.1	0.1
水域	99.5	54.5	99.5
土壌	0.0	15.2	0.0
底質	0.4	1.3	0.4

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	μg/m ³	<0.0027	<0.0027	<0.0027	<0.0027	0.0027	0/6	全国	2009	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	0.0026	0.0027	0.0016	0.0037	0.00025	7/7	愛知県	2018	6) ^{e)}
		0.0021	0.0022	0.0012	0.0038	0.00025	7/7	愛知県	2017	7) ^{e)}
		<0.001	0.002	<0.001	0.005	0.001	2/5	山口県	2017	8)
		—	—	<0.002	0.0039 ^{e)}	0.002	— ^{d)} /8	琵琶湖	2016	9)
		—	—	<0.002	0.03 ^{e)}	0.002	— ^{d)} /5	琵琶湖	2015	9)
		0.0082	0.063	<0.0008	0.36	0.0008	9/13	埼玉県、京 都府、徳島 県	2010	10) ^{e)}
0.088	0.12	0.025	0.36	0.0061	12/12	大阪府、徳 島県	2009	11) ^{e)}		

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・海水 μg/L	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.002	0/3	北海道、 和歌山県	2008	12)
	0.0057	0.0059	0.0045	0.0079	0.00025	3/3	愛知県	2018	6) ^{e)}
	0.0050	0.0052	0.0040	0.0072	0.00025	3/3	愛知県	2017	7) ^{e)}
底質(公共用水域・淡水) μg/g	0.002	0.002	0.001	0.004	0.001	3/3	山口県	2017	8)
	0.0020	0.0027	0.0004	0.0048	0.0001	5/5	山口県	2017	8)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.00022	0.00027	<0.00022	0.00058	0.00022	1/3	北海道、 和歌山県	2010	13)
	0.0009	0.0009	0.0006	0.0013	0.0001	3/3	山口県	2017	8)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 検体値

d) 報告されていない

e) 環境中濃度は、*o*-体、*m*-体、*p*-体の異性体混合物の可能性を否定できないが、異性体毎の製造輸入数量等や環境中への排出量が不明であり、異性体毎の環境実測データが得られていないため、安全側を考慮した値として採用することとした。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気と公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った(表 2.5)。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気		
	一般環境大気	0.0027 μg/m³未満程度 (2009)	0.00081 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
均	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	過去のデータではあるが概ね 0.002 μg/L 未満 (2008) (限られた地域で 0.088 μg/L 程度の報告がある (2009))	過去のデータではあるが概ね 0.00008 μg/kg/day 未満 (限られた地域で 0.0035 μg/kg/day 程度の報告がある)
	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
最大値	大気		
	一般環境大気	0.0027 μg/m³未満程度 (2009)	0.00081 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		

	媒体	濃度	一日曝露量
最大値	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	過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満 (2008) (限られた地域で 0.36 µg/L 程度の報告がある(2009))	過去のデータではあるが概ね 0.00008 µg/kg/day 未満 (限られた地域で 0.014 µg/kg/day 程度の報告がある)
	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：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに 0.0027 µg/m³ 未満程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 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¹⁴⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.013 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	<0.00081	<0.00081	
	室内空気			
水質	飲料水			
	地下水			
	公共用水域・淡水	参考値 ^{a)}	(<0.00008)	(<0.00008)
		参考値 ^{b)}	(0.0035)	(0.014)
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) 括弧内の値は、調査時期や調査地域等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

b) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

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。なお、過去のデータではあるが公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は概ね 0.00008 µg/kg/day 未満となった。また、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.014 µg/kg/day 程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 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¹⁵⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.068 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 0.0027 µg/kg/day となった。

また、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース¹⁵⁾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 1.7 µg/L となり、経口曝露量を算出すると 0.069 µg/kg/day となった。

^a 公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値 (99.6%)³⁾ をそのまま採用した。

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）を設定できるデータは得られなかった。

なお、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域で概ね 0.002 µg/L 未満であった。また、限られた地域を調査対象とした公共用水域の淡水において最大 0.36 µg/L 程度の報告があり、同海水域では概ね 0.0079 µg/L の報告があった。

化管法に基づく平成29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¹⁵⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.068 µg/L となった。また、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース¹⁵⁾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 1.7 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 [過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満(2008)] [限られた地域で 0.088 µg/L 程度の報告がある(2009)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.002 µg/L 未満(2008)] [限られた地域で 0.36 µg/L 程度の報告がある(2009)]
海 水	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.0057 µg/L の報告がある(2018)]	データは得られなかった [限られた地域で概ね 0.0079 µg/L の報告がある(2018)]

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

雄ラットに ^{14}C でラベルした本物質 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中の放射活性は1時間後にピークを示した後に急速に減少し、12時間後にはかろうじて定量できる程度にまで減少した。168時間で投与した放射活性の83%が尿中、0.9%が糞中に排泄され、飼育ケージに11%、体内に0.04%の放射活性があり、糞尿中排泄のほぼすべてが24時間以内の排泄であった。0.5~8時間後の血漿からは *p*-ヒドロキシ安息香酸が検出されただけであった。雌ラットに同用量を投与した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった¹⁾。

雄ラットの背部に ^{14}C でラベルした本物質 100 mg/kg を6時間塗布した結果、血漿中の放射活性は8時間後にピークを示した後に減少し、22~24時間後にかろうじて定量できる程度まで減少した。168時間で投与した放射活性の15%が尿中、0.7%が糞中に排泄され、飼育ケージに6%、体内に37%の放射活性があり、糞尿中排泄の大部分が48時間以内の排泄であった。0.5~8時間後の血漿からは *p*-ヒドロキシ安息香酸が検出されただけであった。雌ラットに同用量を塗布した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった¹⁾。

ラットに 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、*p*-ヒドロキシ安息香酸は30分後には尿中に現れ、90分後までの尿中に投与量の67~75%が *p*-ヒドロキシ安息香酸、10~12.5%が *p*-ヒドロキシ馬尿酸、8~10%がグルクロン酸誘導体として排泄されたが、未変化の本物質は尿中から検出されなかった²⁾。

ウサギに 800 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24時間の尿中に *p*-ヒドロキシ安息香酸、*p*-ヒドロキシ馬尿酸、*p*-カルボキシフェニルグルクロン酸抱合体が主要な代謝物として排泄され、少量の *p*-ヒドロキシベンゾイルグルクロン酸抱合体、*p*-カルボキシフェニル硫酸抱合体の排泄もあったが³⁾、未変化の本物質は尿中から検出されなかった⁴⁾。

ヒトでは、ボランティアに重水素でラベルした本物質 0.1~0.2 mg/kg を経口投与した結果、48時間で尿中に投与量の17%が未変化の本物質、64%が *p*-ヒドロキシ馬尿酸、3%が *p*-ヒドロキシ安息香酸、0.1%が 3,4-ジヒドロキシ安息香酸メチルとして排泄されたが、いずれも排泄のピークは1~1.3時間後にみられ、24時間後にはほぼすべてが排泄された⁵⁾。

ヒトの皮膚（表皮）と本物質を0.1、0.4、2%含有する乳剤を用いた *in vitro* 透過試験では、透過係数 (K_p) は $0.74 \times 10^{-4} \sim 0.91 \times 10^{-4}$ cm/h の範囲にあり、含有量による差はなかった。一方、ヒトよりも3倍厚かったヘアレスマウスの皮膚（表皮+真皮）では K_p は $1.52 \times 10^{-4} \sim 1.76 \times 10^{-4}$ cm/h の範囲にあり、ヒトの2倍大きかったが、共に透過性は中程度と判定される値であった⁶⁾。

本物質はシャンプーやスキンケアなどの日用品、化粧品、医薬品などの防腐剤として広く使用されており、国内外の調査では80%以上の被験者の尿中から本物質が検出され、それらの使用状況と採尿までの経過時間に起因した個人差が大きかったが、その平均濃度は男性に比べて女性で有意に高く、パラベン類の中で最も高かった⁷⁻¹⁴⁾。

(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¹⁵⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	2,100 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	>8,000 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	3,000 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	6,000 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	3,000 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	3,000 mg/kg

0.1%の本物質溶液を口に含むと、数分後に舌の麻痺や感覚の鈍化を起こしたと報告されている¹⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、2、8%の濃度で餌に添加して 96 週間投与した結果、8%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた以外には、一般状態や臓器の外観、組織に影響はなかった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は 0、900～1,200、5,500～5,900 mg/kg/day であった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL を 900～1,200 mg/kg/day とする。

イ) 雑種のイヌ 2～3 匹を 1 群とし、0、500、1,000 mg/kg/day の用量で餌に添加（6 日/週）して 318～422 日間投与した結果、一般状態や臓器の外観、組織に影響はいずれの群にもなかった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上（曝露状況補正：857 mg/kg/day）とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、62.5、250、1,000 mg/kg/day を生後 21 日から生後 40 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群で卵巣相対重量の有意な減少と甲状腺、副腎、肝臓の相対重量の有意な増加、血清のサイロキシン（T4）濃度の有意な低下を認めたが、投与に関連した組織への影響はなかった¹⁸⁾。この結果から、NOAEL を 250 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、0.1、1%の濃度で餌に添加して生後 25～27 日から 8 週間投与した結果、体重や生殖器の重量、精子の数や形態、性ホルモン濃度への影響はいずれの群にもなかった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は 0、102、1,030 mg/kg/day であった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を 1,030 mg/kg/day 以上とする。

イ) 上記ア) の試験の追試を目的として、Wistar ラット雄 16 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に添加して生後 22 日から 8 週間投与した結果、体重や生殖器の重量、精子の生

産量や数、運動性、性ホルモン濃度への影響はいずれの群にもなかった。精子の形態異常（主に無頭）の発生率はそれぞれ2.3、2.3、5.0、4.0%であり、0.1%以上の群で有意差を認めたが、発生率そのものが低かったことから、投与に関連した悪影響と判断するほどのものではなかった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は0、11、110、1,141 mg/kg/dayであった²⁰⁾。この結果から、NOAELを1,141 mg/kg/day以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、62.5、250、1,000 mg/kg/day を生後 21 日から生後 40 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群で膈開口日の有意な遅延と発情周期の有意な短縮を認めた¹⁸⁾。この結果から、NOAEL を 250 mg/kg/day とする。

エ) Wistar ラット雌 24 匹を 1 群とし、0、5.5、25.5、118、550 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、各群で死亡や流産、体重への影響はなかった。また、妊娠率や黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重にも影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった²¹⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 550 mg/kg/day 以上とする。

オ) CD-1 マウス雌 24~31 匹を 1 群とし、0、5.5、25.5、118、550 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、各群の 0、1、4、1、2 匹で死亡又は流産がみられ、550 mg/kg/day 群で体重増加の軽度抑制がみられたが、妊娠率や黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重に影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった²¹⁾。この結果から、母マウス及び胎仔で NOAEL を 550 mg/kg/day 以上とする。

カ) ゴールデンハムスター雌 22~25 匹を 1 群とし、0、3、14、65、300 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 10 日まで強制経口投与した結果、各群の 1、0、0、1、0 匹で死亡又は流産がみられたが、体重や妊娠率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重に影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった²¹⁾。この結果から、母ハムスター及び胎仔で NOAEL を 300 mg/kg/day 以上とする。

キ) オランダウサギ雌 12~20 匹を 1 群とし、0、3、14、65、300 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで強制経口投与した結果、各群の体重や妊娠率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重に影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかった²²⁾。この結果から、母ウサギ及び胎仔で NOAEL を 300 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 男女各 25 人のボランティアの皮膚に本物質の 5% 溶液を 1 日おきに 10 回 (4~8 時間/回) 塗布した結果、刺激作用はみられなかった。また、3 週間後に再度塗布した結果、感作反応はみられなかった¹⁷⁾。

イ) 91 人の接触皮膚炎患者に対するパッチテストの結果、2 人が本物質の 1、5% 溶液、他の

2人が本物質の5%溶液に対して陽性反応を示したが、そのうち3人はエチル体、プロピル体、ブチル体にも陽性反応を示し、そのうち1人は4-ヒドロキシ安息香酸にも陽性反応を示したことから、交差感作が示唆された²³⁾。

ウ) 前立腺癌の転移巣検索のために腹部超音波検査を受けた71歳男性の症例では、その日の夜に腹部に紅斑が出現した。このため、翌日に皮膚科を受診したところ、検査用ゲルを塗布した部位に一致して軽度の痒みを伴う境界明瞭な浮腫性紅斑を認めた。検査用ゲルのパッチテストは陽性であり、ゲル成分のパッチテストでは、4種類の原料成分のうち、防腐剤である本物質で陽性を認めたことから、本物質による接触皮膚炎と診断した。皮疹はステロイド剤の外用により速やかに改善し、その後の検査時には腹部を透明なビニールシートで覆ってその上に検査用ゲルを置くようにしたところ、再発は認めなかった²⁴⁾。

エ) 1人の患者に本物質500 mg、他の1人の患者に本物質200 mgを28日間経口摂取させ、さらに500 mgを4日間摂取させた結果、有害な影響はみられなかった。また、患者2人に1,000 mgを29日間摂取させ、さらに2,000 mgを28日間摂取させても有害な影響はみられなかった²⁵⁾。

オ) 不妊治療で通院していたボストンの夫婦194組の夫を対象とした調査では、全員の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と血清の性ホルモン濃度、精子の濃度や運動性、形態などの質、精子のDNA傷害との間に関連はみられなかった²⁶⁾。また、東京の婦人科クリニックに不妊治療で通院していた夫婦42組の夫を対象とした調査でも、全員の尿から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と精液の量、精子の濃度や運動性との間に関連はみられなかった²⁷⁾。

南スペインの男子大学生215人を対象とした調査では、92%の学生の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と精液の量、精子の濃度や運動性、形態、性ホルモン濃度との間に関連はみられなかった²⁸⁾。

カ) 中国湖北省の乳児コホートの中から、武漢市に住む1,006組の母子を無作為抽出した調査では、出産前に母親から採取した尿中の本物質濃度と出生時の体重、身長との関係を検討した。その結果、尿中濃度と体重には男児(527人)で正、女児(479人)で負の関連がみられたが、有意な関連ではなかった。身長については男児で有意な正の関連がみられたが、女児では有意な関連はみられなかった²⁹⁾。また、プエルトルコの妊婦922人を対象とした調査では、妊娠期の尿中の本物質は早産のオッズ比の低下(0.70, 95%CI: 0.49~0.98)、低出生体重児(SGA)のオッズ比の低下(0.66, 95%CI: 0.47~0.93)と関連していた³⁰⁾。

(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、大腸菌で遺伝子突然変異を誘発せず³¹⁾、S9 無添加のネズミチフス菌、酵母で遺伝子突然変異を誘発しなかった³²⁾。チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) では S9 無添加で染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加で染色体異常を誘発した³³⁾。S9 無添加のヒト胎児肺線維芽細胞 (WI-38) で染色体異常を誘発しなかった³²⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異及び体細胞組換えを誘発しなかった³⁴⁾。経口投与したラットの骨髄細胞で染色体異常、優性致死突然変異を誘発せず、経口投与したマウス宿主経路法でネズミチフス菌、酵母に遺伝子突然変異を誘発しなかった³²⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

C57BL/6 マウス雄 25 匹を 1 群とし、0、2.5 mg/匹を鼠径部の皮下に単回投与して 5 週後に一部の投与部位を切除し、得られた組織をかゆ状にして新たに雄 25 匹/群に皮下投与し、18 週間 (初回投与から 23 週間) 飼育した結果、腫瘍の発生はなかった³⁵⁾。

CF-1 マウス雌 50 匹及び A/Jax マウス雌 50 匹を 1 群とし、2.5 mg/匹を単回静脈内投与して 28 週間飼育した結果、肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。また、CF-1 マウス雌 20 匹を 1 群とし、2.5 mg/匹を月に 1 回投与しながら 28 週間飼育した結果、肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった³⁵⁾。

C57BL/6 マウス雄 50 匹を 1 群とし、ジベンゾ(a,i)ピレン 12.5 µg/匹を単回皮下投与した 24 時間後に同じ投与部位に本物質 0、2.5 mg/匹を皮下投与し、7、14 日後にも再度投与しながら 29~31 週間飼育した結果、投与部位の腫瘍の発生率に有意な増加はなかった³⁵⁾。

Fischer 344 ラット雌雄を各 60、10、20、30、40 匹の 5 群に分け、0、0.6、1.1、2.0、3.5 mg/kg を 52 週間皮下投与 (2 回/週) した後に 6 ヶ月間飼育した結果、投与部位及びその他の部位で投与に関連した腫瘍の発生増加はなかった³⁶⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 250 mg/kg/day (卵巣相対重量の減少、甲状腺・副腎・肝臓相対重量の増加など) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 25 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等を設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

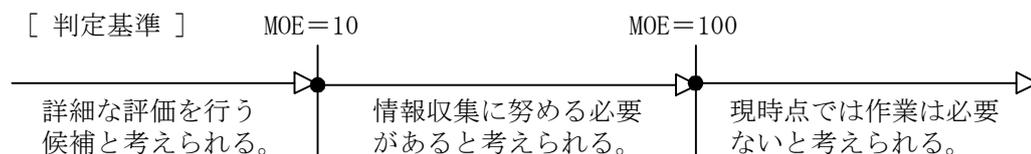
② 健康リスクの初期評価結果

○ 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	—	—	25 mg/kg/day ラット	—
	地下水	—	—		—



しかし、限られた地域の公共用水域・淡水のデータから算出した経口曝露の最大値は 0.014 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 25 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 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 180,000 となる。また、化管法に基づく平成 29 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 0.0027 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 930,000 となり、下水道への移動量を考慮した値 0.069 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を用いると MOE は 36,000 となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

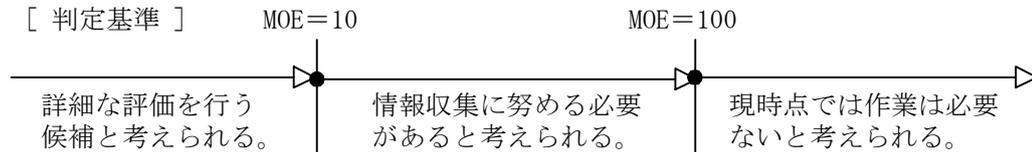
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、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	0.0027 µg/m ³ 未満程度	0.0027 µg/m ³ 未満程度	—	—	—
	室内空気	—	—			—



しかし、吸収率を 100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 83 mg/m³となるが、参考としてこれと一般環境大気の予測最大曝露濃度 0.0027 µg/m³ 未満程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 3,100,000 超となる。また、化管法に基づく平成 29 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 0.013 µg/m³であったが、参考としてこれから算出した MOE は 640,000 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		○	16,600 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
		○	20,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	B	B	1)-103220
		○	21,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	4)-2019033
	○		35,250	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	C	C	4)-2019038
	○		55,600 *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		80,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	4)-2019033
	○		91,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	1)-103220
甲殻類等		○	200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
		○	1,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)-2019037
		○	<1,310	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	B	B	4)-2019034
		○	2,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)-2019033
	○		11,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-103220
	○		24,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-152617
	○		34,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2019033
	○		35,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
	○		36,730	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)- 2019037
魚類	○		59,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		63,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4)- 2019033
	○		>160,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-152617
その他	○		4,740	<i>Aedes aegypti</i>	ネッタイシマカ	LC ₅₀ MOR	1	C	C	4)- 2019039
	○		5,770	<i>Culex quinquefasciatus</i>	ナミカ属	LC ₅₀ MOR	1	C	C	4)- 2019039
	○		77,000	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-158949

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 文献 2)に基づき、試験時の設定濃度を用いて速度法により再計算した値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

環境庁²⁾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 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、5.00、9.10、16.6、30.2、54.9、100 mg/L (公比 1.8) であった。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、<0.008 (対照区)、5.01、9.04、16.5、29.5、53.5、94.4 mg/L であった。試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 94~106%及び 95~100%であり、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。速度法による 72 時

間半数影響濃度 (EC₅₀) は 55,600 µg/L、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 16,600 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類等

Madsen ら¹⁾⁻¹⁰³²²⁰ は国際標準化機構 ISO の試験方法 (ISO 6341, 1996) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、2.0、5.0、10、20、50、100、200 mg/L (公比約 2) であった。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 11,200 µg/L であった。

また、環境庁²⁾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)、0.10、0.32、1.00、3.20、10.0 mg/L (公比 3.2) であった。試験溶液の調製には、硬度 250 mg/L (CaCO₃ 換算) の Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.01 (対照区)、0.07、0.20、0.81、2.88、9.50 mg/L であり、0、12、15 日後の換水時及び 1、13、16 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 95~110%及び 16~97%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 200 µg/L であった。

3) 魚類

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水、水面をテフロンシートで被覆) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、10.0、18.0、32.0、56.0、100 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には、硬度 60 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、24 時間後の幾何平均値) は、<0.008 (対照区)、9.31、17.1、30.4、55.9、97.9 mg/L であり、試験開始時及び 24 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 94~100% 及び 92~100%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 59,500 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	55,600 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	11,200 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	59,500 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、最も小さいもの (甲殻類等の 11,200 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 110 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	16,600 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	200 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方 (甲殻類等の 200 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 2.0 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 2.0 µg/L を採用する。

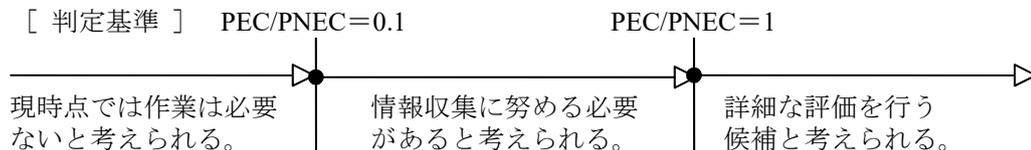
(3) 生態リスクの初期評価結果

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	2.0 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



しかし、限られた地域を対象とした環境調査において公共用水域の淡水域で最大 0.36 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.0079 µg/L の報告があり、この濃度と PNEC の比は淡水域で 0.18、海水域では 0.004 であった。

また、本物質の化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.068 µg/L となり、この値と PNEC との比は 0.03 であった。下水道への移動量から推計した公共用水域への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 1.7 µg/L であり、この値と PNEC との比は 0.85 となった。

以上から、総合的な判定としても、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、魚類の慢性毒性及び排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の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 : 749.
- 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: 1132.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 42.
- 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: 143.
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 481.
- 7) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, Methyl 4-hydroxybenzoate, (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2019.05.22 現在).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 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, 2019.03.28 現在).
- 13) 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).
- 14) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 2 追加候補物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 15) 化学工業日報社(2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.

(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 (2019) : 平成 29 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 (2019) : 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 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 (2019) : 平成 29 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/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 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 (2010) : 平成 21 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 愛知県 : 平成 30 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について。
(<https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kankyokatsudo/0000007079.html>, 2019.1.16 現在)
- 7) 愛知県 : 平成 29 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について。
(<https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kankyokatsudo/0000007079.html>, 2019.1.16 現在)
- 8) 山口県 : 平成 29 年度環境ホルモン実態調査結果。
(<http://www.pref.yamaguchi.lg.jp/cms/a15500/chemi-substance/end.html>, 2019.1.16 現在)
- 9) 桐山徳也、津田泰三、佐貫典子、宮下康雄、河原晶、居川俊弘、中村光穂、古田世子、池田将平、一瀬諭、瀧野明彦、藤森匠、卯田隆 (2017) : 化学物質の影響把握と総量リスク評価手法の検討. 琵琶湖環境科学研究センター研究報告書(平成 26~28 年度). 13:183-202.
- 10) Kumiko Kimura , Yutaka Kameda, Hiroshi Yamamoto, Norihide Nakada, Ikumi Tamura, Motonobu Miyazaki, Shigeki Masunaga (2014) : Occurrence of preservatives and antimicrobials in Japanese rivers. *Chemosphere*. 107:393–399.
- 11) Hiroshi Yamamoto et al. (2011) : Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of The Total Environment*. 410-411:102-111.
- 12) 環境省環境保健部環境安全課 (2009) : 平成 20 年度化学物質環境実態調査.
- 13) 環境省環境保健部環境安全課 (2011) : 平成 22 年度化学物質環境実態調査.
- 14) 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.
- 15) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Aubert N, Ameller T, Legrand JJ. (2012): Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [¹⁴C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol*. 50: 445-454.
- 2) Derache R, Gourdon J. (1963): Metabolism of a food preservative: parahydroxybenzoic acid and its esters. *Food Cosmet Toxicol*. 1: 189-195. (in French).

- 3) Tsukamoto H, Terada S. (1962): Metabolism of drugs. XXVI. Metabolic fate of *p*-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbit. (2). Chem Pharm Bull (Tokyo). 10: 86–90.
- 4) Tsukamoto H, Terada S. (1960): Metabolism of drugs. XXIII. Metabolic fate of *p*-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbits. (1). Chem Pharm Bull (Tokyo). 8:1066–1070.
- 5) Moos RK, Angerer J, Dierkes G, Brüning T, Koch HM. (2016): Metabolism and elimination of methyl, iso- and n-butyl paraben in human urine after single oral dosage. Arch Toxicol. 90: 2699-2709.
- 6) Seo JE, Kim S, Kim BH. (2017): *In vitro* skin absorption tests of three types of parabens using a Franz diffusion cell. J Expo Sci Environ Epidemiol. 27: 320-325.
- 7) Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL. (2010): Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. Environ Health Perspect. 118: 679-685.
- 8) Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K. (2013): Characteristic profiles of urinary *p*-hydroxybenzoic acid and its esters (parabens) in children and adults from the United States and China. Environ Sci Technol. 47: 2069-2076.
- 9) Kang HS, Kyung MS, Ko A, Park JH, Hwang MS, Kwon JE, Suh JH, Lee HS, Moon GI, Hong JH, Hwang IG. (2016): Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. Environ Res. 146: 245-251.
- 10) 環境省環境保健部環境リスク評価室 (2017): 日本人における化学物質のばく露量について –化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011～) –。
(https://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja_full.pdf, 2019.11.12 現在)
- 11) Smarr MM, Sundaram R, Honda M, Kannan K, Louis GM. (2017): Urinary Concentrations of Parabens and Other Antimicrobial Chemicals and Their Association with Couples' Fecundity. Environ Health Perspect. 125: 730-736.
- 12) Statistics Canada (2018): Health Fact Sheets. Paraben concentrations in Canadians, 2014 and 2015.
- 13) Nishihama Y, Ameda R, Yoshinaga J, Konishi S, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraishi H, Imai H. (2018): Inter- and intra-individual variation in urinary concentrations of parabens in male and female Japanese subjects. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 53: 73-78.
- 14) Husøy T, Andreassen M, Hjertholm H, Carlsen MH, Norberg N, Sprong C, Papadopoulou E, Sakhi AK, Sabaredzovic A, Dirven HAAM. (2019): The Norwegian biomonitoring study from the EU project EuroMix: Levels of phenols and phthalates in 24-hour urine samples and exposure sources from food and personal care products. Environ Int. 132: 105103.
- 15) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 16) Bubnoff MV, Schnell D, Vogt-Moykoff J. (1957): Studies on the pharmacology of benzoic acid, parachlorobenzoic acid, parahydroxybenzoic acid, and its esters. Arzneim.-Forsch. 7: 340–344.
- 17) Matthews C, Davidson J, Bauer E, Morrison JL, Richardson AP. (1956): *p*-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. J Am Pharm Assoc. 45: 260-267.

- 18) Vo TT, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB. (2010): Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol.* 29: 306-316.
- 19) Oishi S. (2004): Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of *p*-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem Toxicol.* 42: 1845-1849.
- 20) Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP, Carthew P, Re T, Loretz L, Mann P. (2008): Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 83: 123-133.
- 21) Food and Drug Research Labs. (1972): Teratologic evaluation of FDA 71-38 (methyl paraben). NTIS/PB-221785.
- 22) Food and Drug Research Labs. (1973): Teratologic evaluation of FDA 71-38 (methyl paraben). NTIS/PB-223817.
- 23) Wuepper KD. (1967): Paraben contact dermatitis. *JAMA.* 202: 579-581.
- 24) 玉井真理子, 東裕子, 久保秀通, 金蔵拓郎, 宇都浩文, 坪内博仁 (2009): 超音波検査用ゲルによる接触皮膚炎の1例. *西日本皮膚科.* 71: 128-130.
- 25) Bijlsma UG. (1928): Solbrol (para-oxybenzoic acid methylesther). *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 34: 173-179. (in German).
- 26) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. (2011): Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 119: 252-257.
- 27) Nishihama Y, Toshima H, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraiishi H, Tokuoka S. (2017): Paraben exposure and semen quality of Japanese male partners of subfertile couples. *Environ Health Prev Med.* 22: 5.
- 28) Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. (2018): Urinary concentrations of parabens and reproductive parameters in young men. *Sci Total Environ.* 621: 201-209.
- 29) Wu C, Huo W, Li Y, Zhang B, Wan Y, Zheng T, Zhou A, Chen Z, Qian M, Zhu Y, Jiang Y, Liu H, Hu J, Chen X, Xu B, Xia W, Xu S. (2017): Maternal urinary paraben levels and offspring size at birth from a Chinese birth cohort. *Chemosphere.* 172: 29-36.
- 30) Aker AM, Ferguson KK, Rosario ZY, Mukherjee B, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD. (2019): The associations between prenatal exposure to triclocarban, phenols and parabens with gestational age and birth weight in northern Puerto Rico. *Environ Res.* 169 :41-51.
- 31) Mortelmans KE, Griffin AF. (1981): Microbial mutagenesis testing of substances; compound report: F76-022, methyl-*p*-hydroxybenzoate. NTIS/PB89187454.
- 32) Litton Bionetics. (1974): Mutagenic evaluation of methyl paraben. LBI Project #2446. NTIS/PB245459.
- 33) Matsuoka A, Hayashi M, Ishidate M Jr. (1979): Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix in vitro. *Mutat Res.* 66: 277-290.
- 34) Ayar A, Uysal H. (2013): Genotoxic and safety assessment of 2 parabens in somatic cells of in vivo *Drosophila melanogaster*. *Turk J Biol.* 37: 683-688.
- 35) Homburger F. (1968): Final report. Contract PH-43-67-677. Project C-173. NTIS/PB183027.

- 36) Mason MM, Cate CC, Baker J. (1971): Toxicology and carcinogenesis of various chemicals used in the preparation of vaccines. Clin Toxicol. 4: 185-204.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

103220 : Madsen,T., H.B. Boyd, D. Mylen, A.R. Pedersen, G.I. Petersen, and F. Simonsen (2001): Environmental and Health Assessment of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products. Ministry of the Environ.and Energy, Danish EPA, Environ.Proj.No.615:235 p.

152617 : Dobbins,L.L., S. Usenko, R.A. Brain, and B.W. Brooks (2009): Probabilistic Ecological Hazard Assessment of Parabens Using *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. Environ. Toxicol. Chem.28(12): 2744-2753.

158949 : Li,M.H. (2012): Acute Toxicity of Benzophenone-Type UV Filters and Paraben Preservatives to Freshwater Planarian, *Dugesia japonica*. Toxicol. Environ. Chem.94(3): 566-573.

2) 環境庁 (2000) : 平成 11 年度生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

4) その他

2019033 : Yamamoto, H., I. Tamura, Y. Hirata, J. Kato, K. Kagota, S. Katsuki, A. Yamamoto, Y. Kagami, and N. Tatarazako (2011) : Aquatic Toxicity and Ecological Risk Assessment of Seven Parabens: Individual and Additive Approach. Sci. Total Environ. 410—411 : 102-111.

2019034 : Terasaki, M., R. Abe, M. Makino, and N.Tatarazako (2015): Chronic Toxicity of Parabens and Their Chlorinated By-Products in *Ceriodaphnia dubia*. Environ. Toxicol. 30(6) : 664-673.

2019037 : Lee, J., Nayeon Park, Younglim Kho, Kiyoun Lee, and Kyunghye Ji (2017) : Phototoxicity and Chronic Toxicity of Methyl Paraben and 1,2-hexanediol in *Daphnia magna*. Ecotoxicology, 26(1): 81-89.

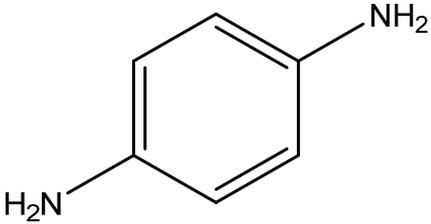
2019038 : Di Poi, C. K. Costil, V. Bouchart, and M.P. Halm-Lemeille (2018): Toxicity Assessment of Five Emerging Pollutants, Alone and in Binary or Ternary Mixtures, towards Three Aquatic Organisms. Environmental Science and Pollution Research, 25(7): 6122-6134.

2019039 : Kannathasan, K., A. Senthilkumar, and V. Venkatesalu (2011) : Mosquito Larvicidal Activity of Methyl-p-hydroxybenzoate Isolated from the Leaves of *Vitex trifolia* Linn. Acta Tropica, 120(1-2): 115-118.

[12] *p*-フェニレンジアミン

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： <i>p</i> -フェニレンジアミン (別の呼称：1,4-ベンゼンジアミン、1,4-ジアミノベンゼン、1,4-フェニレンジアミン、 <i>p</i> -ベンゼンジアミン、 <i>p</i> -ジアミノベンゼン)
CAS 番号：106-50-3
化審法官報公示整理番号：3-185 (フェニレンジアミン)、5-4998 (オキシデーションベース-10)
化管法政令番号：1-348 (フェニレンジアミン)
RTECS 番号：SS8050000
分子式：C ₆ H ₈ N ₂
分子量：108.14
換算係数：1 ppm = 4.42 mg/m ³ (気体、25°C)
構造式： 

(2) 物理化学的性状

本物質は常温で固体の白色の物質である¹⁾。

融点	140.3°C ²⁾ 、145~147°C ^{3),5)} 、140°C ⁶⁾ 、142°C ⁷⁾
沸点	267°C (760 mmHg) ^{2),5)} 、267°C ³⁾ 、267°C (昇華) ⁶⁾ 、274°C ⁷⁾
密度	726 g/L (22°C) (かさ密度) ⁷⁾ 、 0.47 g/ml (23°C) (かさ密度) ⁷⁾
蒸気圧	<1 mmHg (<133 Pa) (21°C) ⁶⁾ 、7.8×10 ⁻⁵ mmHg (=0.0104 Pa) (20°C) ⁷⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log K _{ow})	-0.30 ^{4),5)} 、-0.839 (21°C) (pH = 8.5) ⁷⁾ 、 -0.67 (23°C) (pH = 約 9.7) ⁷⁾
解離定数 (pK _a)	pK _{a1} = 6.31 (20°C) ²⁾ 、pK _{a2} = 2.97 (20°C) ²⁾ 、6.16 (25°C) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	3.57×10 ⁴ mg/1,000g (24°C) ²⁾ 、3.7×10 ⁴ mg/L (23°C) ⁵⁾ 、 3.8×10 ⁴ mg/L (24°C) ⁶⁾ 、3.568×10 ⁴ mg/L (23.7°C) ⁸⁾ 、 4.520×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁸⁾ 、3.1×10 ⁴ mg/L (20°C) (pH = 9.55 ~ 9.61) ⁷⁾ 、 3.4×10 ⁴ mg/L (20°C) (pH = 9.4) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (難分解性であると判断される物質⁹⁾)

分解率：BOD 5%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)¹⁰⁾

(備考：被験物質は水中で重合し不溶物を生成したため、TOC、HPLC は算出していない)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： $180 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹¹⁾ により計算)

半減期：0.36 ～ 3.6 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)

生物濃縮性 (高濃縮性ではないと判断される物質⁹⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

32 (試験生物：コイ、試験期間：4週間、試験濃度：0.8 μg/L)¹³⁾

72 (試験生物：コイ、試験期間：4週間、試験濃度：0.08 μg/L)¹³⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：34 (KOCWIN¹⁴⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

フェニレンジアミン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¹⁵⁾。

表 1.1 フェニレンジアミンの製造・輸入数量の推移

平成 (年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
平成 (年度)	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000

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

② 用途

本物質の主な用途は、アゾ染料の原料、染毛剤の原料、ゴム添加剤の原料など¹⁾のほか、アラミド繊維 (パラ型) の原料¹⁶⁾ である。

(5) 環境施策上の位置付け

フェニレンジアミン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：348）に指定されている。

フェニレンジアミンは、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。

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

フェニレンジアミン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29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（平成 29 年度）
（フェニレンジアミン）

	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	232	3,040	0	0	160	41,547	179	-	-	-	3,272	179	3,451

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	0.9 (0.4%)	2,120 (69.7%)	0	0	160 (100%)	15,571 (37.5%)	179 (100%)					95%	5%
プラスチック製品製造業	231 (99.6%)	920 (30.3%)	0	0	0	25,226 (60.7%)							
下水道業													
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0	450 (1.1%)							
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	300 (0.7%)							

フェニレンジアミンの平成29年度における環境中への総排出量は約3.5tとなり、そのうち届出排出量は約3.3tで全体の95%であった。届出排出量のうち約0.23tが大気、約3tが公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が0.16t、廃棄物への移動量が約42t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プラスチック製品製造業であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（70%）、プラスチック製品製造業（30%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	232
水域	3,219
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(フェニレンジアミンとして)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 29 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愛媛県(公共用水域への排出量 2.1 t)、大気への排出量が最大であった新潟県(大気への排出量 0.21 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
	愛媛県	新潟県	愛媛県
大気	0.0	0.7	0.0
水域	99.6	96.4	99.6
土壌	0.0	1.5	0.0
底質	0.4	1.4	0.4

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 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								
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	<0.016	<0.016	<0.016	0.016	0/14	全国	2012	5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.016	<0.016	<0.016	0.016	0/8	全国	2012	5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
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									

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）

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 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	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 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 0.016 µg/L 未満程度(2012)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00064 µg/kg/day 未満程度	
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった	
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	
	最 大 値	大気 一般環境大気 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	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 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 0.016 µg/L 未満程度(2012)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00064 µg/kg/day 未満程度
食 物		データは得られなかった	データは得られなかった	
土 壤		データは得られなかった	データは得られなかった	

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

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

一方、化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量（フェニレンジアミンとして）をも
とに、プルーム・パフモデル⁶⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0028 µg/m³
となった。なお、当該推定に当たっては、化管法対象物質見直し前の届出排出量（平成 13～21

年度)において*p*-フェニレンジアミンの排出量(0 kgを含む)を届出ている事業所からの排出量のみを対象とし、フェニレンジアミンとしての届出排出量の全てが*p*-フェニレンジアミンであると仮定した。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤0.00064	≤0.00064
食物			
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

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

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、経口曝露の予測最大曝露量を算定すると 0.00064 μg/kg/day 未満程度となった。

一方、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量(フェニレンジアミンとして)を全国河道構造データベース⁷⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.039 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 0.0016 μg/kg/day となった。なお、当該推定に当たっては、化管法対象物質見直し前の届出排出量(平成 13~21 年度)において*p*-フェニレンジアミンの排出量(0 kgを含む)を届出ている事業所からの排出量のみを対象とし、フェニレンジアミンとしての届出排出量の全てが*p*-フェニレンジアミンであると仮定した。

なお、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベース⁷⁾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 1.0 μg/L となり、経口曝露量を算出すると 0.040 μg/kg/day となった。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体からの食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定(水質に係る予測環境中濃度: PEC)

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度(PEC)を設定すると、公共用水域の淡水域、海水域ともに 0.016 μg/L 未満程度となった。

化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量(フェニレンジアミンとして)を全国河道構造データベース⁷⁾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

^a 公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値(99.9%)³⁾をそのまま採用した。

と、最大で 0.039 µg/L となった。なお、当該推定に当たっては、化管法対象物質見直し前の届出排出量（平成 13～21 年度）において *p*-フェニレンジアミンの排出量（0 kg を含む）を届出している事業所からの排出量のみを対象とし、フェニレンジアミンとしての届出排出量の全てが *p*-フェニレンジアミンであると仮定した。

なお、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量を全国河道構造データベース⁷⁾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 1.0 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.016 µg/L 未満程度 (2012)	0.016 µg/L 未満程度 (2012)
海 水	0.016 µg/L 未満程度 (2012)	0.016 µg/L 未満程度 (2012)

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、マウスに ^{14}C でラベルした本物質 6.5、65 mg/kg を単回強制経口投与した結果、いずれも 72 時間で投与した放射活性の 62~87%が尿中に、14~33%が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 24 時間以内の排泄であった¹⁾。

また、ラット、マウスに ^{14}C でラベルした本物質 65 mg/kg を単回静脈内投与した結果、いずれも 72 時間で投与した放射活性の 68~86%が尿中に、10~19%が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 24 時間以内の排泄であった。胆管にカニューレ処置したラットへの 0.65、6.5、65 mg/kg の単回静脈内投与では、6 時間で投与した放射活性の 59.3%、38.5%、26.7%がそれぞれ胆汁中に排泄され、投与量の増加に伴う胆汁排泄割合の減少がみられた¹⁾。加えて、65 mg/kg の単回静脈内投与 15 分後の体内の放射活性は、ラット、マウスともに筋肉で最も高く、次いで皮膚、肝臓で高く検出されたが、その後急速に減少し、24 時間後の体内残留は投与量の 8~12% となった。しかし、24 時間以降の消失は緩慢で、72 時間後も投与量の 4~10% が体内に残留しており、その大部分が筋肉にあった¹⁾。

65 mg/kg を単回静脈内投与したラット、マウスの 24 時間後までの尿中からは、本物質の未変化体と 10 種類の代謝物（未同定）が検出された。このうち 4 種類はラットの主要な代謝物であり、雌雄で共通していたが、マウスの主要代謝物は雄で 4 種類、雌で 3 種類存在し、このうち雄の 3 種類と雌の 2 種類はラットと共通した主要代謝物であった。また、24 時間後までのラットの糞中からは未変化体と 1 種類の代謝物（尿中の少量代謝物）が検出されたが、マウスの糞中では未変化体しか検出されなかった。一方、6 時間後までのラットの胆汁中からは、未変化体と 8 種類の代謝物が検出され、このうち 1 種類はラット、マウスの糞尿中で不検出の代謝物であり、未変化体の割合はわずかであった。しかし、45 分~2 時間後の胆汁に限ってみると、未変化体が 25~40% を占めていた。さらに代謝物を加水分解した結果、3 種類の尿中代謝物と 1 種類の胆汁中代謝物は何らかの抱合体と考えられた¹⁾。

頭髪を約 2cm にカットした男性ボランティアに対し、 ^{14}C でラベルした本物質を 4% 含む通常量の染毛剤で施術した美容院の再現試験では、5 日間で使用した放射活性の 0.5% が尿中に排泄されたが、その大部分は 24 時間以内に排泄され、48 時間後には 5 日間の排出量にほぼ達していた。糞中には 4 日間で 0.04% が排泄され、5 日目は不検出であった。血漿中放射活性のピークは 2~6 時間後にみられ、半減期は約 8 時間であり、24 時間後には不検出となった²⁾。また、3 ヶ月以上頭髪のカットを制限した男女のボランティアに対し、 ^{14}C でラベルした本物質を 1、2% 含む染毛剤で施術した再現試験では、48 時間でそれぞれ 0.72%、0.88% の放射活性が尿中に排泄され、その大部分が 24 時間以内の排泄であった。血漿中放射活性のピークはともに 2 時間後にみられ、半減期は 7.8 時間であった。尿中からは未変化体、*N*-モノアセチル-*p*-フェニレンジアミン、*N,N'*-ジアセチル-*p*-フェニレンジアミンが検出されたが、主要な代謝物はジアセチル体であり、未変化体は 0~12 時間の尿中、モノアセチル体は 0~12、12~24 時間の尿中にわずかに含まれる程度であった。血漿中ではジアセチル体のみが検出された³⁾。

(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⁴⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	80 mg/kg
マウス	経口	LDLo	100 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	145 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	250 mg/kg
ネコ	経口	LDLo	100 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	920 mg/m ³ (4hr)
ウサギ	経皮	LDLo	5,000 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼を刺激する。経口摂取すると腹痛、チアノーゼ、痙攣、嗜眠、息苦しさ、息切れ、嘔吐、脱力感を生じる。吸入すると咳、眩暈、頭痛、息苦しさを生じ、チアノーゼなどの経口摂取時の症状が生じることもある。皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血、痛み、眼瞼の膨張、かすみ眼、視力喪失を生じることがある⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10～11 匹を 1 群とし、0、0.05、0.1、0.2、0.4%の濃度で餌に混ぜて 12 週間投与した結果、0.4%群の雄 11 匹中 9 匹、雌 10 匹中 1 匹が死亡し、0.1%以上の群の雌雄で体重増加の明瞭な抑制を認めた。また、0.2%以上の群の雄及び 0.1%以上の群の雌で肝臓相対重量、0.2%以上の群の雄及び 0.4%群の雌で腎臓相対重量の明瞭な増加を認め、0.4%群の雌雄の肝臓で脂肪変性がみられたが、腎臓の組織学的変化は認められなかった⁶⁾。この結果から、NOAEL を 0.05% (25 mg/kg/day 程度) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、4、8、16 mg/kg/day を 90 日間連続強制経口投与した結果、各群において死亡や体重への影響はなかったが、16 mg/kg/day 群の雌雄で口腔周囲被毛湿潤、雌で会陰部被毛湿潤の発生率に有意な増加を認めた。なお、4、8、13 週目に実施した機能観察総合検査 (FOB) では一貫した結果が得られず、自発運動量や、神経系、骨格筋、眼への影響も認められなかった⁷⁾。この結果から、NOAEL を 8 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、2、4、8、16 mg/kg/day を 13 週間連続強制経口投与した結果、死亡例はなく、一般状態や体重、眼、血液、血液生化学、尿への影響もなかった。一方、8 mg/kg/day 以上の群の雄で肝臓相対重量、16 mg/kg/day 群の雄で肝臓絶対重量、8 mg/kg/day 以上の群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。また、有意差はなかったものの、8 mg/kg/day 以上の群の雌の肝臓相対重量にも増加傾向がみられた。なお、2 mg/kg/day 以上の群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量が有意に増加したが、その変化には用量依存性がなく、対照群 (雄) の甲状腺重量が異常に低かったことに起因する結果と考えられた。雌の甲状腺重量に変化はなかった。病理学的検査において、

投与に関連した変化は認められなかった⁸⁾。この結果から、NOAEL を 4 mg/kg/day とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 63～66 匹を 1 群とし、0、0.05、0.1%の濃度で餌に混ぜて 80 週間投与した結果、0.1%群の雌の体重は試験期間を通して低かったが、いずれの群も赤血球数や白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度に影響はなかった。0.05%以上の群の雌で脾臓の絶対重量に有意な減少がみられたが、相対重量には有意差がなく、組織学的変化も認められなかった。また、肝臓や腎臓の重量、組織にも影響はなかった⁶⁾。この結果から、NOAEL を 0.05% (25 mg/kg/day 程度) とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0625、0.125%の濃度で餌に混ぜて 103 週間投与した結果、0.125%群の雌の体重は試験期間を通して低かったが、死亡率や一般状態に影響はなかった。また、組織の変性や増殖、炎症性の変化などの発生率にも有意な増加は認められなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.0625% (31 mg/kg/day 程度、本物質換算 19 mg/kg/day) とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0625、0.125%の濃度で餌に混ぜて 103 週間投与した結果、死亡率や一般状態、体重に影響はなく、組織学的変化も認められなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.125% (160 mg/kg/day 程度、本物質換算 97 mg/kg/day) 以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、5、10、15、20、30 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 群の 2 匹が死亡し、20 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めたが、妊娠数、黄体数、着床数、胎仔の生存数、性比、体重、吸収胚数に影響はなかった。また、胎仔の奇形や変異の発生率に有意な増加もなかった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 15 mg/kg/day、胎仔で 30 mg/kg/day 以上とする。

イ) NMRI マウス雌 22 匹を 1 群とし、0、30 mg/kg/day を妊娠 10 日から妊娠 19 日まで強制経口投与し、出産後も飼育を継続した経胎盤曝露発がん性試験では、繁殖成績に影響はなく、母マウス及び仔の生存率や一般状態、体重にも影響はなかった¹¹⁾。この結果から、NOAEL を母マウス及び仔で 30 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質は代表的な酸化型永久染毛剤の主成分であり、1924 年にイギリスで本物質を素手で取り扱っていた男性美容師が吐き気、上腹部から季肋部、肩の間の痛み、喉や胸の灼熱感による嚥下困難、深呼吸時の胸の激痛と窒息感などを訴えて病院を受診したのが最初の症例報告¹²⁾とされている。

イ) 本物質を含む染毛剤は安価で容易に入手できることから、アフリカやアジアでは自殺目的に使用した症例が多く報告されており、社会問題となっている。例えば、1992年から2002年の11年間にモロッコの中毒管理センターに報告された本物質の中毒患者は374人(男性86人、女性288人)であったが、このうち自殺目的が292人、事故が50人、殺人目的が9人、不明が23人であり、79人が死亡していた。また、摂取経路は経口が348人と最も多く、吸入が10人、経皮が2人、不明が14人であった¹³⁾。

ウ) 2015年4月から2016年9月の間に本物質を含む染毛剤を経口摂取してパキスタン南部の救急病棟に搬送された患者122人(腎臓又は心臓の既往症患者を除く)の調査では、自殺又は自傷目的の摂取が101人、摂取から病院に到着するまでの時間は中央値で6時間(30分~96時間)であった。病院到着時に最も多くみられた症状は頸部顔面浮腫(116人)で、これに伴う呼吸困難が104人、嚥下障害が88人にみられた。また、四肢の痛みが98人、暗色尿が95人、心頻拍が33人、胸痛が22人、動悸が11人、血圧低下が10人、乏尿が9人、失神が6人、痙攣が4人、無尿が2人にみられた。頸部顔面浮腫を発症するまでの時間(中央値)は2時間であり、95人で気管切開処置が必要であった。入院時の血液生化学検査から91人に横紋筋融解がみられ、腎不全を発症した37人のうち16人が血液透析を要し、31人が心筋炎と診断された。入院期間(中央値)は9.5日であり、6人の妊婦のうち1人が流産した。死亡者は34人で、死因は心室性不整脈が25人、腎不全が5人、誤嚥性肺炎が2人、窒息が2人であった¹⁴⁾。

エ) インドの調査では、本物質を含む染毛剤を50 mL以上経口摂取した16人の中毒患者のうち6人が急性腎不全を発症したが、50 mL未満の摂取であった15人に急性腎不全の発症はなかった¹⁵⁾。本物質の致死量は7~10 gの範囲内と推定している報告があるが¹⁶⁾、我が国で発生した本物質による殺人事件では約3 g(63 mg/kg)の経口投与であったと見積もられている¹⁷⁾。

オ) 現在又は過去に皮膚炎を起こしたことがある我が国の理・美容師を対象とした調査では、本物質の1%溶液を用いたパッチテストで理容師の8人中6人(75.0%)、美容師の43人中32人(74.4%)が陽性反応を示した。皮膚炎の重症度が軽~中等度の25人と重度の25人の2群で比較したところ、軽~中等度は25人中15人(60.0%)、重度は25人中23人(92.0%)に陽性反応がみられ、皮膚炎が重度である場合には高率で本物質に感作されていることが明らかとなった。また、本物質との交差反応がパラアミノベンゼン、赤色225号でみられた¹⁸⁾。

国内の皮膚科を受診した理・美容師30人のパッチテストでは、30人中28人(93.3%)が本物質の1%溶液に陽性反応を示した¹⁹⁾。

日本産業衛生学会は、本物質を皮膚感作性物質の第1群に分類している²⁰⁾。

カ) 本物質を含む染毛剤を製造する中国の工場の調査では、本物質への曝露がある労働者100人、非曝露の労働者24人に対して肺機能検査を含む健康診査と36項目の質問調査を実施した。その結果、曝露群の労働者では努力肺活量、1秒量、1秒率が有意に低く、体の痛み、

健康状態、活力、精神衛生に関する訴えが有意に多かった²¹⁾。また、高濃度曝露群（50人）では最高血圧、血清の肝機能及び腎機能の指標値が低濃度曝露群（50人）又は対照群に比べて有意に高かったが、いずれも正常範囲を逸脱するような変化ではなかった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 (1987)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH (1995)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG (1992)	3 ヒトに対して発がん性があると懸念されるが、データ不足のために最終的な評価ができない物質

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、本物質又はその二塩酸塩は代謝活性化系（S9）無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 添加で誘発した報告があったが^{23~32)}、S9 添加の有無にかかわらず誘発しなかった報告^{25, 33~36)}もあり、その中には精製して純度を高めると S9 添加でも誘発しなくなった報告があった²⁵⁾。大腸菌²⁶⁾、酵母³⁴⁾では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 無添加のネズミチフス菌で DNA 傷害を誘発しなかったが、S9 添加で誘発した³⁷⁾。マウスリンパ腫細胞（L5178Y）では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった報告³²⁾、誘発した報告^{38, 39)}があった。チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴⁰⁾。S9 無添加のイヌ腎臓尿細管上皮細胞（MDCK）⁴¹⁾、不死化ヒト尿路上皮細胞（SV-HUC-1）⁴²⁾、ヒト表皮角化細胞（HaCaT）⁴³⁾、ヒト末梢血リンパ球⁴⁴⁾で DNA 傷害を誘発した。S9 無添加のラット肝細胞（初代培養）で不定期 DNA 合成を誘発しなかったが²⁶⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-K1）で染色体異常を誘発した^{29, 30)}。チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）は S9 無添加で小核を誘発し、S9 添加で誘発しなかったが⁴⁰⁾、ヒト末梢血リンパ球は S9 添加の有無にかかわらず小核を誘発した³²⁾。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）で姉妹染色分体交換を誘発した²⁷⁾。

in vivo 試験系では、本物質又はその二塩酸塩は経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異を誘発し⁴⁵⁾、伴性劣性致死突然変異を誘発したが⁴⁶⁾、本物質を精製して純度を

高めて経口投与又は腹部注入した試験では伴性劣性致死突然変異を誘発しなかった⁴⁷⁾。腹腔内投与したマウスで優性致死突然変異⁴⁸⁾、経口投与したラット⁴⁹⁾及び腹腔内投与したマウス⁵⁰⁾の骨髄細胞で小核、経口投与したラットの肝臓、胃でDNA傷害⁵¹⁾を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 63～66 匹を 1 群とし、0、0.05、0.1%の濃度で餌に混ぜて 80 週間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった⁶⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0625、0.125%の濃度で餌に混ぜて 103 週間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった⁹⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0625、0.125%の濃度で餌に混ぜて 103 週間投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった⁹⁾。

NMRI マウス雌 22 匹を 1 群とし、0、30 mg/kg/day を妊娠 10 日から妊娠 19 日まで強制経口投与して出産させ、母マウスは 51 週まで、仔 (F₁) は雌雄各 95 匹に選抜して 137 週まで飼育した結果、腫瘍の発生率に有意な増加は認められなかった¹¹⁾。

Fischer 344 ラット雄 25 匹を 1 群とし、0、200 mg/kg の *N*-ニトロソジエチルアミンを腹腔内投与してイニシエートした 2 週間後から 0、0.011、0.033、0.1%の濃度で餌に混ぜた本物質の投与を開始した。3 週間後に 2/3 の部分肝切除を行い、計 6 週間投与した結果、肝臓の前がん病変の指標である γ -GTP 陽性細胞巢の数や面積に有意な変化はなく、本物質に肝腫瘍のプロモーション作用はないものと考えられた⁵²⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

女性の染毛剤利用者における膀胱がんの発症を検討した症例対照研究 11 報 (1977 年から 2006 年) とコホート研究 1 報 (2001 年) を用いた最新のメタアナリシスでは、染毛剤の使用と膀胱がんの間に関連はみられなかった⁵³⁾。

フィンランドで 2000 年から 2007 年に乳がんと診断された女性 6,567 人 (22～60 歳) と誕生年でマッチさせた対照群 21,598 人を対象とした症例対照研究では、出産経歴や初産年齢、乳がんの家族歴、ホルモン避妊具の使用、飲酒、肥満度などで調整した染毛剤利用者の乳がんオッズ比は 1.23 (95%CI: 1.11～1.36) と有意に高かった。また、1950 年以前に生まれた染毛剤利用者のオッズ比は 1.28 (95%CI: 1.10～1.48) でやや増加し、染毛剤の総利用回数とオッズ比の間には有意な増加傾向がみられた⁵⁴⁾。

1980 年から 2017 年に報告された染毛剤と乳がんの症例対照研究 8 報を用いた最新のメタアナリシスでは、染毛剤利用者の相対リスク比は 1.1465 (95%CI: 0.9962～1.3194) であったが、出版バイアス調整後の相対リスク比は 1.1885 (95%CI: 1.03228～1.36835) とわずかではあるが 95%CI の下限値は 1 を超え、乳がんの発症リスクを示した⁵⁵⁾。

しかし、本物質を含む染毛剤の半数以上から不純物として発がん物質 (IARC 分類 1) の 4-アミノビフェニル (4-ABP) が検出されている^{56, 57)}。4-ABP は、純度 99%の本物質からは不検出であったが、純度 97%の本物質からは検出されたことから、本物質は染毛剤の 4-ABP 汚染源の一つであり、染毛剤の発がん性には 4-ABP が関与している可能性が考えら

れた⁵⁶⁾。また、染毛剤利用者 64 人の母乳から採取した上皮細胞の調査では、18 人から 4-ABP の DNA 付加体が検出され、染毛剤使用頻度との間に有意な関連があったことから⁵⁸⁾、染毛剤の発がん性に対する 4-ABP の寄与が示唆された。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 4 mg/kg/day (肝臓及び腎臓の相対重量の増加) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.4 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

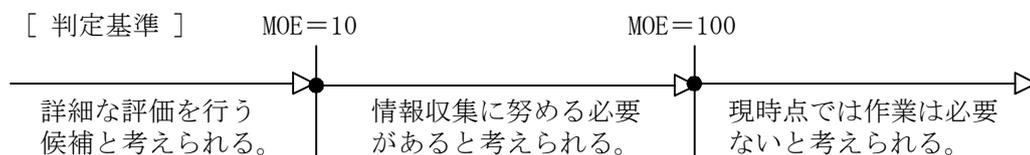
○ 経口曝露

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、予測最大曝露量はともに 0.00064 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.4 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 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 63,000 超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	0.4 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00064 µg/kg/day 未満程度	0.00064 µg/kg/day 未満程度		63,000 超



また、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量 (フェニレンジアミンとして) 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 0.0016 µg/kg/day であったが、参考としてこれから算出した MOE は 25,000 となり、下水道への移動量を考慮した値 0.040 µg/kg/day を用いると MOE は 1,000 となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経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。

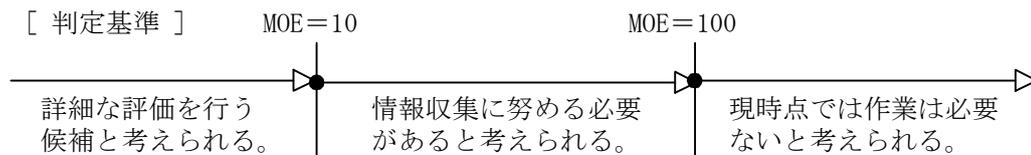
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



しかし、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 1.3 mg/m^3 となるが、参考としてこれと化管法に基づく平成 29 年度の大気への届出排出量 (フェニレンジアミンとして) をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値 $0.0028 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 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 46,000 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	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	5)-2
		○	10*1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)
		○	<29	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	5)-1
		○	59	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	B	B	5)-3
	○		154	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	C	C	5)-3
	○		177*1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)
	○		270	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	5)-1
	○		280	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	4)- 2011055
	○		478	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	5)-2
甲殻類 等		○	4.14	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	5)-8
		○	5.01	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	5)-7
		○	115*2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)
	○		150	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	5)-4
	○		250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	5)-6
	○		280	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	5)-5

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.
	○		280	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	4)- 2011055
	○		330	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚 類	○		28	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	5)-9
	○		57	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	5)-10
	○		60	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	4)- 2011055
	○		66	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)
その他	○		74,060	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	60 時間	B	B	1)-10864

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、IGC₅₀ (Median Growth Inhibitory Concentration) : 半数増殖阻害濃度、

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、

POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖)、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 文献 2) に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値

*2 文献に基づき再計算した値

評価の結果、採用可能とされた知見のうち、生物群ごとに急性毒性値及び慢性毒性値のそれぞれについて最も小さい毒性値を予測無影響濃度 (PNEC) 導出のために採用した。その知見の概要は以下のとおりである。

1) 藻類等

環境省²⁾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 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.010、0.022、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6 mg/L (公比 2.2) であった。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、<0.005 (対照区)、0.00447、0.00689、0.0102、0.0157、0.0238、0.0345、0.502、0.377、0.766 mg/L であった。試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 80~108%及び 0~3%であり、毒性値の算

出には実測濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 177 µg/L であった³⁾。

また、OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が実施された⁵⁾²⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.010、0.022、0.046、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6 mg/L (公比 2.2) であった。被験物質の実測濃度は、0、0.005、0.008、0.014、0.026、0.050、0.090、0.169、0.628、1.26 mg/L であり、毒性値は実測濃度に基づき算出された。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、8 µg/L であった。

2) 甲殻類等

米国 EPA の試験方法 (EPA/OTS 797.1300) 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⁵⁾⁴⁾。試験は半止水式 (24 時間後換水) で実施され、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.010、0.026、0.075、0.21、0.60、1.74、5.0 mg/L (公比約 2.87) であった。試験用水には、地下水をファットヘッドミノーの水槽に通して濾過したもの (FFTW、硬度 77 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。試験溶液調製から 24 時間後の被験物質の実測濃度は、0 (対照区)、0.0045、0.013、0.051、0.092、0.16、0.21、0.57 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 150 µg/L であった。

米国 EPA の試験方法 (EPA/OTS 797.1300) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が、GLP 試験として実施された⁵⁾⁸⁾。試験は半止水式 (流速：約 9.3 mL/分) で実施され、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.365、1.22、4.05、13.5、45.0、150、500 µg/L (公比 3.3) であった。試験用水には、地下水をファットヘッドミノーの水槽に通して濾過したもの (FFTW、硬度 82~86 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度 (幾何平均値) は、0 (対照区)、<0.05、<0.1、0.589、4.14、20.0、105、403 µg/L であった。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 4.14 µg/L であった。

3) 魚類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.10、0.13、0.18、0.24、0.32、0.42、0.56、0.75、1.0 mg/L (公比 1.3) であった。試験溶液の調製には、硬度 57 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、24 時間の時間加重平均値) は、<0.005 (対照区)、0.043、0.055、0.080、0.112、0.143、0.188、0.271、0.372、0.483 mg/L であり、試験開始時及び 24 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 106~110%及び 11~17%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 66 µg/L であった。

4) その他の生物

Schultz と Applehans¹⁾⁻¹⁰⁸⁶⁴ は筆者の既報 (1983) の方法により、テトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* の増殖阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区であった。試験培地には 2%プロテオースペプトン培地が用いられた。試験溶液の調製には、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が 0.75% (375 µL/50 mL) 以下の濃度で用いられ

た可能性がある。60 時間半数増殖阻害濃度 (IGC₅₀) は、設定濃度に基づき 74,060 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	180 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	150 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	66 µg/L
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	60 時間 IGC ₅₀ (増殖阻害)	74,060 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さい値 (魚類の 66 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.66 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	8 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	4.14 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方 (甲殻類等の 4.14 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 0.041 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.041 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、淡水域及び海水域において、平均濃度及び安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は 0.016 µg/L 未満程度であった。

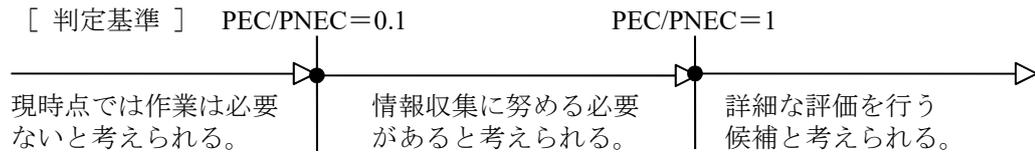
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.4 未満となり、判定基準の区分をまたぐため、生態リスクの判定はできなかった。

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	0.016 µg/L 未満程度 (2012)	0.016 µg/L 未満程度 (2012)	0.041 µg/L	<0.4
公共用水域・海水	0.016 µg/L 未満程度 (2012)	0.016 µg/L 未満程度 (2012)		<0.4

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



しかし、化管法に基づく平成 29 年度の公共用水域・淡水への届出排出量（フェニレンジアミンとして）を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で $0.039 \mu\text{g/L}$ であり、この値と PNEC の比は 0.9 となった。

また、下水道への移動量から推計した公共用水域への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 $1.0 \mu\text{g/L}$ となり、この値と PNEC のとの比は 24 であった。

以上から、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、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の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) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート - 2012 年版 -, (<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1354.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 21.
- 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: 174.
- 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) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, p-phenylenediamine, (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2019.05.22 現在).
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 268.
- 9) 経済産業公報(2002.11.8).
- 10) p-フェニレンジアミン (試料番号 K-196) の分解度試験報告書. 化審法データベース (J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 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) p-フェニレンジアミン (試料番号 K-196) のコイにおける濃縮度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 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, 2019.03.28 現在).
- 16) 化学工業日報社 (2019) : 17019 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 (2019) : 平成 29 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 (2019) : 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/h29kohyo/shukeikekka_csv.html, 2019.03.05 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 (2019) : 平成 29 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/todokedegaiH29/syosai.html>, 2019.03.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 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 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 6) 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.
- 7) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Ioannou YM, Matthews HB. (1985): *p*-Phenylenediamine dihydrochloride: comparative disposition in male and female rats and mice. J Toxicol Environ Health. 16: 299-313.
- 2) Hueber-Becker F, Nohynek GJ, Meuling WJ, Benech-Kieffer F, Toutain H. (2004): Human systemic exposure to a [¹⁴C]-*para*-phenylenediamine-containing oxidative hair dye and correlation with in vitro percutaneous absorption in human or pig skin. Food Chem Toxicol. 42: 1227-1236.
- 3) Nohynek GJ, Skare JA, Meuling WJA, Wehmeyer KR, de Bie ATHJ, Vaes WHJ, Dufour EK, Fautz R, Steiling W, Bramante M, Toutain H. (2015): Human systemic exposure to [¹⁴C]-*paraphenylenediamine*-containing oxidative hair dyes: absorption, kinetics, metabolism, excretion and safety assessment. Food Chem Toxicol. 81: 71-80.
- 4) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 5) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0805. *p*-Phenylenediamine.
- 6) Imaida K, Ishihara Y, Nishio O, Nakanishi K, Ito N. (1983): Carcinogenicity and toxicity tests on *p*-phenylenediamine in F344 rats. Toxicol Lett. 16: 259-269.
- 7) Lochry EA. (1992): Subchronic oral neurotoxicity study of H-18508 in rats. Du Pont HLR 854-91. NTIS/OTS0572976
- 8) Toxicol Laboratories, Limited. (1995): Paraphenylenediamine: 13 week oral (gavage) toxicity study in the rat. Volume I and II. (LRL/44/94). Ledbury, England. Cited in: US EPA (2016): Provisional peer-reviewed toxicity values for *p*-phenylenediamine (CASRN 106-50-3).
- 9) National Cancer Institute (1979): Bioassay *p*-phenylenediamine dihydrochloride for possible carcinogenicity. CAS No. 624-18-0. NCI-CG-TR-174.
- 10) Re TA, Loehr RF, Rodwell DE, D'Aleo CJ, Burnett CM. (1981): The absence of teratogenic hazard potential of *p*-phenylenediamine in Sprague-Dawley rats. Fundam Appl Toxicol. 1: 421-425.

- 11) Holmberg B, Kronevi T, Ackevi S, Ekner A. (1983): Carcinogenesis bioassay of *p*-phenylenediamine by peroral administration in pregnant mice (transplacental study). *Arbete och Hälsa*. 32: 1-44. Translated in: Du Pont (1992): Testing of the carcinogenic activity of *p*-phenylenediamine by peroral administration to pregnant mice (transplacental experiment) with cover letter dated 010793. NTIS/OTS0544844.
- 12) Nott HW. (1924): Systemic poisoning by hair dye. *Br Med J*. 1: 421-422.
- 13) Filali A, Semlali I, Ottaviano V, Furnari C, Corradini D, Soulaymani R. (2006): A retrospective study of acute systemic poisoning of paraphenylenediamine (Occidental Takawt) in Morocco. *Afr J Trad CAM*. 3: 142-149.
- 14) Tanweer S, Saeed M, Zaidi S, Aslam W. (2018): Clinical profile and outcome of paraphenylene diamine poisoning. *J Coll Physicians Surg Pak*. 28: 374-377.
- 15) Ramulu P, Amruth Rao P, Kanthi K, Paul K. (2016): A prospective study on clinical profile and incidence of acute kidney injury due to hair dye poisoning. *Int J Res Med Sci*. 4: 5277-5282.
- 16) Singla S, Miglani S, Lal AK, Gupta P, Agarwal AK. (2005): Para-phenylenediamine(PPD) poisoning. *J Ind Ac Clin Med*. 6: 236-238.
- 17) 斉藤一之, 矢部勝弘, 原正昭, 渡辺博司, 村井達哉, 古川俊隆(1990): 染毛剤 paraphenylenediamine による横紋筋融解の1剖検例. *日法医誌*. 44: 469-474.
- 18) 独立行政法人 労働者健康福祉機構(2008): 「職業性皮膚障害の外的因子の特定に係る的確な診療法の研究・開発、普及」研究報告書.
- 19) 西岡和恵 (2007): 理・美容師の皮膚障害. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 1: 181-188.
- 20) 日本産業衛生学会 (1998): 感作性物質の提案理由. *産衛誌*: 40: 181-186.
- 21) Zhang M, Fan L, Liu BF, Lin J, Tang HJ, Zhu BL, Miao RM, Fang XL, Fang JY, Zhao SL, Zhang MB, Zeng Q. (2018): Effects of *p*-phenylenediamine on lung function and health-related quality of life of workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 36: 834-836. (in Chinese).
- 22) Fan L, Zhang M, Liu BF, Liu J, Tang HJ, Zhu BL, Miao RM, Zhang MB, Fang XL, Fang JY, Zhao SL, Zeng Q, Gu Q. (2018): Effects of *p*-Phenylene diamine on liver and kidney functions of occupational exposed workers. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 36: 923-926. (in Chinese).
- 23) Degawa M, Shoji Y, Masuko K, Hashimoto Y. (1979): Mutagenicity of metabolites of carcinogenic aminoazo dyes. *Cancer Lett*. 8: 71-76.
- 24) Dunkel VC, Simmon VF. (1980): Mutagenic activity of chemicals previously tested for carcinogenicity in the National Cancer Institute bioassay program. *IARC Sci Publ*. 27: 283-301.
- 25) Crebelli R, Conti L, Carere A, Zito R. (1981): Mutagenicity of commercial *p*-phenylenediamine and of an oxidation mixture of *p*-phenylenediamine and resorcinol in *Salmonella typhimurium* TA98. *Food Cosmet Toxicol*. 19: 79-84.
- 26) Thompson CZ, Hill LE, Epp JK, Probst GS. (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. *Environ Mutagen*. 5: 803-811.
- 27) Lee H, Perng LY, Shioh SJ, Chou MY, Chou MC, Lin JY. (1986): Induction of sister chromatid

- exchange in cultured Chinese hamster cells by short-term treatment with hair dye components. *J Chin Biochem Soc.* 15: 34-38.
- 28) Rojanapo W, Kupradinun P, Tepsuwan A, Chutimataewin S, Tanyakaset M. (1986): Carcinogenicity of an oxidation product of *p*-phenylenediamine. *Carcinogenesis.* 7: 1997-2002.
- 29) Chung KT, Murdock CA, Stevens SE Jr, Li YS, Wei CI, Huang TS, Chou MW. (1995): Mutagenicity and toxicity studies of *p*-phenylenediamine and its derivatives. *Toxicol Lett.* 81: 23-32.
- 30) Chung KT, Murdock CA, Zhou Y, Stevens SE Jr, Li YS, Wei CI, Fernando SY, Chou MW. (1996): Effects of the nitro-group on the mutagenicity and toxicity of some benzamines. *Environ Mol Mutagen.* 27: 67-74.
- 31) Aßmann N, Emmrich M, Kampf G, Kaiser M. (1997): Genotoxic activity of important nitrobenzenes and nitroanilines in the Ames test and their structure-activity relationship. *Mutat Res.* 395: 139-144.
- 32) Garrigue JL, Ballantyne M, Kumaravel T, Lloyd M, Nohynek GJ, Kirkland D, Toutain H. (2006): *In vitro* genotoxicity of *para*-phenylenediamine and its *N*-monoacetyl or *N,N'*-diacetyl metabolites. *Mutat Res.* 608: 58-71.
- 33) Ames BN, Kammen HO, Yamasaki E. (1975): Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 72: 2423-2427.
- 34) SRI (Stanford Research Institute). (1975). Tier I microbial mutagenesis studies for four E. I. du Pont de Nemours & Co. Chemicals. (EPA/OTS Doc #878220437). NTIS/OTS0215041.
- 35) Shahin MM, Andrillon P, Goetz N, Boré P, Bugaut A, Kalopissis G. (1979): Studies on the mutagenicity of *p*-phenylenediamine in *Salmonella typhimurium*. Presence of PCB's in rat-liver microsomal fraction induced by Aroclor. *Mutat Res.* 68: 327-336.
- 36) Gentile JM, Gentile GJ, Plewa MJ. (1987): Mutagenicity of selected aniline derivatives to *Salmonella* following plant activation and mammalian hepatic activation. *Mutat Res.* 188: 185-196.
- 37) Yasunaga K, Kiyonari A, Nakagawa M, Yoshikawa K. (2006): Different results of the *Salmonella* umu test between three isomers of phenylenediamine (PDA) derivatives. *Drug Chem Toxicol.* 29: 203-213.
- 38) Myhr BC, Caspary WJ. (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics, Inc. *Environ Mol Mutagen.* 12(Suppl. 13): 103-194.
- 39) Mitchell AD, Rudd CJ, Caspary WJ. (1988): Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International. *Environ Mol Mutagen.* 12(Suppl. 13): 37-101.
- 40) Oshiro Y, Piper CE, Balwierz PS, Soelter SG. (1991): Chinese hamster ovary cell assays for mutation and chromosome damage: data from non-carcinogens. *J Appl Toxicol.* 11: 167-177.
- 41) Chen SC, Chen CH, Tioh YL, Zhong PY, Lin YS, Chye SM. (2010): *Para*-phenylenediamine induced DNA damage and apoptosis through oxidative stress and enhanced caspase-8 and -9 activities in Mardin-Darby canine kidney cells. *Toxicol In Vitro.* 24: 1197-1202.

- 42) Huang YC, Hung WC, Kang WY, Chen WT, Chai CY. (2007): *p*-Phenylenediamine induced DNA damage in SV-40 immortalized human uroepithelial cells and expression of mutant p53 and COX-2 proteins. *Toxicol Lett.* 170: 116-123.
- 43) Zanoni TB, Hudari F, Munnia A, Peluso M, Godschalk RW, Zanoni MV, den Hartog GJ, Bast A, Barros SB, Maria-Engler SS, Hageman GJ, de Oliveira DP. (2015): The oxidation of *p*-phenylenediamine, an ingredient used for permanent hair dyeing purposes, leads to the formation of hydroxyl radicals: Oxidative stress and DNA damage in human immortalized keratinocytes. *Toxicol Lett.* 239: 194-204.
- 44) Chye SM, Hseu YC, Liang SH, Chen CH, Chen SC. (2008): Single strand DNA breaks in human lymphocytes exposed to *para*-phenylenediamine and its derivatives. *Bull Environ Contam Toxicol.* 80: 58-62.
- 45) Batiste-Alentorn M, Xamena N, Creus A, Marcos R. (1995): Genotoxicity testing of five compounds in three *Drosophila* short-term somatic assays. *Mutat Res.* 341: 161-167.
- 46) Blijleven WG. (1977): Mutagenicity of four hair dyes in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 48: 181-185.
- 47) Blijleven WG. (1981): Re-evaluation of the mutagenic effects of the hair dye *p*-phenylenediamine (BASE) in the sex-linked recessive lethal test in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 90: 137-141.
- 48) Burnett C, Loehr R, Corbett J. (1977): Dominant lethal mutagenicity study on hair dyes. *J Toxicol Environ Health.* 2: 657-662.
- 49) Hossack DJ, Richardson JC. (1977): Examination of the potential mutagenicity of hair dye constituents using the micronucleus test. *Experientia.* 33: 377-378.
- 50) Soler-Niedziela L, Shi X, Nath J, Ong T. (1991): Studies on three structurally related phenylenediamines with the mouse micronucleus assay system. *Mutat Res.* 259: 43-48.
- 51) De Boeck M, van der Leede BJ, De Vliieger K, Geys H, Vynckier A, Van Gompel J. (2015): Evaluation of *p*-phenylenediamine, *o*-phenylphenol sodium salt, and 2,4-diaminotoluene in the rat comet assay as part of the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM)-initiated international validation study of *in vivo* rat alkaline comet assay. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 786-788: 151-157.
- 52) Hagiwara A, Tamano S, Shibata MA, Arai M, Tsuda H. (1990): Lack of modifying effects of *p*-phenylenediamine on induction of γ -glutamyl transpeptidase-positive foci in a medium-term bioassay system using F344 rats. *Toxicol Lett.* 52: 261-268.
- 53) Kelsh MA, Alexander DD, Kalmes RM, Buffler PA. (2008): Personal use of hair dyes and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiologic data. *Cancer Causes Control.* 19: 549-558.
- 54) Heikkinen S, Pitkaniemi J, Sarkeala T, Malila N, Koskenvuo M. (2015): Does Hair Dye Use Increase the Risk of Breast Cancer? A Population-Based Case-Control Study of Finnish Women. *PLoS One.* 10(8):e0135190.
- 55) Gera R, Mokbel R, Igor I, Mokbel K. (2018): Does the use of hair dyes increase the risk of developing breast cancer? A meta-analysis and review of the literature. *Anticancer Res.* 38: 707-716.

- 56) Turesky RJ, Freeman JP, Holland RD, Nestorick DM, Miller DW, Ratnasinghe DL, Kadlubar FF. (2003): Identification of aminobiphenyl derivatives in commercial hair dyes. *Chem Res Toxicol.* 16: 1162-1173.
- 57) Akyüz M, Ata S. (2008): Determination of aromatic amines in hair dye and henna samples by ion-pair extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 47: 68-80.
- 58) Ambrosone CB, Abrams SM, Gorlewska-Roberts K, Kadlubar FF. (2007): Hair dye use, meat intake, and tobacco exposure and presence of carcinogen-DNA adducts in exfoliated breast ductal epithelial cells. *Arch Biochem Biophys.* 464: 169-175..

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

10864 : Schultz, T.W., and F.M. Applehans (1985): Correlations for the Acute Toxicity of Multiple Nitrogen Substituted Aromatic Molecules. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 10:75-85.

2) 環境省 (2002) : 平成 13 年度生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

4) その他

2011055 : Stahl Jr., R.G., P.H. Lieder, and D.G. Hutton (1990): Relationship Between Aquatic Toxicity and Oxidative Degradation of Unsubstituted Phenylenediamines. *Environ.Toxicol.Chem.* 9(4):485-488.

5) European Chemicals Agency: Information on Registered substances, p-phenylenediamine., (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14562>, 2019.05.09 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 002 Weight of evidence Experimental result. (2013)
2. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 003 Weight of evidence Experimental result. (2002)
- 3 Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 004 Weight of evidence Experimental result. (1986)
4. Short-term toxicity to aquatic invertebrate. 004 Weight of evidence Experimental result. (1992)
5. Short-term toxicity to aquatic invertebrate. 005 Weight of evidence Experimental result. (1985)
6. Short-term toxicity to aquatic invertebrate. 006 Weight of evidence Experimental result. (1985)
7. Long-term toxicity to aquatic invertebrate. 001 Key Experimental result. (2013)
8. Long-term toxicity to aquatic invertebrate. 002 Supporting Experimental result. (1994)
9. Short-term toxicity to fish. 002 Supporting Experimental result. (1985)
10. Short-term toxicity to fish. 003 Supporting Experimental result. (1985)

(Ⅱ) 化学物質の健康リスク初期評価
(1 物質：追加実施分) の結果

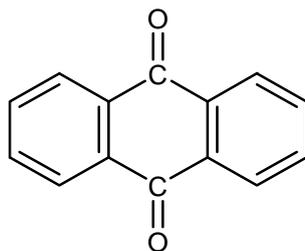
[1] アントラキノン

本物質は、第9次とりまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表しており、今回、健康リスクの初期評価を実施した。なお、生態リスク初期評価については、第9次とりまとめにおいて詳細な評価を行う候補とされ、現在、水生生物の保全に係る水質目標値に向けた検討が行われていることから、改めての初期評価は行わなかった。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： アントラキノン
(別の呼称： 9,10-アントラセンジオン)
CAS 番号： 84-65-1
化審法官報公示整理番号： 4-686
化管法政令番号：
RTECS 番号： CB4725000
分子式： $C_{14}H_8O_2$
分子量： 208.21
換算係数： $1 \text{ ppm} = 8.52 \text{ mg/m}^3$ (気体、 25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は黄色の針状晶である¹⁾。

融点	284.8°C ²⁾ 、286°C ³⁾ 、283.5~285°C ⁴⁾ 、286°C(昇華) ⁵⁾ 、284.6°C (約 750mmHg) ⁶⁾
沸点	377°C (760mmHg) ^{2), 3)} 、379~381°C (760mmHg) ⁴⁾ 、379°C ⁵⁾ 、381°C ⁵⁾
密度	1.438 g/cm ³ (20°C) ²⁾ 、1.261g/cm ³ (20°C) ⁶⁾
蒸気圧	1.16×10^{-7} mmHg (= 1.55×10^{-5} Pa) (25°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.39 ^{7), 4), 5)}
解離定数 (pKa)	7.40 ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	1.4 mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、1.35 mg/L (25°C) ⁴⁾ 、1.353 mg/L (25°C) (pH = 7.3) ⁸⁾ 、0.074 mg/L (20°C) (pH = 7) ⁶⁾ 、約 0.190 mg/L (20°C) (pH = 5.5~6.5) ⁶⁾ 、0.17 mg/L (20°C) (pH = 5.6) ⁶⁾

(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（分解性の良好な物質⁹⁾）

分解率：BOD 52.3%、GC 88.1%、UV-VIS 75.7%

（試験期間：3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： $1.5 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN¹¹⁾により計算）

半減期：3.6 ~ 36 日（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、
1日は12時間として計算）

加水分解性

環境中で加水分解性の基を持たない¹³⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：21（BCFBAF¹⁴⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：2,756¹⁵⁾~17,416¹⁵⁾

(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¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成（年度）	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}
平成（年度）	26	27	28	29
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}	X ^{b)}

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。

b) 届出事業者が2社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の輸出量¹⁷⁾、輸入量¹⁷⁾の推移を表 1.2 に示す。

表 1.2 輸出量・輸入量の推移

平成（年）	21	22	23	24	25
輸出量 (t) ^{a)}	1,542	2,479	1,705	1869	2,273
輸入量 (t) ^{a)}	0	0.01	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}

平成（年）	26	27	28	29	30
輸出量（t） ^{a)}	2,069	2,109	1,471	1,785	1,783
輸入量（t） ^{a)}	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	1

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より。

b) 公表されていない。

「化学物質の製造・輸入数量に関する実態調査」によると、本物質の平成13年度及び平成19年度における製造（出荷）及び輸入量は1,000～10,000t/年未満である^{18),19)}。OECDに報告している本物質の生産量は、1,000～10,000t/年未満である。

本物質の需要量の推移を表1.3に示す²⁰⁾。

表 1.3 需要量の推移^{a)}

年	2013	2014	2015	2016	2017
パルプ用・その他（t） ^{b)}	330	350	340	340	350

注：a) 輸入品含む。

b) 推定値。

本物質がディーゼル車排ガスから検出された報告がある²¹⁾。

② 用途

本物質は、酸性染料、媒染染料、建染染料、分散染料など広範囲の染料の中間体とされ、アントラキノン系染料の出発原料として重要とされている²²⁾。その他の用途として、パルプ蒸解剤とされている²³⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されていたが、平成26年3月改訂の要調査項目リストから除外された。

2. 曝露評価

健康リスクの初期評価のため、我が国の一般的な国民の健康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

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.1	0.0	0.0	0.0
水域	0.4	61.3	0.1	2.1
土壌	99.2	0.1	99.9	96.5
底質	0.3	38.6	0.0	1.3

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³ 0.0047	0.0054	0.0014	0.0078	0.00043	5/5	全国	2008	2)
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L 0.03023	0.03088	0.02219	0.04748	0.003	10/10	東京都	2004	3)
地下水	μg/L <0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/5	全国	2007	4)

媒体	幾何平均値 ^{a)}	算術平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献	
土壌	μg/g	0.042	0.65	<0.0005	22	0.0005	40/44	東京都、山梨県	1991	5)
公共用水域・淡水	μg/L	<0.02	0.023	<0.02	0.45	0.02	3/39	全国	2017	6)
		<0.0050	<0.0050	<0.0050	<0.0050	0.0050	0/7	石川県	2013	7)
		<0.02	0.18	<0.02	6.6	0.02	3/40	全国	2007	4)
		<0.04	<0.04	<0.04	0.059	0.04	1/3	茨城県、石川県	2006	8)
公共用水域・海水	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/8	全国	2017	6)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/5	全国	2007	4)
		<0.04	<0.04	<0.04	<0.04 ^{c)}	0.04	0/4	全国	2006	8)
		—	0.006	<0.003	0.068	0.003	18/42	福岡県	1995	9) ^{d)}
底質(公共用水域・淡水) μg/g	0.016	0.022	<0.015	0.07	0.015	6/12	全国	1989	10)	
	0.034	0.37	<0.018	3	0.018	4/9	全国	1988	11)	
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.015	<0.015	<0.015	0.07	0.015	1/11	全国	1989	10)	
	0.026	0.32	<0.018	2.4	0.018	2/8	全国	1988	11)	

注：a) 最大値または幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

c) 統一検出下限値未満の値として0.0028 μg/Lが得られている。

d) 洞海湾内7地点について、水深0 mから2 m毎に測定を行なった結果。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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 2.3）。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、食事量及び土壌をそれぞれ 15 m³、2 L、2,000 g 及び 0.11 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 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	過去のデータではあるが概ね 0.0047 μg/m ³ (2008)	過去のデータではあるが概ね 0.0014 μg/kg/day
	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	過去の限られた地域のデータではあるが 0.030 μg/L 程度の報告がある (2004)	過去の限られた地域のデータではあるが 0.0012 μg/kg/day 程度の報告がある
	地下水	過去のデータではあるが概ね 0.02 μg/L 未満 (2007)	過去のデータではあるが概ね 0.0008 μg/kg/day 未満
	公共用水域・淡水	0.02 μg/L 未満程度(2017) (過去のデータではあるが 0.02 μg/L 未満程度(2007))	0.0008 μg/kg/day 未満程度 (過去のデータではあるが 0.0008 μg/kg/day 未満程度)
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	過去の限られた地域のデータではあるが 0.042 μg/g 程度の報告がある (1991)	過去の限られた地域のデータではあるが 0.000092 μg/kg/day 程度の報告がある

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	大気		
	一般環境大気	過去のデータではあるが概ね 0.0078 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2008)	過去のデータではあるが概ね 0.0023 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$
	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	過去の限られた地域のデータではある が 0.047 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある (2004)	過去の限られた地域のデータではある が 0.0019 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度の報告がある
	地下水	過去のデータではあるが概ね 0.02 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (2007)	過去のデータではあるが概ね 0.0008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満
	公共用水域・淡水	0.45 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2017) (過去のデータでは あるが 6.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2007))	0.018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度 (過去のデータでは あるが 0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 壤	過去の限られた地域のデータではある が 22 $\mu\text{g}/\text{g}$ 程度の報告がある (1991)	過去の限られた地域のデータではある が 0.048 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度の報告がある

注：1) **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 2.3 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。なお、過去のデータではあるが、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は概ね 0.0047 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、予測最大曝露量は概ね 0.0078 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

表 2.4 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		
	参考値 a)	(0.0014)	(0.0023)
	室内空気		
水 質	飲料水		
	参考値 a), b)	(0.0012)	(0.0019)
	地下水		
	参考値 a)	(<0.0008)	(<0.0008)
	公共用水域・淡水	≤ 0.0008	0.018
	参考値 a)	(<0.0008)	(0.26)
食 物			
土 壤			
	参考値 a), b)	(0.000092)	(0.048)

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

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

3) 括弧内の値は、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

b) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり、飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0008 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 0.018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。なお、過去のデータではあるが公共用水域・淡水の最大値と過去の限られた地域を調査対象とした土壌の最大値

から求めた曝露量は、それぞれ 0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度、0.048 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であり、これらを加えた予測最大曝露量の参考値は 0.31 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となるが、淡水からの曝露量 0.26 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ が得られた地点の曝露量は 2017 年度調査では 0.018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。

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の曝露量は少ないと考えられる。

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 40、100、400 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中の本物質濃度のピークは 40 mg/kg 群で 8 時間後、100 mg/kg 群で 12 時間後、400 mg/kg で 18 時間後にみられ、AUC（薬物血中濃度時間曲線下面積）は用量に依存して増加した。一方、マウスへの 80、200、800 mg/kg の単回強制経口投与では、血漿中濃度のピークは各群とも 4 時間後にみられ、AUC は用量の増加に伴って増加したものの、800 mg/kg 群での増加は少なく、比例関係にはなかった¹⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 0.35、3.5、35、350 mg/kg を単回強制経口投与した結果、投与した放射活性は初期に脂肪組織で高かったが、いずれの組織にも蓄積はみられず、24 時間で放射活性の大部分が糞尿中に排泄され、96 時間後の体内残留は 5%未満であった。また、糞中への排泄が投与量の 50%を超えていたことから胆汁への排泄が示唆されたため、胆管をカニューレ処置したラットに強制経口投与した結果、6 時間で投与した放射活性の 35%が胆汁に排泄され、本物質の未変化体は胆汁中放射活性の 3%未満であったことから、肝臓での広範な代謝が示唆された。尿中からは 11 種類の代謝物が検出され、同定された 2 物質は 1-ヒドロキシアントラキノン (1-OH-AQ)、2-ヒドロキシアントラキノン (2-OH-AQ) であった¹⁾。

100 mg を餌に混ぜて投与したラットの尿から 2-OH-AQ と少量の 1-OH-AQ が検出された²⁾。また、5%の濃度で餌に添加して 4 日間投与したラットの尿から 2-OH-AQ の他に、9-ヒドロキシアントラセン、9,10-ジヒドロキシアントラセン、2,9,10-トリヒドロキシアントラセンの硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体が検出された³⁾。

(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⁴⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LDLo	15,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	>5,000 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	>1,300 mg/m ³ (4hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	>1,000 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は機械的刺激を引き起こすことがあり、吸入すると咳、眼に入ると痛み、発赤を生じる⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、200、1,000 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、死亡や一般状態、機能検査に影響はなかったが、200 mg/kg/day 以上の群で褐色尿、1,000 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めた。200 mg/kg/day 以上の群で網赤血球の増加、プロトロビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、1,000

mg/kg/day 群でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、 γ -GTP の上昇に有意差を認め、200 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対重量、腎臓、脾臓の相対重量が有意に増加し、肝臓で小葉中心性のすり硝子様変化、脾臓でヘモジデリン沈着、髄外造血亢進、腎臓で近位尿細管の空胞変性などがみられた⁶⁾。この結果から、LOAEL を 200 mg/kg/day とする。

イ) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、2、10、20、50、250 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄で一般状態の悪化、20 mg/kg/day 以上の群の雌及び 50 mg/kg/day 以上の群の雄で体重増加の抑制を認めた。血液や血液生化学の検査結果に影響はなかったが、10 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓及び脾臓、50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で腎臓、雄で甲状腺の相対重量に有意な増加を認めた。肝臓では、50 mg/kg/day 以上の群の雌雄の全数で肝細胞肥大を認め、重症度は雄の方が高く、10 mg/kg/day 群の雄 4 匹、雌 2 匹にもみられた。脾臓では、10 mg/kg/day 以上の群の雌及び 20 mg/kg/day 以上の群の雄の全数でうっ血を認め、10 mg/kg/day 群の雄でも 3 匹にみられた⁷⁾。この結果から、NOAEL を 2 mg/kg/day とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.0015、0.015、0.15%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、一般状態や生存率に影響はなかったが、0.0015%以上の群の雌及び 0.15%群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。6 週間後の血液検査では、0.015%群の雌で赤血球数の有意な減少と 0.0015%以上の群の雌雄で網赤血球数の有意な増加を認めたが、13 週間後には赤血球数の有意な減少は 0.015%群の雄、網赤血球数の有意な増加は 0.0015%以上の群の雌及び 0.015%群の雄でみられたものの、雄及び 0.0015%群の雌の網赤血球数は回復傾向にあった。また、13 週間後の血清では 0.015%以上の群の雌でアルブミン、0.15%群の雌雄でコレステロールの有意な増加、尿では 0.015%以上の群の雌雄でアルブミンの有意な増加を認めた。0.015%以上の群の雄の肝臓、0.15%群の雄の甲状腺で絶対重量の増加（有意差なし）がみられたが、組織検査ではいずれの組織にも影響はなかった。なお、0.0015%群の雌でみられた体重増加の抑制はごく軽微なものであり、悪影響と判断するほどのものではなかった⁸⁾。本物質やその代謝物（1-OH-AQ、2-OH-AQ）はアリアル炭化水素受容体（AhR）活性を有すること（EC₅₀は 2-OH-AQ < 1-OH-AQ < 本物質）が報告されており⁹⁾、低用量段階から高頻度でみられた一見して用量依存性のない変化は AhR を介した毒性発現によるものと考えられた。摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、1.36、12.6、126 mg/kg/day、雌で 0、1.79、16.8、175 mg/kg/day であった⁸⁾。この結果から、LOAEL を 0.0015%（雄 1.36 mg/kg/day、雌 1.79 mg/kg/day）とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.1875、0.375、0.75、1.5、3.0%の濃度で餌に添加して 14 週間投与した結果、死亡や一般状態の変化はなかったが、雌の 0.1875%以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。0.1875%以上の群の雌雄の血液でヘモグロビン濃度、赤血球数の減少、網赤血球数、血小板の増加、血清で総タンパク質、アルブミンの増加、尿で AST、*N*-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼの上昇などに有意差を認めた。また、0.1875%以上の群の雌雄の肝臓、腎臓で絶対及び相対重量の有意な増加を認め、0.1875%以上の群の雌雄の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、腎臓で硝子滴沈着、脾臓でうっ血、造血

細胞の増殖、色素沈着、0.375%以上の群の雌雄の甲状腺で濾胞細胞の過形成がそれぞれ 10 匹中 9~10 匹にみられ、0.1875%以上の群の雌及び 0.375%以上の群の雄の骨髄で過形成の発生率、0.1875%以上の群の雄の腎臓で α 2u-グロブリン濃度は有意に高かった。摂餌量から求めた各群の用量は 0、135、275、555、1,130、2,350 mg/kg/day であった¹⁾。この結果から、LOAEL を 0.1875% (135 mg/kg/day) とする。

オ) 上記の Fischer 344 ラットに 14 週間投与した試験では NOAEL が得られなかったことから、Fischer 344 ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、0.005、0.015、0.0469、0.0938、0.1875、0.375%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した。その結果、0.0469%以上の群の体重は試験期間を通して低く、0.015%群の体重も 7 週以降は低かった。0.005%以上の群で腎臓及び脾臓、0.015%以上の群で肝臓、0.0469%以上の群で膀胱の相対重量が有意に増加し、肝臓の重量変化には用量依存性がみられたが、肝臓以外では 0.015~0.0469%群で平衡に達するような変化であった。また、0.005%以上の群の脾臓で造血細胞の増殖、色素沈着、腎臓で硝子滴沈着、0.0938%以上の群の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大がそれぞれ 10 匹中 10 匹でみられたが、それらの重症度は各群で同じであった。摂餌量から求めた各群の用量は 0、3.2、10.2、31.3、59.7、121、241 mg/kg/day であった¹⁰⁾。この結果から、LOAEL を 0.005% (3.2 mg/kg/day) とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.1875、0.375、0.75、1.5、3.0%の濃度で餌に添加して 14 週間投与した結果、死亡や一般状態の変化、体重への影響はなかったが、0.1875%以上の群の雌でヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値の減少、網赤血球数、血小板の増加に有意差を認め、同様の変化は主に 1.5%以上の群の雄でもみられた。また、0.1875%以上の群の雌雄の肝臓で絶対及び相対重量の増加、膀胱で細胞質の変性、雄の脾臓で造血細胞の増殖、色素沈着、0.375%以上の群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認め、脾臓の造血細胞増殖の発生率は雌の 0.375、0.75%群でも有意に高かった。摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、250、500、1,050、2,150、4,300 mg/kg/day、雌で 0、300、640、1,260、2,600、5,300 mg/kg/day であった¹⁾。この結果から、LOAEL を 0.1875% (雄 250 mg/kg/day、雌 300 mg/kg/day) とする。

キ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 又は 60 匹を 1 群とし、0、0.0469、0.0938、0.1875、0.375%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、一般状態に変化はなく、雌の生存率は 0.0469%以上の群で有意に高かったが、雌の体重は 0.0469%以上の群で試験期間を通して低く、雄の体重も 1 年を過ぎた頃から 0.0469%以上の群で一貫して低かった。0.0469%以上の群の雄の腎臓で髄質の石灰化、移行上皮過形成、雌の腎臓で硝子滴沈着、腎症、色素沈着、尿細管過形成、雌雄の肝臓で好酸性変異肝細胞巣、嚢胞性変性、炎症、雄の肝臓で肝細胞の空胞化、雌の肝臓で血管拡張、混合型変異肝細胞巣、小葉中心性の肝細胞肥大、雌雄の脾臓でうっ血、色素沈着、雌の脾臓で造血細胞の増殖の発生率に有意な増加を認め、骨髄では雄で過形成、雌で萎縮の発生率に増加傾向がみられた。摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、20、45、90、180 mg/kg/day、雌で 0、25、50、100、200 mg/kg/day であった¹⁾。この結果から、LOAEL を 0.0469% (雄 20 mg/kg/day、雌 25 mg/kg/day) とする。

ク) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0833、0.25、0.75%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、一般状態に変化はなかったが、0.75%群の雄で生存率の有意な低下を認め、0.75%群の体重は雄で 86 週以降、雌で 98 週以降に低かった。0.0833%以上の群の雌雄の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、雄の肝臓で肝細胞の赤血球貪食、0.25%以上の群の雄及び 0.0833、0.75%群の雌の肝臓で好酸性変異肝細胞巣、0.25%以上の群の雄の甲状腺で濾胞細胞過形成、0.0833%以上の群の雌雄の膀胱で細胞質内封入体、0.75%群の雄の脾臓で造血細胞の増殖、腎臓で色素沈着の発生率に有意な増加を認めた。摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、90、265、825 mg/kg/day、雌で 0、80、235、745 mg/kg/day であった¹⁾。この結果から、LOAEL を 0.0833% (雄 90 mg/kg/day、雌 80 mg/kg/day) とする。

ケ) ラット (系統等不明) に 0、5.2、12.1 mg/m³ を 4 ヶ月間 (5~6 時間/日、7 日/週) 吸入させた結果、12.1 mg/m³ 群で体重やヘモグロビン濃度、赤血球数、網赤血球率の減少、ビタミン C 不足を認め、肺の組織検査では 12.1 mg/m³ 群で増殖性の変化がみられ、5.2 mg/m³ 群ではほとんど影響がなかったとした報告があったが¹¹⁾、詳細は不明であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.1875、0.375、0.75、1.5、3.0%の濃度で餌に添加して 14 週間投与した結果、ラットでは 0.1875%以上の群の雄で精巣絶対重量の増加、0.75%以上の群の雄で精巣相対重量の増加、1.5%以上の群の雌で性周期の延長、マウスでは 3.0%群の雄で精巣絶対重量の増加に有意差を認めたが、ラット及びマウスで精子への影響はなかった¹⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、150、600、2,400 mg/kg/day の設定用量で交尾 14 日前から雄は交尾期間を通して最大 42 日間、雌は交尾、妊娠期間を通して哺育 4 日まで強制経口投与した結果、600 mg/kg/day 以上の群の雄及び 150 mg/kg/day 以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、雌の 600 mg/kg/day 群で 8 匹、2,400 mg/kg/day 群で 7 匹が死亡又は瀕死となって屠殺した。交尾能や受胎能、生殖能への影響はなかったが、600 mg/kg/day 以上の群で着床数の減少、着床後胚損失率の増加、総産仔数の減少に有意差を認め、仔では 600 mg/kg/day 以上の群で 4 日生存率が有意に低く、150 mg/kg/day 群で生後 4 日、600 mg/kg/day 以上の群で出生時及び生後 4 日の体重は明らかに低かった。なお、本物質の溶解に用いた溶媒 (1%グアーガム水溶液) が高粘性であったことから均質な試料調整が出来なかったため、実際の投与量は各群平均で 0、87.7、405.3、2,027.7 mg/kg/day であった¹²⁾。この結果から、87.7 mg/kg/day を母ラット及び仔で LOAEL、父ラットで NOAEL とする。

④ ヒトへの影響

ア) 紙パルプ工場で働く 40 歳男性の症例では、顔、頸部、手甲部に亜急性の皮膚炎がみられ、皮膚炎の発症は工場の製造プロセスに本物質が導入された時期とほぼ一致しており、その

後数ヶ月間は当該部門の業務から外れていたものの、作業エリアに入る度に皮膚炎が再発し、日光に当たった後は著しく悪化した。このため実施した本物質のパッチテストでは陰性であったが、光パッチテストでは長波長紫外線（UVA）照射下で陽性であり、陽性部位の生検では湿疹を示していた。原因物質としては、本物質以外にも、光毒性を有する不純物による光線皮膚炎の可能性も考えられた¹³⁾。

イ) 本物質の製造工場では、場所によって2~1,650 mg/m³の本物質の粉塵曝露があり、労働者は頭痛、全身の脱力感、眼や露出部皮膚の刺激を訴えていた¹¹⁾。

ウ) スコットランドのアントラキノン染料工場で1956年から1965年の間に半年以上雇用され、アントラキノンやその置換体などに曝露された労働者1,975人の調査では、1980年までに470人が死亡していたが、同地域の人口から求めた年齢別全死亡の期待値は観察値よりも大きく、標準化死亡比（SMR）に有意な増加はなかった¹⁴⁾。

エ) ニュージャージー州の染料・樹脂工場で1952年から1996年の間に半年以上雇用された労働者3,266人の調査では、工場にはアントラキノン染料・中間体製造エリア、アゾ染料・中間体製造エリア、プラスチック製造エリアがあり、1996年末までに728人が死亡していたが、同州の人口から求めた全死亡のSMRは0.90（95%CI: 0.83~0.97）、循環器系疾患のSMRは0.87（95%CI: 0.78~0.97）と有意に低かった¹⁵⁾。

(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 (2012)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2015)	1B ヒトに対して発がん性があると推定される物質
USA	EPA (2011)	おそらくヒトに対して発がん性がある
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会 (2015)	第2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる 群B 物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
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で遺伝子突然変異を誘発した報告¹⁶⁾、誘発しなかった報告^{17~20)}があり、S9無添加のヒトリンパ

芽球細胞 (h1A1v2) で遺伝子突然変異を誘発しなかった²¹⁾。シリアンハムスター胚細胞 (SHE) で形質転換を誘発しなかったが²²⁾、小核を誘発した²³⁾。

NTP (2005) が2年間の発がん性試験に用いた本物質 (純度 99%超) 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たが、不純物として 1,200 ppm の 9-ニトロアントラセン (9-NA)、200 ppm のフェナントレンを含んでいた。そこで、不純物を除去した精製品で追試をしたところ、S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、製造方法が異なり、これらの不純物が不検出であった本物質でも、S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌、大腸菌、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常を誘発しなかった。このため、後述する NTP (2005) の試験結果は、遺伝子傷害性を有し、不純物として存在していた 9-NA による可能性が示唆された²⁴⁾。

この指摘を受けて実施された NTP (2005) の変異原性試験では、純度 99.8%、100%の本物質、製造方法が異なる本物質では S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかったが、純度 97%、99.4%の本物質では遺伝子突然変異を誘発した。また、代謝物の 1-ヒドロキシアントラキノン (1-OH-AQ) は S9 添加の有無にかかわらず遺伝子突然変異を誘発しなかったが、2-ヒドロキシアントラキノン (2-OH-AQ) は S9 無添加で誘発した¹⁾。

in vivo 試験系では、不純物が不検出の本物質を経口投与²⁴⁾、腹腔内投与¹⁾したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかったが、繰返し (14 日間混餌) 投与したマウスの最高用量群の末梢血で小核を誘発した¹⁾。腹腔内投与したマウスの肝臓、腎臓の細胞で DNA 傷害を誘発したが²⁵⁾、投与した本物質の純度は不明であった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

B6C3F₁ マウス及び B6AKF₁ マウス雌雄各 18 匹を 1 群とし、7 日齢に 0、464 mg/kg を強制経口投与した後は同量を 28 日齢まで強制経口投与し、その後は 0、0.1206%の濃度で 18 ヶ月間混餌投与した結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった^{26,27)}。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 又は 60 匹を 1 群とし、0、0.0469、0.0938、0.1875、0.375%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、雌の 0.0938%以上の群で尿細管腺腫、0.0469%以上の群で尿細管腺腫+癌の発生率に有意な増加を認めた。また、雄の 0.1875%群の膀胱で移行上皮細胞乳頭腫、雌の 0.0938%群で肝細胞腺腫の発生率は有意に高く、雌の肝細胞腺腫の発生率は 0.0938%以上の群で自然発生率を上回っていた。一方、単核細胞白血病の発生率は 0.0469%以上の群の雌雄で有意に低かった。摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、20、45、90、180 mg/kg/day、雌で 0、25、50、100、200 mg/kg/day であった¹⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0833、0.25、0.75%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、肝臓では 0.0833%以上の群の雌雄で肝細胞腺腫、0.25%以上の群の雄及び 0.75%群の雌で肝細胞癌、0.25%以上の群の雄で肝芽腫、0.0833%以上の群の雌雄で肝細胞腺腫+癌、肝細胞腺腫+癌+肝芽腫、雄で肝細胞癌+肝芽腫の発生率に有意な増加を認めた。摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、90、265、825 mg/kg/day、雌で 0、80、235、745 mg/kg/day であった¹⁾。

Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスに 2 年間経口投与した発がん性試験については、変

異原性を有する不純物 (9-NA) による可能性が指摘されている²⁴⁾。しかし、尿中代謝物の分析結果から、変異原性の強い代謝物 (2-OH-AQ) が 9-NA よりも高濃度で体内に存在していたと見積られることから¹⁾、不純物ではなく、本物質の代謝物による発がん作用と考えられている^{1, 28, 29)}。

これらの結果から、NTP (2005) は Fischer 344 ラットの雄で幾つかの発がん性の証拠があり、Fischer 344 ラットの雌及び B6C3F₁ マウスの雌雄で明瞭な発がん性の証拠があったとしている¹⁾。また、USEPA (2011) は雄マウスの肝細胞腺腫+癌+肝芽腫の発生状況をもとに、暫定的なスロープファクター (Provisional Oral Slope Factor) を 4×10^{-2} (mg/kg/day)⁻¹ と算出した²⁸⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

スコットランドのアントラキノン染料工場で 1956 年から 1965 年の間に半年以上雇用され、アントラキノンやその置換体などに曝露された労働者 1,975 人の調査では、1980 年までに 129 人が悪性腫瘍で死亡していたが、いずれの腫瘍も同地域の人口から求めた SMR に有意な増加はなかった¹⁴⁾。

ニュージャージー州の染料・樹脂工場で 1952 年から 1985 年の間に 1 年以上雇用された白人男性労働者の調査では、アントラキノン染料・中間体製造エリアの作業に従事した時給労働者は 588 人、週給労働者は 11 人、月給労働者は 51 人であり、それぞれ、アメリカの白人男性人口から求めた全がん、部位別がんの SMR に有意な増加はなかった³⁰⁾。

しかし、この染料・樹脂工場のコホートでは、肺がん、中枢神経系腫瘍による死亡者の増加がみられた。このため、肺がんについては症例 51 人、年齢で調整した対照群 102 人によるコホート内症例対照研究を実施した結果、アントラキノン染料・中間体製造エリア (初期の 5 年間はエピクロロヒドリンも製造) のオッズ比 (OR) は 2.4 (95%CI: 1.1~5.2) と有意に高く、同エリア内の建屋別でみると、アントラキノン製造建屋で OR は 12 (95%CI: 1.4~99)、アントラキノン染料調整建屋で OR は 3.3 (95%CI: 1.0~11) と有意に高かったが、アントラキノン中間体染料製造建屋 (OR 1.8, 95%CI: 0.6~5.1)、アントラキノン染料合成建屋 (OR 1.2, 95%CI: 0.5~2.9) の OR に有意な増加はなかった。また、雇用年数や作業従事年数との関連はみられず、喫煙も交絡要因ではなかった³¹⁾。中枢神経系腫瘍については症例 11 人、年齢で調整した対照群 44 人で実施した結果、アントラキノン中間体染料製造建屋で症例は 3 名、対照は 0 名であり、OR は無限大 (95%CI: 1.7~無限大) と有意に高かったが、少数であることから結果の解釈には注意が必要と考えられた³²⁾。

さらに染料・樹脂工場のコホートを 1996 年末まで追跡した調査では、アントラキノン染料・中間体製造エリアの作業に従事した白人男性労働者 842 人のうち、32 人が肺がんで死亡しており、同州の白人人口から求めた SMR は 1.68 (95%CI: 1.15~2.37) と有意に高かった。しかし、勤続年数と当該エリアでの作業年数でみると、勤続 20 年以上で作業 5 年未満の群の SMR (2.42, 95%CI: 1.29~4.14) だけが有意に高く、当該エリアでの作業期間との関連はみられなかった。また、労働者の大半を占めた時給労働者についてみても、肺がんによる当該エリアでの死亡者は 27 人であり、SMR は 1.55 (95%CI: 1.02~2.26) と有意に高かったが、作業年数でみると、勤続 20 年以上で作業 5 年未満の群の SMR (2.33, 95%CI: 1.20

～4.06) だけが有意に高かった。さらに当該作業エリアでの作業履歴の有無で分けてポアソン回帰分析を実施した結果もほぼ同様であった。しかし、具体的な曝露情報や喫煙等のリスク要因に関する情報が不足していることから、結論を導き出すことはできなかった¹⁵⁾。

(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に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見が得られていない。発がん性についてはヒトでは十分な知見が得られず、発がん性の有無について判断できない。しかし、ラット及びマウスを用いた経口投与の発がん性試験では、ラットの腎臓、マウスの肝臓で最低用量群から用量依存的に有意な腫瘍の発生を認めており、遺伝子傷害性も考慮すると、発がんリスクについてもリスク評価の対象とすることが必要と考えられたことから、発がんリスクについても検討を実施する。

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 1.36 mg/kg/day (網赤血球の増加) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除し、LOAEL であるために 10 で除した 0.014 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 0.014 mg/kg/day を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のスロープファクターとして、雄マウスの試験結果 (肝腫瘍) から求めた 4×10^{-2} (mg/kg/day)⁻¹ を採用する。

一方、吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクの設定ができなかった。

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、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 0.0008 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.018 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.014 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 16 となる。また、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると 7.2×10^{-7} となる。

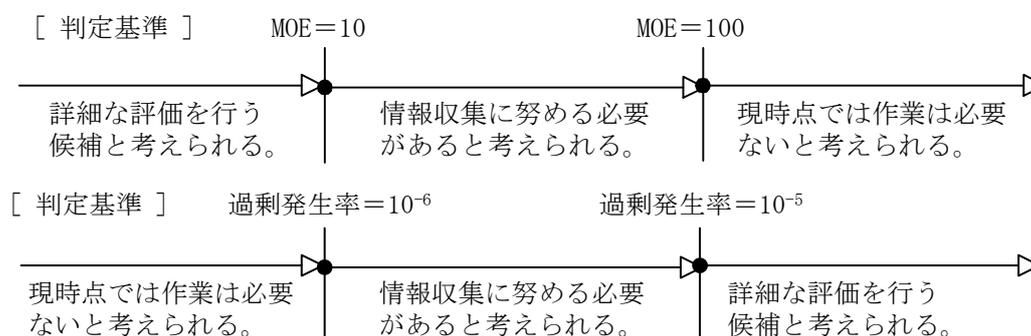
このため、健康リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

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	—	—	0.014 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0008 µg/kg/day 未満程度	0.018 µg/kg/day 程度		16

表 3.4 経口曝露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープ・ファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	$4 \times 10^{-2} \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.018 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度		7.2×10^{-7}		—



また、過去の公共用水域・淡水と土壌の最大値から算出した曝露量は $0.31 \mu\text{g/kg/day}$ 程度となるが、参考としてこれから算出した MOE は 1、がん過剰発生率は 1.2×10^{-5} 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 やがん過剰発生率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も、情報収集に努める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ことが必要と考えられる。

○ 吸入曝露

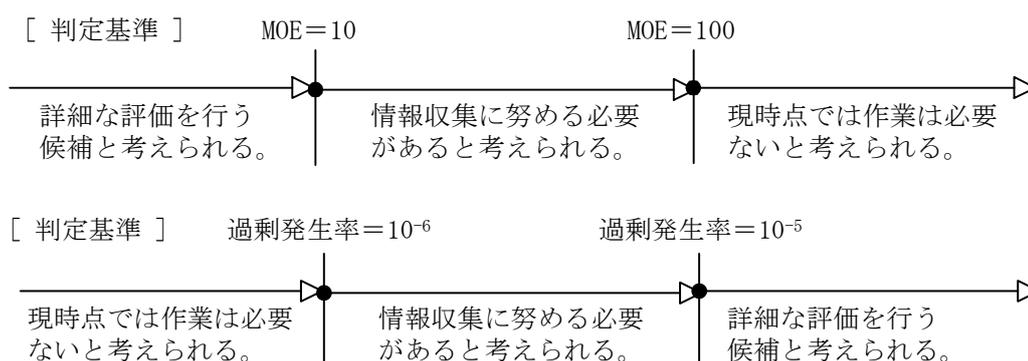
吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 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	—	—	—	—
	室内空気	—	—		—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—



しかし、吸収率を 100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 0.047 mg/m^3 となるが、参考としてこれと過去のデータとして報告 (2007 年) のあった最大値の概ね $0.0078 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 120 となる。また、発がん性については、参考としてスロープファクターを吸入換算すると $1.2 \times 10^{-5} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$ となり、過去の最大値に対するがん過剰発生率を算出すると 9.4×10^{-8} 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. 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 : 51.
- 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 : 118.
- 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: 88.
- 5) 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).
- 6) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, Anthraquinone, (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2019.5.22 現在).
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 118.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press : 982.
- 9) 通産省公報 (1975.08.27).
- 10) アントラキノンの分解度試験成績報告書 : 化審法データベース (J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H. et al. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) Lyman, W.J., Reehl, W.F., and Rosenblatt, D.H. (1990) : Handbook of chemical property estimation methods: environmental behavior of organic compounds. American Chemical Society, Washington, D.C., USA:7-4,7-5. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 15) B.M. Gawlik et al. (1998): Application Of The European Reference Soil Set (EUROSOILS) to A HPLC-Screening Method for the Estimation of Soil Adsorption Coefficients of Organic Compounds, Chemosphere, 36(14): 2903-2919.
- 16) 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, 2019.03.28 現在).
- 17) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2019.07.01 現在).
- 18) 経済産業省(2003) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 13 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/new_page/10/2.htm, 2005.10.2 現在).

- 19) 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, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 20) シーエムシー出版 (2018)：内外化学品資料 2018 年度版 E ファイル：E52-01 ～ E52-06.
- 21) Chris A. Jakober, Sarah G. Riddle, Michael A. Robert, Hugo Destailats, M. Judith Charles, Peter G. Green, Michael J. Kleeman (2007)：Quinone Emissions from Gasoline and Diesel Motor Vehicles. *Environ. Sci. Technol.* 41(13):4548-4554.
- 22) 化学工業日報社(2019)：17019 の化学商品.
- 23) 化学工業日報社(2018)：実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2010)：平成 20 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 高橋保雄, 小野寺祐夫, 森田昌敏, 寺尾良保 (2007)：河川水、水道水及び加熱した水道水中の多環芳香族炭化水素. *水環境学会誌.* 30(6):309-315.
- 4) 環境省水・大気環境局水環境課 (2008)：平成 19 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 5) 泉川碩雄, 吉岡秀俊, 清宮隆治, 早福正孝 (1992)：東京都における土壤中の化学物質の分布 (2) -複素環状化合物-. *東京都環境科学研究所年報 1992*：67-74.
- 6) 環境省水・大気環境局水環境課 (2018)：平成 29 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 7) 石川県：平成 25 年度未規制化学物質環境調査結果について.
(<https://www.pref.ishikawa.lg.jp/kankyo/annai/naibun/documents/h25mikisei.pdf>, 2019.9.26 現在)
- 8) 環境省環境保健部環境安全課 (2008)：平成 18 年度化学物質環境実態調査.
- 9) 陣矢大介, 門上希和夫, 岩村幸美, 濱田健一郎, 山田真知子, 柳哲雄 (2001)：閉鎖系内湾 -洞海湾における化学物質の分布と挙動. *水環境学会誌.* 24(7):441-446.
- 10) 環境庁環境保健部保健調査室 (1990)：平成元年度化学物質環境汚染実態調査.
- 11) 環境庁環境保健部保健調査室 (1989)：昭和 63 年度化学物質環境汚染実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) NTP (2005): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of anthraquinone (CAS No. 84-65-1) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (Feed Studies). NTP TR 494.
- 2) Sato T, Fukuyama T, Yamada M, Suzuki T. (1956): Metabolism of anthraquinone. I. The isolation of 2-hydroxyanthraquinone from the urine of rats. *J Biochem.* 43: 21-24.
- 3) Sims P. (1964): Metabolism of polycyclic compounds. 25. The metabolism of anthracene and some related compounds in rats. *Biochem J.* 92: 621-631.
- 4) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 5) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 1605. Anthraquinone.
- 6) 一般社団法人化学物質評価研究機構 (2013): 遺伝子発現量解析のための Anthraquinone

- のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験. 最終報告書. 試験番号 B10-0104.
- 7) Gröning P. (1976): Anthraquinone, studies of subacute toxicity in rats after oral administration (4-week experiment). Bayer report 5806. Unpublished. Cited in: EU (2015): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance name: anthraquinone.
 - 8) Bomhard E, Löser E, Luckhaus G. (1979): Anthraquinone, subchronic toxicological studies in rats. Bayer report 8169. Unpublished. Cited in: EU (2015): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance name: anthraquinone.
 - 9) Ohura T, Kurihara R, Hashimoto S. (2010): Aryl hydrocarbon receptor activities of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons in recombinant yeast cells. *Toxicol Environ Chem.* 92: 737-742.
 - 10) Dodd DE, Layko DK, Cantwell KE, Willson GA, Thomas RS. (2013): Subchronic toxicity evaluation of anthraquinone in Fischer 344 rats. *Int J Toxicol.* 32: 358-367.
 - 11) Volodchenko VA, Gudz ZA, Tumchenko AN. (1971): Fixing the maximum permissible concentration of anthraquinone in the atmosphere of the working area. *Gig Tr Prof Zabol.* 15: 58-59. (in Russian). Translated in: ICI Americas Inc. (1985): Indirect food additive petition for anthraquinone (Vol. I & II). NTIS/OTS0521344.
 - 12) MPI Research, Inc. (2012): Revised final report. An oral reproduction/developmental toxicity screening study of anthraquinone (CAS #84-65-1) in rats. Study number: 1271-001.
 - 13) Brandão FM, Valente A. (1988): Photodermatitis from anthraquinone. *Contact Dermatitis.* 18: 171-172.
 - 14) Gardiner JS, Walker SA, MacLean AJ. (1982): A retrospective mortality study of substituted anthraquinone dyestuffs workers. *Br J Ind Med.* 39: 355-360.
 - 15) Sathiakumar N, Delzell E. (2000): An updated mortality study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J Occup Environ Med.* 42: 762-771.
 - 16) 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): 1-158.
 - 17) Brown JP, Brown RJ. (1976): Mutagenesis by 9,10-anthraquinone derivatives and related compounds in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res.* 40: 203-224.
 - 18) Salamone, MF, Heddle JA, Katz M. (1979): The mutagenic activity of thirty polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) and oxides in urban airborne particulates. *Environ Int.* 2: 37-43.
 - 19) Sakai M, Yoshida D, Mizusaki S. (1985): Mutagenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons and quinones on *Salmonella typhimurium* TA97. *Mutat Res.* 156: 61-67.
 - 20) Krivobok S, Seigle-Murandi F, Steiman R, Marzin DR, Betina V. (1992): Mutagenicity of substituted anthraquinones in the Ames/Salmonella microsome system. *Mutat Res.* 279: 1-8.
 - 21) Durant JL, Busby WF Jr, Lafleur AL, Penman BW, Crespi CL. (1996): Human cell mutagenicity of oxygenated, nitrated and unsubstituted polycyclic aromatic hydrocarbons associated with urban aerosols. *Mutat Res.* 371: 123-157.

- 22) Kerckaert GA, Brauninger R, LeBoeuf RA, Isfort RJ. (1996): Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the National Toxicology Program in rodent bioassays. *Environ Health Perspect.* 104(Suppl. 5): 1075-1084.
- 23) Gibson DP, Brauninger R, Shaffi HS, Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ, Aardema MJ. (1997): Induction of micronuclei in Syrian hamster embryo cells: comparison to results in the SHE cell transformation assay for National Toxicology Program test chemicals. *Mutat Res.* 392: 61-70.
- 24) Butterworth BE, Mathre OB, Ballinger K. (2001): The preparation of anthraquinone used in the National Toxicology Program cancer bioassay was contaminated with the mutagen 9-nitroanthracene. *Mutagenesis.* 16: 169-177.
- 25) Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L. (1982): Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals. *Arch Toxicol.* 5: 355-359.
- 26) Innes JR, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J. (1969): Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst.* 42: 1101-1114.
- 27) Bionetics Research Laboratories (1968): Evaluation of carcinogenic, teratogenic, and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemicals. Vol. 1. Carcinogenic study. NCI DCCP-CG-1973-1-1. NTIS/PB-223-159.
- 28) US EPA (2011): Provisional peer-reviewed toxicity values for 9,10-anthraquinone (CASRN 84-65-1).
- 29) EU (2015): CLH report. Proposal for harmonised classification and labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. Substance name: anthraquinone.
- 30) Delzell E, Macaluso M, Cole P. (1989): A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J Occup Med.* 31: 273-278.
- 31) Barbone F, Delzell E, Austin H, Cole P. (1992): A case-control study of lung cancer at a dye and resin manufacturing plant. *Am J Ind Med.* 22: 835-849.
- 32) Barbone F, Delzell E, Austin H, Cole P. (1994): Exposure to epichlorohydrin and central nervous system neoplasms at a resin and dye manufacturing plant. *Arch Environ Health.* 49: 355-358.

(Ⅲ) 化学物質の生態リスク初期評価
(3物質：追加実施分)の結果

[1] エリスロマイシン

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： エリスロマイシン

CAS 番号： 114-07-8

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

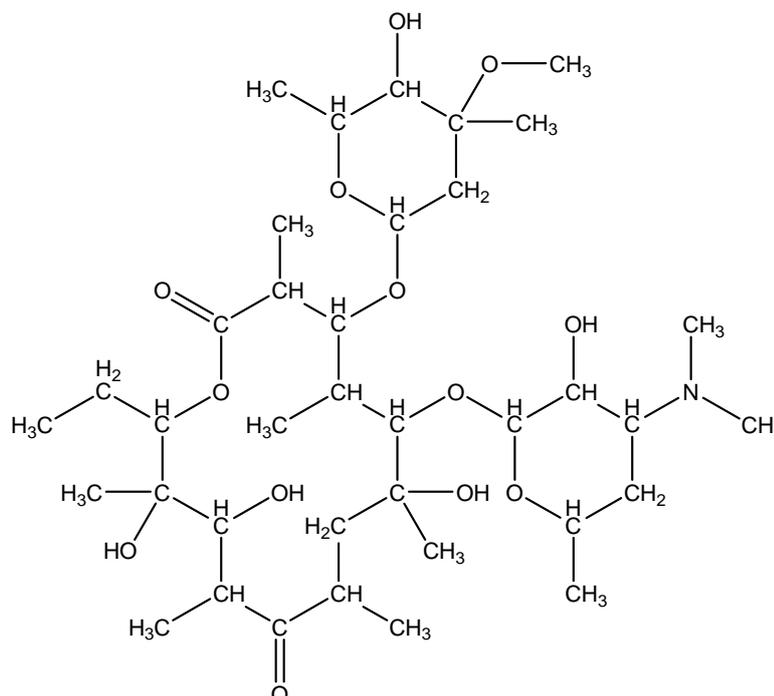
RTECS 番号： KF4375000

分子式： $C_{37}H_{67}NO_{13}$

分子量： 733.93

換算係数： $1 \text{ ppm} = 30.02 \text{ mg/m}^3$ (気体、 25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色～淡黄白色の粉末である¹⁾。

融点	191 °C ²⁾ 、135～140°C (水和物) ³⁾ 、190～193°C (無水物) ³⁾ 、135～140 °C ⁴⁾
沸点	853.10 °C (MPBVPWIN ⁵⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	$2.12 \times 10^{-25} \text{ mmHg}$ ($=2.83 \times 10^{-23} \text{ Pa}$) (25°C) (MPBVPWIN ⁵⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.54 (pH=8.0) ⁶⁾ 、2.54 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	8.8 ^{2), 3)}
水溶性 (水溶解度)	$1.2 \times 10^3 \text{ mg/1,000g}$ (30°C) ²⁾ 、 $\sim 2 \times 10^3 \text{ mg/L}$ ³⁾ 、528 mg/L (30°C) ⁷⁾

(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

易分解性ではない（分解率：-3%、試験期間：28日間、試験法：OECD TG301D）⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $400 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁹⁾により計算）

半減期：0.16 ～ 1.6 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し計算）

加水分解性

環境条件下で加水分解すると予測されない¹¹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：49（BCFBAF¹²⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：570（KOCWIN¹³⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の平成 18 年における生産量¹⁴⁾は、15 t（シロップ用、錠剤の合計）であり、規格情報が得られなかった点眼薬（ラクトビオン酸エリスロマイシン・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム）の生産量は 10 kL であった。

動物用医薬品としての販売量の推移を表 1.1 に、対象動物別推定割合を表 1.2 に示す¹⁵⁾。

表 1.1 動物用医薬品としての販売量の推移^{a)}

平成（年）	20	21	22	23	24
販売量(t) ^{b)}	32.3	29.6	19.3	22.7	21.4
平成（年）	25	26	27	28	29
販売量(t) ^{b)}	21.8	17.2	38.1	61.5	68.9

注：a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 投与経路別の販売量（原末換算量）を集計。

表 1.2 動物用医薬品の対象動物別推定割合

平成 (年)	投与経路	販売量 ^{a)} (t)	対象動物別推定割合 (%)				
			肉用牛	乳用牛	豚	水産用 (淡水)	水産用 (海水)
24	経口	21.4	0	0	0	0	100
	注射	0.0195	5.0	5.0	90	0	0
	注入・挿入	0.0205	0	100	0	0	0
25	経口	21.7	0	0	0	0.8	99.2
	注射	0.0143	5.0	5.0	90.0	0	0
	注入・挿入	0.044	0	100	0	0	0
26	経口	17.1	0	0	0	0	100
	注射	0.0142	5.0	5.0	90.0	0	0
	注入・挿入	0.02	0	100	0	0	0
27	経口	38.0	0	0	0	0	100
	注射	0.014	5.0	5.0	90.0	0	0
	注入・挿入	0.0381	0	100	0	0	0
28	経口	61.4	0	0	0	0	100
	注射	0.015	5.0	5.0	90.0	0	0
	注入・挿入	0.0177	0	100	0	0	0
29	経口	68.9	0	0	0	0	100
	注射	0.010	5.0	5.0	90.0	0	0
	注入・挿入	0.006	0	100	0	0	0

注：a) 原末換算量

エリスロマイシン及びその誘導体並びにこれらの塩としての輸出货量¹⁶⁾、輸入量¹⁶⁾の推移を表 1.3 に示す。

表 1.3 エリスロマイシン及びその誘導体並びにこれらの塩の輸出货量・輸入量の推移

平成 (年)	21	22	23	24	25
輸出货量 (t) ^{a)}	— ^{b)}	— ^{b)}	0.3	0.02	— ^{b)}
輸入量 (t) ^{a)}	172	184	205	206	188
平成 (年)	26	27	28	29	30
輸出货量 (t) ^{a)}	— ^{b)}	— ^{b)}	0.8	3.5	1.1
輸入量 (t) ^{a)}	162	173	205	221	188

注：a) 普通貿易統計[少額貨物(1品目が20万円以下)、見本品等を除く]品別国別表より。

b) 公表されていない。

② 用途

本物質は、ヒト用及び動物用の14員環マクロライド系抗生物質である^{17),18)}。適応症は、ヒ

ト用では骨髄炎、肺炎、梅毒、子宮内感染、中耳炎、猩紅熱、ジフテリア、百日咳などであり¹⁷⁾、動物用ではスズキ目魚類の連鎖球菌症、牛の肺炎・気管支炎・咽喉頭炎・泌乳期の乳房炎、豚の肺炎・気管支炎・豚丹毒・細菌性下痢症、馬の肺炎・気管支炎・咽喉頭炎、鶏の伝染性コリーザ・呼吸器性マイコプラズマ病、犬・猫の肺炎・気管支炎・外耳炎・化膿性皮膚病・術後感染症の予防である¹⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、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水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、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

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	2.0	95.8	1.8	3.1
土壌	97.9	0.0	98.2	96.7
底質	0.1	4.3	0.1	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。

(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 2.2 に示す。

表 2.2 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
公共用水域・淡水 μg/L	0.0049	0.0078	<0.0049	0.03	0.0049	5/13	全国	2014	2)
	0.051	0.11	0.0063	0.23	0.0011	5/5	千葉県	2006	3)
公共用水域・海水 μg/L	<0.0049	<0.0049	<0.0049	0.0055	0.0049	1/4	全国	2014	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(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。

(4) 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 2.3 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.03 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.0055 µg/L となった。なお、過去 10 年以内のデータではないが、限られた地域を対象とした河川調査において最大で概ね 0.23 µg/L となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0049 µg/L 程度 (2014) [過去のデータではあるが、限られた地域で概ね 0.051 µg/L (2006)]	0.03 µg/L 程度 (2014) [過去のデータではあるが、限られた地域で概ね 0.23 µg/L (2006)]
海 水	概ね 0.0049 µg/L 未満 (2014)	概ね 0.0055 µg/L (2014)

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. 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 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 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		○	10.3	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	B	B	1)-76739
	○		20	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	D	C	1)-102321
	○		22	<i>Anabaena</i> sp.	藍藻類	EC ₅₀ GRO	3	D	C	1)-164943
		○	31	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	4	B	B	2)- 2019042
	○		36.6	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	B	B	1)-76739
		○	60	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)- 2019063
	○		97	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	4	B	B	2)- 2019042
	○		125	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)- 2019063
甲殻類 等	○		10,230	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-102321
		○	11,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-164612
	○		17,680	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	ハウネンエビ目	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-102321
	○		22,450	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-102321
	○		24,000	<i>Daphnia longispina</i>	ハリナガミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-154108
	○		30,800	<i>Litopenaeus vannamei</i>	ウシエビ属	LC ₅₀ MOR	1	B	C	1)-16610
		○	50,000	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	NOEC REP	7	B	B	1)-164612

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.
魚類		○	100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC MOR / GRO	40 / 100	B	B	1)-164612
	○		>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-115696
	○		349,000	<i>Morone saxatilis</i>	スズキ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-2468
その他		○	940	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	EC ₅₀ REP	2	B	—	1)-102321
	○		16,000	<i>Paramecium caudatum</i>	ゾウリムシ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)-154108
	○		27,530	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-102321
	○		28,000	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	1)-154108

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、IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、
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)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

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

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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

Eguchi ら¹⁾⁻⁷⁶⁷³⁹ は、OECD テストガイドイラン No.201 を若干改変したものに準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は対照区及び5濃度区 (公比2) であった。面積法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき36.6 μg/L、面積法による72時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき10.3 μg/L であった。

2) 甲殻類等

Isidori ら¹⁾⁻¹⁰²³²¹ は米国 EPA の試験方法 (EPA-600-4-90-027F, 1993) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験溶液の調製には、助剤として 0.01% のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。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 10,230 µg/L であった。

また、Kim ら¹⁾⁻¹⁶⁴⁶¹² は OECD テストガイドライン No.211 (2008) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (48 時間毎換水) で行われ、試験用水には米国 EPA の試験方法 (EPA821-R-02-012, 2002) に従った中硬水 (moderately hard water, MHW) が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 11,000 µg/L であった。

3) 魚類

Kim ら¹⁾⁻¹¹⁵⁶⁹⁶ は Ishibashi ら (2004) の試験方法に従って、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、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.1~100 mg/L であった。最高濃度区においても急性影響は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

また、Kim ら¹⁾⁻¹⁶⁴⁶¹² は OECD テストガイドライン No.210 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の胚を用いて、魚類初期生活段階 (ELS) 毒性試験 (ふ化後 90 日まで) を実施した。試験は半止水式 (48 時間毎換水) で行われ、試験用水には脱塩素水道水が用いられた。致死又は成長に関する 40 日間又は 100 日間の無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L であった。

4) その他の生物

Isidori ら¹⁾⁻¹⁰²³²¹ は米国 ASTM の試験方法 (E1440-91, 1991) に準拠して、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度区は 5 濃度区 (公比 2) であった。試験溶液の調製には、助剤として 0.01% のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。24 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 27,530 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>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	36.6 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	10,230 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	24 時間 LC ₅₀	27,530 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さい値（藻類等の 36.6 $\mu\text{g/L}$ ）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.36 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC（生長阻害）	10.3 $\mu\text{g/L}$
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC（繁殖阻害）	11,000 $\mu\text{g/L}$
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	40 日間又は 100 日間 NOEC（死亡又は成長）	100,000 $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数：10 [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 10.3 $\mu\text{g/L}$ ）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 1.0 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の急性毒性値から得られた 0.36 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、淡水域では平均濃度で 0.0049 $\mu\text{g/L}$ 程度、安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は 0.03 $\mu\text{g/L}$ 程度であった。海水域では平均濃度で概ね 0.0049 $\mu\text{g/L}$ 未満、予測環境中濃度 (PEC) では概ね 0.0055 $\mu\text{g/L}$ であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域では 0.08、海水域では 0.02 であった。

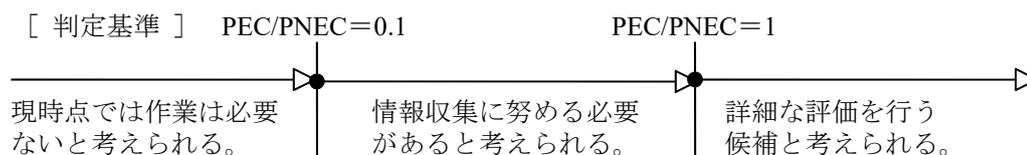
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0049 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014)	0.03 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014)	0.36 $\mu\text{g/L}$	0.08
公共用水域・海水	概ね 0.0049 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2014)	概ね 0.0055 $\mu\text{g/L}$ (2014)		0.02

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



しかし、過去 10 年以内のデータではないが、限られた地域を対象とした河川調査において、最大で概ね 0.23 $\mu\text{g/L}$ の報告があり、この濃度と PNEC との比は 0.64 となった。

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、排出量の大きい発生源周辺での環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十七改正日本薬局方
(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>,
2019.07.01 現在).
- 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: 681-682.
- 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: 218.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPVPWIN™ v.1.43.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 191.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 1343.
- 8) Alexy R et al.(2004) Chemosphere 57 : 505-512.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Lyman WJ et al.(1990) : Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC:
Amer Chem Soc: 7-4,7-5,8-12 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>,
2019.05.22 現在)].
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>,
2019.07.01 現在).
- 15) 動物用医薬品検査所 : 動物用医薬品等販売高年報
(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2019.07.01 現在).
- 16) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2019.07.01 現在).
- 17) 日本医薬情報センター(2019) : 日本の医薬品 構造式集 2019.
- 18) 日本動物用医薬品協会(2018) : 動物用医薬品医療機器要覧 2018 年版.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 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.

- 3) 小森行也, 鈴木穰 (2009) : 生活排水の処理状況が異なる都市域小河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価. 水環境学会誌 32(3):133-138.

(3) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 2468 : Bills, T.D., L.L. Marking, and G.E. Howe (1993): Sensitivity of Juvenile Striped Bass to Chemicals Used in Aquaculture. Resour.Publ.192, Fish Wildl.Serv., U.S.D.I., Washington, DC :11 p.
- 16610 : Williams, R.R., T.A. Bell, and D.V. Lightner (1992): Shrimp Antimicrobial Testing. II. Toxicity Testing and Safety Determination for Twelve Antimicrobials with Penaeid Shrimp Larvae. J.Aquat.Anim.Health 4(4):262-270.
- 76739 : Eguchi, K., H. Nagase, M. Ozawa, Y.S. Endoh, K. Goto, K. Hirata, K. Miyamoto, and H. Yoshimura (2004): Evaluation of Antimicrobial Agents for Veterinary Use in the Ecotoxicity Test Using Microalgae. Chemosphere 57(11):1733-1738.
- 102321 : Isidori, M., M. Lavorgna, A. Nardelli, L. Pascarella, and A. Parrella (2005): Toxic and Genotoxic Evaluation of Six Antibiotics on Non-target Organisms. Sci.Total Environ. 346(1-3):87-98.
- 115696 : Kim,J.W., H. Ishibashi, R. Yamauchi, N. Ichikawa, Y. Takao, M. Hirano, M. Koga, and K. Arizono (2009): Acute Toxicity of Pharmaceutical and Personal Care Products on Freshwater Crustacean (*Thamnocephalus platyurus*) and Fish (*Oryzias latipes*). J. Toxicol. Sci.34(2): 227-232.
- 154108 : El-Bassat,R.A., H.E. Touliabah, G.I. Harisa, and F.A.Q. Sayegh (2011): Aquatic Toxicity of Various Pharmaceuticals on Some Isolated Plankton Species. Int. J. Med. Med. Sci.3(6): 170-180.
- 154108 : El-Bassat,R.A., H.E. Touliabah, G.I. Harisa, and F.A.Q. Sayegh (2011): Aquatic Toxicity of Various Pharmaceuticals on Some Isolated Plankton Species. Int. J. Med. Med. Sci.3(6): 170-180.
- 164612 : Ji,K., S. Kim, S. Han, J. Seo, S. Lee, Y. Park, K. Choi, Y.L. Kho, P.G. Kim, J. Park, and K. Choi (2012): Risk Assessment of Chlortetracycline, Oxytetracycline, Sulfamethazine, Sulfathiazole, and Erythromycin in Aquatic Environment: Are the Current Environmental Concentrations Safe?. Ecotoxicology21(7): 2031-2050.
- 164943 : Gonzalez-Pleiter,M., S. Gonzalo, I. Rodea-Palomares, F. Leganes, R. Rosal, K. Boltes, E. Marco, and F. Fernandez-Pinas (2013): Toxicity of Five Antibiotics and Their Mixtures Towards Photosynthetic Aquatic Organisms: Implications for Environmental Risk Assessment. Water Res.47(6): 2050-2064.

2) その他

- 2019042 : 福永 彩、山下 尚之、田中 宏明 (2006) : 藻類生長阻害試験を用いた医薬品の毒性評価. 環境工学研究論文集 43 : 57-63.
- 2019063 : Yamagishi T, Yoshifumi Horie, Norihisa Tatarazako (2017): Synergism between

Macrolide Antibiotics and the Azole Fungicide Ketoconazole in Growth Inhibition Testing of the Green Alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Chemosphere 174 : 1-7.

[2] ジクロフェナク

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：ジクロフェナク

(別の呼称：[*o*-(2,6-ジクロロアニリノ)フェニル]酢酸)

CAS 番号：15307-86-5 (ジクロフェナク)

15307-79-6 (ジクロフェナクナトリウム (Na 塩))

化審法官報公示整理番号：3-3082 (2-(2,6-ジクロロアニリノ)-フェニル酢酸ナトリウム)

化管法政令番号：

RTECS 番号：AG6310000 (ジクロフェナク)

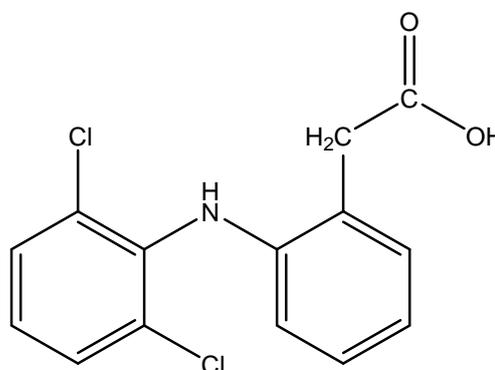
AG6330000 (ジクロフェナクナトリウム)

分子式：C₁₄H₁₁Cl₂NO₂

分子量：296.15

換算係数：1 ppm = 12.11 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は結晶である¹⁾。

融点	156~158°C ¹⁾ 、283~285°C (Na 塩) ^{1)、4)} 、約 280°C (分解) (Na 塩) ⁵⁾
沸点	423.77°C (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、 619.73°C (Na 塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	6.14 × 10 ⁻⁸ mmHg (=8.19 × 10 ⁻⁶ Pa) (25°C) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、 3.13 × 10 ⁻¹⁴ mmHg (=4.18 × 10 ⁻¹² Pa) (25°C) (Na 塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log K _{ow})	1.13~4.75 (pH = 7.4) ³⁾ 、4.40 ⁴⁾ 、1.13 (Na 塩) ¹⁾ 、 0.70 (Na 塩) ⁴⁾
解離定数 (pK _a)	4 (Na 塩) ¹⁾
水溶性 (水溶解度)	7.1 mg/L (25°C) (pH = 5.8) ⁵⁾ 、> 9 × 10 ³ mg/L (25°C) (pH=5.2) (Na 塩) ¹⁾ 、2.13 × 10 ⁴ mg/L (25°C) (pH=約 8) (Na 塩) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

<p>生物分解性</p> <p><u>好氣的分解</u></p> <p>生分解性の情報は得られなかった。</p> <p>化学分解性</p> <p><u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u></p> <p>反応速度定数：$160 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁶⁾により計算)</p> <p>半減期：0.40 ～ 4.0 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$⁷⁾と仮定し計算)</p> <p><u>加水分解性</u></p> <p>加水分解の基を持たないため環境中で加水分解しない⁸⁾。</p> <p>生物濃縮性</p> <p>生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF⁹⁾により計算)</p> <p>土壌吸着性</p> <p>土壌吸着定数(Koc)：460 (KOCWIN¹⁰⁾により計算)</p>
--

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ジクロフェナクナトリウムの生産・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹¹⁾。環境実測データが得られた 2016 年度 (平成 28 年度) 以降は、ジクロフェナクナトリウムの生産・輸入数量が増加している。

表 1.1 ジクロフェナクナトリウムの生産・輸入数量の推移^{a),b)}

平成 (年)	生産・輸入数量		
	錠剤・坐剤・ カプセル・ゲル・ ローション・点眼薬(t) ^{c)}	貼付剤 ^{d)}	
		7cm×10cm (千枚)	10cm×14cm (千枚)
21	65.9	1,618,167	781,381
22	59.2	791,416	696,368
23	50.8	632,127	573,441
24	51.2	629,701	643,681
25	49.0	492,550	573,055
26	36.4	461,215	640,746
27	24.9	398,508	599,402
28	870.2	356,420	554,194
29	2144.7	260,183	507,048

平成 (年)	生産・輸入数量		
	錠剤・坐剤・ カプセル・ゲル・ ローション・点眼薬(t) ^{e)}	貼付剤 ^{d)}	
		7cm×10cm (千枚)	10cm×14cm (千枚)
30	1443.0	239,102	504,768

注：a) 日本国内において医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の許可を受けた製造販売所又は製造所を集計対象としており、海外で現地生産し海外展開している製品は、集計の対象外となっている。

b) 年間生産（輸入）金額が原則1億円以上、かつ複数者から報告のある品目を掲載された特掲医薬品を集計した値。

c) 医薬品中含有量の規格情報が得られた錠剤（25mg錠）、徐放カプセル（37.5mgカプセル）、坐剤（12.5mg錠、25mg錠、50mg錠）、ゲル（1%）、ローション（1%）、点眼液（0.1%）の生産数量を用いて計算した値。

d) 医薬品中含有量の規格情報が得られなかったため、貼付剤の生産数量を記載。

② 用途

ジクロフェナクナトリウムはフェニル酢酸系消炎鎮痛剤であり、効能・効果は鎮痛、消炎、解熱、白内障手術時における術後の炎症症状、術中・術後合併症予防などである¹²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、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水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、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

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	2.4	96.6	2.2	3.5
土壌	97.5	0.1	97.8	96.3
底質	0.1	3.3	0.1	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。

(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 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	0.0051	0.012	0.00053	0.076	0.00017	12/12	全国	2016	2)
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/12	埼玉県	2014	3) ^{g)}
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/12	埼玉県	2013	3) ^{g)}
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/12	埼玉県	2012	3) ^{g)}
	— ^{c)}	0.0099 ^{d)}	0.0010 ^{d)}	0.17 ^{d)}	0.0003	— ^{c)/34^{e)}}	福岡市	2012～ 2013	4)
	0.016	0.042	0.0010	0.077	—	3/3	京都府	2009～ 2011	5) ^{f)}
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/12	埼玉県	2010	3) ^{g)}
	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/12	埼玉県	2009	3) ^{g)}
	0.011	0.025	<0.01	0.14	0.01	8/27	札幌市	2008	6)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
	— ^{c)}	— ^{c)}	ND ^{b)}	0.14 ^{d)}	0.0035	28/119	全国	2007	7)
	0.016	0.034	<0.0022	0.083	0.0022	4/5	千葉県	2006	8)
公共用水域・海水 μg/L	0.00099	0.0031	<0.00017	0.0084	0.00017	3/4	全国	2016	2)
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									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。
b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。
c) 公表されていない。
d) 原著の値を転記。
e) 河川31地点、海域3地点において2013年1月、4月、7月、10月、2014年1月に採水した調査結果。
f) 2009年10月から2011年9月の間に採取した各地点49試料の平均値を集計した結果。
g) ジクロフェナクナトリウム濃度。
h) 検出下限値未滿。

(4) 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 2.3 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.076 μg/L 程度、同海水域では概ね 0.0084 μg/L となった。なお、限られた地域を対象とした環境調査において最大 0.17 μg/L の報告がある。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0051μg/L 程度 (2016) [限られた地域で 0.0099 μg/L 程度 (2012～2013)]	0.076μg/L 程度 (2016) [限られた地域で 0.17 μg/L 程度 (2012～2013)]
海 水	概ね 0.00099 μg/L (2016)	概ね 0.0084 μg/L (2016)

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. 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 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 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 ジクロフェナク/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.	被験 物質
藻類等		○	520	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	2)-2019235	
	○		5,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	2)-2019235	
	○		5,000	<i>Skeletonema costatum</i>	珪藻類	IC ₅₀ GRO	3	B	B	1)-155134	
		○	5,900	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	4	B	B	2)-2019042	Na塩
	○		7,000	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC ₅₀ GRO (RATE)	7	D	C	1)-153670	Na塩
		○	9,300	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	NOEC GRO	4	C	C	2)-2019043	Na塩
		○	9,300	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	C	C	2)-2019043	Na塩
		○	9,300	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	珪藻類	NOEC GRO	4	C	C	2)-2019043	Na塩
	○		13,500	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	2)-2019043	Na塩
	○		15,200	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	4	B	B	2)-2019042	Na塩
	○		15,200	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	2)-2019043	Na塩
	○		17,900	<i>Cyclotella meneghiniana</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	2)-2019043	Na塩
甲殻類等		○	930	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	B	B	2)-2019043	Na塩
	○		2,690	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	2)-2019090	
	○		2,919	<i>Siriella armata</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-170705	

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg ジクロフェナク/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.	被験 物質
	○		6,300	<i>Atyaephyra desmarestii</i>	ヌマエビ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2019085	
		○	6,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)-154963	Na 塩
		○	10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	1)-155069	
		○	10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-155862	Na 塩
魚 類		○	<u>11.1</u>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC GRO	34	A	A	1)-166518	Na塩
		○	1,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC REP (第2世代胚の 受精率)	3ヶ月	A	A	1)-154963	Na塩
		○	≥1,084	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC HAT / DVP / MOR / GRO	95	A	A	1)-166518	Na塩
		○	10,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-152272	
		○	70,980	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-168090	
その他		○	310	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	NOEC POP	3	D	C	2)-2019235	
		○	3,900	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-166109	Na塩
		○	5,300	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	EC ₅₀ POP	3	D	C	2)-2019235	
		○	11,600	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	NOEC REP	2	B	C	2)-2019043	Na 塩

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、IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

DVP (Development) : 発生、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatch) : ふ化、
IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖)、
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

AUG : 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) 藻類等

Schmidt ら¹⁾⁻¹⁵⁵¹³⁴ は国際標準化機構 ISO の試験方法 (ISO 10253, 1998) に従って、珪藻類 *Skeletonema costatum* の生長阻害試験を実施した。試験溶液の調製には、ジメチルスルホキシド (DMSO) が 0.2% 以下の濃度で用いられた。72 時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は、設定濃度に基づき 5,000 µg/L であった。

また、福永ら²⁾⁻²⁰¹⁹⁰⁴² は八十島らの試験方法 (2004) 及びカナダ環境省の試験方法 (1992) を参考にして、96 穴マイクロプレートを用いて、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。被験物質にはジクロフェナクナトリウムが用いられ、設定試験濃度区は、対照区、助剤対照区及び 10 濃度区 (公比 2) であった。試験溶液の調製には、必要があれば DMSO が 1% 未満の濃度で用いられた。試験には AAP 培地 (硬度 15 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。面積法による 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 5,900 µg/L (ジクロフェナク換算値) であった。

2) 甲殻類等

Perezら¹⁾⁻¹⁷⁰⁷⁰⁵ は、著者らの既報 (2010) の方法で、アミ科 *Siriella armata* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で実施され、設定試験濃度の範囲は、0.25~20 mg/L であった。試験用水には、塩分 33.4~35.9 の濾過海水が用いられ、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が 400 µL/L の濃度で用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 2,919 µg/L であった。

また、Ferrariら²⁾⁻²⁰¹⁹⁰⁴³ はフランス規格協会 AFNOR の試験方法 (T90-376, 2000) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。被験物質にはジクロフェナクナトリウムが用いられ、試験は半止水式 (毎日換水) で行われた。設定濃度区は対照区のほかに 5 濃度区であった。試験には米国 EPA の試験方法 (EPA 600/4_91/002, 1994) に従った中硬水 (MHW, 80~100 mg CaCO₃/L) が用いられた。繁殖阻害に関する 7 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 930 µg/L (ジクロフェナク換算値) であった。

3) 魚類

Nassefら¹⁾⁻¹⁵²²⁷² は、OECD テストガイドラインに準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で実施され、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、9、12、15、18 mg/L であった。試験用水には、人工海水 (塩分 0.035) が用いられた。助剤として、ジメチルスルホキシド (DMSO) が 0.05 mL/L の濃度で用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 10,100 µg/L であった。

また、Memmertら¹⁾⁻¹⁶⁶⁵¹⁸ はゼブラフィッシュ *Danio rerio* の胚を用いて魚類初期生活段階 (ELS) 毒性試験を実施した。被験物質にはジクロフェナクナトリウムが用いられ、試験は流水式 (6 倍容量換水/日) で実施された。設定試験濃度は、0 (対照区)、10、32、100、320、1,000、3,200 µg/L (公比 3.2) であった。試験用水には硬度 193 mg/L (CaCO₃ 換算) の ISO 6341 (1996) に従った調製

水が用いられた。試験期間中の実測濃度（算術平均）は、<1.71（対照区）、11.1、36、117、336、1,131 µg/L（最高濃度区は除く）であった。仔魚の成長（乾重量）に関する34日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき11.1 µg/L（ジクロフェナク換算値）であった。

4) その他の生物

Li¹⁾⁻¹⁶⁶¹⁰⁹ は、ナミウズムシ *Dugesia japonica* の急性毒性試験を実施した。被験物質にはジクロフェナクナトリウムが用いられ、試験は止水式で行われた。設定試験濃度区は、対照区及び5濃度区以上（2~10 mg/L）であった。試験用水にはISOの試験方法（ISO 6341, 1982）に従った調製水が用いられた。96時間半数致死濃度（LC₅₀）は、設定濃度に基づき3,900 µg/L（ジクロフェナク換算値）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>Skeletonema costatum</i>	72 時間 IC ₅₀ （生長阻害）	5,000 µg/L
甲殻類等	<i>Siriella armata</i>	96 時間 LC ₅₀	2,919 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	10,100 µg/L
その他	<i>Dugesia japonica</i>	96 時間 LC ₅₀	3,900 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さいもの（甲殻類等の2,919 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29 µg/Lが得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 NOEC（生長阻害）	5,900 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 日間 NOEC（繁殖阻害）	930 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	32 日間 NOEC（成長阻害）	11.1 µg/L

アセスメント係数：10 [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、最も小さいもの（魚類の11.1 µg/L）をアセスメント係数10で除することにより、慢性毒性値に基づくPNEC値1.1 µg/Lが得られた。

本物質のPNECとしては、魚類の慢性毒性値から得られた1.1 µg/Lを採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、淡水域では平均濃度で0.0051 µg/L程度、安全側の評価

値として設定された予測環境中濃度 (PEC) では $0.076 \mu\text{g/L}$ 程度であった。海水域では、平均濃度で概ね $0.00099 \mu\text{g/L}$ 、予測環境中濃度 (PEC) では概ね $0.0084 \mu\text{g/L}$ であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.07、海水域では 0.008 であった。

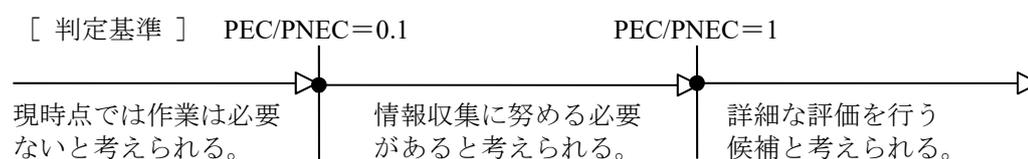
生態リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	$0.0051 \mu\text{g/L}$ 程度 (2016)	$0.076 \mu\text{g/L}$ 程度 (2016)	1.1 $\mu\text{g/L}$	0.07
公共用水域・海水	概ね $0.00099 \mu\text{g/L}$ (2016)	概ね $0.0084 \mu\text{g/L}$ (2016)		0.008

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



しかし、限られた地域を対象とした環境調査において最大 $0.17 \mu\text{g/L}$ の報告があり、この濃度と PNEC の比は 0.15 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、生産量等の推移によっては、排出量の多い発生源周辺での環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 558.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPVPWIN™ v.1.43.
- 3) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 119.
- 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: 911.
- 5) European Chemical Agency : Information on Registered Substances, Diclofenac, (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2018.5.2 現在).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 7) 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.
- 8) Lyman WJ et al.(1990) : Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc: 7-4, 7-5 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 11) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2019.07.01 現在).
- 12) 日本医薬情報センター(2019) : 日本の医薬品 構造式集 2019.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2017) : 平成 28 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 大川勝実, 森口知彦, 大島慎也, 石井里枝 (2016) : 荒川水系河川水中のヒト用及び動物用医薬品の検出状況. 埼玉県衛生研究所報. 50:67-74.
- 4) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 平野真悟, 小原浩史, 松尾友香 (2014) : 福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価. 福岡市保健環境研究所報. 39:51-57.
- 5) Seiya Hanamoto, Tsukasa Kawakami, Norihide Nakada, Naoyuki Yamashita and Hiroaki Tanaka (2014) : Evaluation of the photolysis of pharmaceuticals within a river by 2 year field observations and toxicity changes by sunlight. Environmental Science: Processes & Impacts. 16:2796-2803.
- 6) 中島純夫, 南部佳弘, 柏原守, 矢野公一 (2009) : 札幌市内河川水及び下水放流水中の医薬品等調査結果について. 札幌市衛生研究所年報. 36:67-74.

- 7) K. Komori, Y. Suzuki, M. Minamiyama, A. Harada (2013) : Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk. *Environmental Monitoring and Assessment*. 185:4529-4536.
- 8) 小森行也, 鈴木穰 (2009) : 生活排水の処理状況が異なる都市域小河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価. *水環境学会誌*. 32(3):133-138.

(3) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 152272 : Nassef,M., S. Matsumoto, M. Seki, I.J. Kang, J. Moroishi, Y. Shimasaki, and Y. Oshima (2009): Pharmaceuticals and Personal Care Products Toxicity to Japanese Medaka Fish (*Oryzias latipes*). *J. Fac. Agric. Kyushu Univ.*54(2): 407-411.
- 153670 : Cleuvers,M. (2003): Aquatic Ecotoxicity of Pharmaceuticals Including the Assessment of Combination Effects. *Toxicol. Lett.*142:185-194.
- 154963 : Lee,J., K. Ji, Y.L. Kho, P. Kim, and K. Choi (2011): Chronic Exposure to Diclofenac on Two Freshwater Cladocerans and Japanese Medaka. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*74(5): 1216-1225.
- 155069 : Quinn,B., W. Schmidt, K. O'Rourke, and R. Hernan (2011): Effects of the Pharmaceuticals Gemfibrozil and Diclofenac on Biomarker Expression in the Zebra Mussel (*Dreissena polymorpha*) and Their Comparison with Standardised Toxicity Tests. *Chemosphere*84(5): 657-663.
- 155134 : Schmidt,W., K. O'Rourke, R. Hernan, and B. Quinn (2011): Effects of the Pharmaceuticals Gemfibrozil and Diclofenac on the Marine Mussel (*Mytilus* spp.) and Their Comparison with Standardized Toxicity Tests. *Mar. Pollut. Bull.*62(7): 1389-1395.
- 155862 : Han,G.H., H.G. Hur, and S.D. Kim (2006): Ecotoxicological Risk of Pharmaceuticals from Wastewater Treatment Plants in Korea: Occurrence and Toxicity to *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol. Chem.*25(1): 265-271.
- 166109 : Li,M.H. (2013): Acute Toxicity of 30 Pharmaceutically Active Compounds to Freshwater Planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicol. Environ. Chem.*95(7): 1157-1170.
- 166518 : Memmert,U., A. Peither, R. Burri, K. Weber, T. Schmidt, J.P. Sumpter, and A. Hartmann (2013): Diclofenac: New Data on Chronic Toxicity and Bioconcentration in Fish. *Environ. Toxicol. Chem.*32(2): 442-452.
- 168090 : Islas-Flores,H., L.M. Gomez-Olivan, M. Galar-Martinez, A. Colin-Cruz, N. Neri-Cruz, and S. Garcia-Medina (2013): Diclofenac-Induced Oxidative Stress in Brain, Liver, Gill and Blood of Common Carp (*Cyprinus carpio*). *Ecotoxicol. Environ. Saf.*92:32-38.
- 170705 : Perez,S., D. Rial, and R. Beiras (2015): Acute Toxicity of Selected Organic Pollutants to Saltwater (Mysid *Siriella armata*) and Freshwater (Cladoceran *Daphnia magna*) Ecotoxicological Models. *Ecotoxicology*24(6): 1229-1238.

2) その他

- 2019042 : 福永 彩、山下 尚之、田中 宏明 (2006) : 藻類生長阻害試験を用いた医薬品の毒性評価. 環境工学研究論文集 43 : 57-63.
- 2019043 : Ferrari, B., R. Mons, B. Vollat, B. Fraysse, N. Paxeus, R. LoGiudice, A. Pollio, and J. Garric (2004): Environmental Risk Assessment of Six Human Pharmaceuticals: are the Current Environmental Risk Assessment Procedures Sufficient for the Protection of the Aquatic Environment?. Environ. Toxicol. Chem. 23(5) : 1344-1354.
- 2019085 : Nietoa, E., M. Hampel, E. González-Ortegón, P. Drake, and J. Blasco (2016): Influence of Temperature on Toxicity of Single Pharmaceuticals and Mixtures, in the Crustacean *A. Desmarestii*. J. Hazardous Materials 313: 159-169.
- 2019090 : Czech, B., I. Joško, and P. Oleszczuk (2014): Ecotoxicological Evaluation of Selected Pharmaceuticals to *Vibrio Fischeri* and *Daphnia magna* Before and After Photooxidation Process. Ecotoxicol. Environ. Saf. 104 : 247-253.
- 2019235 : 独立行政法人 土木研究所 水環境研究グループ (2011) : 生理活性物質の水環境中での挙動と生態系影響の評価方法に関する研究. 平成22年度下水道関係調査研究年次報告書集 : 239-265.

[3] スルファメトキサゾール

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： スルファメトキサゾール

CAS 番号： 723-46-6

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

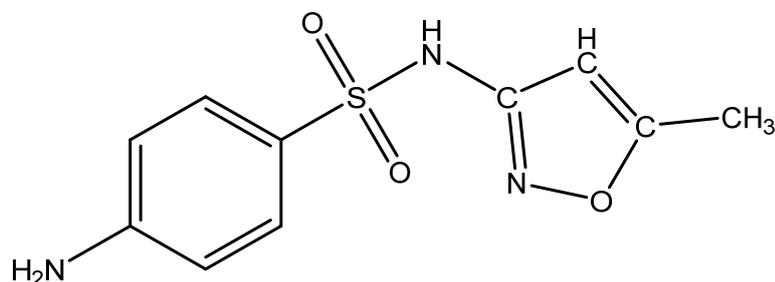
RTECS 番号： WP0700000

分子式： C₁₀H₁₁N₃O₃S

分子量： 253.28

換算係数： 1 ppm = 10.36 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色の結晶または結晶性の粉末である¹⁾。

融点	167°C ^{2),3),4)} 、169 ~ 172°C ¹⁾
沸点	414.01°C (MPBVPWIN ⁵⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	1.3×10 ⁻⁷ mmHg (=1.7×10 ⁻⁵ Pa) (25°C) (MPBVPWIN ⁵⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.89 ^{6),4)}
解離定数 (pKa)	pKa1=1.6 ⁷⁾ 、pKa2=5.7 ⁷⁾ 、5.60 ⁸⁾
水溶性 (水溶解度)	3,942 mg/L (25°C) (WSKOWWIN ⁹⁾ により計算)

(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

易分解性ではない (分解率：4%、試験期間：28日間、試験法：OECD TG301D)¹⁰⁾

分解率：0%

(試験期間：28日間、被験物質濃度：3.8 µg/mL、試験法：OECD TG301D)¹¹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $200 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹²⁾ により計算)

半減期：0.32 ～3.2 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹³⁾ と仮定し計算)

加水分解性

環境条件下では加水分解を受けなかった¹⁴⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF¹⁵⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：260 (KOCWIN¹⁶⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質はトリメトプリム (CAS 番号 738-70-5) との合剤としてヒト用医薬品に承認されている。スルファメトキサゾール・トリメトプリムの生産量の推移を表 1.1 に示す¹⁷⁾。

表 1.1 スルファメトキサゾール・トリメトプリムの生産数量の推移^{a),b)}

平成 (年)	21	22	23	24	25
生産数量(t) ^{c)}	8.9	12.8	13.6	13.8	18.9
平成 (年)	26	27	28	29	30
生産数量(t) ^{c)}	21.7	17.1	— ^{d)}	27.4	24.4

注：a) 日本国内において医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の許可を受けた製造販売所又は製造所を集計対象としており、海外で現地生産し海外展開している製品は、集計の対象外となっている。

b) 年間生産 (輸入) 金額が原則 1 億円以上、かつ複数者から報告のある品目を掲載された特掲医薬品を集計した値。

c) 国内で公表されている医薬品インタビューフォームに記載されている合剤中のスルファメトキサゾール含有量 (規格 400mg/錠、400mg/顆粒 1g) と生産数量を用いて計算した値。

d) 公表されていない。

本物質の動物医薬品としての販売量の推移を表 1.2 に、対象動物別推定割合を表 1.3 に示す¹⁸⁾。

表 1.2 動物医薬品としての販売量の推移^{a)}

平成 (年)	20	21	22	23	24
販売量(t) ^{b)}	72.1	76.2	56.6	59.6	63.7
平成 (年)	25	26	27	28	29
販売量(t) ^{b)}	69.1	63.1	60.2	53.0	58.0

注：a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 投与経路別の販売量（原末換算量）を集計。

表 1.3 動物医薬品の対象動物別推定割合

平成 (年)	投与経路	販売量 ^{a)} (t)	対象動物別推定割合 (%)		
			豚	肉用鶏	採卵鶏
24	経口	63.7	88.0	5.7	6.3
25	経口	69.1	87	6	7
26	経口	63.1	77.3	18.0	4.7
27	経口	60.2	79.7	16.1	4.2
28	経口	53.0	86.5	10.8	2.7
29	経口	58.0	91.5	7.2	1.3

注：a) 原末換算量。

② 用途

本物質はヒト用及び動物用の合成抗菌剤であり、本物質とトリメトプリム（CAS 番号 738-70-5）との合剤が承認されている^{18), 19)}。適応症は、ヒト用では肺炎・腎盂腎炎・複雑性膀胱炎・腸チフス・カリニ肺炎などであり¹⁹⁾、動物用では豚の大腸菌による細菌性下痢症・ヘモフィルス感染症・豚胸膜肺炎・連鎖球菌症・ストレプトコッカス スイス感染によるレンサ球菌症、鶏のコクシジウム病・大腸菌症である²⁰⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、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水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、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

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	4.1	98.2	3.7	5.7
土壌	95.8	0.0	96.2	94.2
底質	0.1	1.8	0.1	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。

(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 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<0.0012	<0.0012	<0.0012	0.0024	0.0012	3/8	和歌山県	2015	2)
	0.014	0.034	<0.005	0.19	0.005	9/13	全国	2014	3)
	0.02	0.03	0.01	0.06	0.01	4/4	埼玉県	2014	4)
	— ^{c)}	0.0099	<0.00014	0.096	0.00014	— ^{c)/34^{e)}}	福岡市	2014	5)
	<0.026	<0.026	<0.026	<0.026	0.026	0/31	福岡市	2014	6)
	<0.026	<0.026	<0.026	0.16	0.026	5/31	福岡市	2013	7)
	— ^{c)}	0.011 ^{d)}	0.0010 ^{d)}	0.16 ^{d)}	0.00014	— ^{c)/34^{e)}}	福岡市	2012~ 2013	8)
	<0.0012	<0.0012	<0.0012	0.0014	0.0012	2/7	和歌山県	2013	2)
	0.02	0.02	<0.01	0.04	0.01	3/4	埼玉県	2013	4)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
公共用水域・海水	0.02	0.02	<0.01	0.03	<i>0.01</i>	3/4	埼玉県	2012	4)	
	0.0092	0.027	0.00091	0.061	0.00011	6/6	多摩川流域	2011	9) ^{e)}	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<i>0.01</i>	0/12	埼玉県	2010	4)	
	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<i>0.01</i>	1/12	埼玉県	2009	4)	
	<0.005	0.0084	<0.005	0.10	0.005	7/27	札幌市	2008	10)	
	— ^{c)}	— ^{c)}	ND ^{f)}	0.078 ^{d)}	0.0062	18/119	全国	2007	11)	
	0.024	0.070	<0.0024	0.23	0.0024	4/5	千葉県	2006	12)	
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<i>0.01</i>	0/16	神奈川県	2006	13)	
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										
公共用水域・海水	μg/L	0.005	0.0058	<0.005	0.0097	0.005	2/3	神奈川県、 岡山県、 福岡県	2014	3)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。
b) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。
c) 公表されていない。
d) 原著の値を転記。
e) 河川31地点、海域3地点において2013年1月、4月、7月、10月、2014年1月に採水した調査結果。
f) 検出下限値未満。
g) 河川水のほとんどが下水処理水とされている地点の調査結果は除外。

(4) 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 2.3 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.19 μg/L 程度、同海水域では概ね 0.0097 μg/L 程度となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.014 μg/L 程度 (2014)	0.19 μg/L 程度 (2014)
海 水	概ね 0.005 μg/L (2014)	概ね 0.0097 μg/L (2014)

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. 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 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 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		○	5.9	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	NOEC GRO	4	C	C	2)-2019043
		○	10	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO (葉状体数)	7	B	B	1)-73383
	○		26.8	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	2)-2019043
	○		81	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO (湿重量)	7	B	B	1)-73383
		○	90	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	C	C	2)-2019043
	○		146	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	2)-2019043
		○	160	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	4	B	B	2)-2019042
	○		210	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC ₅₀ GRO (RATE)	7	C	C	1)-153881
	○		280	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	4	B	B	2)-2019042
甲殻類 等		○	<120	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	C	C	1)-166300
		○	250	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジ ンコ	NOEC REP	7	B	B	2)-2019043
	○		15,510	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジ ンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-102321
	○		25,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-102321
	○		35,360	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	ハウネンエビ目	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-102321
	○		70,400	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	C	1)-119413

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.
	○		>100,000	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-2019043
	○		>100,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-2019043
魚類	○		562,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-120987
	○		>1,000,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-102321
その他		○	9,630	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	EC ₅₀ REP	2	B	—	1)-102321
		○	25,000	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	NOEC REP	2	B	C	2)-2019043
		○	26,270	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-102321
		○	126,700	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-166109

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

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) 藻類等

Brain ら¹⁾⁻⁷³³⁸³ は米国 ASTM の試験方法 (E1415-91, 1998) に従って、イボウキクサ *Lemna gibba* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は 0、10、30、100、300、1,000 μg/L (公比約 3) であった。試験には 1/2 強度の Hunter 培地 (ショ糖なし) が用いられた。毒性値は設定濃度に基づき算出された。湿重量に関する 7 日間半数影響濃度 (EC₅₀) は 81 μg/L、葉状体数に関する 7 日間無影響濃度 (NOEC) は 10 μg/L であった。

2) 甲殻類等

Isidori ら¹⁾⁻¹⁰²³²¹ は米国 EPA の試験方法 (EPA-600-4-90-027E, 1993) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験溶液の調製には、助剤として 0.01% のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。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 15,510 µg/L であった。

また、Ferrari ら²⁾⁻²⁰¹⁹⁰⁴³ はフランス規格協会 AFNOR の試験方法 (T90-376, 2000) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (毎日換水) で行われ、設定濃度区は対照区のほかに 5 濃度区であった。試験には米国 EPA の試験方法 (EPA 600/4_91/002, 1994) に従った中硬水 (MHW, 80~100 mg CaCO₃/L) が用いられた。繁殖阻害に関する 7 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 250 µg/L であった。

3) 魚 類

Kim ら¹⁾⁻¹²⁰⁹⁸⁷ は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験溶液の調製には、助剤として 0.5% のジメチルスルホキシド (DMSO) 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 562,500 µg/L であった。

4) その他の生物

Isidori ら¹⁾⁻¹⁰²³²¹ は米国 ASTM の試験方法 (E1440-91, 1991) に準拠して、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* の急性毒性試験を実施した。設定試験濃度区は 5 濃度区 (公比 2) であった。試験溶液の調製には、助剤として 0.01% のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。24 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 26,270 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>Lemna gibba</i>	7 日間 EC ₅₀ (生長阻害)	81 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	15,510 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	562,500 µg/L
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	24 時間 LC ₅₀	26,270 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物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、その他の生物を除いた最も小さい値 (藻類等の 81 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.81 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Lemna gibba</i>	7日間 NOEC (生長阻害)	10 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7日間 NOEC (繁殖阻害)	250 µg/L

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

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値 (藻類等の 10 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 0.1 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 0.1 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

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 0.014 µg/L 程度、海水域では概ね 0.005 µg/L 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 0.19 µg/L 程度、海水域では概ね 0.0097 µg/L であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 1.9、海水域では 0.097 であった。

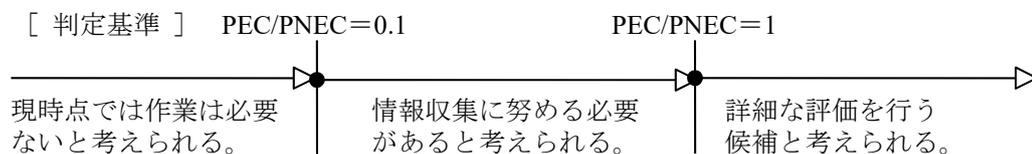
したがって、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられ、総合的な判定も同様とした。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.014 µg/L 程度 (2014)	0.19 µg/L 程度 (2014)	0.1 µg/L	1.9
公共用水域・海水	概ね0.005 µg/L (2014)	概ね0.0097 µg/L (2014)		0.097

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



4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十七改正日本薬局方
(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>,
2019.07.01 現在).
- 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: 1649.
- 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: 509.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPVPWIN™ v.1.43.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 71.
- 7) Boreen AL et al(2004) : Environmental Science & Technology 38 : 3933-3940 [Hazardous
Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 8) 塩野義製薬株式会社(2018) : 医薬品インタビューフォーム バクタ配合錠・バクタ配合顆
粒.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 10) Alexy R et al.(2004) Chemosphere 57 : 505-512.
- 11) Al-Ahmad et al.(1999) Arch. Environ. Contam. Toxicol. 37 : 158-163.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 13) 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.
- 14) Lam MW et al. (2004): Environmental Toxicology and Chemistry 23: 1431-1440 [Hazardous
Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2019.05.22 現在)].
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 17) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2019.07.01 現在).
- 18) 動物用医薬品検査所 : 動物用医薬品等販売高年報
(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2019.07.01 現在).
- 19) 日本医薬情報センター(2019) : 日本の医薬品 構造式集 2019.
- 20) 日本動物用医薬品協会(2018) : 動物用医薬品医療機器要覧 2018 年版.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.

- 2) 梶本かおり, 奥本木の実, 樋下勝彦, 猿棒康量 (2016) : 河川中の医薬品等汚染実態調査について. 和歌山県環境衛生研究センター年報. 62 : 52-57.
- 3) 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.
- 4) 大川勝実, 守口知彦, 大島慎也, 石井里枝 (2016) : 荒川水系河川水中のヒト用及び動物用医薬品の検出状況. 埼玉県衛生研究所報. 50 : 67-74.
- 5) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 山下紗矢香, 松尾友香 (2015) : 福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価 (II) . 福岡市保健環境研究所報. 40 : 61-66.
- 6) 豊福星洋, 山下紗矢香, 松尾友香 (2015) : 福岡市内河川における動物用医薬品の実態調査 (II) . 福岡市保健環境研究所報. 40 : 67-70.
- 7) 豊福星洋, 宇野映介, 戸渡寛法, 松尾友香 (2014) : 福岡市内河川における動物用医薬品の実態調査. 福岡市保健環境研究所報. 39 : 59-62.
- 8) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 平野真悟, 小原浩史, 松尾友香 (2014) : 福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価. 福岡市保健環境研究所報. 39 : 51-57.
- 9) Hiroyuki Mano, Seiichiro Okaoto (2016) : Preliminary Ecological Risk Assessment of 10 PPCPs and their Contributions to the Toxicity of Concentrated Surface Water on an Algal Species in the Middle Basin of Tama River. *Journal of Water and Environment Technology*. 14(6) : 423-436.
- 10) 中島純夫, 南部佳弘, 柏原守, 矢野公一 (2009) : 札幌市内河川水及び下水放流水中の医薬品等調査結果について. 札幌市衛生研究所年報. 36 : 67-74.
- 11) K. Komori, Y. Suzuki, M. Minamiyama, A. Harada (2013) : Occurrence of selected pharmaceuticals in river water in Japan and assessment of their environmental risk. *Environmental Monitoring and Assessment*. 185 : 4529-4536.
- 12) 小森行也, 鈴木穰 (2009) : 生活排水の処理状況が異なる都市域小河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価. *水環境学会誌*. 32(3) : 133-138.
- 13) 上村仁 (2007) : 相模川水系河川水中の医薬品類の分布. 神奈川県衛生研究所研究報告. 37 : 60-64.

(3) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 73383 : Brain, R.A., D.J. Johnson, S.M. Richards, H. Sanderson, P.K. Sibley, and K.R. Solomon (2004): Effects of 25 Pharmaceutical Compounds to *Lemna gibba* Using a Seven-Day Static-Renewal Test. *Environ.Toxicol.Chem.* 23(2):371-382.
- 102321 : Isidori, M., M. Lavorgna, A. Nardelli, L. Pascarella, and A. Parrella (2005): Toxic and Genotoxic Evaluation of Six Antibiotics on Non-target Organisms. *Sci.Total Environ.* 346(1-3):87-98.
- 119413 : Park,S., and K. Choi (2008): Hazard Assessment of Commonly Used Agricultural Antibiotics on Aquatic Ecosystems. *Ecotoxicology*17(6): 526-538.
- 120987 : Kim,Y., K. Choi, J. Jung, S. Park, P.G. Kim, and J. Park (2007): Aquatic Toxicity of

- Acetaminophen, Carbamazepine, Cimetidine, Diltiazem and Six Major Sulfonamides, and Their Potential Ecological Risks in Korea. *Environ. Int.*33(3): 370-375.
- 153881 : Bialk-Bielinska,A., S. Stolte, J. Arning, U. Uebers, A. Boschen, P. Stepnowski, and M. Matzke (2011): Ecotoxicity Evaluation of Selected Sulfonamides. *Chemosphere* 85(6) : 928-933.
- 166109 : Li,M.H. (2013): Acute Toxicity of 30 Pharmaceutically Active Compounds to Freshwater Planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicol. Environ. Chem.*95(7): 1157-1170.
- 166300 : Lu,G.H., Z.H. Li, and J.C. Liu (2013): Effects of Selected Pharmaceuticals on Growth, Reproduction and Feeding of *Daphnia magna*. *Fresenius Environ. Bull.*22:2583-2589.
- 2) その他
- 2019042 : 福永 彩、山下 尚之、田中 宏明 (2006) : 藻類生長阻害試験を用いた医薬品の毒性評価. *環境工学研究論文集* 43 : 57-63.
- 2019043 : Ferrari, B., R. Mons, B. Vollat, B. Fraysse, N. Paxeus, R. LoGiudice, A. Pollio, and J. Garric (2004): Environmental Risk Assessment of Six Human Pharmaceuticals: are the Current Environmental Risk Assessment Procedures Sufficient for the Protection of the Aquatic Environment?. *Environ. Toxicol. Chem.* 23(5) : 1344-1354.