

化学物質の環境リスク初期評価
ガイドライン（平成 30 年 11 月版）

化学物質の環境リスク初期評価
（第 17 次とりまとめ）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(平成30年11月版)	3
II. 化学物質の環境リスク初期評価(第17次とりまとめ)結果(案)	
(I). 化学物質の環境リスク初期評価(13物質)の結果	
[1] 6-アセチル-1,1,2,4,4,7-ヘキサメチルテトラリン	39
[2] 2-イミダゾリジンチオン	61
[3] 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン	91
[4] ジエチレングリコール	110
[5] ジフェニルジスルファン	132
[6] 3,3'-ジメチルベンジジン	147
[7] 3,3'-ジメトキシベンジジン	170
[8] 2-(チオシアナートメチルチオ)-1,3-ベンゾチアゾール	190
[9] ピペラジン ^{注1}	207
[10] ヘキサメチレンジアミン ^{注1}	233
[11] ヘキサメチレンテトラミン ^{注1}	256
[12] ベンゾフェノン ^{注1}	281
[13] メタクリル酸2,3-エポキシプロピル ^{注1}	309
(II). 化学物質の生態リスク初期評価(4物質:追加実施分)の結果	
[1] ジクロロ酢酸	333
[2] トリクロロ酢酸	344
[3] ブロモホルム ^{注1}	359
[4] ロキシスロマイシン	372

^{注1} 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（平成30年11月版）

化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（平成30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、わ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 物質に関する基礎的事項

(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、化審法官報公示整理番号、化管法（PRTR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
- 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（Koc）

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、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
- ・化学物質排出把握管理促進法（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、およ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：水環境における内分泌攪乱物質に関する実態調査結果
 - ・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 の地点

- ・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

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

- ・飲料水からの曝露量

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

- ・土壌からの曝露量

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

- ・食事からの曝露量

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

ここで用いている大気の日呼吸量及び飲料水の日飲水量は、わ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

化管法に基づく届出排出量が得られる場合は、モデル等（別添1）で大気中および公共用水域濃度を推定し、さらに曝露量を推定して実測データの取得の必要性等について考察する。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し、実測データが必要と判断された媒体については根拠も含めて記述する。

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し、実測データの取得の必要性等について考察する。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類摂取による経口曝露量を推定する。魚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推定を行う。これを健康リスク初期評価における無毒性量等、ユニットリスク等と比較する。

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。

化管法に基づく届出排出量が得られる場合は、モデル等（別添1）で公共用水域濃度を推定し、実測データの取得の必要性等について考察する。

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、化管法に基づく予測結果、魚介類中濃度データ等が得られた場合には、それらを参考値として活用する。
- 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値として活用する。

(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

上記のア及びイによって算出されたMOE及びがんの過剰発生率、EPIを総合的に検討し、曝露経路毎に判定及び評価を示す。この際、参考値（限られた地域や過去のデータ、化管法に基づく予測値、魚介類中濃度、曝露経路間換算値等）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検討する。

5. 評価に用いた指標の利用上の注意

本評価は、化学物質のヒト健康に対するリスク評価を、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、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る。また、その際には、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)

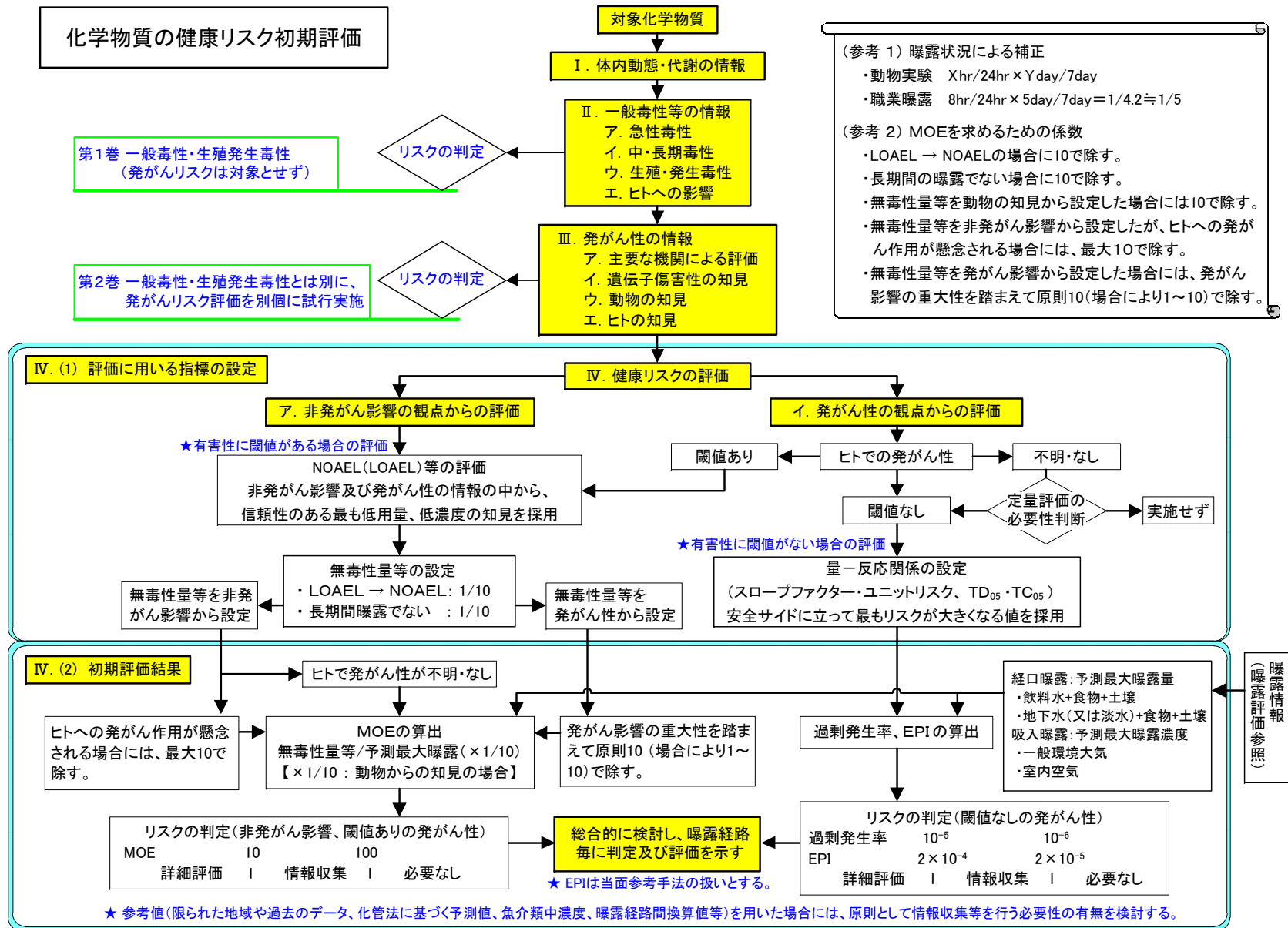
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気			*	
	室内空気				

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

当面はOECDのSIDS（Screening Information Data Sets）が要求する生物群（藻類、甲殻類及び魚類）を考慮し、次のとおりとする。

ア. 対象とする生物群

藻類、甲殻類、魚類及びその他の4生物群とする。

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を抽出する。

(7) 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

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、甲殻類、魚類及びその他の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

(ア) 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) 試験の信頼性およ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. 信頼性有り、2. 信頼性有り(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。

なお、PNECの算出に採用できる毒性データが無い場合は、生態影響試験を実施すべき物質等として明記し、生態リスク評価を延期する。

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) 藻類に対する急性毒性と慢性毒性の取り扱いについて

藻類については、72時間以上の試験期間で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) 藻類のエンドポイントについて

藻類については、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、甲殻類及び魚類のうち、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、甲殻類及び魚類の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、甲殻類及び魚類のうち、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、甲殻類及び魚類の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、甲殻類及び魚類の3生物群のうち、知見の得られたものが1または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、甲殻類、魚類及びその他) 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。

(7) 魚類、甲殻類及び藻類のうち1または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。

(4) 魚類、甲殻類及び藻類の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、甲殻類及び藻類のうち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。

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 ≤ PEC/PNEC < 1	情報収集に努める必要があると考えられる。
1 ≤ 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。

② 判定を踏まえた提言等

評価の結果「判定不能」とされた物質等について、水生生物に対する有害性が高いこと、化管法に基づく届出排出量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、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、必要な情報を充実させて再度初期評価を行うことを提言する。各項目の評価の視点は次のとおり。

- 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10～100μg/L程度以下の物質に着目する。
- イ. 化管法に基づく届出排出量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1,000t以上）あるいは米国TSCAでの毒性試験実施条件（10⁶ポンド（450t））を考慮して、年間100～1,000t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										
甲殻類										
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

エンドポイント

影響内容

- 1) 藻類
- 2) 甲殻類
- 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 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC比
公共用水域・淡水				
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 (-)

6. 計算結果の中から、除外するモデル

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。

- ・ 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

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

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。

- ・7.1、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17次とりまとめ) 結果 (案)

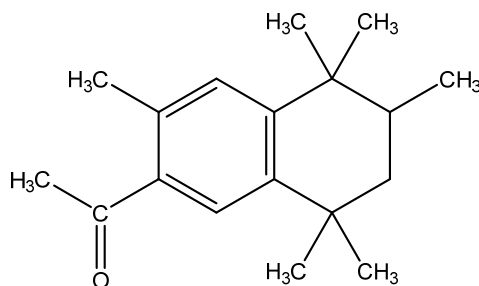
(I) 化学物質の環境リスク初期評価
(13 物質) の結果

[1] 6-アセチル-1,1,2,4,4,7-ヘキサメチルテトラリン

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：6-アセチル-1,1,2,4,4,7-ヘキサメチルテトラリン
 (別の呼称：7-アセチル-1,1,3,4,4,6-ヘキサメチルテトラヒドロナフタレン、AHTN)
 CAS 番号：21145-77-7、1506-02-1
 化審法官報公示整理番号：4-1179
 化管法政令番号：
 RTECS 番号：KM5805024 (21145-77-7)、KM5790048 (1506-02-1)
 分子式：C₁₈H₂₆O
 分子量：258.40
 換算係数：1 ppm = 10.57 mg/m³ (気体、25°C)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は結晶状の白色固体である¹⁾。

融点	> 54°C ¹⁾ 、54.5°C ²⁾ 、55.1°C ³⁾
沸点	326°C ¹⁾
密度	0.587g/cm ³ (20°C) (かさ密度) ³⁾
蒸気圧	5.12 × 10 ⁻⁴ mmHg (= 0.0682 Pa)(25°C) ¹⁾ 、5.12 × 10 ⁻⁴ mmHg (= 0.0682 Pa) ²⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	5.4 ¹⁾ 、5.7 ²⁾ 、5.7(24°C) ³⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.22 mg/L(pH = 7)(25°C) ^{1)、3)} 、1.25 mg/L(25°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
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 0%
(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) ²⁾
化学分解性
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：18 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁴⁾ により計算)

半減期：3.6～36 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm^{3.5})と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない¹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：700 (BCFBAF⁶⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：8,700 (KOCWIN⁷⁾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⁸⁾。

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

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

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「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す⁹⁾。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量(t) ^{a)}	— ^{b)}	10 ～ 100 未満	10 ～ 100 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

b) 公表されていない。

② 用途

本物質は、主に香粧品用調合香料に用いられ、石鹼、洗剤、繊維柔軟剤用として特に有用とされている¹⁰⁾。また、漂白剤、クリーナーにも用いられるとされている¹⁰⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化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	6.6	1.1	0.0	0.0
水域	1.2	36.1	0.1	0.3
土壌	90.7	15	99.8	99.3
底質	1.5	47.8	0.1	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である。

(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
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物 ^{b)}	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	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	
公共用水域・淡水	μg/L	0.023	0.065	<0.00085	0.23	0.00085	11/12	全国	2014	2)
		0.03	0.03	0.03	0.04	—	4/4	静岡県	2009	3)
公共用水域・海水	μg/L	0.0027	0.0048	<0.00085	0.012	0.00085	3/4	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									
魚類(公共用水域・海水) ^{d)}	μg/g	0.0004	0.001	<0.0004	0.0059 ^{c)} (0.00075)	0.0004	4/9	有明海	2004~ 2005	4)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0004	0.0006	<0.0004	0.0021	0.0004	3/9	有明海	2005	4)

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) マーケットバスケット試料では、すべての食品群（1群～13群）で定量下限値（0.0012～0.0020 μg/g）未満との報告がある⁵⁾。

c) 最大濃度0.0059 μg/gが得られた魚種はナルトビエイ、括弧内の0.00075 μg/gは濃度第2位のムツゴロウ。

d) 魚介類試料では、最大0.0017 μg/g（国産の養殖ハマチ）の報告がある⁵⁾。

(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	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
地下水	データは得られなかった	データは得られなかった	
公共用水域・淡水	0.023 μg/L 程度(2014)	0.00092 μg/kg/day 程度	
均	食 物	データは得られなかった (魚類：過去の限られた地域のデータではあるが 0.0004 μg/g(2004～2005)、 貝類：過去の限られた地域のデータではあるが 0.0004 μg/g 未満程度(2005))	データは得られなかった (魚介類：過去の限られた地域のデータではあるが 0.00053 μg/kg/day 未満程度)
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒体	濃度	一日曝露量
最大値	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.23 µg/L 程度(2014)	0.0092 µg/kg/day 程度
	食物	データは得られなかった (魚類：過去の限られた地域のデータではあるが 0.00075 µg/g(2004~2005)、 貝類：過去の限られた地域のデータではあるが 0.0021 µg/g 程度(2005))	データは得られなかった (魚介類：過去の限られた地域のデータではあるが 0.0010 µg/kg/day 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 2.3 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。

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		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	0.00092	0.0092
食物			
	参考値(魚介類) ^{a)}	(<0.00053)	(0.0010)
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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（魚類中濃度と魚類等の平均摂取量及び貝類濃度と貝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 2.4 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 0.00092 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.0092 µg/kg/day 程度であった。

また、食物のデータが得られていないため、参考として食用にされる魚類中濃度の最大値 (0.00075 µg/g) 及び貝類濃度の最大値 (0.0021 µg/g) とそれらの平均一日摂取量 (魚類等 63.4 g/人/day (総数)、貝類 2.2 g/人/day (総数))⁶⁾ によって推定した食物からの経口曝露量は 0.0010 µg/kg/day 程度となる。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、0.010 µg/kg/day 程度となった。

なお、本物質の魚介類中濃度を調査した結果、最大濃度 0.0017 µg/g が国産の養殖ハマチで検出された報告があり、この魚介類濃度と公共用水域・淡水のデータから経口曝露量を算定すると 0.011 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 2.5 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では 0.23 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.012 µg/L となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.023 µg/L 程度 (2014)	0.23 µg/L 程度 (2014)
海 水	概ね 0.0027 µg/L (2014)	概ね 0.012 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. 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

雌雄のラットに本物質 15 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与し、さらに ^{14}C でラベルして 2 日間強制経口投与した結果、ラベル体の投与から 48 時間で、雄では投与した放射活性の 11% が尿中に、52% が糞中に排泄され、ケージに 3%、体組織に 27% があり、雌では 14% が尿中に、45% が糞中に排泄され、ケージに 8%、体組織に 29% があった。同様にして 100 mg/kg/day を強制経口投与した結果、48 時間で雄では 35% が尿中に、35% が糞中に排泄され、ケージに 6%、体組織に 20% があり、雌では 28% が尿中に、42% が糞中に排泄され、ケージに 4%、体組織に 19% があり、投与量の増加に伴って雌雄で尿中排泄割合の増加がみられた。尿、糞、肝臓の試料からは多数の代謝物が検出されたが、いずれも同定できなかった。本物質の未変化体は糞中に多く、尿や肝臓では検出されなかったことから、消化管からの吸収率は低いと考えられた¹⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 2 mg/kg を静脈内投与した結果、投与から 7 日間で投与した放射活性の 21% が尿中、67% が糞中に排泄され、尿中排泄の大部分が 24 時間以内であったのに対し、糞中排泄の大部分は 24~72 時間内にあった。呼気中に放射活性の排泄はなかった。放射活性のピークは全血、血漿、肝臓、腎臓で初回サンプリング時（5 分後）、脂肪組織で 2 時間後にみられ、その後は 24 時間後まで比較的平衡状態で推移した後に減少した。ブタへの 0.1 mg/kg の静脈内投与では、14 日間で 86% が尿中、12% が糞中に排泄され、尿中排泄の大部分が 24 時間以内であったのに対し、糞中排泄の大部分は 24~48 時間内にあり、全血、血漿で放射活性のピークは初回サンプリング時（10 分後）にみられ、2 時間後に約 1/3 まで低下した。ラット及びブタの尿からは本物質の未変化体は検出されなかったが、10 種類前後の代謝物が検出され、それらの多くが両動物種で共通していたが、組成割合は異なっていた²⁾。

ラットの背部（9 cm²）に ^{14}C でラベルした本物質 4.5 mg/kg（0.1 mg/cm²）を 70% エタノール溶液に溶かして塗布し、塗布部を 6 時間閉塞した結果、120 時間で投与した放射活性の 2.1% が尿中、14.5% が糞中に排泄され、ケージや体組織の検出分を加えると、吸収率は 18.8% と見積もられた。また、男性ボランティア 3 人の背部（100 cm²）に ^{14}C でラベルした本物質 1.09 mg を 70% エタノール溶液に溶かして塗布し、30 分放置した後にガーゼで 6 時間閉塞した結果、120 時間で投与した放射活性の 0.88% が糞尿中（約 60% が尿中）に排泄され、吸収率は 1% と見積もられた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 ₅₀ 570 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀ 7,940 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀ >5,000 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。

なお、本物質を経口投与したラットでは数時間以内に不活発、起毛がみられ、その後、血尿、眼や鼻孔周囲のかさぶた、るいそうの徴候がみられた⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、1、3、10 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、死亡や一般状態、体重への影響はなく、血液、血液生化学、剖検、病理組織の各検査結果にも異常はなかった⁶⁾。この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄に 0、32、89、130 mg/kg/day を餌に混ぜて 2 週間投与した用量設定のための予備試験では、89 mg/kg/day 以上の群で摂餌量の減少と体重増加の抑制がみられ、特に 130 mg/kg/day 群では著しく、実験の継続が困難となったため、130 mg/kg/day 群は 5 日で終了した。32 mg/kg/day 以上の群で肝臓重量の増加、89 mg/kg/day 以上の群で肝細胞空胞化の発生率増加がみられ、130 mg/kg/day 群の 1 匹では肝細胞壊死もみられた⁷⁾。この結果から、LOAEL を 32 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、1.5、5、15、50 mg/kg/day となるように餌に混ぜて 90 日間投与した結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、50 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、肝臓相対重量の有意な増加を認めた。15 mg/kg/day 以上の群の雌及び 50 mg/kg/day 群の雄でヘマトクリット値、赤血球数、50 mg/kg/day 群の雌雄でヘモグロビン濃度の有意な減少を認め、5 mg/kg/day 以上の群の雌では 7 週目の検査時にもヘマトクリット値の有意な減少がみられており、これらの数値は正常範囲内であったものの、軽度の貧血が示唆された。また、5 mg/kg/day 以上の群の雌雄でプロトロンビン時間の有意な遅延を認め、5 mg/kg/day 以上の群の雌及び 15 mg/kg/day 以上の群の雄で血清のトリグリセリド、15 mg/kg/day 以上の群の雌雄で血清の総コレステロールの有意な減少もみられた。5 mg/kg/day 以上の群の雌の涙腺で緑色化、50 mg/kg/day 群の雄で尿の淡～暗褐色化の変色がみられた。50 mg/kg/day 群の雄の 11/12 匹、雌の 4/12 匹で肝臓の緑色～暗褐色化がみられ、その大部分は腸間膜リンパ節も黒っぽく変色していた。しかし、肝臓を含む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雄で 0、1.6、5.0、15.2、50.9 mg/kg/day、雌で 0、1.5、5.1、15.1、50.7 mg/kg/day であった⁷⁾。この結果から、NOAEL を雄で 1.6 mg/kg/day、雌で 1.5 mg/kg/day とする。

エ) Balb/c マウス雌 6 匹を 1 群とし、0、2、6.5 mg/kg/day を餌に混ぜて 2 週間投与した結果、6.5 mg/kg/day 群で肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、体重や胸腺、子宮の相対重量に影響はなかった⁸⁾。この結果から、NOAEL を 2 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、1.5、5、15、50 mg/kg/day となるように餌に混ぜて 90 日間投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった⁷⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 8 匹を 1 群とし、0、10、25、50、100 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで強制経口投与した用量設定のための予備試験では、100 mg/kg/day 群の 1 匹が瀕死となって屠殺した。50 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、100 mg/kg/day 群で体重減少がみられ、25 mg/kg/day 群でも一過性の体重増加の抑制がみられた。100 mg/kg/day 群では全数の肝臓が緑色化し、3 匹の脾臓が小型化、2 匹の羊膜が緑色化しており、2 腹の胎仔 3 匹で全身性浮腫がみられた^{9,10)}。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、5、15、50 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで強制経口投与した結果、15 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制、50 mg/kg/day 群で限局性の脱毛、肝臓の変色（緑色又は斑状の緑色や暗赤色）がみられたが、妊娠率や黄体数、着床数、生存胎仔数、吸収胚数などに影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも影響はなかった。なお、5 及び 50 mg/kg/day 群で胎仔の体重は有意に低かったが、その程度や用量依存性、過去の対照群での状況などを考慮すると、投与に関連したものではないと考えられた⁹⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 5 mg/kg/day、胎仔で 50 mg/kg/day 以上とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌 28 匹を 1 群とし、0、2、6、20 mg/kg/day を妊娠 14 日から哺育 21 日まで強制経口投与し、得られた F₁ 雌雄各 24 匹を 1 群として繁殖試験を実施した結果、F₁ 及び F₂ の各世代で投与に関連した影響はみられなかった^{11, 12)}。この結果から、NOAEL を 20 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 香水や芳香剤に対するアレルギー患者 21 人を対象にしたパッチテストでは、2 人に陽性反応がみられた¹³⁾。しかし、1 人は 57 種類の被験物質中の 16 物質、他の 1 人も 5 物質に陽性反応を示しており、具体的な試験方法の記載もなかったことから、結果の解釈はできなかった。

イ) 皮膚炎患者 313 人を対象にしたパッチテストでは、本物質に対する陽性反応はみられなかった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	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{15,16)}、大腸菌¹⁵⁾ で遺伝子突然変異、大腸菌で DNA 傷害¹⁷⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) で染色体異常¹⁵⁾、ヒト末梢血リンパ球で姉妹染色分体交換^{18,19)}、小核²⁰⁾、S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成¹⁵⁾、ヒト肝癌細胞 (Hep G2) で小核²⁰⁾ を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスで小核を誘発しなかった¹⁵⁾。

○ 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・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 1.5 mg/kg/day (貧血、プロトロンビン時間の延長など) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.15 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

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	—	—	0.15 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00092 µg/kg/day 程度	0.0092 µg/kg/day 程度			1,600

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 0.00092 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.0092 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.15 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 1,600 となる。また、魚類及び貝類と公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、経口曝露量は 0.010 µg/kg/day となり、参考としてこれから算出した MOE は 1,500 となる。

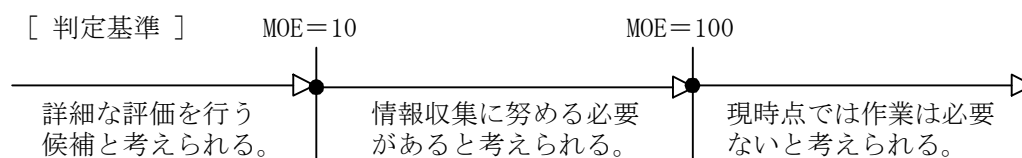
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

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。

なお、国外の調査事例ではあるが、中国の化粧品工場の調査では、本物質の平均濃度は屋内の製造現場で 0.75 µg/m³、屋外で 0.023 µg/m³、工場の風下 200 m 地点で 0.0037 µg/m³、工場の風上 25 km 地点で 0.0019 µg/m³ であった²¹⁾。欧米の調査では、一般環境大気平均濃度が 0.003 µg/m³ を超える報告はなかったが^{22~25)}、室内空気の平均濃度は 0.026~0.061 µg/m³、最大濃度は 0.077~0.11 µg/m³ であった^{26~29)}。そこで吸収率を 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 0.50 mg/m³ となるが、参考として吸入曝露濃度を 0.11 µg/m³ と仮定し、無毒性量等が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 450 となる。このため、本物質の一般環境大気及び室内空気からの吸入曝露による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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	60	<i>Tetraselmis suecica</i>	クロロデンド ロン藻類	NOEC GRO (RATE)	1	C	C	2)-2017123
		○	381	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
	○		> 835	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
甲殻類		○	196	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	3)-2
	○		610	<i>Nitocra spinipes</i>	ナミミズベ ソコムジンコ	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-71505
	○		710	<i>Acartia tonsa</i>	アカルチア属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-176313
	○		>800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	3	C	C	3)-3
魚類		○	35	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	NOEC GRO	36	B	B	3)-4
		○	35	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	NOEC DVP	34	B	B	3)-5
	○		1,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (24時間齢)	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-107227
	○		1,490	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-6
その他	○		397	<i>Lumbriculus variegatus</i>	ヤマトオヨギミ ミズと同属	EC ₅₀ IMM	5	B	B	1)-71822
	○		426* ¹	<i>Lampsilis cardium</i>	イシガイ科 (グロキディウム 幼生)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-109267
	○		>460	<i>Chironomus riparius</i>	ドブユスリカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-71822

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.
	○		>255,200	<i>Caenorhabditis elegans</i>	カンセンチュウ科	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)-176310

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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、GRO (Growth)：生長 (植物) 又は成長 (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

RATE：生長速度より求める方法 (速度法)

*1 2 試験から得られた毒性値の幾何平均値

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

1) 藻類

OECDテストガイドラインNo. 201に準拠して、緑藻類*Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名*Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験がGLP試験として実施された³⁾⁻¹。設定試験濃度は0 (助剤対照区)、62.5、125、250、500、1,000 µg/L (公比2) 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) 及び界面活性作用のあるTween 80が用いられた。被験物質の実測濃度 (助剤対照区は除く) は、67.9、139.6、170.3、380.7、835.0 µg/Lであり、設定濃度の52.7~142%であった。毒性値は実測濃度に基づき、速度法により算出された。最高濃度区においても50%以上の阻害が見られず、72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は835 µg/L超とされた。72時間無影響濃度 (NOEC) は381 µg/Lであった。

2) 甲殻類

Wollenbergerら¹⁾⁻¹⁷⁶³¹³は、ISOの試験方法 (Draft International Standard ISO/DIS 14669, 1997) に準拠して、アカルチア属*Acartia tonsa*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、対照区、助剤対照区及び6濃度区 (0.030~1.00 mg/L) (公比2) であった。試験用水には塩分18の人工海水が、助剤には100 µL/L未満のアセトンが用いられた。48時間半数致死濃度 (LC₅₀) は設定濃度に基づき710 µg/Lであった。

また、OECDテストガイドラインNo. 202 (part 2, *Daphnia* sp., Reproduction Test) 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³⁾⁻²⁾。試験は半止水式で行われ、設定試験濃度は0 (対照区、助剤対照区)、62.5、125、250、500、1,000 µg/L (公比2) であった。試験溶液の調製には、試験培地としてElentd M7培地が、助剤として0.008%のジメチルホルムアミド (DMF) 及び0.002%の界面活性作用のあるTween 80が用いられた。被験物質の実測濃度 (助剤対照区は除く) は 54.19、112.9、196、400.5、804 µg/Lであり、3日後及び21日後の換水前において設定濃度の69.6~85.1%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196 µg/Lであった。

3) 魚類

OECDテストガイドラインNo.204に準拠して、ブルーギル *Lepomis macrochirus* の急性毒性試験がGLP試験として実施された³⁾⁻⁶⁾。試験は流水式で行われ、毎日給餌された。試験溶液の調製には、試験用水として硬度41.2 fr.H° の濾過水道水が、助剤として0.005%のジメチルホルムアミド (DMF) 及び0.001%の界面活性作用のあるTween 80が用いられた。設定試験濃度は0 (助剤対照区)、0.125、0.25、0.5、1.0、2.0 mg/L (公比2) であった。被験物質の実測濃度 (助剤対照区は除く) は、試験開始時において0.114、0.221、0.468、1.085、2.222 mg/Lであった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき1,490 µg/Lであった。

また、OECDテストガイドラインNo.210に準拠して、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験が、GLP試験として実施された³⁾⁻⁴⁾。試験は流水式で行われ、設定試験濃度は0 (対照区、助剤対照区)、12.5、25、50、100、200 µg/L (公比2) であった。試験には、助剤として100 µL/Lのトリエチレングリコールが用いられた。仔魚の成長阻害 (体長又は体重) に関する36日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき35 µg/Lであった。

また、OECDテストガイドラインNo. 210に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* (= *Brachydanio rerio*) の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験が、GLP試験として実施された³⁾⁻⁵⁾。試験は流水式で行われ、設定試験濃度は0 (助剤対照区)、10、20、35、50、75 µg/Lであった。試験には、助剤としてトリエチレングリコールが用いられた。被験物質の実測濃度は、<5 (助剤対照区)、11.0、21.7、37.0、51.8、78.7 µg/Lであり、設定濃度の104~110%であった。胚発生時の奇形 (尾びれの欠損) に関する34日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき35 µg/Lであった。

4) その他の生物

Artola-Garicanoら¹⁾⁻⁷¹⁸²²⁾は、ヤマトオヨギミズと同属である *Lumbriculus variegatus* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は助剤対照区及び5濃度区 (0~491 µg/L) であった。試験用水には銅が含まれていないユトレヒト水道水 (CFW) が、助剤にはイソプロパノールが0.05% (v/v) 以下の濃度で用いられた。遊泳阻害に関する120時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき397 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	835 µg/L 超
甲殻類	<i>Acartia tonsa</i>	48 時間 LC ₅₀	710 µg/L
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC ₅₀	1,490 µg/L
その他	<i>Lumbriculus variegatus</i>	120 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	397 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、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 (甲殻類の 710 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 7.1 µg/L が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、PNEC の参考値は 3.9 µg/L となる。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	381 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	196 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	36 日間 NOEC (成長阻害)	35 µg/L
魚類	<i>Danio rerio</i>	34 日間 NOEC (発生異常)	35 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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 35 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 3.5 µg/L が得られた。

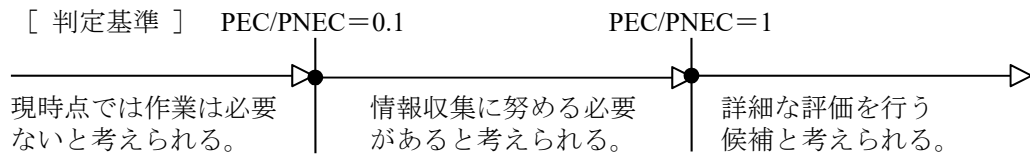
本評価における PNEC としては、魚類の慢性毒性値より得られた 3.5 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.023 µg/L 程度 (2014)	0.23 µg/L 程度 (2014)	3.5 µg/L	0.07
公共用水域・海水	概ね0.0027 µg/L (2014)	概ね0.012 µg/L (2014)		0.003

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



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 0.023 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね 0.0027 $\mu\text{g/L}$ 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 0.23 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね 0.012 $\mu\text{g/L}$ 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 0.003 であるため、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) OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Profile,
1-(5,6,7,8-Tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)ethan-1-one (AHTN).
- 2) Froukje Balk, Richard A. Ford(1999) : Environmental risk assessment for the polycyclic musks AHTN and HHCB in the EU I. Fate and exposure assessment. Toxicol Lett 111:57-79.
- 3) European Chemicals Agency : Information on Registered substances,
1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)ethan-1-one
(<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2017.12.05 現在).
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 5) 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.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 8) 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, 2018.04.20 現在).
- 9) 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, 2005.10.02 現在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 10) 印藤元一 : 合成香料 化学と商品知識 <増補改訂版> 1996.

(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) 金子亜由美, 今津佳子, 久米一成, 山下晶平, 中川寛基 (2009) : 家庭用医薬品・化粧品中の化学物質の排出実態調査について. 静岡県環境衛生科学研究報告. 52:43-47.
- 4) Haruhiko Nakata, Hiroshi Sasaki, Akira Takemura, Motoi Yoshioka, Shinsuke Tanabe, Kurunthachalam Kannan (2007) : Bioaccumulation, Temporal Trend, and Geographical Distribution of Synthetic Musks in the Marine Environment. Environmental Science and Technology. 41(7):2216-2222.

- 5) 仲谷正, 宮本伊織, 清水充 (2012) : QuEChERS 法キットを用いた食品中の合成香料の分析について. 平成 23 年度大阪市環境科学研究所報告 調査・研究年報. 74:29-36.
- 6) 厚生労働省 (2017) : 平成 28 年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Wu D. (2002): Investigation and characterization of internal organs in rats following 14 oral doses of AHTN and two subsequent oral administration of [¹⁴C] AHTN. Xenobiotic Laboratories Inc., XBL report No. RPT00660. For RIFM. Cited in: EU (2008): European Union Risk Assessment Report. 1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)ethan-1-one (AHTN). CAS No: 1506-02-1 or 21145-77-7.
- 2) Api AM, Ritacco G, Sipes IG. (2013): Disposition and excretion of ¹⁴C-AHTN (7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene) and ¹⁴C-HHCB (1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethyl-cyclopenta-gamma-2-benzopyran) after intravenous administration to Sprague-Dawley rats and domestic pigs. Int J Toxicol. 32: 288-295.
- 3) Ford RA, Hawkins DR, Schwarzenbach R, Api AM. (1999): The systemic exposure to the polycyclic musks, AHTN and HHCB, under conditions of use as fragrance ingredients: evidence of lack of complete absorption from a skin reservoir. Toxicol Lett. 111: 133-142.
- 4) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 5) Spanjers MTh, Til HP. (1985): Acute oral toxicity in rats of 6-Acetyl-1,1,2,4,4,7-hexamethyltetralin (18188). TNO. Zeist, The Netherlands. Report no V85.353/250060. Cited in: EU (2008): European Union Risk Assessment Report. 1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)ethan-1-one (AHTN). CAS No: 1506-02-1 or 21145-77-7.
- 6) Dotti A, Biedermann K, Luetkemeier H, Weber K. (1993): Subacute 28-day oral toxicity (gavage) study with Fixolide in the rat. RCC. Itingen, Switzerland. RCC Project 341976. Cited in: EU (2008): European Union Risk Assessment Report. 1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)ethan-1-one (AHTN). CAS No: 1506-02-1 or 21145-77-7.
- 7) Api AM, Smith RL, Pipino S, Marczylo T, De Matteis F. (2004): Evaluation of the oral subchronic toxicity of AHTN (7-Acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene) in the rat. Food Chem Toxicol. 42: 791-801.
- 8) Seinen W, Lemmen JG, Pieters RH, Verbruggen EM, van der Burg B. (1999): AHTN and HHCB show weak estrogenic- but no uterotrophic activity. Toxicol Lett. 111: 161-168.
- 9) Christian MS, Parker RM, Hoberman AM, Diener RM, Api AM. (1999): Developmental toxicity studies of four fragrances in rats. Toxicol Lett. 111: 169-174.
- 10) Christian MS, Hoberman AM, Parker RM. (1997): Oral (Gavage) developmental toxicity study of acetyl hexamethyl petroline (AHTN) in rats. Argus Research Laboratories. protocol nr. 1318-002. Cited in: EU (2008): European Union Risk Assessment Report.

- 1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)ethan-1-one (AHTN). CAS No: 1506-02-1 or 21145-77-7.
- 11) Jones K, Bottomley AM, Gopinath C. (1996): AHTN: Effects on peri- and post natal development including maternal function in the rat. (Gavage administration) Report to RIFM. Cited in: EU (2008): European Union Risk Assessment Report. 1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)ethan-1-one (AHTN). CAS No: 1506-02-1 or 21145-77-7.
 - 12) Ford RA, Bottomley A. (1997): A method for evaluation of the potential toxicity to the neonate from exposure to xenobiotics via mother's milk - application to three fragrance materials. *The Toxicologist*. 36: 367.
 - 13) Meynadier JM, Meynadier J, Peyron JL, Peyron L. (1986): Clinical forms of skin manifestations in allergy to perfume. *Ann Dermatol Venereol*. 113: 31-41. (in French).
 - 14) Frosch PJ, Pilz B, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG, Dooms-Goossens A, Ducombs G, Fuchs T, Hannuksela M, Lachapelle JM, Lahti A, Maibach HI, Menné T, Rycroft RJG, Shaw S, Wahlberg JE, White IR, Wilkinson JD. (1995): Patch testing with fragrances: Results of a multicenter study of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group with 48 frequently used constituents of perfumes. *Contact Dermatitis*. 33: 333-342.
 - 15) Api AM, San RH. (1999): Genotoxicity tests with 6-acetyl-1,1,2,4,4,7-hexamethyltetraline and 1,3,4,6,7,8-hexahydro-4,6,6,7,8,8-hexamethylcyclopenta- γ -2-benzopyran. *Mutat Res*. 446: 67-81.
 - 16) Mersch-Sundermann V, Kevekordes S, Jenter C. (1998): Lack of mutagenicity of polycyclic musk fragrances in *Salmonella typhimurium*. *Toxicol in Vitro*. 12: 389-393.
 - 17) Mersch-Sundermann V, Kevekordes S, Jenter C. (1998): Testing of SOS induction of artificial polycyclic musk fragrances in *E. coli* PQ37 (SOS chromotest). *Toxicol Lett*. 95: 147-154.
 - 18) Kevekordes S, Mersch-Sundermann V, Diez M, Bolten C, Dunkelberg H. (1998): Genotoxicity of polycyclic musk fragrances in the sister-chromatid exchange test. *Anticancer Res*. 18: 449-452.
 - 19) Steinberg P, Fischer T, Arand M, Park E, Elmadfa I, Rimkus G, Brunn H, Dienes HP. (1999): Acute hepatotoxicity of the polycyclic musk 7-acetyl-1,1,3,4,4,6-hexamethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthaline (AHTN). *Toxicol Lett*. 111: 151-160.
 - 20) Kevekordes S, Mersch-Sundermann V, Diez M, Dunkelberg H. (1997): *In vitro* genotoxicity of polycyclic musk fragrances in the micronucleus test. *Mutat Res*. 395: 145-150.
 - 21) Chen D, Zeng X, Sheng Y, Bi X, Gui H, Sheng G, Fu J. (2007): The concentrations and distribution of polycyclic musks in a typical cosmetic plant. *Chemosphere*. 66: 252-258.
 - 22) Peck AM, Hornbuckle KC. (2004): Synthetic musk fragrances in Lake Michigan. *Environ Sci Technol*. 38: 367-372.
 - 23) Peck AM, Hornbuckle KC. (2006): Synthetic musk fragrances in urban and rural air of Iowa and the Great Lakes. *Atmos Environ*. 40: 6101-6111.
 - 24) Xie Z, Ebinghaus R, Temme C, Heemken O, Ruck W. (2007): Air-sea exchange fluxes of synthetic polycyclic musks in the North Sea and the Arctic. *Environ Sci Technol*. 41: 5654-5659.

- 25) McDonough CA, Helm PA, Muir D, Puggioni G, Lohmann R. (2016): Polycyclic musks in the air and water of the lower Great Lakes: Spatial distribution and volatilization from surface waters. *Environ Sci Technol.* 50: 11575-11583
- 26) Fromme H, Lahrz T, Piloty M, Gebhart H, Oddoy A, Rüden H. (2004): Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). *Indoor Air.* 14: 188-195.
- 27) Regueiro J, Garcia-Jares C, Llompарт M, Lamas JP, Cela R. (2009): Development of a method based on sorbent trapping followed by solid-phase microextraction for the determination of synthetic musks in indoor air. *J Chromatogr A.* 1216: 2805-2815.
- 28) Sofuoglu A, Kiyimet N, Kavcar P, Sofuoglu SC. (2010): Polycyclic and nitro musks in indoor air: a primary school classroom and a women's sport center. *Indoor Air.* 20: 515-522
- 29) Dodson RE, Udesky JO, Colton MD, McCauley M, Camann DE, Yau AY, Adamkiewicz G, Rudel RA. (2017): Chemical exposures in recently renovated low-income housing: Influence of building materials and occupant activities. *Environ Int.* 109: 114-127.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 71505 : Breitholtz,M., L. Wollenberger, and L. Dinan (2003): Effects of Four Synthetic Musks on the Life Cycle of the Harpacticoid Copepod *Nitocra spinipes*. *Aquat. Toxicol.* 63(2): 103-118.
- 71822 : Artola-Garicano,E., T.L. Sinnige, I. Van Holsteijn, W.H.J. Vaes, and J.L.M. Hermens (2003): Bioconcentration and Acute Toxicity of Polycyclic Musks in Two Benthic Organisms (*Chironomus riparius* and *Lumbriculus variegatus*). *Environ. Toxicol. Chem.* 22(5): 1086-1092.
- 107227 : Yamauchi,R., H. Ishibashi, M. Hirano, T. Mori, J.W. Kim, and K. Arizono (2008): Effects of Synthetic Polycyclic Musks on Estrogen Receptor, Vitellogenin, Pregnane X Receptor, and Cytochrome P450 3A Gene Expression in the Livers of Male Medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat. Toxicol.* 90: 261-268.
- 109267 : Gooding,M.P., T.J. Newton, M.R. Bartsch, and K.C. Hornbuckle (2006): Toxicity of Synthetic Musks to Early Life Stages of the Freshwater Mussel *Lampsilis cardium*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 51(4): 549-558.
- 176310 : T. Mori, F. Morita, A. Inokuchi, Y. Takao, S. Kohra, N. Tominaga, T. Takemasa, and K. Arizono (2006): Ecotoxicological Effect of Polycyclic Musks on *Caenorhabditis elegans*. *J. Health Sci.*, 52(3) : 276-282.
- 176313 : Wollenberger,L., M. Breitholtz, K.O. Kusk, and B.E. Bengtsson (2003): Inhibition of Larval Development of the Marine Copepod *Acartia tonsa* by Four Synthetic Musk Substances. *Sci. Total Environ.* 305: 53-64.

2) その他

- 2017123 : Seoane, M., M. Esperanza, C. Rioboo, C. Herrero, and A. Cid (2017): Flow Cytometric Assay to Assess Short-term Effects of Personal Care Products on the Marine Microalga *Tetraselmis suecica*. *Chemosphere* 171: 339-347.

- 3) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, 1-(5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,6,8,8-hexamethyl-2-naphthyl)ethan-1-one.
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12034> , 2017.11.17 現在).
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. (1998)
 2. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 002 Supporting Experimental result. (1996)
 3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. (1996)
 4. Long-term toxicity to fish 002 Key Experimental result. (1997)
 5. Long-term toxicity to fish 001 Key Experimental result. (1999)
 6. Short-term toxicity to fish. (1994)

[2] 2-イミダゾリジンチオン

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：2-イミダゾリジンチオン
(別の呼称：エチレンチオ尿素、エチレンチオウレア、2-メルカプトイミダゾリン、
2-メルカプト-2-イミダゾリン、2-イミダゾリン-2-チオール)

CAS 番号：96-45-7

化審法官報公示整理番号：5-423

化管法政令番号：1-42

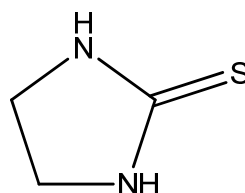
RTECS 番号：NI9625000

分子式：C₃H₆N₂S

分子量：102.16

換算係数：1ppm= 4.18 mg/m³(気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で白色の固体である¹⁾。

融点	203℃ ²⁾ 、203~204℃ ^{3),4)} 、199.0℃ ⁵⁾
沸点	347.18℃ (760 mmHg) ⁴⁾ 、約240℃ (758 mmHg) (分解) ⁵⁾
密度	約0.4512 g/cm ³ (20℃) ⁵⁾
蒸気圧	2.0×10 ⁻⁶ mmHg(=2.7×10 ⁻⁴ Pa) (25℃) (外挿値) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	-0.66 ^{4),6)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	2.74×10 ⁴ mg/L(20℃) ⁵⁾ 、2×10 ⁴ mg/1,000g (30℃) ³⁾

(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 0%、TOC 0%、HPLC 1.2%
(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁷⁾
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：140×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁸⁾ により計算)
半減期：0.46~4.6時間 (OHラジカル濃度を3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

非常に安定 (90℃、3ヶ月間) ⁵⁾

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される化学物質 ¹⁰⁾)

生物濃縮係数 (BCF) :

<0.2~(0.3) (試験生物: コイ、試験期間: 6週間、試験濃度: 1.0 mg/L) ¹¹⁾

<1.8 (試験生物: コイ、試験期間: 6週間、試験濃度: 0.1 mg/L) ¹¹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 13 (KOCWIN ¹²⁾ 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 ¹³⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	19	20	21	22	23
製造・輸入数量(t) ^{a)}	384 ^{b)}	297 ^{b)}	298 ^{b)}	1,000 未満 ^{c)}	1,000 未満 ^{c)}
平成(年度)	24	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満 ^{c)}	1,000 未満 ^{c)}	1,000 未満 ^{c)}	1,000 未満 ^{c)}	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。

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 ¹⁴⁾。

本物質は、ジラム、マンネブ、マンゼブの分解生成物としての報告がある ¹⁵⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、クロロブレンゴム、エピクロロヒドリンゴムや塩素化ポリエチレンの加硫促進剤である 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: 42) 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:38) に指定されていたほか、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、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された平成 28 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 28 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（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	24	0	0	0	0	11,380	-	-	-	-	24	-	24

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
ゴム製品製造業	24	0	0	0	0	9,598							
	(100%)					(84.3%)							
化学工業	0	0	0	0	0	1,669							
						(14.7%)							
非鉄金属製造業	0	0	0	0	0	113							
						(1.0%)							

本物質の平成 28 年度における環境中への総排出量は 0.024 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約 11 t であった。届出排出量の主な排出源は、ゴム製品製造業であった。

(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 28 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった山口県（大気への排出量 0.02 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
	山口県	山口県
大気	0.0	0.0
水域	98.6	98.6
土壌	0.3	0.3
底質	1.1	1.1

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3 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									
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	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	0.018 0.2	0/9 0/7	全国 全国	2016 1992	4) 5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	<0.018 <0.2	0.018 0.2	0/6 0/7	全国 全国	2016 1992	4) 5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.004	0.0056	<0.004	0.024	0.004	2/7	全国	1992	5)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0.004	0/7	全国	1992	5)
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。

(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	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
均	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	公共用水域・淡水	0.018 µg/L 未満程度(2016)	0.00072 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	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.018 µg/L 未満程度(2016)	0.00072 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**は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

人の一日曝露量の集計結果を表 2.5 に示す。

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28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 0.0064 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	
	地下水	
	公共用水域・淡水	≤0.00072
食 物		
土 壤		

注：1) **太字**の数字は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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 2.5 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、予測最大曝露量はともに 0.00072 µg/kg/day 未満程度となった。

化管法に基づく平成28年度の公共用水域への届出排出量は 0kg のため、河川中濃度を推定しなかった。

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 2.6 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）を設定すると、公共用水域の淡水域、同海水域ともに 0.018 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域への届出排出量は 0kg のため、河川中濃度を推定しなかった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.018 µg/L 未満程度 (2016)	0.018 µg/L 未満程度 (2016)
海 水	0.018 µg/L 未満程度 (2016)	0.018 µg/L 未満程度 (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. 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

妊娠ラットに ^{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、血液中の放射活性は 5 分後には検出可能なレベルとなって急速に増加し、2 時間後にピークに達した後は速やかに減少し、24 時間後にはピーク時の 1/12 となり、48 時間後にはほぼ不検出となった。投与した放射活性の 12% が 3 時間、80% が 24 時間で尿中に排泄され、2 日間で尿中に 83%、糞中に 0.5% が排泄された。呼気中には少量の $^{14}\text{CO}_2$ 排出もあり、そのピークは約 4 時間後にみられた。また、胎仔中の放射活性は 2 時間以内にピークに達し、その後急速に減少した¹⁾。

妊娠ラット及びマウスに ^{14}C でラベルした本物質 240 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血液中放射活性のピークは 1.3~1.4 時間後にみられたが、ピーク濃度はラットがマウスの 1.6 倍高く、半減期はマウスで 5.5 時間、ラットで 9.4 時間であった。放射活性の排泄はラットよりもマウスの方が速やかであったが、24 時間後にはほぼ同程度となり、48 時間で 70~74% が尿中に、2~3% が糞中に排泄された。胎仔を含む主要組織の放射活性は 3 時間後のラット及びマウスで同程度であったが、6 時間後にはマウスはラットの 1/2、12 時間後には 1/6 となり、48 時間後にはラットのいずれの組織でも放射活性が検出されたが、マウスでは肝臓で検出されただけであった²⁾。

ラット及びモルモットに本物質 20 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間でラットは投与量の 60%、モルモットは 45% を未変化のまま尿中に排泄したが、糞中への未変化体の排泄は 48 時間でラットは 1.1%、モルモットは 0.8% とわずかであった³⁾。

ラット及びアカゲザルに ^{14}C でラベルした本物質 40 mg/kg を単回強制経口投与した結果、48 時間でラットは投与した放射活性の 82%、サルは 47~64% を尿中に排泄したが、糞中への排泄はともに 1.5% 未満であった。48 時間後の体内残留はラットでは 1% 未満であったが、サルでは 21~28% であり、筋肉、皮膚、血液の順で高い分布がみられた⁴⁾。

^{14}C でラベルした本物質の水溶液 (15 mg/mL) をモルモットの背部 (16 cm²) に 24 時間塗布した結果、24 時間で塗布量の 0.8% が尿中に、0.1% が糞中に排泄され、塗布部位に 13% の残留があった。一方、擦過皮膚に 24 時間塗布した場合、24 時間で塗布量の 31% が尿中に、3.5% が糞中に排泄され、塗布部位への残留は 5.7% であった⁵⁾。

ラット、マウス、モルモットでは大部分が未変化のまま尿中に排泄されたが^{2,3,5,6)}、ラットでイミダゾリン、エチレン尿素、4-イミダゾリン-2-オン⁶⁾、マウスで 2-イミダゾリン-2-イルサルフェネート⁷⁾、ネコでエチレン尿素、S-メチルエチレンチオウレア⁶⁾ の検出が報告されており、ラットの血漿で微量の 1-メチルチオ尿素⁸⁾ を検出した報告もあった。

ヒトでは、男性ボランティアに本物質が不検出の食事を 8 日間摂取させながら、本物質を含むワイン (8.8 µg/L) を 3、4、5、8 日目に摂取させた結果、8 日間で投与した本物質の 48.3% が未変化のまま尿中に排泄され、24 時間の尿中排泄量と摂取量の間には有意な関連があった⁹⁾。

(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¹⁰⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,832 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	3,000 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかったが、経口投与したラットで流涎と体重減少がみられた¹¹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、1、6、30 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 群のほぼ全数で被毛状態の異常（光沢の消失）、雄で体重増加の有意な抑制を認め、雌でも一過性の体重増加の抑制がみられた。30 mg/kg/day 群の雄の血清で総コレステロールの有意な増加と ALP 及び無機リンの有意な低下、6 mg/kg/day 以上の群の雌で胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少、30 mg/kg/day 群の雌雄で甲状腺の絶対及び相対重量の有意な増加、雌で肝臓相対重量の有意な増加を認めた。6 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 群の雌で甲状腺の腫大がみられ、同群でび慢性の濾胞上皮細胞の肥大及びコロイドの減少、30 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大、皮膚で皮脂腺の萎縮、雄の下垂体で好塩基性細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた¹²⁾。この結果から、NOAEL を 1 mg/kg/day とする。

イ) Fischer344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.006、0.0125、0.025、0.05、0.075%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、0.006%以上の群の雌及び 0.05%以上の群の雄で体重増加の抑制（約 10%以上）がみられ、甲状腺では 0.006%以上の群の雌雄でび慢性の濾胞細胞過形成、0.025%以上の群の雄及び 0.075%群の雌で巣状の濾胞細胞過形成、0.075%群の雄で濾胞細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めた。また、0.025%以上の群の雄及び 0.075%群の雌の下垂体前葉で細胞の空胞化、0.075%群の雌雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた^{13,14)}。この結果から、LOAEL を 0.006% (3.0 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.0125、0.025、0.05、0.1、0.2%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、0.1%以上の群の雄及び 0.2%群の雌で体重増加の抑制（約 10%以上）がみられ、0.05%以上の群の雌雄の甲状腺でび慢性の濾胞細胞過形成、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた^{13,14)}。この結果から、NOAEL を 0.025% (33 mg/kg/day) とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 68 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.0025、0.0125、0.025、0.05%の濃度で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、0.05%群の雌雄で体重増加の有意な抑制、

0.025%以上の群の雌及び0.05%群の雄で甲状腺相対重量の有意な増加を認め、甲状腺へのヨウ素取り込み量は雄の0.0005%群で有意に高く、0.05%群で有意に低かった。雌でも0.05%群でヨウ素取り込み量は減少したが、有意差はなかった。雌雄の甲状腺では、0.0005%~0.025%群で過形成、0.025%群で腺腫、0.025%以上の群で癌+腺癌の発生率に有意な増加がみられ、これらを合わせた甲状腺病変の発生率は用量に依存して増加した¹⁵⁾。この結果から、LOAELを0.0005% (0.25 mg/kg/day) とする。

オ) Fischer344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0083、0.025%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、0.0083%以上の群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、0.025%群の雄で尿管細胞の過形成の発生率に有意な増加を認めた。また、0.025%群の雄で血清のサイロキシン (T₄) の減少と甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加、雌でトリヨードサイロニン (T₃) の減少と TSH の増加に有意差を認めた^{13, 14)}。この結果から、LOAELを0.0083% (4.2 mg/kg/day) とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.033、0.1%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、0.033%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。0.033%以上の群の雌雄で甲状腺濾胞細胞の空胞化、0.033%以上の群の雌及び0.1%群の雄で甲状腺濾胞細胞の過形成、0.033%以上の群の雄及び0.033%群の雌の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、0.1%群の雄の下垂体前葉で巣状過形成の発生率に有意な増加を認めた^{13, 14)}。この結果から、LOAELを0.033% (43 mg/kg/day) とする。

キ) ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.005、0.05%の濃度で餌に添加して 52 週間投与した結果、0.05%群の雄 1 匹が死亡し、雌雄各 1 匹が瀕死となって屠殺した。体重増加の抑制を0.005%群の雄 (~43%) 及び0.05%群の雌雄 (~60%) で認め、0.05%群の雌雄でヘモグロビン濃度、赤血球数、ヘマトクリット値の減少と網赤血球の増加がみられた。0.005%以上の群の雌雄で甲状腺はコロイドの貯留を伴って肥大し、絶対及び相対重量は有意に高く、肝臓ではクッパー細胞や肝細胞で色素沈着がみられた¹⁶⁾。この結果から、NOAELを0.0005% (0.18 mg/kg/day) とする。

ク) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、Swiss マウス雄 20 匹を 1 群とし、0、13 mg/m³を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ラットでは 13 mg/m³群で一過性の体重増加の抑制がみられ、血清の T₄濃度は有意に低かったが、一般状態や甲状腺を含む器官の組織に影響はなかった。マウスでは一般状態や甲状腺を含む器官の組織に影響はなかった。なお、ラットにおける T₄濃度の有意差は 14 日間の回復期間後になくなったものの、2/5 匹ではまだやや低かった¹⁷⁾。

ケ) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、11、43、197 mg/m³を 28 日間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、43 mg/m³以上の群の雌及び197 mg/m³群の雄で T₄濃度の減少、甲状腺で濾胞上皮の肥厚、コロイドの減少、血管新生を伴ったび慢性の過形成、197 mg/m³群の雌雄で局所的な脱毛と角質増殖 (過角化)、軽度の体重減少、網赤血球の減少、下垂体及び

顎下腺で組織の変化を認めた¹⁸⁾。この結果から、NOAEL を 11 mg/m³ (曝露状況で補正：2.0 mg/m³) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer344 ラット雌 2~4 匹を 1 群とし、0、0.0008、0.0025、0.0083、0.025%の濃度で餌に添加して交尾前 2 週から投与し、未処置の雄と交尾させた後も妊娠、哺育期間を通して投与し、離乳後の仔 (F₁、雌雄各 10 匹/群) にも 9 週齢まで混餌投与した試験では、妊娠 18 日の母ラット及び胎仔に影響はなかった。出生仔では 0.025%群で生後 4 日の生存率と体重の低下がみられたが、生後 28 日には同程度となった。また、F₁ の最終体重は 0.0083%以上の群の雄で約 10%低く、0.0025%以上の群の雄及び 0.0083%以上の群の雌の甲状腺でび慢性の濾胞細胞過形成、0.025%群の雄で濾胞細胞腺腫、下垂体前葉細胞の空胞化の発生率に有意な増加を認めた^{13, 14)}。この結果から、NOAEL を母ラット及び胎仔で 0.025% (13 mg/kg/day) 以上、出生仔で 0.0083% (4.2 mg/kg/day)、F₁ で 0.0008% (0.4 mg/kg/day) とする。

イ) C57BL マウス雌 3~4 匹を 1 群とし、0、0.0033、0.01、0.033、0.1%の濃度で餌に添加して交尾前 2 週から投与し、未処置の雄 C3H マウスと交尾させた後も妊娠、哺育期間を通して投与し、離乳後の仔 (F₁、雌雄各 10 匹/群) にも 9 週齢まで混餌投与した試験では、妊娠 17 日の母マウス及び胎仔に影響はなかった。出生仔では 0.0033%以上の群で生後 7、28 日の体重が低く、0.1%群で生後 28 日生存率の有意な低下がみられた。また、F₁ の最終体重は雌雄の 0.0033%以上の群で 9~15%低く、0.1%群の雌雄の甲状腺でび慢性の濾胞細胞過形成、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大の発生率に有意な増加を認めた^{13, 14)}。この結果から、母マウス及び胎仔で NOAEL を 0.1% (130 mg/kg/day) 以上、出生仔及び F₁ で LOAEL を 0.0033% (4.3 mg/kg/day) とする。

ウ) Wistar ラット雌 10~18 匹を 1 群とし、0、5、10、20、40 mg/kg/day を妊娠の 21~42 日前から妊娠 15 日まで強制経口投与した試験 (I)、妊娠 7 日から妊娠 20 日まで強制経口投与した試験 (III)、0、5、10、20、40、80 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した試験 (II) の結果、II の 80 mg/kg/day 群で 9/11 匹が投与 7~8 日後に死亡したが、各群の妊娠数や黄体数、生存胎仔数、吸収胚の発生率に影響はなかった。胎仔では、I 及び III の 40 mg/kg/day 群、II の 80 mg/kg/day 群で体重が有意に低く、いずれも 20 mg/kg/day 以上の群で奇形 (短尾、脳ヘルニア、小顎、眼瞼欠損、乏指、半肢など)、10 mg/kg/day 以上の群で変異 (頭頂骨鱗部の骨化遅延、小脳発育不全) の増加がみられた¹¹⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 40 mg/kg/day、胎仔で 5 mg/kg/day とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌 20~23 匹を 1 群とし、0、15、25、35 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 20 日まで強制経口投与した結果、35 mg/kg/day 群で一過性 (妊娠 12~15 日) の体重増加の抑制を認めたが、着床数や生存胎仔数、吸収胚数、性比などに影響はなかった。胎仔の体重は 35 mg/kg/day 群で有意に低く、25 mg/kg/day 以上の群で脳室の拡張、35 mg/kg/day

群で頭蓋髄膜瘤、頭蓋髄膜出血、後肢内反足、短尾・曲尾、水尿管、尿管拡張、椎骨中心のダンベル状骨化又は欠損の発生率に有意な増加を認め、35 mg/kg/day 群では水頭の発生もみられた¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 35 mg/kg/day 以上、胎仔で 15 mg/kg/day とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌 13～15 匹を 1 群とし、0、0.1、0.3、1 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 20 日までと授乳 1 日から授乳 20 日まで強制経口投与し、離乳後の仔 (F₁) の雄は生後 60 日、雌は 70 日まで親と同様に強制経口投与した試験では、0.1、0.3 mg/kg/day 群で妊娠 20～21 日での出産頻度、妊娠 7～21 日の体重増加が有意に高かったが、授乳 1～23 日の体重増加は有意に低かった。F₁ の生存率や体重に影響はなかったが、0.1 mg/kg/day 以上の群で切歯萌出の早期化、発情周期 (雌) の延長に有意差を認めた²⁰⁾。この結果から、F₀ で NOAEL を 1 mg/kg/day 以上、F₁ で LOAEL を 0.1 mg/kg/day とする。

カ) ICR マウス雌 6～14 匹を 1 群とし、0、200、400、800 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、母マウス及び胎仔に影響はなく、奇形の発生もなかった²¹⁾。この結果から、母マウス及び胎仔で NOAEL を 800 mg/kg/day 以上とする。

キ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、27.2、55.5、120 mg/m³ を妊娠 7 日から妊娠 14 日まで吸入 (3 時間/日) させた結果、120 mg/m³ 群で体重増加の抑制がみられたが、有意差はなく、剖検でも異常はなかった。胎仔では 120 mg/m³ 群で生存率、体重が有意に低く、尾椎の骨化遅延の発生率が有意に高かったが、いずれの群にも奇形の発生はなかった^{22,23)}。この結果から、NOAEL を母ラットで 120 mg/m³ (曝露状況で補正: 15 mg/m³) 以上、胎仔で 55.5 mg/m³ (曝露状況で補正: 6.9 mg/m³) とする。

④ ヒトへの影響

ア) ゴム製品の製造に 13 年間従事していた女性労働者 (53 歳) に発生した掻痒性発疹の症例では、週末に改善し、再び作業に従事すると悪化した。女性は 10 代の頃に金属性のファスナーやホック、宝飾品によって掻痒性発疹を生じた記憶があり、パッチテストの結果、ニッケル、コバルト、ゴム製品原料に陽性反応を示した。このため、ゴム製品原料の構成成分ごとに試験した結果、0.001% の本物質水溶液では陰性であったが、0.01% で陽性反応を示し、1% のエチレンビスジチオカルバメートでも弱い陽性反応がみられた。なお、対照群 (20 人) では 1% の本物質でも陰性であった²⁴⁾。

イ) ポーランドでゴム添加物を用いて実施したパッチテストの結果、本物質に対する陽性反応は 200 人の接触性皮膚炎患者の中で 1 人だけであった²⁵⁾。

ウ) ネオプレンゴム製の膝や肘のサポーターで接触性皮膚炎を発症した 11 人では、装着後 1～11 日で発疹が現れ、臨床像は湿疹からじん麻疹、紫斑と様々であった。このうち、10 人にパッチテストを実施したところ、10 人全員がサポーターとサポーターに使用されていた

ゴムの接着剤に陽性反応を示した。さらに7人でゴムに含まれる化学物質のパッチテストを実施した結果、7人全員がジフェニルチオウレア、6人が本物質、2人が4,4'-メチレンジアニリン、1人がジブチルチオウレアに陽性反応を示した²⁶⁾。

エ) 本物質を取り扱うイギリス（バーミンガム市）のゴム工場の調査では、1918年以降に生まれ、1963年から1971年の間に退社した女性労働者699人のうち、255人の女性が420人の子供を出産しており、このうち59人が妊娠初期に工場で働いていたが、彼女達に奇形のある子供はいなかった。また、420人中11人の子供に何らかの奇形があったが、その数は同市の人口から求めた期待値よりも少なかった²⁷⁾。

オ) イギリスで本物質を製造する工場の男性労働者8人（26～62歳）、本物質をゴムと混合してシート状に加工する工場の男性労働者5人（28～56歳）、年齢と民族でマッチさせた対照群を3年間追跡した調査では、いずれも甲状腺疾患の病歴や投薬歴はなく、甲状腺疾患の臨床的特徴もなかった。T₄濃度は対照群に比べて、混合工場の労働者で有意に低く、混合工場と製造工場の労働者の比較では、*p*値は約0.05であり、かろうじて有意差を認める程度であった。TSH濃度は時折高い値がみられた混合工場の労働者1人を除いてすべて正常範囲内にあり、T₄とサイロキシン結合性グロブリン（TBG）の比（T₄/TBG）も各群で差はなく、正常範囲内にあった。本物質の気中濃度は混合工場で120～160 μg/m³であり、製造工場では10～240 μg/m³のバックグラウンド濃度であったが、個人サンプラーでは330 μg/m³に達することもあった。著者はこれらの結果から、本物質の曝露によって甲状腺機能が重度に影響を受けたという証拠はなく、影響を示す臨床上的証拠もなかったと結論した²⁸⁾。

(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 (2001)	3	ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU (2008)	2	ヒトに対する発がん性が疑われる物質
USA	EPA(1997)	B2	動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質
	ACGIH	—	
	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 (1986)	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 (2004)	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^{29~46)}、大腸菌^{29, 31, 40, 41, 43, 46, 47)}、酵母⁴⁸⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加又は無添加のネズミチフス菌^{29, 38, 41, 44, 46, 49~53)}、大腸菌⁵⁴⁾、酵母⁵⁵⁾で遺伝子突然変異を誘発した結果もあった。S9 無添加の糸状菌⁵⁶⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 添加又は無添加のネズミチフス菌⁵⁷⁾、大腸菌^{58, 59, 60)}、枯草菌²⁹⁾で DNA 傷害を誘発しなかった報告、大腸菌^{61, 62, 63)}、枯草菌⁶⁴⁾、酵母^{45, 65, 66)}で DNA 傷害を誘発した報告もあった。S9 添加の有無にかかわらず酵母で遺伝子変換^{67, 68)}、組換え⁶⁹⁾を誘発しなかったが、S9 無添加の酵母で遺伝子変換⁷⁰⁾、染色体内組換え⁷¹⁾、異数性⁷²⁾、糸状菌で染色体分離異常⁵⁶⁾を誘発した。S9 添加又は無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)⁷³⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{74, 75)}で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y)⁷⁵⁾で遺伝子突然変異を誘発した結果もあった。S9 添加又は無添加のシリアンハムスター腎細胞 (BHK-21)^{76, 77)}、シリアンハムスター胚細胞 (SA7/SHE)⁷⁸⁾、マウス胎仔線維芽細胞 (BALB/c-3T3)⁷⁹⁾で細胞形質転換を誘発したが、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)¹⁴⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)⁸⁰⁾、チャイニーズハムスター線維芽細胞 (DON)²⁹⁾、ラット肝細胞 (RL1)⁸¹⁾で染色体異常、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{14, 82, 83, 84)}で姉妹染色分体交換、シリアンハムスター胚細胞 (SHE)⁸⁵⁾で小核を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、ラット²⁹⁾及びマウス^{50, 53)}の宿主経路法によるネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、誘発した結果⁵⁰⁾もあった。経口投与^{86, 87, 88)}又は腹部注入⁸⁷⁾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が、経口投与したショウジョウバエで体細胞組換えを誘発しなかった報告⁸⁹⁾と誘発した報告⁹⁰⁾があった。経口投与したマウスで優性致死突然変異^{29, 50, 91)}を誘発しなかった。経口投与したラットの骨髓細胞で染色体異常²⁹⁾、マウスの骨髓細胞で小核⁵⁰⁾、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で姉妹染色分体交換⁹²⁾、骨髓細胞^{93~97)}及び末梢血⁹⁶⁾で小核を誘発しなかったが、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で小核の弱い誘発を認めた結果⁹⁸⁾もあった。腹腔内投与したマウスの肝臓、腎臓、肺、脾臓の細胞で DNA 傷害を誘発したが⁹⁷⁾、精巣で DNA 合成阻害を誘発しなかった⁹⁹⁾。

○ 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 (対照群は 90 匹/群) を 1 群とし、0、215 mg/kg/day を 7 日齢から 28 日齢まで強制経口投与し、その後は 0.0646%濃度で餌に添加して 77~78 週間投与した結果、215 mg/kg/day→0.0646%群の B6C3F₁ マウスの雌雄で肝細胞癌、B6AKF₁ マウスの雌雄で肝細胞癌、雌でリンパ腫の発生率に有意な増加を認めた^{100, 101)}。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 26 匹を 1 群とし、0、0.0175、0.035%の濃度で餌に添加して 18 ヶ月間投与し、さらに 6 ヶ月間飼育した結果、0.0175%群の雄 3/26 匹、雌 3/26 匹、0.035%群の雄 17/26 匹、雌 8/26 匹で甲状腺腺癌、0.0175%群の雄 9/26 匹、雌 6/26 匹、0.035%

群の雄 17/26 匹、雌 13/26 匹で過形成性甲状腺腫の発生を認めたが、対照群でこれらの発生はなかった¹⁰²⁾。

ラット及びハムスター（系統不明）の雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.0017、0.006、0.02%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、ラットでは 0.006%以上の群の雄及び 0.02%群の雌で総腫瘍の発生率に有意な増加を認め、これらは主に甲状腺腺癌の発生であったが、0.006%群の雄ではライディヒ細胞から生じた精巢の悪性腫瘍も多く、0.0017%群の雌 2 匹では胸腺腫もみられた。一方、ハムスターでは全群の中で 3 匹に腫瘍の発生を認めただけであった¹⁰³⁾。

Sprague-Dawley ラット雌雄各 68 匹を 1 群とし、0、0.0005、0.0025、0.0125、0.025、0.05%の濃度で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、雌雄の 0.025%群で甲状腺の腺腫、0.025%以上の群で甲状腺の癌+腺癌の発生率に有意な増加を認め、0.0005%~0.025%群でみられた非発がん影響（甲状腺過形成）の有意な発生率増加を合わせると、甲状腺の増殖性病変の発生率は用量に依存して増加した¹⁵⁾。

Fischer344 ラット雌に 0、0.0009、0.003、0.009%濃度で 1 週間混餌投与して未処置の雄と交尾させ、その後も妊娠、哺育期間を通して投与し、得られた仔 (F₁) を 8 週齢まで同様に投与した後に F₁ の 0%群から 0、0.0083、0.025%の各群、0.0009%群から 0.0025%群、0.003%群から 0.0083%群、0.009%群から 0、0.0083、0.025%の各群（雌雄各 50 匹/群）を設けて 24 月齢まで投与した。その結果、離乳後のみ曝露の 0.0083%以上の群の雄及び 0.025%群の雌で甲状腺の濾胞細胞腺腫、腺腫+癌、0.025%群の雌雄で甲状腺濾胞細胞癌の発生率に有意な増加を認めた。また、0%→0.025%群に比べて、0.009%→0.025%群の雌雄で甲状腺の濾胞細胞癌、腺腫+癌、雄で腺腫の発生率に有意な増加を認め、胎仔期を含む 8 週齢までの投与による追加的影響が示唆されたが、その他の臓器や群で追加的影響はみられなかった。この他、0%→0%群に比べ、0.009%→0.025%群の雌雄でジンバル腺の腺腫+癌、0.009%→0.0083%群の雄及び 0.009%→0.025%群の雌雄で単核球性白血病の有意な増加がみられた^{13,14)}。

B6C3F₁ マウス雌に 0、0.0033、0.011、0.033%濃度で 1 週間混餌投与して未処置の雄と交尾させ、その後も妊娠、哺育期間を通して投与し、得られた仔 (F₁) を 8 週齢まで同様に投与した後に F₁ の 0%群から 0、0.033、0.1%の各群、0.0033%群から 0.01%群、0.011%群から 0.033%群、0.033%群から 0、0.033、0.1%の各群（雌雄各 50 匹/群、0.0033→0.01%群は雄 34 匹、雌 29 匹）を設けて 24 月齢まで投与した。その結果、離乳後のみ曝露の 0.1%群の雌雄で甲状腺の濾胞細胞腺腫、腺腫+癌、雌で癌、0.033%以上の群の雌雄で肝細胞腺腫+癌、0.033%以上の群の雌及び 0.1%群の雄で肝細胞癌、0.033%以上の群の雌で肝細胞腺腫、0.1%群の雄で肝芽腫、0.1%群の雌雄で下垂体腺腫の発生率に有意な増加を認めた。また、0%→0.033%群に比べて、0.033%→0.033%群の雌で甲状腺の濾胞細胞腺腫、腺腫+癌の発生率に有意な増加を認め、胎仔期を含む 8 週齢までの投与による追加的影響が示唆されたが、その他の臓器や群で追加的影響はみられなかった。なお、0%→0%群に比べて雄の 0.0033→0.01%群、0.011→0.033%群、0.033→0.033%群で肺泡/細気管支の腺腫又は癌の発生率に有意な増加がみられたが、用量依存性がなく、自然発生率の範囲内であったことから、投与に関連したものでないと考えられた^{13,14)}。

NTP (1992) は Fischer344 ラット及び B6C3F₁ マウスの試験結果から、これらの雌雄で明

瞭な発がん性の証拠があると結論した¹⁴⁾。また、US EPA (1997) はマウスの肝腫瘍の発生状況からスロープファクターを $0.11 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した¹⁰⁴⁾。

しかし、IARC (2001) はラットやマウスにみられた甲状腺腫瘍については遺伝子傷害性によるものではなく、本物質が甲状腺ペルオキシターゼの作用を阻害して血中甲状腺ホルモン濃度の低下と TSH の過剰分泌をもたらしたことに起因したものであると結論した。また、本物質には遺伝子傷害性がないと考えられることから、肝腫瘍や下垂体腫瘍についても遺伝子傷害性によるメカニズムにより発生したものではないと結論した¹⁰⁵⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

イギリスのバーミンガム市で本物質の製造工場や本物質を取り扱うゴム工場の労働者 1,929 人を対象とした調査では、1957 年から 1971 年の間に甲状腺がんを発症した労働者はいなかった。また、同市を含む地域のゴム工場の労働者を対象にした調査では、同期間内に 49 人の労働者で甲状腺がんの発症があったが、いずれも本物質を取り扱う工場の労働者ではなかった²⁷⁾。

IARC (2001) は甲状腺ホルモンの恒常性に影響を及ぼさない曝露濃度では、ヒトで甲状腺腫瘍が発生することはないと考えられると結論し、1987 年にグループ 2B とした発がん分類をグループ 3 に引き下げている¹⁰⁵⁾。

(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閾値のある発がん性を示唆する結果が得られており、その閾値の値を明示することはできないものの、非発がん影響を認めた用量よりは高用量である。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、生殖・発生毒性オ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 0.1 mg/kg/day (発情周期の延長) を LOAEL であるために 10 で除した 0.01 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性ケ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 11 mg/m^3 (甲状腺の濾胞上皮の肥厚、コロイドの減少、過形成など) を曝露状況で補正して 2 mg/m^3 とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.2 mg/m^3 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

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	—	—	0.01 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00072 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	0.00072 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度			280 超

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 0.00072 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度であった。無毒性量等 0.01 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、発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 280 超となる。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。

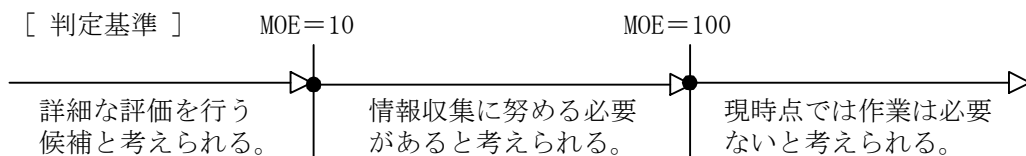
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	—	—	0.2 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、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。

なお、化管法に基づく平成 28 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 0.0064 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.2 mg/m³ 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、発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 630 となる。このため、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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類	○		>100,000*1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
	○		>1,000,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	A	A	2)-2018309
	○		6,600,000	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	トレボウクシア藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	B	B	1)-11455
甲殻類		○	<u>3,200</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	3)-2
		○	5,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	18	B	B	2)-2018310
	○		13,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)-2018309
	○		26,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-11455
魚類		○	<100,000*2	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC GRO	60	B	B	1)-12096
	○		>1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	2)-2015004
	○		>1,000,000*1	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)-2018309
	○		7,500,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-11455
その他			100,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (幼生)	LC ₅₀ MOR	10	C	C	1)-12119

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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)、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

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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

*2 文献中の LRCT (Lowest rejected concentration) を LOEC (Lowest observed effect concentration) と見なして NOEC を導出した

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

1) 藻類

OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻¹。設定試験濃度は、0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時に、それぞれ設定濃度の 100.7%及び 101.6%であった。被験物質曝露による生長速度の阻害率は、試験終了時においても 4.12%であり、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、初期実測濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

2) 甲殻類

通商産業省²⁾⁻²⁰¹⁸³⁰⁹は 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)、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、100 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水には地下水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 90.4~108%及び 92.0~104%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 13,300 µg/L であった。

また、OECD テストガイドライン No.211 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³⁾⁻²。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)、0.10、0.32、1.0、3.2、10 mg/L (公比 3.2) であった。試験用水には、硬度 142~146 mg/L (CaCO₃ 換算) の米国 ASTM 調製水が用いられた。被験物質の実測濃度は、0、9、19 日目の換水後において設定濃度の 97~113%、2、12、21 日目の換水前において設定濃度の 71~104%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 3,200 µg/L であった。

3) 魚類

通商産業省²⁾⁻²⁰¹⁸³⁰⁹は OECD テストガイドライン No.203 に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1,000 mg/L (限度試験) であった。試験用水には地下水が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験

開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 101%及び 103%であった。被験物質曝露による試験生物の死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,000,000 µg/L 超とされた。

また、Van Leeuwen ら¹⁾⁻¹²⁰⁹⁶ は、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* (= *Salmo gairdneri*) の胚を用いて、魚類初期生活段階試験を実施した。試験は半止水式 (週 3 回換水、連続曝気あり) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5~7 濃度区であった。試験用水には、硬度 50 mg/L (CaCO₃ 換算) の再調整水が用いられた。成長阻害 (体長) に関する 60 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 未満とされた。テストガイドラインよりも曝露期間が短く NOEC はさらに小さい値である可能性があるが、PNEC 導出には十分に余裕をみたアセスメント係数を適用しており、リスクを過小評価しているおそれは低いと考えられる。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	100,000 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	13,300 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	1,000,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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 (甲殻類の 13,300 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 133 µg/L が得られた。

慢性毒性値

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	3,200 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	60 日間 NOEC (成長阻害)	100,000 µg/L 未満

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

確定値である甲殻類の 3,200 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 32 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 32 µg/L を採用する。

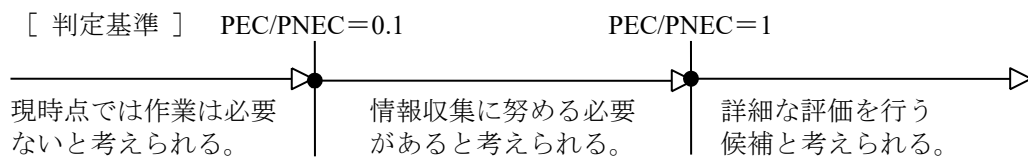
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.018 µg/L 未満程度 (2016)	0.018 µg/L未満程度 (2016)	32 µg/L	<0.0006
公共用水域・海水	0.018 µg/L未満程度 (2016)	0.018 µg/L未満程度 (2016)		<0.0006

注：1) 水質中濃度の () の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.018 µg/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 0.018 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 0.0006 未満となるため、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:703-704.
- 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: 130.
- 5) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, imidazolidine-2-thione,
(<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2018.04.18 現在).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 6.
- 7) 2-メルカプトイミダゾリンの分解度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) 通産省公報(1982.12.28).
- 11) 濃縮度試験報告書 2-メルカプトイミダゾリン. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([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),2018.05.11 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).
- 15) Terry R Roberts, David H Hutson ed. (1999) : Metabolic Pathways of Agrochemicals : Part 2:
Insecticides and Fungicides.

(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 (2018) : 平成 28
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 (2018) : 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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 現在).

- 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) 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.
- 5) 環境庁環境保健部保健調査室 (1993) : 平成 4 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 経済産業省 (2017) : 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.3.3.1.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Kato Y, Odanaka Y, Teramoto S, Matano O. (1976): Metabolic fate of ethylenethiourea in pregnant rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 16: 546-555.
- 2) Ruddick JA, Newsome WH, Iverson F. (1977): A comparison of the distribution, metabolism and excretion of ethylenethiourea in the pregnant mouse and rat. *Teratology.* 16: 159-162.
- 3) Newsome WH. (1974): The excretion of ethylenethiourea by rat and guinea pig. *Bull Environ Contam Toxicol.* 11: 174-176.
- 4) Allen JR, Van Miller JP, Seymour JL. (1978): Absorption, tissue distribution and excretion of ¹⁴C ethylenethiourea by the rhesus monkey and rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 20: 109-115.
- 5) Teshima R, Nagamatsu K, Kido Y, Terao T. (1981): Absorption, distribution, excretion, and metabolism of ethylenethiourea in guinea pigs. *Eisei Kagaku.* 27: 85-90.
- 6) Iverson F, Khera KS, Hierlihy SL. (1980): *In vivo* and *in vitro* metabolism of ethylenethiourea in the rat and the cat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 52: 16-21.
- 7) Savolainen K, Pyysalo H. (1979): Identification of the main metabolite of ethylenethiourea in mice. *J Agric Food Chem.* 27: 1177-1181.
- 8) Kobayashi H, Kaneda M, Teramoto S. (1982): Identification of 1-methylthiourea as the metabolite of ethylenethiourea in rats by high-performance liquid chromatography. *Toxicol Lett.* 12: 109-113.
- 9) Aprea C, Betta A, Catenacci G, Colli A, Lotti A, Minoia C, Olivieri P, Passini V, Pavan I, Roggi C, Ruggeri R, Sciarra G, Turci R, Vannini P, Vitalone V. (1997): Urinary excretion of ethylenethiourea in five volunteers on a controlled diet (multicentric study). *Sci Total Environ.* 203: 167-179.
- 10) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 11) Khera KS. (1973): Ethylenethiourea: teratogenicity study in rats and rabbits. *Teratology.* 7: 243-252.
- 12) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 2-イミダゾリジンチオンのラットを用いた経口投与による 28 日間の反復投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告書. 12: 155-170.

- 13) Chhabra RS, Eustis S, Haseman JK, Kurtz PJ, Carlton BD. (1992): Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol.* 18: 405-417.
- 14) NTP (1992): Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene thiourea (CAS No. 96-45-7) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies). TR-388.
- 15) Graham SL, Davis KJ, Hansen WH, Graham CH. (1975): Effects of prolonged ethylene thiourea ingestion on the thyroid of the rat. *Food Cosmet Toxicol.* 13: 493-499.
- 16) Briffaux JP. (1992): ETU: 52 week oral (dietary) toxicity study in the beagle dog. Unpublished report No. 616/505 from Hazleton Labs. Lyon, France. Cited in: *JMPR* (1993): Pesticide residues in food: 1993 evaluations Part II Toxicology. 862. Ethylenethiourea(ETU).
- 17) E.I. Dupont De Nemours and Co. (1991): Initial submission: subacute inhalation toxicity study (final report). NTIS/OTS0534861.
- 18) Research and Consulting Company (1988): Subacute (28 day) repeated dose inhalation toxicity study in rats. Project No 095760. Cited in: *DFG* (1998): Ethylene thiourea. MAK Value Documentation. 11: 121-163.
- 19) Saillenfait AM, Sabate JP, Langonne I, de Ceauriz J. (1991): Difference in the developmental toxicity of ethylenethiourea and three *N,N'*-substituted thiourea derivatives in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 17: 399-408.
- 20) Maranghi F, De Angelis S, Tassinari R, Chiarotti F, Lorenzetti S, Moracci G, Marcoccia D, Gilardi E, Di Virgilio A, Eusepi A, Mantovani A, Olivieri A. (2013): Reproductive toxicity and thyroid effects in Sprague Dawley rats exposed to low doses of ethylenethiourea. *Food Chem Toxicol.* 59: 261-271.
- 21) Teramoto S, Shingu A, Kaneda M, Saito R. (1978): Teratogenicity studies with ethylenethiourea in rats, mice and hamsters. *Comg Anom.* 18: 11-17.
- 22) Dilley JV, Chernoff N, Kay D, Winslow N, Newell GW. (1977): Inhalation teratology studies of five chemicals in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 41: 196.
- 23) Newell GW, Dilley JV (1978): Teratology and acute toxicology of selected chemical pesticides administered by inhalation. Stanford Research Institute. EPA-600/1-78-003.
- 24) Bruze M, Fregert S. (1983): Allergic contact dermatitis from ethylene thiourea. *Contact Dermatitis.* 9: 208-212.
- 25) Rudzki E, Ostaszewski K, Grzywa Z, Kozłowska A. (1976): Sensitivity to some rubber additives. *Contact Dermatitis.* 2: 24-27.
- 26) Meding B, Baum H, Bruze M, Roupe G, Trulsson L. (1990): Allergic contact dermatitis from diphenylthiourea in Vulkan heat retainers. *Contact Dermatitis.* 22: 8-12.
- 27) Smith DM. (1976): Ethylene thiourea-a study of possible teratogenicity and thyroid carcinogenicity. *J Soc Occup Med.* 26: 92-94.
- 28) Smith DM. (1984): Ethylene thiourea: thyroid function in two groups of exposed workers. *Br J Ind Med.* 41: 362-366.
- 29) Teramoto S, Moriya M, Kato K, Tezuka H, Nakamura S, Shingu A, Shirasu Y. (1977): Mutagenicity testing on ethylenethiourea. *Mutat. Res.* 56: 121-129.

- 30) Brooks TM, Dean BJ. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay with preincubation. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 261-270.
- 31) Gatehouse D. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the 'Microtiter' fluctuation test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 376-386.
- 32) Hubbard SA, Green MHL, Bridges BA, Wain AJ, Bridges JW. (1981): Fluctuation tests with S9 and hepatocyte activation. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 361-370.
- 33) Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. (1981): Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 298-301.
- 34) MacDonald DJ. (1981): *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 285-297.
- 35) Nagao M, Takahashi Y. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 302-313.
- 36) Richold M, Jones E. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 314-322.
- 37) Rowland I, Severn B. (1981): Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the *Salmonella*/microsome test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 323-332.
- 38) Simmon VF, Shepherd GF. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 333-342.
- 39) Trueman RW. (1981): Activity of 42 coded compounds in the *Salmonella* reverse mutation test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 343-350.
- 40) Venitt S, Crofton-Sleigh C. (1981): Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 351-360.
- 41) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y. (1983): Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat Res. 116: 185-216.
- 42) 金丸正泰, 鈴木宏幸, 山口恵, 古川秀之(1984): 農薬とその分解代謝物の突然変異原性について. 日農医誌. 33: 203-210.
- 43) Falck K, Partanen P, Sorsa M, Suovaniemi O, Vainio H. (1985): Mutascreen, an automated bacterial mutagenicity assay. Mutat Res. 150: 119-125.
- 44) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella*

- mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 8(Suppl 7): 1-119.
- 45) Franekić J, Bratulić N, Pavlica M, Papes D. (1994): Genotoxicity of dithiocarbamates and their metabolites. *Mutat Res.* 325: 65-74.
- 46) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 2-イミダゾリジンチオンの細菌を用いる復帰突然変異試験. 化学物質毒性試験報告書. 12: 171-175.
- 47) Matsushima T, Takamoto Y, Shirai A, Sawamura M, Sugimura T. (1981): Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 387-395.
- 48) Loprieno N. (1981): Screening of coded carcinogenic/noncarcinogenic chemicals by a forward-mutation system with the yeast *Schizosaccharomyces pombe*. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 424-433.
- 49) Seiler JP. (1974): Ethylenethiourea (ETU), a carcinogenic and mutagenic metabolite of ethylene bis-dithiocarbamate. *Mutat Res.* 26: 189-191.
- 50) Schüpbach M, Hummler H. (1977): A comparative study on the mutagenicity of ethylenethiourea in bacterial and mammalian test systems. *Mutat Res.* 56: 111-120.
- 51) Anderson D, Styles JA. (1978): The bacterial mutation test. *Br J Cancer.* 37: 924-930.
- 52) Garner RC, Welch A, Pickering C. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 280-284.
- 53) Autio K, von Wright A, Pyysalo H. (1982): The effect of oxidation of the sulfur atom on the mutagenicity of ethylenethiourea. *Mutat Res.* 106: 27-31.
- 54) Mohn GR, Vogels-Bouter S, van der Horst-van der Zon J. (1981): Studies on the mutagenic activity of 20 coded compounds in liquid tests using the multipurpose strain *Escherichia coli* K-12/343/113 and derivatives. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 396-413.
- 55) Mehta RD, von Borstel RC. (1981): Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 414-423.
- 56) Crebelli R, Bellincampi D, Conti G, Conti L, Morpurgo G, Carere A. (1986): A comparative study on selected chemical carcinogens for chromosome malsegregation, mitotic crossing-over and forward mutation induction in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res.* 172: 139-149.
- 57) van der Lelie D, Regniers L, Borremans B, Provoost A, Verschaeve L. (1997): The VITOTOX[®] test, an SOS bioluminescence *Salmonella typhimurium* test to measure genotoxicity kinetics. *Mutat Res.* 389: 279-290.
- 58) Green MHL. (1981): A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *Escherichia coli*. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 183-194.
- 59) Tweats DJ. (1981): Activity of 42 coded compounds in a differential killing test using *Escherichia*

- coli* strains WP2, WP67 (*uvrA polA*), and CM871 (*uvrA lexA rec A*). In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 199-209.
- 60) Quillardet P, de Bellecombe C, Hofnung M. (1985): The SOS Chromotest, a colorimetric bacterial assay for genotoxins: validation study with 83 compounds. Mutat Res. 147: 79-95.
- 61) Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. (1981): Testing of a series of paired compounds (carcinogen and noncarcinogenic structural analog) by DNA repair-deficient *E. coli* strains. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 195-198.
- 62) Rosenkranz HS, Hyman J, Leifer Z. (1981): DNA polymerase deficient assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 210-218.
- 63) Thomson JA. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 224-235.
- 64) Kada T. (1981): The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the rec-assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 175-182.
- 65) Wilkie D, Gooneskera S. (1980): The yeast mitochondrial system in carcinogen testing. Chem Ind. 21: 847-850.
- 66) Sharp DC, Parry JM. (1981): Use of repair-deficient strains of yeast to assay the activity of 40 coded compounds. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 502-516.
- 67) Jagannath DR, Vultaggio DM, Brusick DJ. (1981): Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 456-467.
- 68) Zimmermann FK, Scheel I. (1981): Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 481-490.
- 69) Kassinova GV, Kovaltsova SV, Marfin SV, Zakharov IA. (1981): Activity of 40 coded compounds in differential inhibition and mitotic crossing-over assays in yeast. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 434-455.
- 70) Sharp DC, Parry JM. (1981): Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture *JDI*. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. Prog Mutat Res. 1: 491-501.
- 71) Schiestl RH, Gietz RD, Mehta RD, Hastings PJ. (1989): Carcinogens induce intrachromosomal recombination in yeast. Carcinogenesis. 10: 1445-1455.
- 72) Parry JM, Sharp DC. (1981): Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded

- compounds. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 468-480.
- 73) Carver JH, Salazar EP, Knize MG, Wandres DL. (1981): Mutation induction at multiple gene loci in Chinese hamster cells: The genetic activity of 15 coded carcinogens and noncarcinogens. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 594-601.
- 74) Jotz MM, Mitchell AD. (1981): Effects of 20 coded chemicals on the forward mutation frequency at the thymidine kinase locus in L5178Y mouse lymphoma cells. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 580-593.
- 75) McGregor DB, Brown A, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1988): Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 12: 85-154.
- 76) Daniel MR, Dehnel JM. (1981): Cell transformation test with baby hamster kidney cells. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 626-637.
- 77) Styles JA. (1981): Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 638-646.
- 78) Hatch GG, Anderson TM, Lubet RA, Kouri RE, Putman DL, Cameron JW, Nims RW, Most B, Spalding JW, Tennant RW, Schechtman LM. (1986): Chemical enhancement of SA7 virus transformation of hamster embryo cells: evaluation by interlaboratory testing of diverse chemicals. *Environ Mutagen.* 8: 515-531.
- 79) Matthews EJ, Spalding JW, Tennant RW. (1993): Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in Salmonella and carcinogenicity in rodent bioassays. *Environ Health Perspect.* 101(Suppl 2): 347-482.
- 80) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): 2-イミダゾリジンチオンのほ乳類細胞を用いる染色体異常試験. *化学物質毒性試験報告書.* 12: 176-178.
- 81) Dean BJ. (1981): Activity of 27 coded compounds in the RL₁ chromosome assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 570-579.
- 82) Evans EL, Mitchell AD. (1981): Effects of 20 coded chemicals in sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster ovary cells. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 538-550.
- 83) Natarajan AT, van Kesteren-van Leeuwen AC. (1981): Mutagenic activity of 20 coded compounds in chromosome aberrations/sister chromatid exchanges assay using Chinese hamster ovary (CHO) cells. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 551-559.
- 84) Perry PE, Thomson EJ. (1981): Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. In: Evaluation of short-term tests for

- carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 560-569.
- 85) Fritzenschaf H, Kohlpoth M, Rusche B, Schiffmann D. (1993): Testing of known carcinogens and noncarcinogens in the Syrian hamster embryo (SHE) micronucleus test *in vitro*; correlations with *in vivo* micronucleus formation and cell transformation. *Mutat Res.* 319: 47-53.
- 86) Valencia R, Houtchens K. (1981): Mutagenic activity of 10 coded compounds in the *Drosophila* sex-linked recessive lethal test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 651-659.
- 87) Woodruff RC, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. V. Results of 53 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen.* 7: 677-702.
- 88) Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (1992): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: VIII. Reexamination of equivocal results. *Environ Mol Mutagen.* 19: 227-234.
- 89) Vogel EW, Nivard MJ. (1993): Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis.* 8: 57-81.
- 90) Rodriguez-Arnaiz R. (1997): Genotoxic activation of hydrazine, two dialkylhydrazines, thiourea and ethylene thiourea in the somatic w/w⁺ assay of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 395: 229-242.
- 91) Teramoto S, Shingu A, Shirasu Y. (1978): Induction of dominant-lethal mutations after administration of ethylenethiourea in combination with nitrite or of *N*-nitroso-ethylenethiourea in mice. *Mutat Res.* 56: 335-340.
- 92) Paika IJ, Beauchesne MT, Randall M, Schreck RR, Latt SA. (1981): *In vivo* SCE analysis of 20 coded compounds. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 673-681.
- 93) Seiler JP. (1975): *In vivo* mutagenic interaction of nitrite and ethylenethiourea. *Experientia.* 31: 214-215.
- 94) Kirkhart B. (1981): Micronucleus test on 21 compounds. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 698-704.
- 95) Tsuchimoto T, Matter BE. (1981): Activity of coded compounds in the micronucleus test. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 705-711.
- 96) Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M. (1997): Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B): the summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS-MMS. *Mutat Res.* 389: 3-122.
- 97) Sasaki YF, Izumiyama F, Nishidate E, Matsusaka N, Tsuda S. (1997): Detection of rodent liver carcinogen genotoxicity by the alkaline single-cell gel electrophoresis (Comet) assay in multiple mouse organs (liver, lung, spleen, kidney, and bone marrow). *Mutat Res.* 391: 201-214.
- 98) Salamone MF, Heddle JA, Katz M. (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. In: Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the international collaborative program. *Prog Mutat Res.* 1: 686-697.

- 99) Seiler JP. (1977): Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res.* 46: 305-310.
- 100) 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.
- 101) Bionetics Research Laboratories (1968): Evaluation of carcinogenic, teratogenic, and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemicals. Volume I. Carcinogenic study. NTIS/PB223159.
- 102) Ulland BM, Weisburger JH, Weisburger EK, Rice JM, Cypher R. (1972): Thyroid cancer in rats from ethylene thiourea intake. *J Natl Cancer Inst.* 49: 583-584.
- 103) Gak JC, Graillot C, Turhaut R. (1976): Difference in the sensitivity of the hamster and the rat to the effects of long-term administration of ethylenethiourea. *Eur J Toxicol Environ Hyg.* 9: 303-312. (in French).
- 104) US EPA (1997): Health effects assessment summary tables. FY 1997 update. EPA/540/R-97-036.
- 105) IARC (2001): Ethylenethiourea. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 79. Some Thyrotropic Agents:659-701.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

11455 : Van Leeuwen, C.J., J.L. Maas-Diepeveen, G. Niebeek, W.H.A. Vergouw, P.S. Griffioen, and M.W. Luijken (1985): Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. I. Short-Term Toxicity Tests. *Aquat. Toxicol.* 7(3): 145-164.

12096 : Van Leeuwen, C.J., A. Espeldoorn, and F. Mol (1986): Aquatic Toxicological Aspects of Dithiocarbamates and Related Compounds. III. Embryolarval Studies with Rainbow Trout (*Salmo gairdneri*). *Aquat. Toxicol.* 9(2/3): 129-145.

12119 : Birch, W.X., and K.V. Prahlad (1986): Effects of Nabam on Developing *Xenopus laevis* Embryos: Minimum Concentration, Biological Stability, and Degradative Products. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 15(6): 637-645.

2) その他

2015004 : 通商産業省 (1982): 2-メルカプトイミダゾリン (試料 No. K-378) の濃縮度試験報告書.

2018309 : 通商産業省 (1991): 生態影響評価手法の検討報告書.

2018310 : 通商産業省 (1993): 生態影響評価手法の検討報告書.

3) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, imidazolidine-2-thione, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13536>, 2018.05.01 現在).

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result. (2008)
2. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result. (2013)

[3] 3-クロロ-2-メチル-1-プロペン

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：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：2-117 (モノクロブテン)、2-2367 化管法政令番号：1-131 RTECS 番号：UC8050000 分子式：C ₄ H ₇ Cl 分子量：90.55 換算係数：1 ppm = 3.70 mg/m ³ (気体、25°C) 構造式：
--

CC(C)C=C.Cl

(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 <u>好氣的分解</u> (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/L) ⁷⁾
化学分解性 <u>OH ラジカルとの反応性</u> (大気中) 反応速度定数：40×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁸⁾ により計算) 半減期：1.6~16 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 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： $1.0 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾ 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)¹⁰⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：20 (BCFBAF¹¹⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：61 (KOCWIN¹²⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹³⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

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。

モノクロプ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¹³⁾。

表 1.2 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	
製造・ 輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	1,000 未満	1,000 未満	

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

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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。

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¹⁶⁾。

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 28 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 28 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	8,169	0	0	0	0	910	-	-	-	-	8,169	-	8,169
業種等別排出量(割合)											総排出量の構成比(%)		
化学工業	8,169 (100%)	0	0	0	0	910 (100%)					届出	届出外	
											100%	-	

本物質の平成 28 年度における環境中への総排出量は、約 8.2 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 0.91 t であった。届出排出量の主な排出源は、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 28 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 8.1 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	概ね 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満 (2012) データは得られなかった	概ね 0.0033 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満 データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食物 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	0.025 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2013) データは得られなかった	0.0075 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食物 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 28 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 2.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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。

経口曝露の予測最大曝露量は、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、設定できなかった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、河川中濃度を推定しなかった。

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。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、河川中濃度を推定しなかった。

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	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 $4.0 \times 10^{-5} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ 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 $0.14 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 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 mg/m^3) とし、LOAEL であるために 10 で除した 3.3 mg/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 mg/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

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	—	—			—

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	—	0.14 (mg/kg/day) ⁻¹	—	—	—
	地下水	—		—		—

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。

なお、化管法に基づく平成 28 年度の環境中への総排出量は約 8.1 t であったが、公共用水域への排出は 0 t 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。このため、本物質の経口曝露による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。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

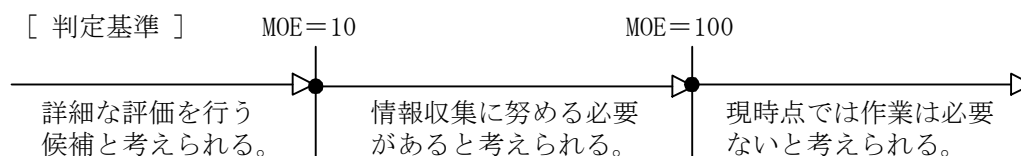
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	概ね 0.011 µg/m ³ 未満	0.025 µg/m ³ 程度	3.3 mg/m ³	ラット マウス	2,600
	室内空気	—	—			—

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	エントリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	0.025 µg/m ³ 程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は概ね 0.011 µg/m³ 未満、予測最大曝露濃度は 0.025 µg/m³ 程度であった。無毒性量等 3.3 mg/m³ と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して求めた MOE は 2,600 となる。しかし、化管法に基づく平成 28 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 2.0 µg/m³ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 33 となり、参考値による MOE は 100 を下回る。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要があると考えられ、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

本物質については、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なかったため、QSAR 予測値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上で、次回以降にとりまとめることとした。

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) 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) .
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2018.05.15 現在).
- 14) 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.
- 15) 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).
- 16) 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 (2018) : 平成 28 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 (2018) : 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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 現在).
- 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) 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 (2017) : 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.3.3.1.

(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) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 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] ジエチレングリコール

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：ジエチレングリコール

CAS 番号：111-46-6

化審法官報公示整理番号：2-415

化管法政令番号：

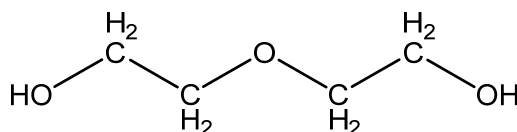
RTECS 番号：ID5950000

分子式：C₄H₁₀O₃

分子量：106.12

換算係数：1 ppm = 4.34 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色で吸湿性、甘味を有する液体である¹⁾。

融点	-10.3°C ²⁾ 、-6.5°C ^{3),4)} 、-8°C ⁵⁾ 、-10°C ⁵⁾
沸点	245.5°C(760 mmHg) ²⁾ 、244~245°C ³⁾ 、244~245°C(760 mmHg) ⁴⁾ 、245°C ⁵⁾ 、244.9°C(760 mmHg) ⁶⁾
密度	1.1197 g/cm ³ (15°C) ²⁾ 、1.118 g/cm ³ (20°C) ³⁾ 、1.12 g/cm ³ (20°C) ⁵⁾
蒸気圧	7.5×10 ⁻³ mmHg(=1 Pa) (25°C) ²⁾ 、5.70×10 ⁻³ mmHg (= 0.760 Pa) (25°C) ⁴⁾ 、<0.01 mmHg (<1.3 Pa) (20°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-1.98 ⁵⁾ 、-1.52 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.00×10 ⁶ mg/L (25°C) ⁴⁾ 、自由混和 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。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 90%、TOC 88%、GC 90%

(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)⁷⁾

分解率：BOD 53% (試験期間：20 日間)⁸⁾

分解率：BOD 45~70% (試験期間：4 週間)⁸⁾

分解率：BOD 59~89% (試験期間：4 週間)⁸⁾

分解率：CO₂ 発生量 70~80%

(試験期間：4 週間、被験物質濃度：44 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁶⁾

分解率：DOC 90～100%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：19.6 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁶⁾

分解率：DOC 90～100%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：20 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/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： $30 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値 ⁹⁾)

半減期：2.1 ～ 21 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)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF ¹¹⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1 (KOCWIN ¹²⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す ¹³⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	22	23	24	25
製造・輸入数量(t) ^{a)}	60,000	70,000	70,000	60,000
平成(年度)	26	27	28	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	60,000	60,000	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。

本物質の「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す ¹⁴⁾。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量(t) ^{a)}	10,000 ～ 100,000 未満	10,000 ～ 100,000 未満	10,000 ～ 100,000 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1物質1トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

本物質の輸出量、輸入量の推移を表 1.3 に示す¹⁵⁾。

表 1.3 輸出量・輸入量の推移

平成 (年)	20	21	22	23	24
輸出量 (t)	373	8,640	6,342	11,845	18,344
輸入量 (t)	15,920	14,241	11,609	21,066	12,273
平成 (年)	25	26	27	28	29
輸出量 (t)	22,970	11,412	24,811	10,666	14,427
輸入量 (t)	8,261	5,829	4,864	8,735	2,822

注：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。

OECD に報告している本物質の生産量は 10,000～100,000 t/年未満、輸入量は 1,000 t/年未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、プラスチック用(アルキド、ポリエステル、ポリウレタン)、印刷インキ、ソルブ剤、繊維用接着剤、ブレーキ油、可塑剤、ユデックス抽出用溶剤、ガス脱水用、セロハンの柔軟剤、セメント混和剤とされている¹⁶⁾。

我が国における平成 11 年のジェチレングリコールの用途別消費量⁸⁾を表 1.4 に示す。

表 1.4 ジェチレングリコールの用途別消費量 (平成 11 年)

用途	消費量 (t)
ポリエステル/ウレタン	14,000
溶剤	2,000
モルホリン等の中間体	10,000
セメント混和剤	19,000
セロファン	2,000
その他	14,000

(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

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化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	0.1	0.0	0.0	0.0
水域	24.8	99.8	20.9	37.8
土壌	75.1	0.0	79.1	62.1
底質	0.0	0.2	0.0	0.1

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

(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
一般環境大気 μg/m ³	0.016	0.019	0.0067	0.043	0.0033	5/5	全国	2008	2)
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									

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								
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。

(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 2.3）。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 2.3 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 室内空気	概ね 0.016μg/m³ (2008) データは得られなかった	概ね 0.0048 μg/kg/day 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	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	概ね 0.043μg/m³ (2008) データは得られなかった	概ね 0.013 μg/kg/day 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		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 2.3 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は概ね 0.016 μg/m³、予測最大曝露濃度は概ね 0.043 μg/m³となった。

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	0.0048	0.013
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
食物			
土壌			

経口曝露の予測最大曝露量は、表 2.4 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、設定できなかった。

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 2.5 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）を設定することができるデータは得られなかった。

表 2.5 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 1、5、10 mL/kg を単回強制経口投与した結果、126 時間で投与した放射活性のそれぞれ 80、83、84% が尿中に排泄され、そのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。糞中には 120 時間でそれぞれ 2.2、1.0、0.7% が排泄され、呼気中には $^{14}\text{CO}_2$ として 24 時間でそれぞれ 1.3、0.7、0.3% が排泄された。126 時間後の臓器・組織における放射活性の体内残留はいずれも 1% 以下とわずかであり、尿中放射活性の 61~68% が本物質の未変化体、16~31% が 2-ヒドロキシエトキシ酢酸 (2-HEAA) であった¹⁾。また、50、5,000 mg/kg の単回強制経口投与では、72 時間で投与した放射活性のそれぞれ 85、97% が尿中に、0.7、0.7% が糞中に、6.1、1.5% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄され、体内残留は 50 mg/kg 群の筋肉組織 (1.2%) を除いていずれも 1% 未満であった。50 mg/kg の静脈内投与後の排泄・残留パターンは 50 mg/kg の経口投与後とほぼ同一であり、これらの尿中では投与量の 61~65% が未変化体、33~37% が 2-HEAA であったが、5,000 mg/kg の強制経口投与では未変化体が 85% にまで増加したことから、5,000 mg/kg の強制経口投与では代謝の飽和が示唆された²⁾。

ラットの背部に ^{14}C でラベルした本物質 50 mg/12 cm² を塗布した結果、12 時間で投与した放射活性の 0.9% が尿中に排泄され、72 時間で 8.3% が尿中に、0.1% が糞中に、0.7% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された²⁾。

ラットに 2,000、10,000 mg/kg を単回強制経口投与して血液中及び尿中の本物質、2-HEAA、エチレングリコール (EG)、グリコール酸 (GA)、シュウ酸 (OA)、ジグリコール酸 (DGA) の濃度を 48 時間後まで測定した結果、血液中のピーク濃度は本物質で 4 時間後、2-HEAA で 4~8 時間後、EG で 8~12 時間後、DGA で 48 時間後にみられ、本物質 > 2-HEAA > EG > DGA の関係にあり、それぞれ約 10 倍の差 (本物質と DGA で約 1,000 倍) があつた。2,000 mg/kg 群の DGA、両群の GA、OA では投与に伴う増加はみられなかった³⁾。一方、尿中のピーク濃度は本物質で 4 時間後、2-HEAA で 4~8 時間後、EG 及び DGA で 12~24 時間後にみられ、本物質 > 2-HEAA > EG > DGA の関係にあつたが、本物質と 2-HEAA で約 3 倍、2-HEAA と EG で約 15 倍、EG と DGA で約 2 倍の差であつた⁴⁾。また、10,000 mg/kg の単回強制経口投与後にアルコール脱水素酵素阻害剤を投与すると、血液中及び尿中の 2-HEAA、EG、DGA は有意に減少し、本物質は有意に増加した^{3,4)}。

本物質の投与によって代謝性アシドーシスが生じるが、1 mL/kg を単回経口投与したラットでは、換気亢進によって代償され、4 時間後には正常に戻つた。5 mL/kg の投与では 24 時間後までに正常に戻つたが、10 mL/kg の投与では重度の代謝性アシドーシスがみられ、24 時間後も部分的な回復にとどまつた。12.5 mL/kg の投与では血液の pH は 24 時間後も低下を続け、24 時間後に非代償性代謝性アシドーシスを発症した⁵⁾。しかし、アルコール脱水素酵素阻害剤を同時期に投与すると代謝性アシドーシスを防止できることから、2-HEAA が主要な原因物質と考えられた^{3,4)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁶⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	12,565 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	12,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	2,300 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	23,700 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	7,800 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	8,000 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	4,400 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	26,900 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	3,300 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	3,400 mg/kg
イヌ	経口	LD ₅₀	9,000 mg/kg
イヌ	経口	LD ₅₀	9,900 mg/kg
マウス	吸入	LCLo	130 mg/m ³ (2hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	11,890 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質を経口摂取すると、腹痛、吐き気、嘔吐、下痢、眩暈、嗜眠、錯乱、意識喪失を生じる。腎臓、中枢神経系、肝臓に影響を与えることがある⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 5~10 匹を 1 群とし、0、0.05、0.25、1、4%の濃度で餌に添加して 28 日間投与した結果、各群で死亡はなく、血液、血液生化学、尿量、腎臓及び肝臓の重量、腎臓及び肝臓、膀胱の組織に影響はなかったが、4%群の雄で結晶尿(シュウ酸カルシウム)を認めた。シュウ酸の尿中排泄の有意な増加は 1%以上の群の雌及び 4%群の雌雄でみられたが、これは毒性の指標と言うよりも代謝の指標と考えられた⁸⁾。この結果から、NOAEL を 1% (920 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 8 匹を 1 群とし、0、200 mg/kg/day を飲水に添加して 90 日間投与した結果、死亡や一般状態への影響はなく、体重、相対腎臓重量、尿検査の各項目にも有意な影響はなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 200 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.085、0.17、0.4、2%の濃度で餌に添加して 225 日間投与した結果、各群で死亡はなかったが、2%群の雌雄で体重増加の有意な抑制、腎臓相対重量の有意な増加を認めた。また、0.4%以上の群の雌雄で結晶尿(シュウ酸カルシウム)、雄で腎機能の軽度変化(尿量増加)を認めた。0.17%群の雄ではシュウ酸の尿中排泄の増加もみられたが、これは毒性の指標というよりは代謝の指標と考えられた。なお、各群の用量は雄で 0、51、105、234、1,194 mg/kg/day、雌で 0、64、126、292、1,462 mg/kg/day であった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 0.17% (雄 105 mg/kg/day、雌 126 mg/kg/day) とす

る。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1.25、2.5%の濃度で飲水に添加して 108 週間投与した結果、1.25%及び 2.5%群の雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、生存率は 2.5%群の雄で低かった。血液、血液生化学、肝臓、腎臓、脾臓等の重量には投与に関連した影響はなかった¹¹⁾。なお、体重当たりの飲水量から用量を算出すると、雄で 0、1,220、2,630 mg/kg/day、雌で 0、1,160、2,540 mg/kg/day であった。この結果から、LOAEL を 1.25% (1,220 mg/kg/day) とする。

オ) Osborne-Mendel ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、1、2、4%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、4%群で生存率の有意な低下と体重増加の有意な抑制を認め、試験開始から 26 週間に限ってみると、体重増加の有意な抑制は 1、2%群でもみられた。膀胱結石を 4%群の 11 匹、2%群の 7 匹、1%群の 2 匹で認め、4%群の腎臓では軽度～重度の局所的尿細管萎縮、硝子円柱の生成、水腫変性、石灰化、糸球体萎縮、肝臓では軽度～中程度の水腫変性、肝細胞壊死 (1 匹) がみられた。これらの病変は 4%群に比べてやや軽度であるものの、2%群でもみられ、肝細胞壊死は 3 匹にみられたが、1%群ではあってもごく軽微なものでしかなかった¹²⁾。この結果から、LOAEL を 1% (500 mg/kg/day) とする。

カ) Aplk:AP₂SD ラット雌雄各 10～15 匹を 1 群とし、0、530、3,000、5,060 mg/m³ (空気動学的質量中央粒径 MMAD 2.76～3.34 μm) を 9 日間 (6 時間/日、5 日/週) 鼻部吸入曝露させた結果、死亡や一般状態、体重、臓器の重量や組織に影響はなかったが、5,060 mg/m³ 群で ALT、AST、ALP、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、血小板数に軽度の変化を認めた。これらの変化は、通常であれば毒性学的重要性はないと考えられるが、長期間曝露では増悪する可能性が考えられることから、LOAEL と考えられた¹³⁾。この結果から、NOAEL を 3,000 mg/m³ (曝露状況で補正 : 536 mg/m³) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Swiss CD-1 マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.35、1.75、3.5%の濃度で飲水に添加して 1 週間投与し、その後は投与を継続しながら 14 週間自由に交尾・出産させた結果、3.5%群の雌で体重増加の抑制 (7%)、妊娠期間の有意な延長、同腹仔数、生存仔の数や割合、出生時の体重の有意な低下を認め、出産回数の増加に伴って 3.5%群で出産ペアの減少がみられた。最後の妊娠で得られた 0、1.75、3.5%群の仔 (F₁) は親世代 (F₀) への投与を継続しながら哺育したところ、3.5%群の F₁ では、出生時の体重が有意に低く、生存仔の 12% (14/114 匹) 及び生後 0 日に死亡した仔の 95% (18/19 匹) で脳ヘルニアや口蓋裂を含む頭蓋顔面奇形がみられ、奇形のあった仔の 50%が生後 2 日までに死亡したため、3.5%群の F₁ は離乳前に屠殺した。離乳後の F₁ は F₀ と同様に 7 週間投与した後に交尾・出産させた結果、1.75%群の雌雄で離乳時、交尾後の体重は有意に低く、終了時の雄の肝臓相対重量は有意に増加したが、F₁ の繁殖成績に有意な影響はなく、精子や主要臓器・組織への影響もなかった。また、0、3.5%群の F₀ 雌雄をそれぞれ未処置の雌雄と交尾させた結果、3.5%群の雌の

ペアで仔の体重が有意に低かったが、3.5%群の雄のペアでは影響はなかった。なお、F₀の飲水量から求めた用量は0、610、3,060、6,130 mg/kg/dayであった^{14,15)}。この結果から、1.75% (3,060 mg/kg/day) をF₀でNOAEL、F₁でLOAELとする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、1,118、4,472、8,944 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、8,944 mg/kg/day 群の 3 匹が妊娠 11 日に死亡し、8,944 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制、肝臓及び腎臓相対重量の有意な増加を認めた。黄体数や着床数等に影響はなかったが、8,944 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低かった。各群の胎仔全体でみると、胎仔の奇形や変異の発生率に有意な増加はなかったが、同腹仔当たりで比較すると 4,472 mg/kg/day 群で環椎前弓の分離、4,472 mg/kg/day 以上の群で第 10 胸椎蝶型椎、8,944 mg/kg/day 群で頭頂間骨、第 10、13 胸椎体の骨化遅延の発生率に有意な増加がみられた¹⁶⁾。この結果から、母ラットで NOAEL を 4,472 mg/kg/day、胎仔で 1,118 mg/kg/day とする。

ウ) CD-1 マウス雌 30 匹を 1 群とし、0、559、2,795、11,180 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、11,180 mg/kg/day 群の雌 6 匹が妊娠 7 日から妊娠 10 日に死亡したが、各群の剖検所見、体重、妊娠子宮や肝臓、腎臓の重量に影響はなかった。また、黄体数や着床数、生存胎仔率等に影響はなく、胎仔の奇形や変異の発生率にも有意な増加はなかったが、11,180 mg/kg/day 群の胎仔（雌）の体重は有意に低かった¹⁶⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 2,795 mg/kg/day とする。

エ) Himalayan ウサギ雌 15 匹を 1 群とし、0、100、400、1,000 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで強制経口投与した結果、各群で死亡はなく、一般状態や体重、剖検所見、黄体数や着床数、胎仔の生存率や体重、奇形や変異の発生率に有意な影響はなかった¹⁷⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) 1937 年の 9 月から 10 月にかけて、本物質を 72% 含む溶媒が使用されたスルファニルアミド剤を摂取して 76 人以上が死亡したアメリカの中毒事故では、胸焼けが続いて吐き気、腹部痙痛、眩暈、倦怠感、嘔吐がみられ、下痢、背中（腎臓辺り）や腹部の痛みを伴う場合もあった。その後、乏尿症から無尿症となり、軽度の顔面誇張と黄疸がみられ、次第に昏睡状態となって無尿症の発生から 2~7 日後に死亡した¹⁸⁾。その後も、南アフリカ、スペイン、インド、ナイジェリア、アルゼンチン、バングラデシュ、ハイチ、パナマ、中国、イタリアで本物質を混入した薬物投与によって腎不全を発症した急性中毒事故が数多く報告されており^{19~32)}、そのほとんどが経口摂取であったが、塗り薬による経皮吸収の事例²⁰⁾もあった。

イ) 1937 年に発生したアメリカの中毒事故では、推定で子供の致死量は 4.0~96.8 g (7 ヶ月~16 歳)、非致死量は 2.4~84.7 g (1~14 歳) の範囲にあり、大人の致死量は 16.3~193 g、

非致死量は 0.81～193 g の範囲にあり、致死量と非致死量の範囲には非常に大きなオーバーラップがあった。推定致死量の平均値は大人で 80 g (71 mL) と見積もられ、体重を 70 kg とすると 1 mL/kg となる^{33, 34)}。

また、1995～1996 年にハイチで発生した小児の中毒事故では、死亡者を含む中毒患者群の体重当たりの平均推定摂取量は 1.34 mL/kg (1,500 mg/kg) で 0.22～4.42 mL/kg (246～4,950 mg/kg) の範囲にあり、本物質を摂取したものの中毒症状のみられなかった小児群の平均推定摂取量は 0.84 mL/kg (940 mg/kg) で 0.05～2.48 mL/kg (56～2,778 mg/kg) の範囲にあり、平均値には有意な差 ($P=0.04$) があったが、その範囲には非常に大きなオーバーラップがあった²⁶⁾。

なお、1992 年に発生したアルゼンチンの中毒事故を解析し、本物質の致死量を 0.014～0.170 mg/kg と推定した報告があったが³⁵⁾、mL を mg とした誤認や計算ミスなどが指摘されている³⁶⁾。

(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^{37, 38, 39)}、S9 無添加でも誘発しなかったが⁴⁰⁾、S9 添加で誘発を認めた報告⁴¹⁾もあった。酵母で遺伝子突然変異の誘発はみられなかったが、異数性を誘発した結果もあった⁴¹⁾。S9 添加の有無にかかわらず大腸菌で DNA 傷害⁴²⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で遺伝子突然変異³⁸⁾、染色体異常³⁸⁾、姉妹染色分体交換³⁸⁾を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したチャイニーズハムスターの骨髄細胞で最大用量でのみ染色体異常の誘発がみられたが、経口投与では染色体異常を誘発しなかった³⁷⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Osborne-Mendel ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、1、2、4%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、2%群の 6 匹、5%群の 5 匹で膀胱腫瘍を認めた。また、1%群の 2 匹、2%群の 7 匹、4%群の 11 匹で膀胱結石を認め、膀胱腫瘍を認めた 11 匹中 10 匹に膀胱結石があったことから、膀胱結石による慢性的な刺激が腫瘍を誘発した可能性が考えられた¹²⁾。

Carworth Farms Nelson ラット雌雄各 15~20 匹を 1 群とし、0、2、4%の濃度で餌に添加して 2 年間投与した結果、膀胱結石の発生増加はみられたが、膀胱腫瘍の発生増加はなかった⁴³⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1.25、2.5%の濃度で飲水に添加して 108 週間投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった。また、0.1%の濃度で餌に添加した *N*-エチル-*N*-ヒドロキシエチルニトロソアミンを 2 週間投与した雄ラットを各 20 匹の 2 群に分け、0、2.5%の濃度で飲水に添加した本物質を 30 週間投与した結果、腎腫瘍の発生率に有意な差はなかった。この結果から、本物質には発がん性もプロモーション作用もないと考えられた¹¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

テキサス州の石油化学工場のコホート調査では、脳神経系腫瘍の標準化死亡比 (SMR) が有意に高かったことから、原発性の神経膠腫の症例 17 人と人種、年齢でマッチさせた各 6 人の対照群からなるコホート内症例対照研究を実施した。その結果、最大のリスクは本物質、二酸化炭素、硫酸ジエチル、エタノール、エチレン、イソプロパノール、メタン、テトラエチレングリコールと酢酸ビニルへの曝露と関連していたが、雇用開始年 (1940 年代又は 1950 年代の初期)、工場周辺の居住地域とも関連していた。しかし、化学物質の曝露期間との間には有意な関連はなかった⁴⁴⁾。

ロシアの製油所で原油から芳香族炭化水素を製造している労働者 90 人の調査では、本物質の曝露は 1~9 年間であり、労働者の皮膚、神経系、内臓の腫瘍発生率に影響はみられなかったとした報告があった⁴⁵⁾。

(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 105 mg/kg/day (結晶尿、腎機能の変化) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 11 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性カ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 3,000

mg/m³（血液、血液生化学項目の変化）を曝露状況で補正して 536 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 54 mg/m³ が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

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	—	—	11 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	—	—			—

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。

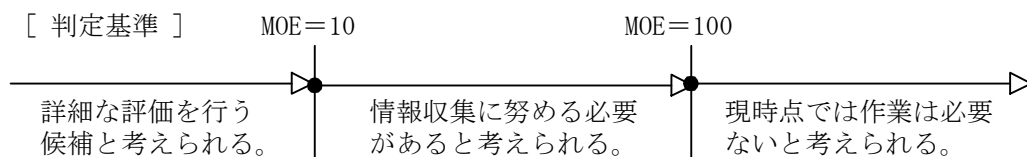
なお、本物質は生産量が多く、水と自由に混和し、水域に排出された場合にはほぼすべてが水域に分配されると予測されていることから、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられ、排出状況を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

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	概ね 0.016 µg/m ³	概ね 0.043 µg/m ³	54 mg/m ³	ラット	130,000
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は概ね 0.016 µg/m³、予測最大曝露濃度は概ね 0.043 µg/m³ であった。無毒性量等 54 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 130,000 となる。

従って、本物質の一般環境大気の吸入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。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	5,000,000	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-2017107
		○	25,000,000	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-2017107
	○		57,400,000	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-2017107
	○		90,400,000	<i>Dunaliella tertiolecta</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-2017107
甲殻類	○		5,900,000	<i>Tigriopus fulvus</i>	シオダマリミジン コ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2017107
	○		>10,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-5718
	○		>10,000,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1	B	B	1)-2408
	○		15,700,000	<i>Artemia franciscana</i>	アルテミア属	EC ₅₀ IMM	4	B	B	2)-2017107
魚類	○		>100,000*	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2016149
	○		>10,000,000	<i>Leuciscus idus melanotus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-547
	○		>32,000,000	<i>Gambusia affinis</i>	カダヤシ	TLm MOR	4	C	C	1)-508
	○		40,300,000	<i>Dicentrarchus labrax</i>	スズキ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2017107
	○		66,000,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-1
	○		75,200,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミ ノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-3217

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
その他	○		3,065,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル (幼体)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-12152
	○		6,238,000	<i>Echinodorus cordifolius</i>	オモダカ科	LD ₅₀ MOR	7	C	C	1)-155819
	○		19,300,000	<i>Tapes philippinarum</i>	リュウキュウ アサリ属	EC ₅₀ DVP	1	D	C	2)-2017107
	○		19,300,000	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	イガイ属	EC ₅₀ DVP	2	D	C	2)-2017107
	○		30,300,000	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ	EC ₅₀ DVP	1	D	C	2)-2017107
	○		34,130,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-62058
	○		44,000,000	<i>Brachionus plicatilis</i>	シオミズ ツボワムシ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	2)-2017107

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、
LD₅₀ (Median Lethal Dose)：半数致死量、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

DVP (Development)：発生、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 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

Tornambèら²⁾⁻²⁰¹⁷¹⁰⁷⁾は、国際標準化機構の試験方法 (ISO 10253, 2006) に従って、珪藻類 *Phaeodactylum tricornutum* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は0 (対照区)、6.2、12.5、25.0、50.0、100.0 g/L (公比2) であった。試験には塩分32の培地が用いられた。設定濃度に基づき、72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は57,400,000 μg/L、72時間無影響濃度 (NOEC) は5,000,000

µg/Lであった。

2) 甲殻類

Tornambèら^{2)-2017¹⁰⁷}は、国際標準化機構の試験方法 (ISO 14669, 1999) を改変した方法 (Faraponova et al., 2007) に従って、シオダマリミジンコ属 *Tigriopus fulvus* 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)、1.88、3.75、7.5、15.0、30.0 g/L (公比2) であった。試験用水には塩分37の海水が用いられた。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき5,900,000 µg/Lであった。

3) 魚類

Juneidiら^{2)-2016¹⁴⁹}は、OECDテストガイドラインNo.203に従って、コイ *Cyprinus carpio* 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)、100 mg/L (限度試験) であった。試験用水には、国際標準化機構 (ISO, 1982) に従った調製水 (硬度180~190 mg/L、CaCO₃換算) が用いられた。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Slooff^{1)-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3,065,000 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	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	72時間 EC ₅₀ (生長阻害)	57,400,000 µg/L
甲殻類	<i>Tigriopus fulvus</i>	96時間 LC ₅₀	5,900,000 µg/L
魚類	<i>Cyprinus carpio</i>	96時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	48時間 LC ₅₀	3,065,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3生物群 (藻類、甲殻類、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]

魚類の毒性値は限度試験から得られたものであった。上の毒性値のうち、魚類及びその他の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類の5,900,000 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59,000 µg/Lが得られた。なお、その他の生物を採用した場合、急性毒性値に基づくPNECの参考値は30,000 µg/Lとなる。

慢性毒性値

藻 類 *Phaeodactylum tricornutum* 72 時間 NOEC (生長阻害) 5,000,000 µg/L

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

得られた毒性値 (藻類の 5,000,000 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 50,000 µg/L が得られた。

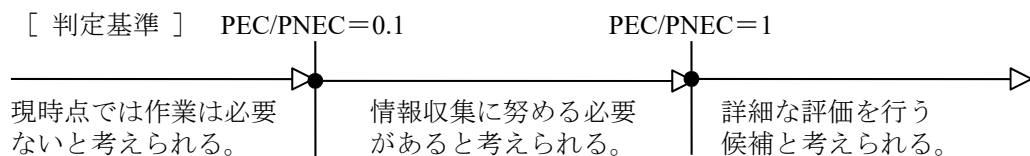
本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 50,000 µg/L を採用する。なお、その他の生物を採用した場合の PNEC の参考値は 30,000 µg/L となる。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	50,000 (30,000) 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： PNEC の欄の () の数値は、その他の生物を採用した場合の参考値を示す



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。

本物質の平成 28 年度の製造・輸入数量は 100,000 t であり、本物質が水域に排出された場合には、媒体別分配割合の予測結果よりその多くが水域に分配すると推定される。しかし、本物質の生物分解性や PNEC 値 (50,000 µg/L) を考慮すると、通常の排出状況において、本物質が水生生物に対して有害な影響を及ぼすおそれがある濃度で公共用水域に存在する可能性は考えにくい。

したがって、本物質については、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) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 930.
- 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:566.
- 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:207.
- 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 Chemicals Agency : Information on Registered substances,2,2'-oxydiethanol (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2017.12.05 現在).
- 7) ジェチレングリコール (被験物質番号 K-913) の微生物による分解度試験 最終報告書 . 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) :SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report , Ethylene Glycol Category.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.1.
- 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) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2018.05.15 現在).
- 14) 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, 2005.10.02 現在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 15) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2018.11.30 現在).
- 16) 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品.

(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 (2009) : 平成 20 年度化学物質環境実態調査.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Lenk W, Löhr D, Sonnenbichler J. (1989): Pharmacokinetics and biotransformation of diethylene glycol and ethylene glycol in the rat. *Xenobiotica*. 19: 961-979.
- 2) Mathews JM, Parker MK, Matthews HB. (1991): Metabolism and disposition of diethylene glycol in rat and dog. *Drug Metab Dispos*. 19: 1066-1070.
- 3) Besenhofer LM, McLaren MC, Latimer B, Bartels M, Filary MJ, Perala AW, McMartin KE. (2011): Role of tissue metabolite accumulation in the renal toxicity of diethylene glycol. *Toxicol Sci*. 123: 374-383.
- 4) Besenhofer LM, Adegboyega PA, Bartels M, Filary MJ, Perala AW, McLaren MC, McMartin KE. (2010): Inhibition of metabolism of diethylene glycol prevents target organ toxicity in rats. *Toxicol Sci*. 117: 25-35.
- 5) Heilmair R, Lenk W, Löhr D. (1993): Toxicokinetics of diethylene glycol (DEG) in the rat. *Arch Toxicol*. 67: 655-666.
- 6) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) IPCS (2007): International Chemical Safety Cards. 0619. Diethylene glycol.
- 8) BASF SE. (1988): Pruefung der oralen Toxizitaet von Diethylenglykol an Ratten; Verabreichung im Futter über Wochen und 3 Wochen Nachbeobachtung. Final Report. Cited in: Snellings WM, McMartin KE, Banton MI, Reitman F, Klapacz J. (2017): Human health assessment for long-term oral ingestion of diethylene glycol. *Regul Toxicol Pharmacol*. 87(Suppl. 2): S1-S20.
- 9) Freundt KJ, Weis N. (1989): Transient renal impairment in rats after oral exposure to diethylene glycol. *J Appl Toxicol*. 9: 317-321.
- 10) Gaunt IF, Lloyd AG, Carpanini FMB, Grasso P, Gangoli SD, Butterworth KR. (1976): Studies of the toxicity of diethylene glycol in rats. Cited in: OECD (2007): SIDS dossier on the HPV chemical, diethylene glycol. CAS No.: 111-46-6, and Health Council of the Netherlands (2007): Diethylene glycol. Health-based recommended occupational exposure limit.
- 11) Hiasa Y, Kitahori Y, Morimoto J, Konishi N, Ohshima M. (1990): Absence of carcinogenic or promoting effects of diethylene glycol on renal tumorigenesis in rats. *J Toxicol Pathol*. 3: 97-104.
- 12) Fitzhugh OG, Nelson AA. (1946): Comparison of the chronic toxicity of triethylene glycol with that of diethylene glycol. *J Ind Hyg Toxicol*. 28: 40-43.
- 13) Kilgour JD. (2001): Diethylene glycol: 9 day aerosol inhalation study with rats. Cited in: OECD (2007): SIDS dossier on the HPV chemical, diethylene glycol. CAS No.: 111-46-6.
- 14) Reel JR, Lawton AD, George JD, Lamb JC. (1984): Diethylene glycol: Reproductive and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the drinking water. Final report. NTP-85-17. NTIS/PB85212926.

- 15) Williams J, Reel JR, George JD, Lamb JC. (1990): Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fundam Appl Toxicol.* 14: 622-635.
- 16) Ballantyne B, Snellings WM. (2005): Developmental toxicity study with diethylene glycol dosed by gavage to CD rats and CD-1 mice. *Food Chem Toxicol.* 43: 1637-1646.
- 17) Hellwig J, Klimisch HJ, Jäckh R. (1995): Investigation of the prenatal toxicity of orally administered diethylene glycol in rabbits. *Fundam Appl Toxicol.* 28: 27-33.
- 18) Geiling EMK, Cannon PR. (1938): Pathologic effects of elixir of sulfanilamide (diethylene glycol) poisoning. A clinical and experimental correlation: Final report. *JAMA.* 111: 919-926.
- 19) Bowie MD, McKenzie D. (1972): Diethylene glycol poisoning in children. *S Afr Med J.* 46: 931-934.
- 20) Cantarell MC, Fort J, Camps J, Sans M, Piera L. (1987): Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol. *Ann Intern Med.* 106: 478-479.
- 21) Pandya SK. (1988): Letter from Bombay. An unmitigated tragedy. *BMJ.* 297: 117-119.
- 22) Okuonghae HO, Ighogboja IS, Lawson JO, Nwana EJ. (1992): Diethylene glycol poisoning in Nigerian children. *Ann Trop Paediatr.* 12: 235-238.
- 23) Drut R, Quijano G, Jones MC, Scanferla P. (1994): Pathologic findings in diethylene glycol poisoning. *Medicina (B Aires).* 54: 1-5. (in Spanish).
- 24) Hanif M, Mobarak MR, Ronan A, Rahman D, Donovan JJ Jr, Bennish ML. (1995): Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir: the Bangladesh epidemic. *BMJ.* 311: 88-91.
- 25) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (1996): Fatalities associated with ingestion of diethylene glycol-contaminated glycerin used to manufacture acetaminophen syrup--Haiti, November 1995-June 1996. *Morb Mortal Wkly Rep.* 45: 649-650.
- 26) O'Brien KL, Selanikio JD, Hecdivert C, Placide MF, Louis M, Barr DB, Barr JR, Hospedales CJ, Lewis MJ, Schwartz B, Philen RM, St Victor S, Espindola J, Needham LL, Denerville K. (1998): Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. Acute Renal Failure Investigation Team. *JAMA.* 279: 1175-1180.
- 27) Singh J, Dutta AK, Khare S, Dubey NK, Harit AK, Jain NK, Wadhwa TC, Gupta SR, Dhariwal AC, Jain DC, Bhatia R, Sokhey J. (2001): Diethylene glycol poisoning in Gurgaon, India, 1998. *Bull World Health Organ.* 79: 88-95.
- 28) Hari P, Jain Y, Kabra SK. (2006): Fatal encephalopathy and renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *J Trop Pediatr.* 52: 442-444.
- 29) Rentz ED, Lewis L, Mujica OJ, Barr DB, Schier JG, Weerasekera G, Kuklennyik P, McGeehin M, Osterloh J, Wamsley J, Lum W, Alleyne C, Sosa N, Motta J, Rubin C. (2008): Outbreak of acute renal failure in Panama in 2006: a case-control study. *Bull World Health Organ.* 86: 749-756.
- 30) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009): Fatal poisoning among young children from diethylene glycol-contaminated acetaminophen - Nigeria, 2008-2009. *Morb Mortal Wkly Rep.* 58: 1345-1347.
- 31) Lin CS, Cai QX, Huang ZL, Lin BL, Chong YT, Zhao ZX, Gao ZL. (2012): Diethylene glycol

- poisoning and liver function following accidental diethylene glycol injection. EXCLI J. 11: 98-107.
- 32) Devoti E, Marta E, Belotti E, Bregoli L, Liut F, Maiorca P, Mazzucotelli V, Cancarini G. (2015): Diethylene glycol poisoning from transcutaneous absorption. Am J Kidney Dis. 65: 603-606.
- 33) Calvery HO, Klumpp TG. (1939): The toxicity for human beings of diethylene glycol with sulfanilamide. South Med J. 32: 1105-1109.
- 34) Schep LJ, Slaughter RJ, Temple WA, Beasley DM. (2009): Diethylene glycol poisoning. Clin Toxicol (Phila). 47: 525-535
- 35) Ferrari LA, Giannuzzi L. (2005): Clinical parameters, postmortem analysis and estimation of lethal dose in victims of a massive intoxication with diethylene glycol. Forensic Sci Int. 153: 45-51.
- 36) Schep LJ, Slaughter RJ. (2005): Comments on diethylene glycol concentrations. Forensic Sci Int. 155: 233.
- 37) 吉田誠二, 藤田博, 佐々木美枝子 (1986): Diethylene glycol の変異原性試験. 都立衛研年報. 37: 442-446.
- 38) Slesinski RS, Guzzie PJ, Hengler WC, Ballantyne B. (1986): Evaluation of the cytotoxicity and potential genotoxicity of ethylene glycol and diethylene glycol using a battery of *in vitro* tests. Toxicologist. 6: 228.
- 39) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1987): *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ Mutagen. 9(Suppl. 9): 1-109.
- 40) Pfeiffer EH, Dunkelberg H. (1980): Mutagenicity of ethylene oxide and propylene oxide and of the glycols and halohydrins formed from them during the fumigation of foodstuffs. Food Cosmet Toxicol. 18: 115-118.
- 41) Krug A, Magnus S, Tejcka M. (1986): Evaluation of diethylene glycol for mutagenic and genotoxic effects in short-term *in vivo* and *in vitro* tests. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 332(Suppl) : R26.
- 42) von der Hude W, Behm C, Gürtler R, Basler A. (1988): Evaluation of the SOS chromotest. Mutat Res. 203: 81-94.
- 43) Weil CS, Carpenter CP, Smyth HF Jr. (1965): Urinary bladder response to diethylene glycol. Calculi and tumors following repeated feeding and implants. Arch Environ Health. 11: 569-581.
- 44) Leffingwell SS, Waxweiler R, Alexander V, Ludwig HR, Halperin W. (1983): Case-control study of gliomas of the brain among workers employed by a Texas City, Texas chemical plant. Neuroepidemiology. 2: 179-195.
- 45) Telegina KA, Mustaeva NA, Sakaeva SZ, Boïko VI. (1971): Health of persons handling diethyleneglycol in the industry producing aromatic hydrocarbons from crude oil. Gig Tr Prof Zabol. 15: 40-41. Cited in: Clayton GD, Clayton EE. ed. Patty's industrial hygiene and toxicology. 3rd ed. New York, John Wiley and Sons. vol 2C: pp.3832-3839.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 508 : Wallen, I.E., W.C. Greer, and R. Lasater (1957): Toxicity to *Gambusia affinis* of Certain Pure Chemicals in Turbid Waters. Sewage Ind. Wastes 29(6): 695-711.
- 547 : Juhnke, I., and D. Luedemann (1978): Results of the Investigation of 200 Chemical Compounds for Acute Fish Toxicity with the Golden Orfe Test (Ergebnisse der Untersuchung von 200 Chemischen Verbindungen auf Akute Fischtoxizität mit dem Goldorfenfest). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 11(5): 161-164.
- 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.
- 3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 5. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior, Superior, WI 5: 332 p.
- 5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977): Results of the Damaging Effect of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 10 (5): 161-166.
- 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.
- 62058 : Bantle, J.A., R.A. Finch, D.J. Fort, E.L. Stover, M. Hull, M. Kumsher-King, and A.M. Gaudet-Hull (1999): Phase III Interlaboratory Study of FETAX Part 3. FETAX Validation Using 12 Compounds with and Without an Exogenous Metabolic Activation System. J. Appl. Toxicol. 19(6): 447-472.
- 155819 : Sriprapat,W., and P. Thiravetyan (2011): Phytoremediation of Diethylene Glycol Contaminated Wastewater by *Echinodorus cordifolius*. Int. J. Phytoremediat. 13(6): 592-600.

2) その他

- 2016149 : Juneidi, I., M. Hayyan, and O. M. Ali (2016): Toxicity Profile of Choline Chloride-Based Deep Eutectic Solvents for Fungi and *Cyprinus carpio* Fish. Environmental Science and Pollution Research 23(8): 7648-7659.
- 2017107 : Tornambè, A., L. Manfra, L. Mariani, O. Faraponova, F. Onorati, F. Savorelli, A. M. Cicero, C. V. Lamberti, and E. Magaletti (2012): Toxicity Evaluation of Diethylene glycol and Its Combined Effects with Produced Waters of Off-shore Gas Platforms in the Adriatic Sea (Italy): Bioassays with Marine/Estuarine Species. Mar. Environ. Res.77: 141-149.

3) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, 2,2'-oxydiethanol (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15766>, 2018.04.05 現在).

1. Short-term toxicity to fish. 002 Supporting Experimental result. (2006)

[5] ジフェニルジスルファン

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：ジフェニルジスルファン

(別の呼称：ジフェニルジスルフィド、二硫化ジフェニル)

CAS 番号：882-33-7

化審法官報公示整理番号：3-1124

化管法政令番号：

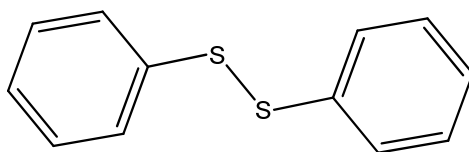
RTECS 番号：SS6825000

分子式：C₁₂H₁₀S₂

分子量：218.34

換算係数：1 ppm = 8.93 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は針状晶である¹⁾。

融点	60.4°C ²⁾ 、61°C ³⁾ 、62°C ⁴⁾ 、58°C~60°C ⁵⁾
沸点	310°C (760 mmHg) ^{2),4)}
密度	1.353 g/cm ³ (20°C) ²⁾ 、1.34 g/cm ³ ³⁾
蒸気圧	2.20×10 ⁻⁴ mmHg (=0.029 Pa) (25°C) (外挿値) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.41 ⁴⁾ 、4.4 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	0.204 mg/L (20°C) ⁶⁾ 、4.39 mg/L 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。

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 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：250×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁸⁾ により計算) 半減期：0.26~2.6 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10 ⁶ ~3×10 ⁵ 分子/cm ³ ⁹⁾ 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 ⁷⁾) <2.5 (試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：5 µg/L) ¹⁰⁾

<26 (試験生物：コイ、試験期間：4週間、試験濃度：0.5 µg/L)¹⁰⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 1.7×10^4 (KOCWIN¹¹⁾ 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¹²⁾。

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	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	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。

チオフェノールは、水中及び大気中で本物質に酸化するとの報告がある¹³⁾。

② 用途

本物質はスルフェニル化試薬として、またシクロヘキサノン類の脱水素芳香族化試薬として用いられている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

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:907）、第三種監視化学物質（通し番号:72）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化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	4.9	0.1	0.0	0.0
水域	0.5	25.6	0.0	0.2
土壌	93.2	2.4	99.9	99.3
底質	1.4	71.8	0.1	0.5

注：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	
一般環境大気	μg/m ³	<0.0019	<0.0019	<0.0019	<0.0019	0.0019	0/13	全国	2016	2)
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									

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	<0.00057	<0.00057	<0.00057	<0.00057	0.00057	0/8	全国	2016	2)
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/4	北海道、 滋賀県	1983	3)
公共用水域・海水	μg/L	<0.00057	<0.00057	<0.00057	<0.00057	0.00057	0/7	全国	2016	2)
		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/6	北海道、 岡山県、 福岡県	1983	3)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.024	<0.024	<0.009	<0.024	0.009～ 0.024	0/4	北海道、 滋賀県	1983	3)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.014	<0.014	<0.005	<0.014	0.005～ 0.014	0/6	北海道、 岡山県、 福岡県	1983	3)

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。

(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	0.0019 μg/m³ 未満程度(2016)	0.00057 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 公共用水域・淡水	データは得られなかった 0.00057 μg/L 未満程度(2016)	データは得られなかった 0.000023 μg/kg/day 未満程度
最 大 値	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
	大気 一般環境大気	0.0019 μg/m³ 未満程度(2016)	0.00057 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	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	0.00057 μg/L 未満程度(2016)	0.000023 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 2.3 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 $0.0019 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度となった。

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	<0.00057	<0.00057
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<0.000023	<0.000023
食物			
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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 2.4 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、予測最大曝露量はともに $0.000023 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度となった。

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 2.5 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 $0.00057 \mu\text{g}/\text{L}$ 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	$0.00057 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2016)	$0.00057 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2016)
海水	$0.00057 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2016)	$0.00057 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (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. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

本物質は速やかにチオフェノールに還元され、その後、グルクロン酸抱合を受けると考えられている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	300~2,000 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。

なお、本物質を単回経口投与したラット（6 匹/群）では、4 日以降に消瘦、横臥位、円背位、自発運動の低下、緩徐呼吸、体温低下を認め、死亡（6 匹中 3 匹）は 8~10 日にみられた。15 日まで生存したラットではそれらの症状は 14 日までに消失した²⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群として、0、109 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した結果、109 mg/kg/day 群でヘモグロビン濃度の有意な減少とハインツ小体の有意な増加を認め、脾臓は暗色化して相対重量は有意に増加し、ヘモジデリン沈着の有意な増加がみられた³⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 7 匹を 1 群として、0、218 mg/kg/day を 6 日間強制経口投与した結果、218 mg/kg/day 群でヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の有意な減少とハインツ小体の有意な増加を認めた。また、218 mg/kg/day 群の脾臓で暗色化と相対重量の有意な増加を認め、脾臓及び肝臓でヘモジデリン沈着の有意な増加がみられた⁴⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 3 匹を 1 群として、0、30、100、300、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、300 mg/kg/day 以上の群の全数が死亡又は瀕死となって屠殺した。100 mg/kg/day 群では一般状態、体重、摂餌量、血液、血液生化学、器官重量、剖検のいずれにも投与に関連した影響がみられた。30 mg/kg/day 群でも血液、血液生化学に変化がみられ、肝臓、脾臓、腎臓の有意な重量増加、脾臓の暗赤色化及び腫大、前胃の肥厚を認めた⁵⁾。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群として、0、1、6、30 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄には交尾期間を通して 42 日間、雌には交尾、妊娠、出産を経て哺育 4 日まで強制経口投与した結果、いずれの群にも一般状態への影響や死亡はなかった。30 mg/kg/day 群の

雄で網赤血球数の有意な増加を認め、6 mg/kg/day 以上の群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加、30 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量、雌で脾臓の絶対及び相対重量、腎臓の相対重量の有意な増加を認めた。また、1 mg/kg/day 以上の群の雄の腎臓の尿細管で硝子滴、好塩基性変化、6 mg/kg/day 以上の群の雄及び 30 mg/kg/day 群の雌の肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、6 mg/kg/day 以上の群の雌の骨髄で赤血球系造血細胞の増加、30 mg/kg/day 群の雄の脾臓でヘモジデリン沈着、雌の脾臓で髄外造血、雄の甲状腺で濾胞細胞の肥大の発生率に有意な増加を認めた⁵⁾。この結果から、LOAEL を 1 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群として、0、1、6、30 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄には交尾期間を通して 42 日間、雌には交尾、妊娠、出産を経て哺育 4 日まで強制経口投与した結果、性周期や交尾率、受胎率、黄体数や着床数、着床率、出産率、出産及び哺育行動のいずれにも影響はなかった。また、出生仔の数や生存率、外表、一般状態、体重、剖検所見等にも影響はなかった⁵⁾。この結果から親及び仔で NOAEL を 30 mg/kg/day 以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響について、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^{6,7)}、

大腸菌⁷⁾で遺伝子突然変異、チャイニーズ・ハムスターの肺細胞（CHL）⁸⁾で染色体異常を誘発しなかった。

in vivo 試験系については、知見は得られなかった。

なお、本物質を強制経口投与したマウスでマイトマイシン C の誘発による末梢血網赤血球の小核⁹⁾、ラットでアフラトキシン B₁ 又はメタンサルホン酸メチルの誘発による骨髄細胞の染色体異常¹⁰⁾ に対する有意な抑制作用がみられ、本物質を添加した大腸菌でも紫外線誘発突然変異⁹⁾ の有意な抑制がみられた。

○ 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ついて、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ついて、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・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 1 mg/kg/day（尿細管の硝子滴、好塩基性変化）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 0.01 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

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	—	—	0.01 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.000023 µg/kg/day 未満程度	0.000023 µg/kg/day 未満程度			43,000 超

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 0.000023 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.01 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 43,000 超となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えら

れる。

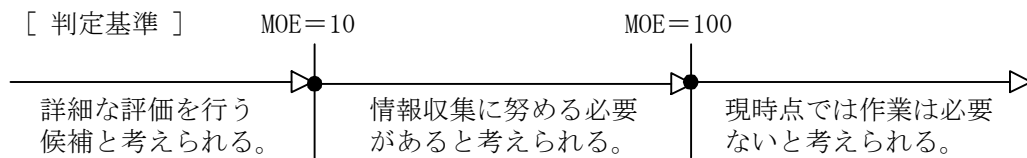
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	0.0019 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.0019 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—
	室内空気	—	—		—

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。

なお、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 0.03 mg/m^3 となるが、これと一般環境大気の予測最大曝露濃度 0.0019 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度から、参考として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 1,600 超となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入曝露による健康リスクの評価に向けて吸入曝露の知見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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	19 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)
	○		> 19 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3)
甲殻類		○	7.9	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	B	2)
	○		8.5	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		57.7	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		74.3	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4)-2018139
	○		110	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-12447
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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、試験時の実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) 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

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (2006) に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella 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)、0.050、0.071、0.100、0.140、0.200 mg/L (公比 1.4) であった。試験溶液の調製には、助剤として 100 µL/L の *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が用いられた。被験物質の実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) は、<0.00006 (対照区、助剤対照区)、0.0011、0.0014、0.0015、0.0018、0.0192 mg/L であった³⁾。試験開始時及び試験終了時における実測濃度は、それぞれ設定濃度の 80~88%及び 1%以下であった。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生長速度で 50%以上の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 19 µg/L 超とされた³⁾。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 19 µg/L であった³⁾。

2) 甲殻類

環境省²⁾は、OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠し、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) で行われた。設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.00200、0.00360、0.00640、0.0110、0.0200 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度約 250 mg/L (CaCO₃ 換算) の Elendt M4 培地、助剤として 100 µL/L の *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 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、<0.00006 (対照区、助剤対照区)、0.00134、0.00241、0.00439、0.00735、0.0135 mg/L であった。試験開始時及び 24 時間後の換水前における実測濃度は、それぞれ設定濃度の 76~83%及び 56~59%であった。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 8.5 µg/L であった。

また、環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.211 (1998) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (毎日換水) で行われた。設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.0100、0.0210、0.0450、0.0950、0.200 mg/L (公比 2.1) であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 238~248 mg/L (CaCO₃ 換算) の Elendt M4 培地、助剤として 0.01 µL/L の *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.00008 (対照区、助剤対照区)、0.00336、0.00789、0.0191、0.0440、0.0972 mg/L であった。1、7、15 日目の換水前における実測濃度は、設定濃度の 6~20% に減少した。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 7.9 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、助剤対照区)、0.0200、0.0360、0.0640、0.110、0.200 mg/L (公比 1.8) であ

った。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 59 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が、助剤として 100 µL/L の *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 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、<0.00006 (対照区、助剤対照区)、0.0116、0.0227、0.0418、0.0796、0.150 mg/L であった。試験開始時及び 24 時間後の換水前における実測濃度は、それぞれ設定濃度の 92~99%及び 36~57%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 57.7 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	19 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	8.5 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	57.7 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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 (甲殻類の 8.5 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 0.085 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	19 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	7.9 µg/L

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

2つの毒性値の小さい方 (甲殻類の 7.9 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 0.079 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 0.079 µg/L を採用する。

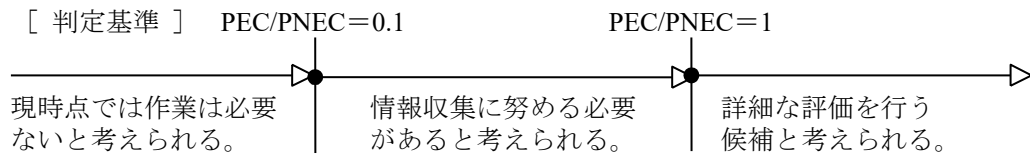
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00057 µg/L 未満程度 (2016)	0.00057 µg/L未満程度 (2016)	0.079 µg/L	<0.007
公共用水域・海水	0.00057 µg/L未満程度 (2016)	0.00057 µg/L未満程度 (2016)		<0.007

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



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、海水域ともに $0.00057 \mu\text{g/L}$ 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 $0.00057 \mu\text{g/L}$ 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 0.007 未満となるため、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) 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 : 428.
- 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:605.
- 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: 532.
- 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) 環境省(2004) : 平成 15 年度 生態影響試験.
- 7) 経済産業公報(2002.3.26).
- 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) ジフェニルジスルフィド (被験物質番号 K-506 変化物) 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).
- 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, 2018.05.15 現在).
- 13) 環境省環境保健部環境安全課 :平成 18 年度化学物質分析法開発調査報告書. チオフェノール.

(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 (2017) :平成 28 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 環境庁環境保健部保健調査室 (1984) : 昭和 58 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) JECFA. (2000): Simple aliphatic and aromatic sulfides and thiols. WHO Food Additives Series 44.
- 2) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): ジフェニルジスルフィド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. 12: 405-407.

- 3) Munday R, Manns E. (1985): Toxicity of aromatic disulphides. III. *In vivo* haemolytic activity of aromatic disulphides. *J Appl Toxicol.* 5: 414-417.
- 4) Munday R, Manns E, Fowke EA. (1990): Steric effects on the haemolytic activity of aromatic disulphides in rats. *Food Chem Toxicol.* 28: 561-566.
- 5) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): ジフェニルジスルフィド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. 12: 408-425.
- 6) Wild D, King MT, Gocke E, Eckhardt K. (1983): Study of artificial flavouring substances for mutagenicity in the Salmonella/microsome, Basc and micronucleus tests. *Food Chem Toxicol.* 21: 707-719.
- 7) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): ジフェニルジスルフィドの細菌を用いる復帰変異試験. 化学物質毒性試験報告書. 12: 426-432.
- 8) 化学物質点検推進連絡協議会 (2005): ジフェニルジスルフィドのチャイニーズ・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. 12: 433-435.
- 9) Nakamura YK, Kawai K, Furukawa H, Matsuo T, Shimoi K, Tomita I, Nakamura Y. (1997): Suppressing effects of *S*-methyl methanethiosulfonate and diphenyl disulfide on mitomycin C-induced somatic mutation and recombination in *Drosophila melanogaster* and micronuclei in mice. *Mutat Res.* 385: 41-46.
- 10) Ito Y, Nakamura Y, Nakamura Y. (1997): Suppression of aflatoxin B₁- or methyl methanesulfonate-induced chromosome aberrations in rat bone marrow cells after treatment with *S*-methyl methanethiosulfonate. *Mutat Res.* 393: 307-316.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

12447 : Geiger, D.L., C.E. Northcott, D.J. Call, and L.T. Brooke (1985): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 2. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior, Superior, WI : 326 p.

2) 環境省 (2004) : 平成 15 年度 生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2014) : 平成 25 年度化学物質環境リスク評価等実施業務報告書

4) その他

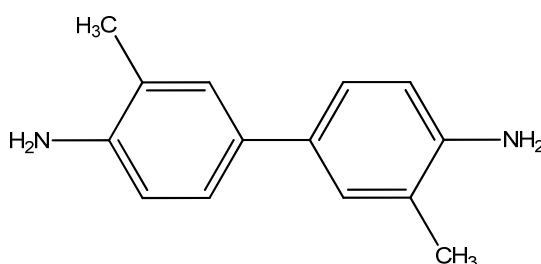
2018139 : 経済産業省 (2001) : ジフェニルジスルフィド (被験物質番号 K-506 変化物) のコイにおける濃縮度試験

[6] 3,3'-ジメチルベンジジン

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：3,3'-ジメチルベンジジン
 (別の呼称：o-トリジン、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルビフェニル)
 CAS 番号：119-93-7
 化審法官報公示整理番号：9-882
 化管法政令番号：1-231
 RTECS 番号：DD1225000
 分子式：C₁₄H₁₆N₂
 分子量：212.29
 換算係数：1ppm= 8.68 mg/m³(気体、25°C)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で無色の固体である¹⁾。

融点	131°C ²⁾ 、129~131°C ^{3), 4), 5)}
沸点	339°C(760 mmHg) ⁴⁾ 、200°C ⁵⁾
密度	1.0 g/cm ³ (20°C) ⁵⁾
蒸気圧	2.1×10 ⁻⁵ mmHg(=2.8×10 ⁻³ Pa) (25°C)(MPBVPWIN ⁶⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	2.34 ^{4), 5), 7)}
解離定数 (pKa)	4.50 (25°C) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	1.3×10 ³ mg/1,000 g (25°C) ²⁾ 、1.30×10 ³ mg/L (25°C) ^{4), 8)}

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 3%、HPLC 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) ⁹⁾
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：190×10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ¹⁰⁾ により計算)

半減期：0.34～3.4 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ ¹¹⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解性の基を持たない ¹²⁾

生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される化学物質 ¹³⁾）

生物濃縮係数 (BCF)：

4.8～34（試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：200 μg/L） ¹⁴⁾

(10)～83（試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：20 μg/L） ¹⁴⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (K_{oc})：3,200 (KOCWIN ¹⁵⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す ¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	19	20	21	22	23
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	804 ^{b)}	442 ^{b)}	524 ^{b)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}
平成(年度)	24	25	26	27	28
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}	X ^{c),d)}	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まない値を示す。

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まない値を示す。

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。

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 ¹⁷⁾。

② 用途

本物質は、染料（ナフトール AS-G、トルイレンオレンジ R、ベンゾブルー 3B など）の原料として使われたり、ポリウレタンやパッキング材料の原料として用いられる *o*-トリジンジイソシアネートの原料として使われている ¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：231）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:445）及び第三種監視化学物質（通し番号:115）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された平成 28 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 28 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		対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	0	0	0	7	69	6	-	-	-	0	6	6

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
下水道業							6				届出	届出外
化学工業	0	0	0	0	7	69	(100%)				0%	100%

本物質の平成 28 年度における環境中への総排出量は 0.006 t となり、すべて届出外排出量であった。この他に下水道への移動量が 0.007 t、廃棄物への移動量が 0.069 t であり、移動量を届け出ている業種は、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、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分を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	6
土壌	0

(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 Model⁴⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大 気	水 域	土 壤	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	0.4	70.9	0.33	0.5
土 壤	99.5	0.6	99.5	99.2
底 質	0.1	28.5	0.1	0.2

注：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	<0.000076	<0.000076	<0.000076	<0.000076	0.000076	0/8	全国	2016	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	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	0.0016 0.037	0/11 0/2	全国 愛知県、 大阪府	2012 2005	6) 7)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	<0.0016 <0.037	0.0016 0.037	0/3 0/4	神奈川県、 愛知県、 京都府 兵庫県、 福岡県	2012 2005	6) 7)
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。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	大気		
	一般環境大気	0.000076 µg/m³ 未満程度(2016)	0.000023 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	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	0.0016 µg/L 未満程度(2012)	0.000064 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		0.000076 µg/m³ 未満程度(2016)	0.000023 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		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		0.0016 µg/L 未満程度(2012)	0.000064 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**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 2.5 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 0.000076 µg/m³ 未満程度となった。

化管法に基づく平成 28 年度の大気への届出排出量は 0kg のため、大気中濃度は推定しなかった。

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	<0.000023	<0.000023
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<0.000064	<0.000064

媒体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
食物		
土壌		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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、平均曝露量、予測最大曝露量はともに **0.000064 µg/kg/day** 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、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 **0.052 µg/L** となり、経口曝露量を算出すると **0.0021 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。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 **0.0016 µg/L** 未満程度となり、同海水域では概ね **0.0016 µg/L** 未満となった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、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 **0.052 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	0.0016 µg/L 未満程度 (2012)	0.0016 µg/L 未満程度 (2012)
海 水	概ね 0.0016 µg/L 未満 (2012)	概ね 0.0016 µg/L 未満 (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。

^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（93.1%）³⁾をそのまま採用した。

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 12 mg/kg を単回強制経口投与した結果、192 時間で投与した放射活性の 40% が尿中、59% が糞中に排泄され、それらのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。糞中には *N,N'*-ジアセチル-3,3'-ジメチルベンジジン（ジアセチル体）として投与量の 6% が排泄されたが、そのすべてが 24 時間以内の排泄であった。尿中には投与量の 0.4% が未変化体、0.2% が *N*-アセチル-3,3'-ジメチルベンジジン（モノアセチル体）、2.1% がジアセチル体、0.4% がアルカリ加水分解性の抱合体として排泄されていたが、残りの放射活性はベンゼンやクロロホルムでは抽出できなかったことから、高い極性を持つことが示唆された。72 時間後の体内の放射活性は糞尿や消化管内容物を除くと肝臓で最も高く、次いで肺、胃、腎臓の順で高かった¹⁾。

ラットに本物質 50 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間の尿中から未変化の本物質とともにモノアセチル体、ジアセチル体が検出されたことから、*N*-アセチル化 → *N,N'*-ジアセチル化を経る代謝経路が示唆された²⁾。

イヌに本物質 70 mg/kg を腹腔内投与した結果、3 日間で尿中に投与量の 4% が未変化体、40% が代謝物（おそらく本物質の 5-エーテル硫酸）として排泄された³⁾。

ボランティア 1 人の手に本物質の塩酸塩 130 mg を 8 時間塗布した結果、24 時間の尿中から本物質の代謝物（未同定）が検出された⁴⁾。また、本物質を取り扱う労働者の調査では、経皮吸収は主要な曝露経路と考えられ^{4,5)}、尿中には未変化体、ジアセチル体、ヒドロキシアミノ化合物（おそらく 5-ヒドロキシ体）が排泄されており、同定はできなかったが少量のモノアセチル体の排泄も考えられた⁶⁾。

なお、本物質を原料としたアゾ染料は腸内細菌によって本物質に分解されるため^{7~11)}、そのアゾ染料のみを曝露したイヌやラット¹²⁾、労働者¹³⁾の尿中から本物質が検出されている。

(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¹⁴⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
イヌ	経口	LDLo 600 mg/kg

本物質は眼、鼻を刺激し、肝臓や腎臓に傷害を与えることがある¹⁵⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.06、0.125、0.25、0.5、0.75% の濃度で飲水に添加して 14 日間投与した結果、0.75% 群で雄の全数、雌 1 匹、0.5% 群で雄 1 匹が死亡した。0.06% 以上の群の雌及び 0.125% 以上の群の雄で体重増加の抑制を認め、最終体重は雄で 11~60%、雌で 6~61% も低く、0.25% 以上の群の雌雄では試験開始

時よりも低かった。著明な体重増加の抑制に伴う絶対重量の減少と相対重量の増加は種々の臓器にみられ、0.25%以上の群の雄及び0.5%以上の群の雌で肝細胞壊死、肝洞血管内皮の褐色色素沈着、0.25%以上の群の雌雄で腎症の増悪、骨髄細胞の萎縮を認めた。また、0.06%以上の群の雌雄の胸腺、脾臓、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節でリンパ組織の萎縮、副腎皮質細胞の壊死と空胞化、脾臓で腺房細胞の肥大が用量に依存してみられた¹⁶⁾。なお、飲水量から各群の本物質換算用量を求めると、雄で0、40、90、111、127 mg/kg/day (0.75%群は全数死亡のため、換算用量不明)、雌で0、47、75、139、150、189 mg/kg/day となった。この結果から、LOAELを0.06% (40 mg/kg/day) とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.03、0.05、0.1、0.2、0.4%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.4%群の全数が 4 週までに死亡し、0.2%群の雄 4 匹、雌 3 匹が試験終了時まで死亡した。0.03%以上の群の雌雄で体重増加の抑制を認め、最終体重は雄で 12~48%、雌で 9~42%も低かった。種々の臓器で重量変化がみられたが、一貫した変化は 0.03%以上の群の雌の胸腺重量 (絶対及び相対) の変化のみであった。0.03%以上の群の雌及び0.2%以上の群の雄で肝細胞の褐色色素沈着、0.05%以上の群の雌及び0.2%群の雄で肝細胞壊死、0.05%以上の群の雌で腎症、0.2%以上の群の雌雄で胸腺や骨髄、脾臓、下顎リンパ節などの萎縮、0.2%以上の群の雄及び0.4%群の雌で脾臓腺房細胞の変性の発生率に有意な増加を認め、腎症の増悪は0.1%以上の群の雄でみられた。0.03%以上の群の雌でトリヨードサイロニン (T₃)、雌雄でサイロキシン (T₄) の有意な低下を認めたが、甲状腺刺激ホルモン (TSH) への影響はなかった¹⁶⁾。なお、飲水量から各群の本物質換算用量を求めると、雄で0、16、22、44、86 mg/kg/day、雌で0、18、27、50、101 mg/kg/day (0.4%群の雌雄は全数死亡のため、換算用量不明) となった。この結果から、LOAELを0.03% (16 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.015%の濃度で飲水に添加して 9 ヶ月間投与した結果、0.015%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量は有意に増加し、赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は有意に減少した。0.015%群の雄の肝臓で腫瘍性結節、肝細胞肥大、好塩基性変異肝細胞巣、脂肪変化、嚢胞変性の発生率に有意な増加を認め、0.015%群の雌の肝臓でも肝細胞肥大、脂肪変化の発生率は有意に高かった。また、0.015%群の雌雄の脾臓でリンパ組織の萎縮、雄の肺で肺胞上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた。0.015%群の雌雄で T₄ の低下、TSH の上昇に有意な変化を認めたが、T₃ は雄で上昇、雌で低下した¹⁶⁾。

エ) Fischer 344 ラット雌雄を各 70、45、75、70 匹の 4 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.003、0.007、0.015%の濃度で飲水に添加して 2 年間投与する計画の試験では、0.007%以上の群の雌雄で生存率が著明に低下し、0.015%群の雄は 55 週までに全数が死亡 (主な死因は腫瘍) したことから、60~61 週で全試験を打ち切った。各群の最終体重は対照群に比べてそれぞれ雄で 97、92、73%、雌で 94、81、74%であった。肝臓では、0.003%以上の群の雌雄で好塩基性変異肝細胞巣、混合型変異肝細胞巣、0.003%以上の群の雄及び0.007%以上の群の雌で嚢胞変性、0.007%以上の群の雄及び0.003%以上の群の雌で好酸性変異肝細胞巣、造血細

胞の充進の発生率に有意な増加を認め、腎臓では、0.003%以上の群の雌雄で腎症の増悪（雌では発生率の増加も）がみられた。また、0.015%群の雄及び0.003%以上の群の雌でジンバル腺の過形成、0.003%以上の群の雌雄で肺胞上皮の過形成、0.015%群の雄の包皮腺の過形成、0.007%群の雌で陰核腺の過形成の発生率にも増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の本物質換算用量は雄で0、1.3、3.0、8.3 mg/kg/day、雌で0、2.2、5.1、9.6 mg/kg/dayであった¹⁶⁾。この結果から、LOAELを0.003%（雄1.3 mg/kg/day、雌2.2 mg/kg/day）とする。

オ) BALB/c マウス雌雄各120匹を1群とし、本物質の二塩酸塩を0、0.0005、0.0009、0.0018、0.0035、0.007、0.014%の濃度で飲水に添加して116週間投与しながら、13、26、39、52、78、116週に8~24匹/群を屠殺して本物質投与による影響を調べた試験では、各群の体重に影響はなく、臓器組織への影響もなかった¹⁷⁾。なお、0~4週、48~52週、100~104週の摂取量から各群の本物質換算用量を求めると、雄で0、0.4、0.8、1.5、2.8、6.0、11 mg/kg/day、雌で0、0.4、0.7、1.4、2.7、5.4、11 mg/kg/dayとなった。この結果から、NOAELを0.014%（11 mg/kg/day）以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各5匹を1群とし、本物質の二塩酸塩を0、0.06、0.125、0.25、0.5、0.75%の濃度で飲水に添加して14日間投与した結果、0.06%以上の群の雌及び0.125%以上の群の雄で剖検時の体重は有意に低く、0.25%以上の群の雄で精巣の絶対重量の有意な減少と相対重量の有意な増加を認め、0.06%以上の群の雄の精巣及び精巣上体で未成熟精子の増加がみられた。雌の生殖器の組織に影響はなかった¹⁶⁾。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各10匹を1群とし、本物質の二塩酸塩を0、0.03、0.05、0.1、0.2、0.4%の濃度で飲水に添加して13週間投与した結果、0.03%以上の群の雌雄で剖検時の体重は有意に低く、0.2%以上群の雄で精巣絶対重量の有意な減少、0.03%以上の群の雄で精巣相対重量の有意な増加を認め、0.1%以上の群の雄の精巣及び精巣上体で未成熟精子の増加がみられた。雌の生殖器の組織に影響はなかった¹⁶⁾。

ウ) BALB/c マウス雌雄各120匹を1群とし、本物質の二塩酸塩を0、0.0005、0.0009、0.0018、0.0035、0.007、0.014%の濃度で飲水に添加して116週間投与した結果、雌雄生殖器の重量や組織に影響はなかった¹⁷⁾。

エ) Wistar ラット雌10匹を1群とし、妊娠7日から妊娠9日に本物質の1%水溶液を皮下投与（30 mg/3日）した結果、妊娠状態への影響はなく、胎仔に奇形の発生もなかった¹⁸⁾。

オ) Wistar ラット雌5匹を1群とし、妊娠7日に0、55 mgの本物質を背部皮下に投与した結果、死亡や体重への影響はなく、胎仔の死亡率や体重、胎盤重量にも影響はなかった。また、胎仔に奇形の発生もなかった¹⁹⁾。

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 (1987)	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であると推定される物質
USA	EPA (2008)	おそらくヒトに対して発がん性がある
	ACGIH (1995)	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 (1983)	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 (1986)	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) 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発したが^{2, 7, 20~25}、S9 無添加では誘発した報告²¹、誘発しなかった報告^{22, 23, 24}に分かれた。S9 添加の大腸菌で遺伝子突然変異²¹、ネズミチフス菌で DNA 傷害²⁶を誘発し、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た^{27, 28}。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及び染色体異常を誘発したが²⁹、ウサギの末梢血リンパ球では S9 無添加で姉妹染色分体交換を誘発し、S9 添加では誘発しなかった²³。S9 添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa) で不定期 DNA 合成を誘発し³⁰、S9 添加の有無にかかわらずシリアンハムスター腎細胞 (BHK-21) で形質転換を誘発した³¹。

本物質の二塩酸塩は S9 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった³²。S9 無添加の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及び染色体異常を誘発したが、S9 添加では誘発しなかった¹⁶。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発した³³。

本物質の二塩酸塩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、相互転座を誘発しなかった³⁴⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌 20 匹に 50 mg/匹を 3 日毎に 10 回強制経口投与し、その後 9 ヶ月間飼育した結果、飼育期間終了時まで生存していた 16 匹中 3 匹で乳腺癌の発生を認めた。対照群では 127 匹中 3 匹で乳腺癌、1 匹で線維腺腫の発生であった³⁵⁾。

Fischer 344 ラット雌雄を各 70、45、75、70 匹の 4 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.003、0.007、0.015%の濃度で飲水に添加して 2 年間投与する計画の発がん性試験では、0.007%以上の群の雌雄で生存率が著明に低下し、0.015%群の雄は 55 週までに全数が死亡（主な死因は腫瘍）した。このため、60~61 週で全試験を打ち切ったが、多様な組織で腫瘍の発生率に有意な増加がみられた。皮膚では雄の 0.003%以上の群で基底細胞腺腫、基底細胞腺腫+癌、0.007%以上の群で角化棘細胞腫、皮脂腺腺腫、扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫+癌、雌の 0.007%以上の群で基底細胞腺腫、基底細胞癌、基底細胞腺腫+癌、扁平上皮乳頭腫、扁平上皮乳頭腫+癌、0.015%群で扁平上皮癌の発生率に有意な増加を認めた。ジンバル腺では雄の 0.007%以上の群で腺腫、癌、腺腫+癌、雌の 0.003%以上の群で腺腫、腺腫+癌、0.007%以上の群で癌、雌の陰核腺では 0.003%以上の群で腺腫、癌、腺腫+癌、雄の包皮腺では 0.015%群で腺腫、腺腫+癌、肝臓では雄の 0.007%以上の群で腫瘍性結節、肝細胞癌、腫瘍性結節+肝細胞癌、雌の 0.007%以上の群で腫瘍性結節、腫瘍性結節+肝細胞癌、口腔では雄の 0.015%群で扁平上皮乳頭腫+癌、雌の 0.007%以上の群で扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、扁平上皮乳頭腫+癌の発生率に有意な増加を認めた。また、小腸では 0.015%群の雌雄で腺癌、腺腫様ポリープ+腺癌、大腸では 0.007%以上の群の雌雄で腺腫様ポリープ、腺腫様ポリープ+腺癌、乳腺では 0.015%群の雌で腺癌、肺では雄の 0.007%以上の群で肺胞/細気管支腺腫+癌、0.015%群で肺胞/細気管支腺腫、雄の精巣及び精巣上体では 0.015%群で中皮腫の発生率が有意に高かった。なお、各群の本物質換算用量は雄で 0、1.3、3.0、8.3 mg/kg/day、雌で 0、2.2、5.1、9.6 mg/kg/day であった¹⁶⁾。NTP (1991) はこの結果から、Fischer 344 ラットの雌雄で明瞭な発がん性の証拠があると結論した¹⁶⁾。

BALB/c マウス雌雄各 120 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0005、0.0009、0.0018、0.0035、0.007、0.014%の濃度で飲水に添加して 116 週間投与しながら、13、26、39、52、78、116 週に 8~24 匹/群を屠殺して本物質投与による影響を調べた試験では、雄で肺腺腫+癌の発生率が用量に依存して増加し、これが死因となって 0.0035%以上の群で生存期間の有意な短縮化を生じた以外には腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。なお、各群の本物質換算用量を求めると、雄で 0、0.4、0.8、1.5、2.8、6.0、11 mg/kg/day、雌で 0、0.4、0.7、1.4、2.7、5.4、11 mg/kg/day となった¹⁷⁾。

Syrian Golden ハムスター雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で餌に添加して生涯にわたって投与し、膀胱を中心に、肝臓、腎臓、副腎における腫瘍の発生を検討した。その結果、0.1%群の雌雄で有意ながんの発生はなく、膀胱組織にも影響はなかった³⁶⁾。

カリフォルニア州 EPA (2002) は、Fischer 344 ラットの雄における投与に関連した全腫瘍の発生状況をもとにスロープファクターを $16 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出し³⁷⁾、US EPA (2008) は雌の全腫瘍の発生状況をもとに $11 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した³⁸⁾。

○ 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、膀胱腫瘍の発生増加を認めた染料工場の調査では、労働者は本物質以外にも複数のアミン類に曝露されており^{39,40,41)}、本物質の職業曝露自体ががんを引き起こすかどうかを示す正確なデータはないとされている⁴²⁾。

(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、ラットを用いた経口曝露の発がん性試験では、多様な臓器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・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 1.3 mg/kg/day (体重増加の抑制、肝細胞の変性、肝臓の造血亢進、腎症の増悪) を LOAEL であるために 10 で除した 0.13 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 0.13 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、ラットの試験結果 (全腫瘍) から求めた 16 (mg/kg/day)⁻¹ を採用する。

一方、吸入曝露については、無毒性量等及び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

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	—	—	0.13 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.000064 µg/kg/day 未満程度	0.000064 µg/kg/day 未満程度			41,000 超

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	—	16 (mg/kg/day) ⁻¹	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.000064 µg/kg/day 未満程度		1.0 × 10 ⁻⁶ 未満		—

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 0.000064 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.13 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41,000超となる。一方、発がん性については予測最大曝露量に対する過剰発生率をスロープファクターから求めると 1.0×10^{-6} 未満となる。しかし、化管法に基づく平成28年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、参考として下水道への移動量を考慮した経口曝露量 $0.0021 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ から算出したMOEは1,200、過剰発生率は 3.4×10^{-5} となり、参考値による過剰発生率は 10^{-6} を上回る。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や過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられ、まずは下水道への移動を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

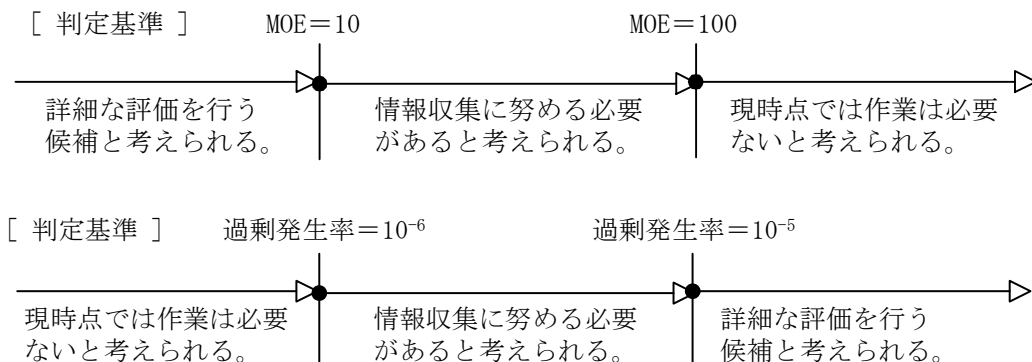
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	$0.000076 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.000076 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—
	室内空気	—	—		—

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	$0.000076 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—

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。

なお、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 $0.43 \text{ mg}/\text{m}^3$ となるが、これと一般環境大気の予測最大曝露濃度 $0.000076 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度から、参考として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110,000超となる。一方、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 $4.8 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ となるが、予測最大曝露濃度に対する過剰発生率を算出すると 3.6×10^{-7} 未満となる。このため、本物質の一般環境大気の吸入曝露による健康リスクの評価に向けて吸入曝露の知見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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	450 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	3)
			2,100	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO(RATE)	3	B	—	1)-2997
	○		6,330 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	A	A	3)
	○		>8,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO(RATE)	3	B	B	1)-2997
甲殻類		○	160	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
		○	260	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		4,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
魚類	○		13,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		56,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	4)-2015005
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration)：10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、

LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

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

REP (Reproduction)：繁殖、再生産

毒性値の算出方法

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（試験開始時及び終了時の幾何平均値）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

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 *Pseudokirchneriella 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）、0.32、0.56、1.0、1.8、3.2、5.6、10、18、32 mg/L（公比1.8）であった。被験物質の実測濃度（0、72時間の幾何平均値）は、0.234、0.450、0.847、1.56、2.89、5.42、9.19、16.5、30.0mg/Lであった³⁾。試験開始時及び終了時における実測濃度は、それぞれ設定濃度の83～102%及び64～91%であった。実測濃度に基づき、速度法による72時間半数影響濃度（EC₅₀）は6,330 µg/L、72時間無影響濃度（NOEC）は450 µg/Lであった³⁾。

2) 甲殻類

環境省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* に対する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）、2.2、3.2、4.6、6.8、10、15、22、32、46、68 mg/L（公比1.5）であった。試験用水には、硬度80 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は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の87～96%及び88～96%であった。48時間半数影響濃度（EC₅₀）は、設定濃度に基づき4,500 µg/Lであった。

また、Kühnら¹⁾⁻⁸⁴⁷はドイツ連邦環境庁（FEA）提案の暫定方法（1984）に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を行った。試験は半止水式（週3回換水、密閉容器使用）で行われ、設定試験濃度の範囲は、0.04～5.0 mg/L（公比2）であった。試験用水にはドイツ工業規格（DIN 38412 Part I, II, 1982）に従った人工調製水（硬度250 mg/L、CaCO₃換算）が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度より20%以上減少しなかった。繁殖阻害（繁殖率）に関する21日間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき160 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）、7.5、10、13、18、24、32、42、56 mg/L（公比1.3）であった。試験用水には、硬度76 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は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の92～95%及び94～99%であった。96時間半数致死濃度（LC₅₀）は、設定濃度に基づき13,000 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	6,330 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	4,500 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	13,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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 (甲殻類の 4,500 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 45 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	450 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	160 µg/L

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

2つの毒性値の小さい方 (甲殻類の 160 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 1.6 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 1.6 µg/L を採用する。

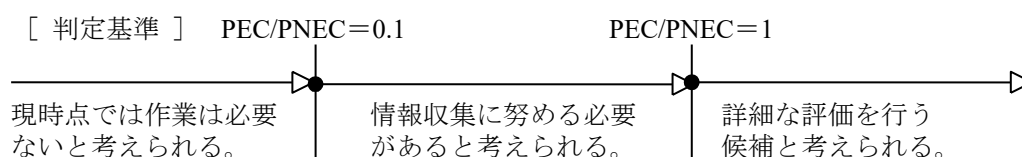
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0016 µg/L 未満程度 (2012)	0.0016 µg/L 未満程度 (2012)	1.6 µg/L	<0.001
公共用水域・海水	概ね 0.0016 µg/L 未満 (2012)	概ね 0.0016 µg/L 未満 (2012)		<0.001

注：1) 水質中濃度の () の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.0016 µg/L 未満程度、海水

域では概ね0.0016 µg/L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、淡水域で0.0016 µg/L未満程度、海水域では概ね0.0016 µg/L未満であった。

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0.001未満であった。

また、化管法に基づく平成28年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、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0.052 µg/Lとなり、この値とPNECとの比は0.03であった。

したがって、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられる。

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:1763.
- 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: 232.
- 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) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 122.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:1012.
- 9) 分解度試験報告書 3,3'-ジメチルベンジジン. 化審法データベース(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) 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: 458-459.
- 13) 通産省公報 (1984.12.28).
- 14) 濃縮度試験報告書 3,3'-ジメチルベンジジン. 化審法データベース(J-CHECK).
- 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,
2018.05.15 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).

(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 (2018) : 平成 28 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 (2018) : 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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 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 (2018) : 平成 28 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/todokedegaiH28/syosai.html>, 2018.03.02 現在).
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 5) 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.
- 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) 環境省環境保健部環境安全課 (2007) : 平成 17 年度化学物質環境実態調査.
- 8) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bowman MC, Oller WL, Nony CR, Rowland KL, Billedeau SM. (1982): Metabolism and distribution of two ¹⁴C-benzidine-congener-based dyes in rats as determined by GC, HPLC, and radioassays. J Anal Toxicol. 6: 164-174.
- 2) Tanaka K, Mii T, Marui S, Matsubara I, Igaki H. (1982): Some aspects of metabolism and mutagenicity of *o*-tolidine and an *o*-tolidine-based azo dye. Ind Health. 20: 227-235.
- 3) Sciarini LJ, Meigs JW. (1961): Biotransformation of the benzidines. III. Studies on diorthotolidine, dianisidine, and dichlorobenzidine: 3, 3' disubstituted congeners of benzidine (4, 4'-diaminobiphenyl). Arch Environ Health. 2: 584-588.
- 4) Meigs JW, Brown RM, Sciarini LJ. (1951): A study of exposure to benzidine and substituted benzidines in a chemical plant: a preliminary report. AMA Arch Ind Hyg Occup Med. 4: 533-540.
- 5) Meigs JW, Sciarini LJ, Van Sandt WA. (1954): Skin penetration by diamines of the benzidine group. AMA Arch Ind Hyg Occup Med. 9: 122-132.
- 6) Dieteren HM. (1966): The biotransformation of *o*-tolidine. A qualitative investigation. Arch Environ Health. 12: 30-32.
- 7) Martin CN, Kennelly JC. (1981): Rat liver microsomal azoreductase activity on four azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine. Carcinogenesis. 2: 307-312.

- 8) Cerniglia CE, Freeman JP, Franklin W, Pack LD. (1982): Metabolism of azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethyl-benzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine to potentially carcinogenic aromatic amines by intestinal bacteria. *Carcinogenesis*. 3: 1255-1260.
- 9) Bos RP, Groenen MA, Theuws JL, Leijdekkers CM, Henderson PT. (1984): Metabolism of benzidine-based dyes and the appearance of mutagenic metabolites in urine of rats after oral or intraperitoneal administration. *Toxicology*. 31: 271-282.
- 10) Brown JP, Dietrich PS. (1983): Mutagenicity of selected sulfonated azo dyes in the Salmonella/microsome assay: use of aerobic and anaerobic activation procedures. *Mutat Res*. 116: 305-315.
- 11) Bos RP, van der Krieken W, Smeijsters L, Koopman JP, de Jonge HR, Theuws JL, Henderson PT. (1986): Internal exposure of rats to benzidine derived from orally administered benzidine-based dyes after intestinal azo reduction. *Toxicology*. 40: 207-213.
- 12) Lynn RK, Donielson DW, Ilias AM, Kennish JM, Wong K, Matthews HB. (1980): Metabolism of bisazobiphenyl dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine to carcinogenic aromatic amines in the dog and rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 56: 248-258.
- 13) Boeniger M. (1980): Technical report: The carcinogenicity and metabolism of azo dyes, especially those derived from benzidine. NTIS/PB81-171027.
- 14) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 15) National Institute for Occupational Safety and Health (2007): NIOSH pocket guide to chemical hazards. *o-Tolidine*.
- 16) NTP (1991): Toxicology and carcinogenesis studies of 3,3'-dimethylbenzidine dihydrochloride (CAS No. 612-82-8) in F344/N rats (drinking water studies). TR-390.
- 17) Schieferstein GJ, Shinohara Y, Allen RR, Sheldon W, Greenman DL, Allaben WT. (1989): Carcinogenicity study of 3,3'-dimethylbenzidine dihydrochloride in BALB/c mice. *Food Chem Toxicol*. 27: 801-806.
- 18) Wilson JG. (1955): Teratogenic activity of several azo dyes chemically related to trypan blue. *Anat Rec*. 123: 313-333.
- 19) 江馬真, 川崎浩之進, 小川義之, 伊丹孝文, 加納晴三郎 (1984): 薬物の胎仔毒性に関する薬理学的研究. (VI)ラットにおける Trypan blue および関連化合物の催奇形作用について. *日薬理誌*. 83: 459-465.
- 20) Shimizu H, Takemura N. (1976): Mutagenicity and carcinogenicity of some aromatic amino and nitro compounds. *Jpn J Ind Health*. 18: 138-139.
- 21) Nishioka H, Ogasawara H. (1978): Mutagenicity testing for diphenyl derivatives in bacterial systems. *Mutat Res*. 54: 22.
- 22) Hartman CP, Fulk GE, Andrews AW. (1978): Azo reduction of trypan blue to a known carcinogen by a cell-free extract of a human intestinal anaerobe. *Mutat Res*. 58: 125-132.
- 23) Waalkens DH, Joosten HF, Yih TD, Hoekstra A. (1981): Mutagenicity studies with *o*-tolidine and 4,4'-tetramethyldiaminodiphenylmethane. *Mutat Res*. 89: 197-202.
- 24) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test

- results for 250 chemicals. *Environ Mutagen.* 5(Suppl 1): 1-142.
- 25) Reid TM, Wang CY, King CM, Morton KC. (1984): Mutagenicity of some benzidine congeners and their *N*-acetylated and *N,N'*-diacetylated derivatives in different strains of *Salmonella typhimurium*. *Environ Mutagen.* 6:145-151.
- 26) Oda Y, Yamazaki H, Watanabe M, Nohmi T, Shimada T. (1995): Development of high sensitive *umu* test system: rapid detection of genotoxicity of promutagenic aromatic amines by *Salmonella typhimurium* strain NM2009 possessing high *O*-acetyltransferase activity. *Mutat Res.* 334: 145-156.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 10(Suppl 10): 1-175.
- 30) Martin CN, McDermid AC, Garner RC. (1978): Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.* 38: 2621-2627.
- 31) Styles JA. (1978): Mammalian cell transformation *in vitro*. Six tests for carcinogenicity. *Br J Cancer.* 37: 931-936.
- 32) 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.
- 33) Čihák R. (1979): Evaluation of benzidine by the micronucleus test. *Mutat Res.* 67:383-384.
- 34) Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S. (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mutagen.* 7:325-348.
- 35) Griswold DP Jr, Casey AE, Weisburger EK, Weisburger JH. (1968): The carcinogenicity of multiple intragastric doses of aromatic and heterocyclic nitro or amino derivatives in young female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.* 28: 924-933.
- 36) Saffiotti U, Cefis F, Montesano R, Sellakumar AR. (1967): Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: *Bladder Cancer: a symposium. 5th Inter-American Conference in Toxicology and Occupational Medicine.* pp. 129-135.
- 37) California EPA (2002): No significant risk level (NSRLS) for the proposition 65 carcinogens 3,3'-dimethylbenzidine and 3,3'-dimethylbenzidine dihydrochloride.
- 38) US EPA (2008): Provisional peer reviewed toxicity values for 3,3'-dimethylbenzidine (CASRN 119-93-7). Superfund Health Risk Technical Support Center. EPA/690/R-08/013F.

- 39) Rye WA, Woolrich PF, Zanes RP. (1970): Facts and myths concerning aromatic diamine curing agents. *J Occup Med.* 12: 211-215.
- 40) Macalpine JB. (1947): Papilloma of the renal pelvis in dye workers; two cases, one of which shows bilateral growths. *Br J Surg.* 35: 137-140.
- 41) Tsuchiya K, Okubo T, Ishizu S. (1975): An epidemiological study of occupational bladder tumours in the dye industry of Japan. *Br J Ind Med.* 32: 203-209.
- 42) NIOSH (1978): Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to *o*-tolidine. (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/1970/78-179.html> , 2015.3.9 現在) .

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

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.

2) 環境省 (2001) : 平成 12 年度 生態影響試験

3) 国立環境研究所 (2015) : 平成 26 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

2015005 : 通商産業省 (1984) : 3,3'-ジメチルベンジジン (試料 No. K-577) の濃縮度試験報告書.

[7] 3,3'-ジメトキシベンジジン

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：3,3'-ジメトキシベンジジン

(別の呼称：o-ジアニシジン、3,3'-ジメトキシ-4,4'-ジアミノビフェニル)

CAS 番号：119-90-4

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

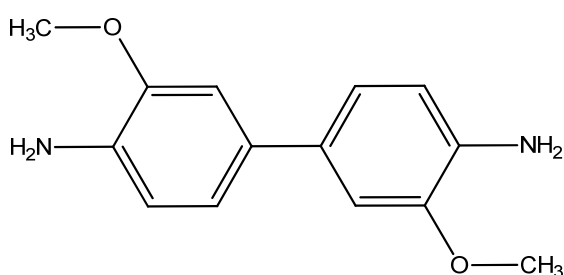
RTECS 番号：DD0875000

分子式：C₁₄H₁₆N₂O₂

分子量：244.29

換算係数：1ppm=9.99 mg/m³(気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、無色の結晶である¹⁾。

融点	137℃ ^{2),5)} 、137~138℃ ^{3),4)}
沸点	356℃ (760 mmHg) ⁴⁾
密度	
蒸気圧	7.1 × 10 ⁻⁶ mmHg(=9.5 × 10 ⁻⁴ Pa) (25℃) (MPBVPWINにより計算) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.81 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	60 mg/1,000 g (25℃) ²⁾ 、60 mg/L (25℃) ^{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
生分解性は低い (MITI 法) ⁸⁾
嫌氣的分解
分解率：100% (試験期間：6週間、被験物質濃度：100 mg/L) ⁹⁾
化学分解性
OHラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $130 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰) により計算)

半減期：0.49～4.9 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

加水分解性の基を持たない¹²⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：7.3 (BCFBAF¹³⁾) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：510 (KOCWIN¹⁴⁾) により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。市販品の一部は硫酸塩とされている¹⁶⁾。

表 1.1 生産量の推移

平成 (年)	17	18	19	20	21
生産量 (t) ^{a)}	約 200	約 200	約 200	約 200	約 200
平成 (年)	22	23	24	25	26
生産量 (t) ^{a)}	約 200	約 200	約 200	約 200	約 200

注：a) 推定値

② 用途

本物質の主な用途は、医薬・染料 (ファーストブルーB ベース) の中間体とされている¹⁶⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化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。予測結果を表 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 壤	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	2.2	95.8	2.0	3.6
土 壤	97.7	0.5	98.0	96.3
底 質	0.1	3.7	0.1	0.1

注：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
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								

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	<0.0021	<0.0021	<0.0021	<0.0021	0.0021	0/5	全国	2008	2)
公共用水域・海水 μg/L	<0.0021	<0.0021	<0.0021	<0.0021	0.0021	0/1	静岡県	2008	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。

(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 2.3 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	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 0.0021 μg/L 未満(2008)	概ね 0.000084 μg/kg/day 未満
	食 物 土 壤	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	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	概ね 0.0021 μg/L 未満(2008)	概ね 0.000084 μg/kg/day 未満
	食 物 土 壤	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**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 2.3 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。

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		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤0.000084	≤0.000084
食 物			
土 壤			

注：1) **太字**の数字は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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 2.4 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、予測最大曝露量はともに概ね 0.000084 µg/kg/day 未満となった。

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 2.5 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では概ね 0.0021 µg/L 未満となった。海水域の PEC は、評価に耐えるデータが得られず設定できなかった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2008)	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2008)
海 水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐える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

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 12 mg/kg を単回強制経口投与した結果、192 時間で投与した放射活性の 35% が尿中、52% が糞中に排泄され、それらのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。糞中には *N,N'*-ジアセチル-3,3'-ジメトキシベンジジン（ジアセチル体）として投与量の 1.5% が排泄され、そのすべてが 24 時間以内の排泄であった。尿中には投与量の 1.2% が未変化体、0.4% が *N*-アセチル-3,3'-ジメトキシベンジジン（モノアセチル体）、0.9% がジアセチル体、1.6% がアルカリ加水分解性の抱合体として排泄されていたが、残りの放射活性はベンゼンやクロロホルムでは抽出できなかったことから、高い極性を持つことが示唆された。72 時間後の放射活性は糞尿や消化管内容物を除くと肝臓で最も高く、次いで膀胱、腎臓の順で高かった¹⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 1.08 mg/kg を単回強制経口投与した結果、72 時間で投与した放射活性の 35% が尿中、52% が糞中に排泄され、それらのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。投与量を 50 倍に増やしても糞尿中への排泄割合に変化はなく、呼気中への放射活性の排泄もなかった。尿中放射活性の 90% 以上が代謝物であり、未変化体は 3~9%、モノアセチル体は 5% 以下であった。また、静脈内投与では、72 時間で投与した放射活性の 71% が胆汁中に排泄されたが、その約 95% が 12 時間までの排泄であり、胆汁中放射活性の 6.5% が未変化体、2.8% がモノアセチル体であった²⁾。

主な代謝経路は *N*-アセチル化、水酸化、*O*-脱メチル化、グルクロン酸抱合のいずれかであり、アセチル体、ジアセチル体のほかに、ヒドロキシアセチル体、*O*-デメチル体、アセチル-*O*-デメチル体、ジアセチル-*O*-デメチル体、ジアセチル-*O*-ジデメチル体が尿中代謝物として検出されたが、酵素による加水分解によっても 60% 超の尿中放射活性が抽出できなかった²⁾。

ラットの背部 (5~6 cm²) に本物質 1 mg/kg を 24 時間塗布した結果、1 時間後には塗布した放射活性の 0.46% が血中に、0.39% が肝臓に、0.03% が尿中にみられ、1、8、24 時間で約 3、4、28% が吸収された。24 時間後には 12% が尿中に、9% が糞中に排泄され、腸を除くと肝臓の放射活性が最も高かった³⁾。

イヌに本物質 70 mg/kg を腹腔内投与した結果、3 日間の尿中には投与量の 0.4% が未変化体、5% が代謝物（おそらく本物質の 5-エーテル硫酸）として含まれていた⁴⁾。

本物質を取り扱う労働者の調査では、経皮吸収は主要な曝露経路と考えられた^{5,6)}。

なお、本物質を原料としたアゾ染料は腸内細菌によって本物質に分解されるため^{7~11)}、そのアゾ染料のみを曝露したイヌやラット¹²⁾ の尿中から本物質が検出されている。

(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¹³⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,920 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	600 mg/kg

本物質を吸入すると咳を生じ、眼に入ると発赤を生じる¹⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.02、0.035、0.07、0.15、0.45%の濃度で飲水に添加して 14 日間投与した結果、0.15%群の雌雄で体重増加の軽度抑制がみられ、0.45%群では雌雄の最終体重は実験開始時よりも低かった。0.02%以上の群の雄及び 0.15%以上の群の雌で肝臓相対重量、0.035%以上の群の雄及び 0.15%以上の群の雌で腎臓相対重量の有意な増加、雌の 0.45%群で胸腺相対重量の有意な減少を認め、0.45%群の雌雄で脾臓リンパ球の減少、雄で胸腺リンパ球の減少、雌雄で骨髄細胞の減少がみられた¹⁵⁾。なお、飲水量から各群の本物質換算用量を求めると、雄で 0、14、22、44、78、98 mg/kg/day、雌で 0、15、24、47、109、164 mg/kg/day となった。この結果から、LOAEL を 0.02% (14 mg/kg/day) とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.017、0.033、0.063、0.125、0.25%濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.125%以上の群の雄及び 0.25%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、0.017%以上の群の雄及び 0.125%以上の群の雌で肝臓相対重量、0.063%以上の群の雄及び 0.033%以上の群の雌で腎臓相対重量の有意な増加がみられた。0.25%群の雄で白血球及びリンパ球の有意な増加、0.063%以上の群の雄及び 0.25%群の雌で分葉核好中球の有意な増加がみられ、0.017%以上の群の雄でサイロキシシン (T₄)、0.033%以上の群の雌で T₄、トリヨードサイロニン (T₃) は有意に低かったが、雌雄の甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度に有意差はなかった。0.25%群の雌で慢性腎症の発生率増加、雄でその増悪、0.125%以上の群の雌雄の全数で甲状腺濾胞細胞の黄褐色色素沈着 (リポフスチン陽性) がみられた。なお、飲水量から求めた各群の本物質投与量は雄で 0、13、22、39、70、120 mg/kg/day、雌で 0、24、49、60、103、187 mg/kg/day であった^{15, 16)}。この結果から、LOAEL を 0.017% (13 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.033%の濃度で飲水に添加して 9 ヶ月間投与して実施した発がん性試験の予備試験では、0.033%群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加、血清の T₃ 及び T₄ 濃度の有意な減少を認め、雄では赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値が減少したことから軽度の貧血が示唆された¹⁵⁾。

エ) Fischer 344 ラット雌雄を各 60、45、75、60 匹の 4 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.008、0.017、0.033%の濃度で飲水に添加して 21 ヶ月間投与した結果、0.008%以上の群の雌雄で体重増加の抑制を認め、生存率は有意に低下し、0.017%群の雄は 93 週、0.033%群の雌は 89 週までに全数死亡した。肝臓では 0.008%以上の群の雌雄で造血亢進、0.008%以上の群の雄及び 0.017%以上の群の雌で好酸性変異肝細胞巣、壊死、0.008%以上の群の雄で嚢胞様変性、小葉中心性変性、0.017%以上の群の雄で再生、0.033%群の雄で空胞化、雌で明細胞性変異肝細胞巣の発生率に有意な増加を認めた。また、0.008%以上の群の雌雄の脾臓で

造血亢進、ジンバル腺の過形成、雄で心房（心臓）の血栓、包皮腺の拡張と過形成の発生率に有意な増加を認め、0.017%以上の群の雄及び0.033%群の雌の肺で組織球細胞浸潤の発生率に増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の本物質換算用量は雄で0、4.6、9.2、16 mg/kg/day、雌で0、5.4、11、18 mg/kg/dayであった¹⁵⁾。この結果から、LOAELを0.008% (4.6 mg/kg/day) とする。

オ) BALB/c マウス雌雄各 840 匹を 7 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.002、0.004、0.008、0.016、0.0315、0.063%の濃度で飲水に添加して 112 週間投与しながら、13、26、39、52、78、112 週に 5~24 匹/群を屠殺して本物質投与による影響を調べた試験では、0.063%群の雌雄で 11~13%の体重増加の抑制が 48~52 週にみられた以外には、投与に関連した死亡や器官組織への影響はなかった。なお、0.063%群では飲水に対する嗜好性の低下によると思われる飲水量の低下がみられていたことから、体重増加の抑制は飲水量の低下によるものであり、本物質によって誘発された毒性によるものではない可能性も考えられた¹⁷⁾。この結果から、NOAELは0.0315%となるが、体重や飲水量等の報告がなかったことから、用量の算出はできなかった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.017、0.033、0.063、0.125、0.25%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.125%以上の群で精巣相対重量の有意な増加を認めたが、雌雄生殖器の組織に影響はなかった¹⁵⁾。

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 (1987)	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 (2008)	おそらくヒトに対して発がん性がある
	ACGIH	—
	NTP (1983)	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 (1986)	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、本物質は代謝活性化系 (S9) 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発し^{2,7, 18~25)}、S9 無添加でも誘発したが^{19~22)}、誘発しなかった報告^{2, 25)}もあった。S9 無添加の大腸菌で DNA 傷害を誘発しなかったが²⁶⁾、S9 添加で誘発した¹⁹⁾。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が、染色体異常は誘発しなかった²⁷⁾。S9 添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa) で不定期 DNA 合成²⁸⁾、S9 無添加の肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成²⁰⁾、ラットの肝細胞 (初代培養) で小核²⁹⁾、ラット及びヒトの肝細胞 (初代培養)、ヒトの膀胱粘膜細胞 (初代培養) で DNA 傷害²⁹⁾を誘発した。S9 添加のヒト肺細胞 (WI-38) 及びシリアンハムスター腎細胞 (BHK-21) で形質転換を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった³⁰⁾。

本物質の二塩酸塩は S9 添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発し^{22, 31, 32)}、S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発した^{33, 34)}。

in vivo 試験系では、経口投与^{35, 36)}又は腹部注入³⁵⁾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が、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常²⁵⁾を誘発した。経口投与したラットの肝細胞で DNA 傷害を誘発しなかったが、膀胱粘膜細胞で DNA 傷害を誘発した²⁹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

ラット雌雄 (系統不明) 42 匹を 1 群とし、0、30 mg/匹を 3 週間 (3 回/週) 強制経口投与したところ、生存率が低下したことから 15 mg/匹に減量してさらに 13 ヶ月間投与した後に 4 ヶ月間飼育した。その結果、30 mg/匹群で生存していた 18 匹中 2 匹でジンバル腺腫瘍、1 匹で乳腺線維腺腫、1 匹で卵巣腫瘍の発生を認めたが、対照群にはこれらの腫瘍の発生はなかった³⁷⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 3 匹に 0.1、0.3、1、3、30 mg/匹、雄 14 匹、雌 15 匹に 10 mg/匹を 52 週間 (週 5 回) 強制経口投与し、さらに 6 ヶ月間飼育した。その結果、広範な部位 (精巣、乳腺、ジンバル腺、消化管、皮膚、膀胱、子宮、下垂体、脂肪組織) に腫瘍の発生がみられ、0.1~30 mg/匹群でジンバル腺、皮膚、乳腺、消化管に腫瘍の発生を認めたラットの割合は対照群 (雄 237 匹、雌 238 匹) に比べて明らかに多かった³⁸⁾。

Fischer 344 ラット雌雄を各 60、45、75、60 匹の 4 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.008、0.017、0.033%で飲水に添加して 21 ヶ月間投与した結果、雌雄の広範な部位に腫瘍の発生を認めた。雄では、0.008%以上の群の小腸で腺癌、ジンバル腺で腺腫、癌、腺腫+癌、口腔 (口蓋又は舌) で扁平上皮乳頭腫、扁平上皮乳頭腫+癌、皮膚の基底細胞で腺腫、腺腫+癌、腺腫+癌+皮脂腺腫+皮脂腺癌、皮膚の扁平上皮細胞で乳頭腫、癌、乳頭腫+癌、0.017%以上の群の肝臓で腫瘍性結節、腫瘍性結節+肝細胞癌、大腸で腺腫様ポリープ+腺癌、包皮腺で癌、腺腫+癌の発生率は有意に高かった。雌では、0.008%以上の群のジンバル腺で腺腫、癌、腺腫+癌、陰核腺で癌、腺腫+癌、0.017%以上の群の乳腺で腺癌、0.033%

群の大腸で腺腫様ポリープ+腺癌の発生率は有意に高かった。また、有意差はなかったものの、雄の中皮腫、脳の星状細胞腫、雌の皮膚や口腔、大腸、肝臓、子宮/頸部の腫瘍も投与に関連したものと考えられた。なお、各群の本物質換算用量は雄で0、4.6、9.2、16 mg/kg/day、雌で0、5.4、11、18 mg/kg/dayであった¹⁵⁾。NTP (1990)はこの結果から、Fischer 344 ラットの雌雄で明瞭な発がん性の証拠があると結論した¹⁵⁾。

BALB/c マウス雌雄各 840 匹を 7 群に分け、本物質の二塩酸塩を 0、0.002、0.004、0.008、0.016、0.0315、0.063%の濃度で飲水に添加して 112 週間投与しながら、13、26、39、52、78、112 週に 5~24 匹/群を屠殺して本物質投与による影響を調べた試験では、投与に関連した腫瘍の発生増加はみられなかった¹⁷⁾。

Syrian Golden ハムスター雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で餌に添加して生涯にわたって投与し、膀胱を中心に、肝臓、腎臓、副腎における腫瘍の発生を検討した。その結果、144 週に死亡した 0.1%群の雄 1 匹で膀胱に小さな移行上皮癌の発生を認めた以外には膀胱に腫瘍の発生はなく、組織への影響もなかった。また、肝臓等にも腫瘍の発生増加はなかった。しかし、膀胱腫瘍はハムスターでは稀な腫瘍であることから、投与に関連した腫瘍の発生と考えられた³⁹⁾。

カリフォルニア州 EPA (2002) は飲水投与した雄の Fischer 344 ラットにおける投与に関連した全腫瘍の発生状況をもとにスロープファクターを $4.8 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出し⁴⁰⁾、US EPA (2008) は雄の悪性腫瘍の発生状況をもとにスロープファクターを $1.6 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ と算出した⁴¹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

日本の染料工場で 1935 年から 1988 年の間に雇用され、ベンジジン、 α -ナフチルアミン、 β -ナフチルアミン、本物質のいずれかに曝露された労働者 442 人（うち女性 5 人）のコホート調査では、本物質の曝露は 3 人、ベンジジンと本物質の曝露は 13 人、 β -ナフチルアミンと本物質の曝露は 1 人、 α -ナフチルアミンと本物質の曝露は 2 人とわずかであった。本物質に関連した曝露群では、 β -ナフチルアミンと本物質に曝露された群の 1 人がリュウマチ熱で死亡し、ベンジジンと本物質に曝露された群の 1 人が膀胱癌を発症してただけであった⁴²⁾。

アメリカの化学工場で 1965 年から 1989 年の間に雇用された労働者 698 人のコホートでは、1965 年中頃までにベンジジンの製造は終了しており、本物質関連ではジクロロベンジジン、本物質、3,3'-ジメチルベンジジンの各生産量が 9 : 4 : 1 の割合であった。1993 年末までに男性 23 人、女性 4 人ががんを発症しており、このうち膀胱がんを発症した男性 7 人の全員がこれらの物質に曝露されており、標準化罹患比 (SIR) は 8.3 (95%CI: 3.3~17.1) と有意に高かったが、7 人はいずれも現在又は過去の喫煙者であり、喫煙者集団に限ってみると SIR が大きく増加したことから、喫煙も関与していた可能性が示唆された。なお、精巣がんの SIR も有意に高かったが、非曝露群での発生であり、女性労働者では乳がんの SIR も高かったが、有意差はなかった⁴³⁾。

(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、ラットを用いた経口曝露の発がん性試験では、多様な臓器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・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 4.6 mg/kg/day (肝臓及び脾臓の造血亢進、肝細胞の変性や壊死など) を LOAEL であるために 10 で除した 0.46 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 0.46 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、ラットの試験結果 (全腫瘍) から求めた $4.8 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。

一方、吸入曝露については、無毒性量等及び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

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	—	—	0.46 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.000084 µg/kg/day 未満	概ね 0.000084 µg/kg/day 未満			110,000 超

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	—	$4.8 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$	—	—	—
	公共用水域・淡水	概ね 0.000084 µg/kg/day 未満		4.0×10^{-7} 未満		—

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概ね 0.000084 µg/kg/day 未満であった。無毒性量等 0.46 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 110,000 超となる。一方、発がん性については予測最大曝露量に対する過剰発生率をスロープファクターから求めると 4.0×10^{-7} 未満となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE や過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

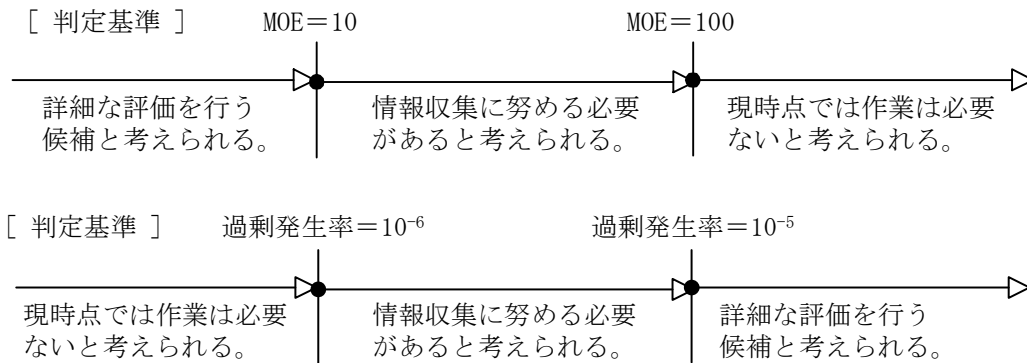
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	—	—
	室内空気	—	—		—

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	エットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	—	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—

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。

なお、本物質の蒸気圧は低く、大気中の半減期も数時間と短いことから、水域での検出例を考慮すると、一般環境大気中の濃度が問題となることはないと考えられる。このため、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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	<u>577</u>	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	1)
	○		13,800	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	1)
甲殻類	○		6,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類	○		25,800	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

環境省¹⁾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)」(2011)

に準拠して、緑藻類*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)、0.0644、0.157、0.471、1.27、3.46、9.27、25.0 mg/L (公比 約2.7) 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、<0.0026 (対照区)、0.0606、0.175、0.577、1.58、4.12、11.2、29.6 mg/Lであった。試験開始時及び終了時における実測濃度は、それぞれ設定濃度の115~137%及び77~121%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13,800 µg/L、速度法による72時間無影響濃度 (NOEC) は577 µg/Lであった。

2) 甲殻類

環境省¹⁾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) 」(2011) 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)、3.52、6.82、13.9、24.2、55.0 mg/L (公比 約2.0) であった。試験にはElendt M4培地 (硬度 約245 mg/L、CaCO₃換算) が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、48時間後の算術平均値) は、<0.0026 (対照区)、3.65、7.53、15.0、24.8、55.4 mg/Lであり、試験開始時及び終了時における実測濃度は、それぞれ設定濃度の105~112%及び96~109%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6,100 µg/Lであった。

3) 魚 類

環境省¹⁾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) 」(2011) 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)、3.32、6.53、14.0、27.5、55.0 mg/L (公比 約2.0) 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、48、96時間後の算術平均値) は、<0.0026 (対照区)、3.84、7.61、15.4、29.8、54.0 mg/Lであった。試験開始時及び換水後の実測濃度は設定濃度の104~124%、換水前及び試験終了時には、設定濃度の86~114%であった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき25,800 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	13,800 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	6,100 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	25,800 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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 (甲殻類の 6,100 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 61 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* 72 時間 NOEC (生長阻害) 577 µg/L

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

得られた毒性値 (藻類の 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。

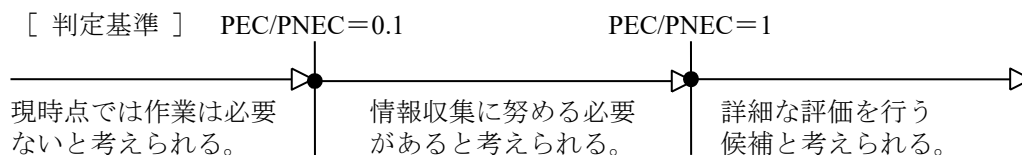
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2008)	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2008)	5.7 µg/L	<0.0004
公共用水域・海水	評価に耐えるデータは 得られなかった	評価に耐えるデータは 得られなかった		—

注：1) 水質中濃度の () の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で概ね 0.0021 µg/L 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、淡水域で概ね 0.0021 µg/L 未満であった。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 0.0004 未満である。海水域においては、1 地点で 0.0021 µg/L 未満の報告があり、この濃度と PNEC との比は 0.0004 未満である。したがって、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 283.
- 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:541.
- 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: 232.
- 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) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:1012.
- 8) Kawasaki M (1980) : Experiences with the test scheme under the chemical control law of Japan: An approach to structure—activity correlations. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 4(4): 444-454.
- 9) Brown D, Hamburger B (1987) : The degradation of dyestuffs: Part III - Investigations of their ultimate degradability. *Chemosphere* 16(7):1539-1553.
- 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) 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: 456-457.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 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; 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.
- 16) 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品.

(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) 健康リスクの初期評価

- 1) Bowman MC, Oller WL, Nony CR, Rowland KL, Billedeau SM. (1982): Metabolism and distribution of two ¹⁴C-benzidine-congener-based dyes in rats as determined by GC, HPLC, and radioassays. *J Anal Toxicol.* 6: 164-174.
- 2) Rodgers RM, Garvie-Gould C, Scott KF, Milam DF, Lynn RK. (1983): Metabolism, distribution, and excretion of the carcinogenic aromatic amine, 3,3'-dimethoxybenzidine in the rat. Formation of mutagenic urinary and biliary metabolites. *Drug Metab Dispos.* 11: 293-300.
- 3) Shah PV, Guthrie FE. (1983): Dermal absorption of benzidine derivatives in rats. *Bull Environ Contam Toxicol.* 31: 73-78.
- 4) Sciarini LJ, Meigs JW. (1961): Biotransformation of the benzidines. III. Studies on diorthotolidine, dianisidine, and dichloro-benzidine: 3,3' disubstituted congeners of benzidine (4, 4'-diaminobiphenyl). *Arch Environ Health.* 2: 584-588.
- 5) Meigs JW, Brown RM, Sciarini LJ. (1951): A study of exposure to benzidine and substituted benzidines in a chemical plant; a preliminary report. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med.* 4: 533-540.
- 6) Meigs JW, Sciarini LJ, Van Sandt WA. (1954): Skin penetration by diamines of the benzidine group. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med.* 9: 122-132.
- 7) Martin CN, Kennelly JC. (1981): Rat liver microsomal azoreductase activity on four azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine. *Carcinogenesis.* 2: 307-312.
- 8) Cerniglia CE, Freeman JP, Franklin W, Pack LD. (1982): Metabolism of azo dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethyl-benzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine to potentially carcinogenic aromatic amines by intestinal bacteria. *Carcinogenesis.* 3: 1255-1260.
- 9) Bos RP, Groenen MA, Theuws JL, Leijdekkers CM, Henderson PT. (1984): Metabolism of benzidine-based dyes and the appearance of mutagenic metabolites in urine of rats after oral or intraperitoneal administration. *Toxicology.* 31: 271-282.
- 10) Brown JP, Dietrich PS. (1983): Mutagenicity of selected sulfonated azo dyes in the Salmonella/microsome assay: use of aerobic and anaerobic activation procedures. *Mutat Res.* 116: 305-315.
- 11) Bos RP, van der Krieken W, Smeijsters L, Koopman JP, de Jonge HR, Theuws JL, Henderson PT. (1986): Internal exposure of rats to benzidine derived from orally administered benzidine-based dyes after intestinal azo reduction. *Toxicology.* 40: 207-213.
- 12) Lynn RK, Donielson DW, Ilias AM, Kennish JM, Wong K, Matthews HB. (1980): Metabolism of bisazobiphenyl dyes derived from benzidine, 3,3'-dimethylbenzidine or 3,3'-dimethoxybenzidine to carcinogenic aromatic amines in the dog and rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 56: 248-258.
- 13) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.

- 14) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 1582. o-Dianisidine.
- 15) NTP (1990): Toxicology and carcinogenesis studies of 3,3'-dimethoxybenzidine dihydrochloride (CAS No. 20325-40-0) in F344/N rats (drinking water studies). TR-372.
- 16) Morgan DL, Jameson CW, Mennear JH, Ulland BM, Lemen JK. (1989): Thirteen-week toxicity studies of 3,3'-dimethoxybenzidine and C.I. Direct Blue 15 in the Fischer 344 rat. *Toxicology*. 59: 297-309.
- 17) Schieferstein GJ, Sheldon WG, Allen RR, Greenman DL, Allaben WT. (1990): Oncogenic evaluation of 3,3'-dimethoxybenzidine dihydrochloride in BALB/c mice. *J Am Coll Toxicol*. 9: 71-77.
- 18) Anderson D, Styles JA. (1978): The bacterial mutation test. Six tests for carcinogenicity. *Br J Cancer*. 37: 924-930.
- 19) Nishioka H, Ogasawara H. (1978): Mutagenicity testing for diphenyl derivatives in bacterial systems. *Mutat Res*. 54: 22
- 20) Probst GS, McMahan 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.
- 21) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen*. 5(Suppl 1): 1-142.
- 22) Messerly EA, Fekete JE, Wade DR, Sinsheimer JE. (1987): Structure-mutagenicity relationships of benzidine analogues. *Environ Mol Mutagen*. 10: 263-274.
- 23) Reid TM, Wang CY, King CM, Morton KC. (1984): Mutagenicity of some benzidine congeners and their *N*-acetylated and *N,N'*-diacetylated derivatives in different strains of *Salmonella typhimurium*. *Environ Mutagen*. 6:145-151.
- 24) Sariaslani FS, Stahl RG Jr. (1990): Activation of promutagenic chemicals by *Streptomyces griseus* containing cytochrome P-450soy. *Biochem Biophys Res Commun*. 166: 743-749.
- 25) You Z, Brezzell MD, Das SK, Espadas-Torre MC, Hooberman BH, Sinsheimer JE. (1993): *ortho*-Substituent effects on the *in vitro* and *in vivo* genotoxicity of benzidine derivatives. *Mutat Res*. 319: 19-30.
- 26) Fluck ER, Poirier LA, Ruelius HW. (1976): Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for the rapid detection of carcinogens. *Chem Biol Interact*. 15: 219-231.
- 27) Galloway SM, Bloom AD, Resnick M, Margolin BH, Nakamura F, Archer P, Zeiger E. (1985): Development of a standard protocol for *in vitro* cytogenetic testing with Chinese hamster ovary cells: comparison of results for 22 compounds in two laboratories. *Environ Mutagen*. 7:1-51.
- 28) Martin CN, McDermid AC, Garner RC. (1978): Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res*. 38:2621-2627.
- 29) Martelli A, Robbiano L, Carrozzino R, Puglia CP, Mattioli F, Angiola M, Brambilla G. (2000): DNA damage induced by 3,3'-dimethoxybenzidine in liver and urinary bladder cells of rats and humans. *Toxicol Sci*. 53: 71-76.
- 30) Styles JA. (1978): Mammalian cell transformation *in vitro*. Six tests for carcinogenicity. *Br J*

- Cancer. 37: 931-936.
- 31) Gregory AR, Elliott J, Kluge P. (1981): Ames testing of Direct Black 38 parallels carcinogenicity testing. J Appl Toxicol. 1: 308-313.
 - 32) Prival MJ, Bell SJ, Mitchell VD, Peiperl MD, Vaughan VL. (1984): Mutagenicity of benzidine and benzidine-congener dyes and selected monoazo dyes in a modified Salmonella assay. Mutat Res. 136: 33-47.
 - 33) 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.
 - 34) 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.
 - 35) 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.
 - 36) Zimmering S, Mason JM, Valencia R. (1989): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. VII. Results of 22 coded compounds tested in larval feeding experiments. Environ Mol Mutagen. 14: 245-251.
 - 37) Pliss GB. (1965): On the carcinogenic properties of *o*-toluidine and dianisidine. Gig Tr Prof Zabol. 9: 18-22. (in Russian). Cited in: IARC (2010): IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 99. Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures.
 - 38) Hadidian Z, Fredrickson TN, Weisburger EK, Weisburger JH, Glass RM, Mantel N. (1968): Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. J Natl Cancer Inst. 41: 985-1036.
 - 39) Saffiotti U, Cefis F, Montesano R, Sellakumar AR. (1967): Induction of bladder cancer in hamsters fed aromatic amines. In: Bladder Cancer: a symposium. 5th Inter-American Conference in Toxicology and Occupational Medicine. pp. 129-135.
 - 40) California EPA (2002): No significant risk level (NSRLS) for the proposition 65 carcinogens 3,3'-dimethoxybenzidine and 3,3'-dimethoxybenzidine dihydrochloride.
 - 41) US EPA (2008): Provisional peer-reviewed toxicity values for 3,3'-dimethoxybenzidine (CASRN 119-90-4). Superfund Health Risk Technical Support Center. EPA/690/R-13/008F.
 - 42) Naito S, Tanaka K, Koga H, Kotoh S, Hirohata T, Kumazawa J. (1995): Cancer occurrence among dyestuff workers exposed to aromatic amines. A long term follow-up study. Cancer. 76: 1445-1452.
 - 43) Ouellet-Hellstrom R, Rench JD. (1996): Bladder cancer incidence in arylamine workers. J Occup Environ Med. 38: 1239-1247.

(4) 生態リスクの初期評価

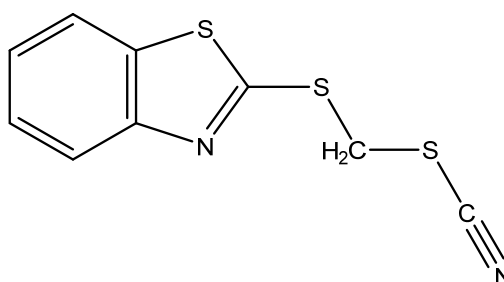
- 1) 環境省 (2017) : 平成 28 年度 生態影響試験

[8] 2-(チオシアナートメチルチオ)-1,3-ベンゾチアゾール

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：2-(チオシアナートメチルチオ)-1,3-ベンゾチアゾール
 (別の呼称：ベンチアゾール、TCMTB)
 CAS 番号：21564-17-0
 化審法官報公示整理番号：5-3424
 化管法政令番号：2-57
 RTECS 番号：XK8150900、XK8151500(80%)、XK8151000(60%)、XK8150950(30%)
 分子式：C₉H₆N₂S₃
 分子量：238.35
 換算係数：1 ppm = 9.75 mg/m³ (気体、25°C)
 構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は刺激臭を持つ油状液体である¹⁾。

融点	< -10°C ²⁾
沸点	>120°C ²⁾ 、191°C(741.9mmHg) (分解) ³⁾
密度	1.05g/cm ³ (25°C) (c=0.30) ¹⁾
蒸気圧	3.12 × 10 ⁻⁷ mmHg(=4.16 × 10 ⁻⁵ Pa) (25°C) (MPBVPWIN ⁴⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.12 ⁵⁾ 、3.30 ⁶⁾ 、3.23(20°C) ³⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	125 mg/L(24°C) 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
<u>好氣的分解</u>
分解率：BOD 0%、HPLC 20%
(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
<u>OH ラジカルとの反応性 (大気中)</u>
反応速度定数：100 × 10 ⁻¹² cm ³ /(分子・sec) (AOPWIN ⁸⁾ により計算)

半減期：0.64 ～ 6.4 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³⁹⁾と仮定し
計算）

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¹⁰⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

<14 ～ 20（試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：2 µg/L¹¹⁾）

<153 ～ 268（試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.2 µg/L¹¹⁾）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：3,400（KOCWIN¹²⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹³⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

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	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	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 1 t 以上 100 t 未満である¹⁴⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、木材、皮革等防カビ剤¹⁵⁾とされているほか、農業資材（育苗箱、育苗用ポット、支柱など）の消毒剤¹⁶⁾に用いられている。

我が国における本物質の農薬登録（用途区分：殺菌剤）は、平成 15 年 12 月 17 日に失効している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二種指定化学物質（政令番号：57）に指定されている。

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：72）及び第三種監視化学物質（通し番号：259）に指定されていた

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化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	0.3	69.7	0.3	0.5
土壌	99.5	0.1	99.6	99.3
底質	0.2	30.2	0.1	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 2.2 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
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物 ^{b)}	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	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
公共用水域・淡水 μg/L	<0.00082	<0.00082	<0.00082	<0.00082	0.00082	0/10	全国	2013	2)
公共用水域・海水 μg/L	<0.00082	<0.00082	<0.00082	0.0011	0.00082	1/5	全国	2013	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) 限られた地域を調査対象としたマーケットバスケット方式による試料では、すべての食品群（1群～14群）で定量下限値未満（0.001、0.002 μg/g）との報告³⁾があり、各食品群の一日摂取量³⁾から一日摂取量を求めると0.02 μg/kg/day 未満となった。

(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	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
公共用水域・淡水	0.00082 μg/L 未満程度(2013)	0.000033 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（限られた地域で 0.02 μg/kg/day 未満の報告がある）	
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	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	0.00082 μg/L 未満程度(2013)	0.000033 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（限られた地域で 0.02 μg/kg/day 未満の報告がある）	
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 2.3 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。

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		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	< 0.000033	< 0.000033
食物			
	参考値 ^{a)}	(<0.02)	(<0.02)
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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結果³⁾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、予測最大曝露量はともに 0.000033 µg/kg/day 未満程度であった。

また、公共用水域・淡水の実測データと限られた地域を調査対象とした食物の実測データから求めた曝露量は、それぞれ 0.000033 µg/kg/day 未満程度、0.02 µg/kg/day 未満であり、これらを加えた予測最大曝露量の参考値は、0.021 µg/kg/day 未満となった。

(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では 0.00082 µg/L 未満程度、同海水域では概ね 0.0011 µg/L となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水域	平均	最大値
淡水	0.00082 µg/L 未満程度(2013)	0.00082 µg/L 未満程度(2013)
海水	概ね 0.00082 µg/L 未満(2013)	概ね 0.0011 µg/L(2013)

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

ラットに ^{14}C でラベルした本物質 3、30 mg/kg を単回強制経口投与、又は 3 mg/kg/day を反復経口投与した結果、いずれの場合も 24 時間で投与した放射活性の 80% が尿中に排泄されたことから、吸収は急速であると考えられた。胆管カニューレ処置したラットでは、投与後 24 時間の尿中排泄は 25~35% に減少した。主要組織のなかで有意な放射活性の残留を認めたのは赤血球と腎臓のみであり、その濃度は低かったが、赤血球中放射活性の消失半減期は 7 日を上回る可能性が考えられた。胆管カニューレ処置の有無にかかわらず、糞中への排泄は投与した放射活性の約 5% であったことから、腸管からの再吸収と尿中への排泄が示唆された。代謝物の分析では、尿中から 1 種類、胆汁中から恐らく 2 種類の代謝物の存在が確認され、少なくとも 1 種類はグルクロン酸抱合体であることが示唆された¹⁾。

ラットに 15、75、150 mg/kg/day を 3 週間強制経口投与し、尿中の代謝物を分析した結果、2 種類の代謝物が検出されたが、本物質の未変化体は検出されなかった。主要な代謝物は 2-メルカプトベンゾチアゾール (2-MBT) であり、15、75、150 mg/kg/day 群でそれぞれ毎日の投与量の 66%、51%、44% であった。他の 1 種類は 2-(メルカプトメチルチオ)ベンゾチアゾールであり、チャート上の検出ピークの面積は 2-MBT の約 30% であったが、標準品を入手できなかったため、正確な定量はできなかった。75 mg/kg/day 以上の群では投与 1 週目に利尿効果がみられたが、3 週間の投与期間内に肝ミクロゾームの P450 プロファイルに有意な変化はなかった²⁾。

本物質に曝露された製材労働者では、作業終了後の尿中から本物質の未変化体は検出されず、2-MBT も多くの場合で定量下限値未満であったが、数人で 0.12~0.15 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で 2-MBT が検出された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	2,000 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	445 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀	>5,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	10,000 mg/kg

本物質を吸入すると咳を生じる。皮膚を刺激し、皮膚の乾燥、発赤、ざらつき、灼熱感を生じ、眼に対して腐食性を示し、発赤、痛み、重度の熱傷を生じる⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、10、30、70、100 mg/kg/day の投与量となるように本物質製剤 (純度 81.56%) を餌に添加して 13 週間投与した用量設定の予備

試験では、30 mg/kg/day 以上の群の雌雄の胃で扁平上皮過形成の発生率増加、70 mg/kg/day 以上の群の雌雄で体重増加の抑制（対照群の 78～84%）を認めた。なお、摂餌量から求めた実際の投与量は雄で 10.2、31、70、100 mg/kg/day、雌で 10.3、31、72、99 mg/kg/day であった⁵⁾。この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day（雄 10.2 mg/kg/day、雌 10.3 mg/kg/day）とし、本物質の投与量に換算すると雄 8.3 mg/kg/day、雌 8.4 mg/kg/day となる。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.0333、0.05、0.075%の濃度で本物質製剤（純度約 80%）を餌に添加して 90 日間投与した結果、一般状態や体重に影響はなかったが、0.075%群の雄で胃粘膜の軽度の炎症性変化、雌で軽度～重度の胃の炎症、壊死、潰瘍を認めた。なお、摂餌量から求めた投与量はおよそ 0、16.7、25、37.5 mg/kg/day であった⁶⁾。この結果から、NOAEL を 0.05%（25 mg/kg/day）とし、本物質の投与量に換算すると 20 mg/kg/day となる。

ウ) ビーグル犬雌雄（匹数不明）を 1 群とし、0、0.01、0.03、0.1%の濃度で本物質製剤（純度 81.6%）を餌に添加して 52 週間投与した結果、0.01%群の雄で 0～13 週の体重増加に抑制がみられたが、最終的な体重増加の抑制は 0.1%群の雌雄に限られた。0.01%以上の群の雄で白血球、単球の有意な減少を認め、血清の ALT は 0.01%以上の群の雌雄で用量依存的に有意に減少した。0.1%群の雄で肺、胸腺、脾臓の重量減少、雌で脾臓、胸腺、子宮の重量減少がみられ、主な組織学的所見は胸腺退縮であったが、その重症度は雌雄で用量依存的に増加した。なお、摂餌量から求めた本物質の投与量は雄で 0、3.8、11.7、38.8 mg/kg/day、雌で 0、4.0、11.2、43.2 mg/kg/day であった⁷⁾。この結果から、雄で LOAEL を 0.01%（3.8 mg/kg/day）、雌で NOAEL を 0.03%（11.2 mg/kg/day）とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質製剤（純度 81.6%）を餌に添加して 0、2、8、20 mg/kg/day の本物質用量で 104 週間投与した結果、一般状態や体重に影響はなかった。2 mg/kg/day 以上の群の雌で血小板の減少がみられたが、その他の血液成分や生化学成分に変化がなかったことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。また、2 mg/kg/day 以上の群の雌で肝臓の絶対重量に増加傾向がみられたが、用量依存性がなく、毒性学的な意義はないと考えられた。8 mg/kg/day 以上の群の雄の精巣で間細胞腺腫の発生率に有意な増加がみられたが、非腫瘍性病変の発生率に有意な増加はなかった⁸⁾。

オ) CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質製剤（純度 81.6%）を餌に添加して 0、4、41、122 mg/kg/day の本物質用量で 2 年間投与した結果、122 mg/kg/day 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。剖検では各群に異常はなかったが、122 mg/kg/day 群の雄の十二指腸粘膜で限局性及びび慢性過形成の発生率に有意な増加を認め、122 mg/kg/day 群の雌でも十二指腸粘膜の過形成に発生率の増加がみられたが、有意差はなかった。この他には投与に関連した組織学的所見はなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 41 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄（匹数不明）を1群とし、0、0.0025、0.01、0.04%の濃度で本物質製剤（純度 81.6%）を餌に添加して投与した2世代繁殖試験の結果、投与に関連した繁殖パラメーターへの影響はなかった。なお、第2世代の2回目出産仔（F_{2b}）の体重は生後21日に有意に低かったが、生後7、14日の体重には有意差がなく、第1世代の出産仔（F₁）、第2世代の1回目出産仔（F_{2a}）の体重にも有意な影響がなかったことから、F_{2b}にみられた変化は毒性学的意義はないと考えられた。なお、摂餌量から求めた本物質の投与量は雄で0、2.4、9.6、38.4 mg/kg/day、雌で0、3.0、11.7、45.5 mg/kg/dayであった¹⁰⁾。この結果から、NOAELを0.04%（雄38.4 mg/kg/day、雌45.5 mg/kg/day）以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌25匹を1群とし、0、25.1、76.5、125.5 mg/kg/dayの本物質製剤（純度83.6%）を妊娠6日から妊娠15日まで強制経口投与した結果、76.5 mg/kg/day以上の群で腹部脱毛、被毛粗剛、呼吸困難又は喘鳴、口腔内分泌物、鼻汁、下痢又は軟便、尿の着色、立毛、円背歩行を認めた。胎仔では125.5 mg/kg/day群で融合又は波状肋骨、痕跡状肋骨（頸肋、肋骨、腰肋）、胸骨分節及び下肢帯の異常の発生率に増加を認めた¹¹⁾。この結果から、NOAELを母ラットで25.1 mg/kg/day（本物質換算21 mg/kg/day）、胎仔で76.5 mg/kg/day（本物質換算64 mg/kg/day）とする。

ウ) 雌ウサギ（系統不明）20匹を1群とし、0、10、20、40 mg/kg/dayの本物質製剤（純度81%）を妊娠6日から妊娠19日まで強制経口投与した結果、一般状態に影響はなかったが、40 mg/kg/dayで体重増加の有意な抑制を認めた。20 mg/kg/day群の2匹、40 mg/kg/day群の1匹が死亡し、剖検では40 mg/kg/day群の死亡例で胃粘膜の腐食、十二指腸粘膜の発赤を認めたことから、40 mg/kg/day群の死亡は投与に関連したものと考えられた。対照群の1匹、10、20 mg/kg/dayの各2匹で流産がみられたが、用量依存性がないことから、自然発生的なものと考えられた。胎仔には投与に関連した影響はなく、催奇形性もなかった¹²⁾。この結果から、NOAELを母ウサギで20 mg/kg/day（本物質換算16 mg/kg/day）、胎仔で40 mg/kg/day（本物質換算32 mg/kg/day）以上とする。

④ ヒトへの影響

ア) ブリティッシュコロンビアで防カビ剤・抗変色菌剤をペンタクロロフェノール（PCP）から本物質に変更した製材所2ヶ所の調査では、本物質の曝露による目の周りの皮膚の乾燥、血の混じった鼻汁、鼻血、皮膚剥離、皮膚の灼熱感又は痒み、皮膚の発赤又は紅疹の訴えが多かった。一方、PCPからオキシシン銅に変更した3ヶ所の製材所の調査では、訴えの増加はみられなかった¹³⁾。

(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 (1995)	C ヒト発がん性があるかもしれない物質 ^{注)}
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

注) 農薬プログラム部の評価

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¹⁴⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)¹⁵⁾ で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)¹⁶⁾ で姉妹染色分体交換を誘発しなかった。また、ラットの肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成を誘発しなかった¹⁷⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの骨髓細胞で小核を誘発しなかった¹⁸⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質製剤 (純度 81.6%) を餌に添加して 0、2、8、20 mg/kg/day の本物質用量で 104 週間投与した結果、8 mg/kg/day 以上の群の雄の精巣で間細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めた。雌では甲状腺 C 細胞腺腫の発生率に有意な増加傾向を認めたが、発生率に有意差はなかった⁸⁾。

CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質製剤 (純度 81.6%) を餌に添加して 0、4、41、122 mg/kg/day の本物質用量で 2 年間投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった⁹⁾。

US EPA の農薬プログラム部の発がん性評価委員会は、ラットの試験結果から本物質をグループ C (ヒト発がん性があるかもしれない物質) に分類し、ヒト発がんリスクの定量化に際しては、閾値を前提としたアプローチの使用を勧告している¹⁹⁾。

○ 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・長期毒性ウ) に示したイヌの試験から得られた LOAEL 3.8 mg/kg/day (白血球、単球の減少) を LOAEL であることから 10 で除した 0.38 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、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

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.38 mg/kg/day	イヌ	—
	公共用水域・淡水	0.000033µg/kg/day 未満程度	0.000033 µg/kg/day 未満程度			1,200,000 超

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 0.000033 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.38 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 1,200,000 超となる。また、限られた地域の食物データと公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、経口曝露量は 0.021 µg/kg/day 未満となり、参考としてこれから算出した MOE は 1,800 超となる。

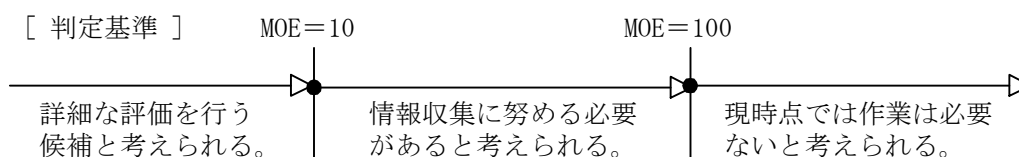
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

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。

なお、本物質の蒸気圧は低く、媒体別分配割合の予測結果では本物質は大気にほとんど分配されないと予測されており、公共用水域・淡水での検出例も考慮すると、大気中濃度が問題になることはないと考えられる。このため、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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	<29	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	30時間	D	C	1)-80747
	○		39	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	30時間	D	C	1)-80747
		○	<150	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	D	C	1)-80747
	○		433	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	D	C	1)-80747
甲殻類		○	2.5	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	B	B	1)-80300
	○		15.3	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-80300
	○		20.3	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	E	C	4)-2018295
	○		23	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀	2	E	C	4)-2018295
	○		46	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	1)-80747
魚類		○	0.34	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス (胚)	NOEC GRO / HAT	—	E	C	4)-2018295
	○		8.7	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	E	C	4)-2018295
	○		11.5 *1	<i>Oncorhynchus tshawytscha</i>	マスノスケ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-12470
	○		20.9	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	E	C	4)-2018295
	○		60	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC ₅₀ MOR	4	E	C	4)-2018295

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
その他	○		13.9	<i>Mercenaria mercenaria</i>	ホンビノスガイ	EC ₅₀	2	E	C	4)-2018295
		○	150	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO	14	E	C	4)-2018295
	○		430	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO	14	E	C	4)-2018295

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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)、HAT (Hatch)：ふ化、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、

MOR (Mortality)：死亡、REP (Reproduction)：繁殖、再生産

*1 第2試験の結果

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) 甲殻類

Nawrockiら¹⁾⁻⁸⁰³⁰⁰は、米国EPAの試験方法 (EPA/600/4-90-027F, 1993) に基づき、ニセネコゼミジンコ*Ceriodaphnia dubia*の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は0、1.25、2.5、5.0、10、20 µg/L (公比2) であった。試験溶液の調製には、助剤として2 mL/Lのジメチルホルムアミド (DMF) が、試験用水として硬度85~100 mg/L (CaCO₃換算) の調製水が用いられた。被験物質の実測濃度は、BD (検出限界未満)、1.05、3.08、5.5、11.9、23.0 µg/Lであった。48時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき15.3 µg/Lであった。

また、Nawrockiら¹⁾⁻⁸⁰³⁰⁰は米国EPAの試験方法 (EPA/600/4-91-002, 1994) に基づき、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、設定試験濃度は0、0.625、1.25、2.5、5.0、10 µg/L (公比2) であった。試験溶液の調製には、助剤として2 mL/Lのジメチルホルムアミド (DMF) が、試験用水として硬度85~100 mg/L (CaCO₃換算) の調製水が用いられた。被験物質の実測濃度は、BD (検出限界未満)、0.84、1.53、2.5、5.6、12 µg/Lであった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する7日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき2.5 µg/Lであった。

2) 魚類

NiklとFarrell¹⁾⁻¹²⁴⁷⁰は、米国EPAの試験方法 (EPA/600/4-85/013, 1985) に基づき、マスノスケ *Oncorhynchus tshawytscha* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (流速1 L/分) で行われ、設定試験濃度は0 (助剤対照区)、6.0、10.0、20.0 µg/L (公比 約2) であった。被験物質の実測濃度は、設定濃度±3.3 µg/Lであった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき11.5 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

甲殻類	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 LC ₅₀	15.3 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus tshawytscha</i>	96 時間 LC ₅₀	11.5 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群 (甲殻類及び魚類) の信頼できる知見が得られたため]

小さい方の毒性値 (魚類の 11.5 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.0115 µg/L が得られた。

慢性毒性値

甲殻類	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 日間 NOEC (繁殖阻害)	2.5 µg/L
-----	---------------------------	------------------	----------

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

得られた毒性値 (甲殻類の 2.5 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 0.025 µg/L が得られた。

本評価における PNEC としては、魚類の急性毒性値より得られた 0.0115µg/L を採用する。

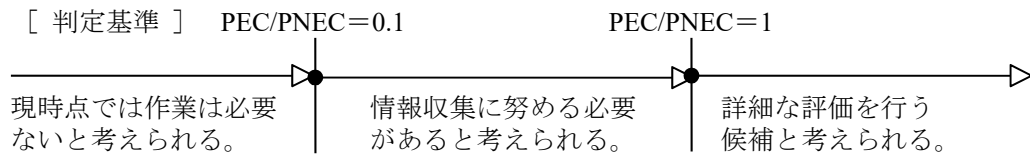
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00082 µg/L 未満程度 (2013)	0.00082 µg/L 未満程度 (2013)	0.0115 µg/L	<0.07
公共用水域・海水	概ね0.00082 µg/L未満 (2013)	概ね0.0011 µg/L (2013)		0.096

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



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 0.00082 $\mu\text{g/L}$ 未満程度、海水域でも概ね 0.00082 $\mu\text{g/L}$ 未満であり、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) は、淡水域で 0.00082 $\mu\text{g/L}$ 未満程度、海水域では概ね 0.0011 $\mu\text{g/L}$ 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 未満、海水域では 0.096 となるため、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられる。

5. 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:1681.
- 2) ICSC(1997):International Chemical Safety Cards.1161. 2 - (THIOCYANOMETHYLTHIO) BENZOTHIAZOLE.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency (2006) : Reregistration Eligibility Decision for 2-(Thiocyanomethylthio)- benzothiazole (TCMTB), EPA739-R-05-003 August 2006.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 5) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 51.
- 6) 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:985.
- 7) 2-(チオシアノメチルチオ)ベンゾチアゾール (被験物質番号 K-868) の微生物による分解度試験 最終報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) 通産省公報(1990.12.28).
- 11) 2-(チオシアナトメチルチオ)ベンゾチアゾール (被験物質番号 K-868) のコイにおける濃縮度試験 最終報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2018.05.15 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) : 主要化学物質の法規制等一覧表 2018 年版.
- 16) 福岡県 : 平成 30 年度病虫害・雑草防除の手引き.
(<http://www.pref.fukuoka.lg.jp/contents/30tebiki.html>, 2018.6.27 現在).
- 17) (独) 農林水産消費安全技術センター : 登録・失効農薬情報,
(<http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm>, 2018.12.1 現在).

(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 (2014) : 平成 25 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 内山賢二, 中村正規 (2010) : 福岡市における食事からの残留農薬一日摂取量調査(2009). 平成 21 年度福岡市保健環境研究所報. 35:97-103.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Cameron BD, Scott G. (1987): The metabolism of 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole (TCMTB) in the rat. Buckman Laboratories, Inc. MRID 40884801. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 2) Manninen A, Auriola S, Vartiainen M, Liesivuori J, Turunen T, Pasanen M. (1996): Determination of urinary 2-mercaptobenzothiazole (2-MBT), the main metabolite of 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole (TCMTB) in humans and rats. Arch Toxicol. 70: 579-584.
- 3) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 4) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 1161. 2-(Thiocyanomethylthio)benzothiazole.
- 5) Atkinson C. et al. (1987): 2-(Thiocyanomethylthio)benzothiazole (TCMTB). 13-Week dietary dose range finding study in rats. MRID No. 43112801. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 6) Rao G. (1980): 90-Day subchronic oral toxicity study of TCMTB in rats. MRID No. 92179026. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 7) Goburdhun R, Greenough RJ. (1989): 2-(Thiocyanomethylthio)benzothiazole (TCMTB): 52-Week dietary toxicity study in dogs. MRID No. 41342201, 92179008. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 8) Everett DJ. et al. (1989): 104-Week dietary toxicity/carcinogenicity study in rats with 52-week interim kill. MRID No. 41529701, 41570301, 421165301. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 9) Everett DJ. et al. (1990): 2-(Thiocyanomethylthio)benzothiazole. 104-Week dietary carcinogenicity study in mice. MRID No. 42383301. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 10) Hazelden K, Wilson JA. (1988): TCMTB-Two generation reproduction study in rats. MRID No. 41471401, 92179011. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 11) Goad PT. et al. (1985): Teratogenicity study of TCMTB in rats. MRID 00154295, 92179009. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 12) Adam CP. (1986): TCMTB. A teratology study in rabbits. MRID No. 40075101, 40075102, 92179011. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.

- 13) Teschke K, Hertzman C, Wiens M, Dimich-Ward H, Hershler R, Ostry A, Kelly SJ. (1992): Recognizing acute health effects of substitute fungicides: are first-aid reports effective? *Am J Ind Med.* 21: 375-382.
- 14) Lawlor T, Respass C. (1990): Mutagenicity test on TCMTB in the *Salmonella*/Mammalian-microsome reverse mutation assay (Ames test) with confirmatory assay. MRID No.413861-01. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 15) Raltech Scientific Services Inc. (1980): Determination of the mutagenic potential of TCMTB using the CHO/HGPRT Chinese hamster ovary cell forward mutation assay. Cited in: California EPA (2001): Summary of toxicology data TCMTB [2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole].
- 16) Raltech Scientific Services Inc. (1980): Determination of mutagenic potential of TCMTB using *in vitro* Chinese hamster ovary cell sister chromatid exchange assay. Cited in: California EPA (2001): Summary of toxicology data TCMTB [2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole].
- 17) Bonner G. (1986): Evaluation of other genotoxic effects TCMTB (EPA Reg. No.:1448-29): In the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay. MRID No.165518. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 18) Bonner G. (1986): Evaluation for structural chromosomal aberration of TCMTB (EPA Reg. No.:1448-29): Clastogenic evaluation in the *in vivo* mouse micronucleus assay. MRID No.165520. Cited in: US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.
- 19) US EPA (2006): Toxicology disciplinary chapter for the re-registration eligibility decision (RED) risk assessment.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

12470 : Nikl, D.L., and A.P. Farrell (1993): Reduced Swimming Performance and Gill Structural Changes in Juvenile Salmonids Exposed to 2-(Thiocyanomethylthio)Benzothiazole.

Aquat. Toxicol. 27(3/4): 245-264.

80300 : Nawrocki, S.T., K.D. Drake, C.F. Watson, G.D. Foster, and K.J. Maier (2005): Comparative Aquatic Toxicity Evaluation of 2-(Thiocyanomethylthio)benzothiazole and Selected Degradation Products Using *Ceriodaphnia dubia*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 48(3): 344-350.

80747 : Fernandez-Alba, A.R., M.D. Hernando, L. Piedra, and Y. Chisti (2002): Toxicity Evaluation of Single and Mixed Antifouling Biocides Measured with Acute Toxicity Bioassays. *Anal. Chim. Acta* 456(2): 303-312.

2) その他

2018295 : U.S.EPA (2006): Reregistration Eligibility Decision (RED) for 2-(Thiocyanomethylthio)-benzothiazole (TCMTB). EPA-739-R-05-003.

[9] ピペラジン

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：ピペラジン

(別の呼称：ジエチレンジアミン、ヘキサヒドロピラジン)

CAS 番号：110-85-0

化審法官報公示整理番号：5-953

化管法政令番号：1-341

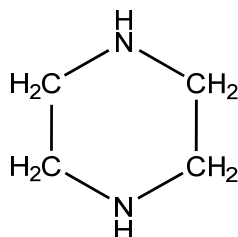
RTECS 番号：TK7800000

分子式：C₄H₁₀N₂

分子量：86.14

換算係数：1 ppm = 3.52 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で白色の固体である¹⁾。

融点	111°C ²⁾ 、106°C ^{3),4)}
沸点	148.63°C(760mmHg) ²⁾ 、146°C(760mmHg) ^{3),4)} 、 147.7°C(760mmHg) ⁵⁾
密度	1.1g/cm ³ ⁶⁾
蒸気圧	0.160mmHg(=21.3Pa)(20°C) ⁴⁾ 、 0.33 mmHg(=44Pa)(24.2°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-1.50(pH=13.0) ⁷⁾ 、-1.50 ⁴⁾ 、-1.24(25°C) ⁵⁾
解離定数 (pKa)	pKa ₁ =9.73(25°C) ²⁾ 、pKa ₂ =5.33(25°C) ²⁾ 、4.19 ³⁾ 、 9.73 ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	1.5 × 10 ⁵ mg/L(20°C) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 1.4%、TOC 1.0%、GC 2.8%

(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)⁹⁾

分解率：酸素消費量 65 %、DOC 39.3 %、CO₂発生量 70.2 %
 (試験期間：4 週間、被験物質濃度：51.8 mg/L、活性汚泥濃度：27.9 mg/L) ⁵⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $170 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰⁾ により計算)

半減期：0.38 ~ 3.8 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ と仮定¹¹⁾し計算)

加水分解性

加水分解を受ける基を持たないため、環境中で加水分解されない¹²⁾

生物濃縮性 (濃縮性が無いまたは低いと判断される物質¹³⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

< 0.3 ~ (0.9) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、被験物質濃度：1 mg/L)¹⁴⁾

< 3.9 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、被験物質濃度：0.1 mg/L)¹⁴⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：21 (KOCWIN¹⁵⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	19	20	21	22	23
製造・輸入数量(t) ^{a)}	3,204 ^{b)}	2,860 ^{b)}	2,286 ^{b)}	1,000 ^{c)}	2,000 ^{c)}
平成(年度)	24	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 ^{c)}	1,000 ^{c)}	1,000 ^{c)}	1,000 ^{c)}	1,000 ^{c)}

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

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

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

本物質の動物医薬品としての販売量（原末換算）の推移を表 1.2 に示す¹⁷⁾。

表 1.2 動物医薬品の販売量（原末換算）の推移

平成(年度)	19	20	21	22	23
販売量（原末換算）(kg) ^{a)}	1,586	1,563	1,702	1,231	81
平成(年度)	24	25	26	27	28
販売量（原末換算）(kg) ^{a)}	97	80	83	81	74

注：a) ピペラジン塩の販売量をピペラジンに換算した値の合計値。

「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.3 に示す¹⁸⁾。

表 1.3 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量(t) ^{a)}	— ^{b)}	1,000 ～ 10,000 未満	1,000 ～ 10,000 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

b) 公表されていない。

本物質の生産量の推移を表 1.4 に示す¹⁸⁾。

表 1.4 生産量の推移

平成（年）	19	20	21	22	23
生産量(t) ^{a)}	700	700	700	700	700
平成（年）	24	25	26	27	28
生産量(t) ^{a)}	700	700	700	700	700

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²⁰⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、医薬品の原料やエポキシ樹脂硬化剤として使われている¹⁾。この他、かい虫やぎょう虫の駆除薬の原料、アンチモンや金などの検出試薬、ウレタンの合成触媒などに使われている¹⁾。

我が国では、ピペラジンを用いた動物用医薬品は、ピペラジンのクエン酸塩、リン酸塩及びアジピン酸塩が犬、猫、鶏の寄生虫駆除剤として登録されている²¹⁾。

第 17 改正日本薬局方には、ピペラジンのアジピン酸塩、リン酸塩水和物が収載されている²²⁾。

(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：341）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：438）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成28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 28 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	560	1,423	0	0	2,901	13,042	2,451	-	-	-	1,983	2,451	4,434

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
下水道業							2,451				届出	届出外	
							(100%)				45%	55%	
電気機械器具製造業	0	1,177	0	0	1,800	1,500							
		(82.7%)			(62.0%)	(11.5%)							
原油・天然ガス鉱業	300	0	0	0	0	0							
	(53.6%)												
化学工業	60	150	0	0	1	7,022							
	(10.7%)	(10.5%)			(0.04%)	(53.8%)							
倉庫業	200	0	0	0	0	0							
	(35.7%)												
医薬品製造業	0	73	0	0	0	890							
		(5.1%)				(6.8%)							
窯業・土石製品製造業	0	23	0	0	0	130							
		(1.6%)				(1.0%)							
精密機械器具製造業	0	0	0	0	0	3,500							
						(26.8%)							
金属製品製造業	0	0	0	0	1,100	0							
					(37.9%)								

本物質の平成28年度における環境中への総排出量は約4.4 tとなり、そのうち届出排出量は約2.0 tで全体の45%であった。届出排出量のうち0.56 tが大気へ、約1.4 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2.9 t、廃棄物への移動量が約13 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、原油・天然ガス工業（54%）、倉庫業（36%）であり、公共用水域への排出が多い業種は電気機械器具製造業（83%）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	560
水域	3,874
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 28 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福岡県（大気への排出量 0.002 t、公共用水域への排出量 1.5 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 0.3 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
	福岡県	新潟県	福岡県
大気	0.0	0.0	0.0
水域	98.6	98.4	98.6
土壌	0.1	0.3	0.1
底質	1.3	1.3	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	<u><0.004</u> <30	<0.004 <30	<0.004 <30	<u>0.022</u> <30	0.004 30	2/21 0/4	全国 新潟県、 神奈川県、 大阪府	2008 1986	5) 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
公共用水域・海水 μg/L	<0.004 <30	0.0055 <30	<0.004 <30	0.023 <30	0.004 30	2/10 0/6	全国 全国	2008 1986	5) 6)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.03	<0.03	<0.03	0.033	0.03	1/3	新潟県、 大阪府	1986	6)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/5	大阪府、 岡山県、 新潟県	1986	6)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									

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 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 0.004 μg/L 未満程度(2008)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00016 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
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 0.022 μg/L 程度(2008)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00088 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 2.5 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28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 0.076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	≤ 0.00016	0.00088
食物			
土壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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、平均曝露量は 0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 0.00088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。

一方、化管法に基づく平成28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 8.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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 0.32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。なお、下水道への移動量が公共用水域への排出量を大きく上回っていたため、公共用水域・淡水への届出排出量と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 200 $\mu\text{g}/\text{L}$ となり、経口曝露量を算出すると 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

濃縮性が無いまた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 2.7 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 0.022 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では 0.023 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。

化管法に基づく平成28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 8.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ となった。なお、下水道への移動量が公共用水域への排出量を大きく上回っていたため、公共用水域・淡水への届出排出量と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⁸⁾の

^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（98.0%）²⁾をそのまま採用した。

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 200 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	0.004 µg/L 未満程度(2008)	0.022 µg/L 程度(2008)
海 水	0.004 µg/L 未満程度(2008)	0.023 µg/L 程度(2008)

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

ブタに ^{14}C でラベルした本物質の二塩酸塩 300 mg/kg を単回経口投与した結果、血漿中の放射活性は 1 時間後にピークに達し、その後速やかに血中から消失した。7 日間で投与した放射活性の 56% が尿中に、16% が糞中に排泄されたが、そのほとんどが 24 時間以内の排泄であった。7 日後の放射活性の体内残留は腎臓、肝臓で高かったが、腎臓では 12 時間後の体内残留の値の 3% とわずかであったのに対し、肝臓、骨格筋、脂肪、皮膚からの排泄は遅く、12 時間後の値のそれぞれ 10、11、24、25% であった。0~24 時間の尿中放射活性の 82~83% が本物質であったが、144~168 時間の尿中では本物質は 50~60% へと減少し、代謝物（未同定）の割合が増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ は検出されなかった¹⁾。

ヒトではボランティア 10 人にそれぞれ本物質のクエン酸塩、リン酸塩、アジピン酸塩 3 g（六水和物として）を単回経口投与し、24 時間の本物質の尿中排泄を調べた結果、投与した塩による有意差はなかったが、大きな個体差がみられ、尿中排泄は投与量の数% から約 30% の範囲内であった²⁾。

また、ボランティア 4 人に本物質のクエン酸塩 3.5 g（六水和物として）を単回経口投与して 24 時間の本物質の尿中排泄を調べる試験を 2 回繰り返した結果、排泄速度のピークは 2~6 時間後にみられ、3 人が投与量の 59~75% を排泄したが、他の 1 人は 2 回とも 15% とわずかであり、9 時間以降の排泄がみられなかった³⁾。

ボランティア 4 人に平均 0.29 mg/m^3 の本物質を 8 時間吸入曝露させた結果、48 時間で 0.37 mg の本物質が尿中に排泄された。曝露終了までの 5 時間における排泄量は $24 \text{ }\mu\text{g/hr}$ であったが、25~40 時間の排泄量は $0.4\sim 2 \text{ }\mu\text{g/hr}$ と少なかった。なお、吸収率を 100% と仮定すると本物質の吸収量は約 1.1 mg となるため、48 時間で吸収量の 34% が尿中に排泄されたことになる⁴⁾。

職場の呼吸域における本物質の 12 時間加重平均濃度が $0.06\sim 1.7 \text{ mg/m}^3$ であった労働者 11 人の調査では、24 時間（うち 12 時間は労働時間）で $100\sim 4,700 \text{ }\mu\text{g}$ の本物質が尿中に排泄された。最も高濃度の排泄は曝露終了時頃にみられ、曝露終了から 12 時間後も尿中排泄は続いており、本物質の気中濃度と尿中濃度には有意な関連があった。また、本物質は *in vitro* で急速にニトロ化されて *N*-モノニトロソピペラジン (MNPZ) となり、MNPZ は発がん物質の *N,N'*-ジニトロソピペラジン (DNPZ) へと変化することが知られているため、それらの尿中濃度も測定した。その結果、24 時間で MNPZ は 5 人の尿中に $0.3\sim 4.7 \text{ }\mu\text{g}$ 、4 人の尿中に $0.2 \text{ }\mu\text{g}$ 以下、2 人の尿中で不検出であり、DNPZ は全員で不検出であった⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁶⁾

【ピペラジン】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	1,900 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	5.66 mL/kg
マウス	経口	LD ₅₀	600 mg/kg
マウス	経口	LDLo	2,400 mg/kg
マウス	吸入	LC ₅₀	5,400 mg/m ³ (2hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	16 mL/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	4,000 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

【ピペラジン六水和物】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LDLo	500 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	11,200 mg/kg

【ピペラジンアジピン酸塩】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	7,900 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	8,000 mg/kg

【ピペラジン二塩酸塩】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	4,900 mg/kg

【ピペラジクエン酸塩】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	11,200 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	8,500 mg/kg
マウス	経口	LDLo	8,500 mg/kg

【ピペラジンリン酸塩】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	経口	LD ₅₀	20,000 mg/kg

本物質は腐食性を示す。吸入すると灼熱感、咳、咽頭痛、息切れ、息苦しさ、喘鳴を生じ、肺水腫を起こすことがある。経口摂取すると灼熱感、腹痛、吐気、嘔吐、頭痛、脱力感、痙攣、ショック又は虚脱を生じ、多量を経口摂取すると機能障害を生じることがある。眼に入ると発赤、痛み、重度の熱傷、皮膚に付くと皮膚熱傷、痛み、水疱を生じる⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 6 匹を 1 群とし、本物質の六水和物を用いて 0、150 mg/kg/day を 30 日間強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 群で死亡はなく、一般状態や体重への影響もなかった。なお、150 mg/kg/day 群の肝臓、筋肉、心臓、腎臓、肺、血清で脂肪含量の減少がみられたが、屠殺の 2 日前に実施したブドウ糖負荷試験の成績に差はなく、グリコーゲン含量も同程度であった⁸⁾。

イ) BDH ラット雌 14~15 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day の本物質アジピン酸塩（本物質として 0、111 mg/kg/day）を餌に添加して 8 週間投与した結果、アジピン酸塩 300 mg/kg/day 群で死亡はなく、一般状態や体重、剖検や病理組織学的検査にも影響はなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL をアジピン酸塩 300 mg/kg/day（本物質として 111 mg/kg/day）以上とする。

ウ) ラット（系統不明）雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の無水物を 0、0.1、0.3、1%の濃度（0、50、150、500 mg/kg/day）で餌に添加して 90 日間投与した結果、1%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、1%群の雌雄の肝臓でび慢性混濁腫脹及び巣状壊死を伴う退行性変化、腎臓で線維性及び退行性変化がみられた。0.3%群でも、やや軽度ではあったが、同様の病理学的変化がみられた。一方、本物質の二塩酸塩を 0、0.183、0.55、1.83%の濃度（本物質として 0、45、140、450 mg/kg/day）で餌に添加して 90 日間投与した結果、いずれの群にも投与に関連した影響はみられなかった¹⁰⁾。これらの試験では、投与した本物質の化学形態によって結果が大きく異なったが、無水物の経口曝露は一般環境中ではあり得ないことから、本物質の二塩酸塩を投与した試験結果から、NOAEL を 1.83%（450 mg/kg/day）以上とする。

エ) ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.0092、0.0369、0.14768%の濃度（0、3、12、50 mg/kg/day）で餌に添加して 13 週間投与する計画の試験では、最高用量群でも影響がみられなかったことから、6 週から 0.14768%を 0.3692%（122 mg/kg/day）に増量して試験を継続した。その結果、いずれの群にも死亡はなく、一般状態や体重、剖検、臓器重量や病理組織学的検査にも影響はなかった。なお、0.0092%以上の群の雄では 4 週後の血清 AST が有意に高かったが、これは対照群の AST が低下したことによって生じた有意差であった¹¹⁾。この結果から、NOAEL は 0.14768 → 0.3692%群となるが、0.3692%の投与は全期間でなかったことから、NOAEL を 0.14768%（50 mg/kg/day、本物質として 25 mg/kg/day）以上とする。

オ) 本物質及びその塩はγ-アミノ酪酸（GABA）様物質として、寄生線虫類に可逆性の弛緩性麻痺を引き起こし、麻痺した線虫類は通常宿主の蠕動運動により腸管内腔から排出されることから、獣医学分野では駆虫薬として広範に使用されており、アジピン酸塩やクエン酸塩、リン酸塩、六水和物、二塩酸塩などの形態で使用されている。本物質の推奨用量はブタ、ウシ、ウマで 110 mg/kg、イヌ、ネコで 45~65 mg/kg である。これらの動物では、1~10 回の投与で副作用も報告されており、ネコでは運動失調、筋力低下、頭頸部の企図振戦、重度のてんかん様発作、知覚過敏、強直性痙縮、瞳孔光反射の遅延、傾眠、イヌでは運動失調、筋力低下、知覚過敏、まれなミオクロヌス（頭頸部を伸ばすなど）がみられ、下痢や嘔吐はネコやイヌ、ウマ、ウシ、鶏で報告されている¹²⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 24 匹を 1 群とし、本物質のリン酸塩 0、250、1,000、5,000 mg/kg/day

(本物質として 0、105、420、2,100 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、5,000 mg/kg/day 群で過度の流産、嗜眠、体重増加の抑制を認め、5,000 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低かったが、着床前及び着床後の胚損失、同腹仔数、性比に影響はなく、奇形の発生もなかった¹³⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 1,000 mg/kg/day (本物質として 420 mg/kg/day) とする。

イ) New Zealand White ウサギ 16 匹を 1 群とし、本物質のリン酸塩 0、100、225、500 mg/kg/day (本物質として 0、42、94、210 mg/kg/day) を妊娠 8 日から妊娠 18 日まで強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群で過度の流産、神経過敏、体重減少がみられ、2 匹が瀕死となって屠殺し、1 匹が流産した。屠殺した 2 匹では、胃及び十二指腸の粘膜のびらんを含む腸尾異常がみられた。225 mg/kg/day 群でも一過性の体重増加の抑制がみられ、1 匹が流産した。500 mg/kg/day 群では着床後胚損失率が高く、全胚吸収が 4 匹でみられた。胎仔では 500 mg/kg/day 群の体重は低く、後肢の骨化遅延、口蓋裂、臍ヘルニアの発生率に有意な増加を認めた¹⁴⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 100 mg/kg/day (本物質として 42 mg/kg/day)、胎仔で 225 mg/kg/day (本物質として 94 mg/kg/day) とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 32 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を 0、0.5、1.2、2.5% の濃度 (本物質として 0、125、300、625 mg/kg/day) で餌に添加して投与した 2 世代繁殖試験の結果、2.5% 群の雌 (F₀) が 1 匹死亡した。1.2% 以上の群の F₀ 雄及び F₁ 雌雄、2.5% 群の F₀ 雌で体重増加の有意な抑制を認め、1.2% 以上の群の F₀ 雌及び F₁ 雌で同腹仔数は有意に少なく、F₁ 雌では着床数も有意に少なかった。仔 (F₂) の出生時体重は 2.5% 群の F₁ 雌で有意に低かった。F₁ では反射機能検査に異常はなかったが、1.2% 以上の群の雄で包皮分離日、2.5% 群の雌で膈開口日に有意な遅延がみられた¹⁵⁾。この結果から、NOAEL を 0.5% (125 mg/kg/day) とする。

④ ヒトへの影響

ア) 1890 年代には、本物質が尿酸の溶解性を増加させ、尿酸排泄を促すとした誤った学説に基づき、本物質が痛風や尿路結石症、リウマチの治療に広範に使用されていた。投与量は 0.5~10 g/day の範囲にあり、1 g/day では 30~150 日間、1~2 g/day では 60 日間、3 g/day では 15 日間、6 g/day では 6 日間といった投与期間であり、服用報告した多くの論文が副作用はなかったとしていた。しかし、じん麻疹や頭痛、嘔吐、下痢、振戦、協調運動障害、筋力低下などの副作用も報告されており、高齢の患者や衰弱した患者に大量投与した場合に多かった¹⁶⁾。

イ) 1950 年代に入り、本物質及びその塩類がヒトのぎょう虫症に効果があると報告されるようになると、本物質のクエン酸塩を含有したシロップが商品化されるようになり、小児では体重に応じて本物質の六水和物として 35~75 mg/kg/day、成人では 50~75 mg/kg/day を 1 日数回に分け、1 週間の休薬期間を挟んで前後各 1 週間投与されることが多く、効果的で安全な処方とされ、この用量を守れば、時折じん麻疹がみられた以外には、ほとんど副作用

はなかった。一方、吐気や嘔吐、眩暈、粗大振戦、協調運動障害、視覚障害、記憶障害などの副作用を認めた報告があったが、それらの多くは茶匙でのシロップ計量時のミスによる過剰投与が原因と考えられ、腎炎によって本物質の排泄能が低下していたことが原因と考えられる患者もあった¹⁶⁾。その後も過剰投与による可逆性（一過性）の神経症状の症例が多く報告されており^{17~24)}、現在でもみられた²⁵⁾。なお、第十七改正日本薬局方解説書では、回虫の駆除目的で、本物質の六水和物として1日3.0~4.0 gを1~2回に分けて、1~2日間空腹時に投与することとし、頭痛や眩暈、痙攣、傾眠、協調運動障害、視覚障害、錯覚、嘔吐・腹痛などの消化器症状、発熱、じん麻疹などに注意が必要とされている²⁶⁾。

ウ) 本物質の六水和物の25%水溶液をボランティア12人の皮膚に48時間塗布した結果、10人に紅斑から顕著な小胞形成までの一次刺激反応がみられた。しかし、他メーカーの六水和物を用いた場合は4人にしか刺激作用がみられず、メーカー間で有意な差がみられた。また、本物質の感作所見がなかった8人に0.1、1、5、25%を48時間塗布した結果、5%以下では反応はみられなかった。感作所見のあった4人では、3人が1%以下、1人が0.1%で反応がみられなかった²⁷⁾。

エ) エチレンジアミンに感作した労働者50人を対象にしたパッチテストでは、5人が5%の本物質溶液に陽性反応を示した²⁸⁾。

オ) スウェーデンの化学工場では本物質及びその他の化学物質を取り扱っていた労働者131人、退職者400人を対象とした時間断面調査では、労働者の15人、退職者の18人の喘息が化学物質の職業曝露によるものと判断され、33人中29人が本物質、他の3人がエチレンジアミン、1人が2-メチル-3,5-ジニトロベンズアミドにより誘発されたものと考えられた。15人中9人は初回曝露から1年未満で喘息を発症しており、他の2人は9~13年後に喘息を発症していた。また、33人中12人は過熱した本物質の無水物を冷却してフレーク状にする工程に従事して喘息発作を発生していた。感作へ誘導する本物質の時間加重平均（TWA）濃度の平均は1.2 mg/m³で、最高曝露は清掃作業の約100 mg/m³であった。TWAが0.3 mg/m³の本物質六水和物のフレーク製造工程では、感作された労働者は喘息発作を誘発するかもしれないが、感作への誘導はなかった²⁹⁾。

このため、同工場で1942年から1979年の間に1日以上雇用された男性労働者690人のうち、1980年1月時点で生存し、スウェーデンに在住していた610人に対して質問票調査を実施した。その結果、602人から回答が得られ、喘息を示唆する職業性の気道症状の発生頻度と本物質曝露に強い関連性がみられ、本物質曝露と慢性気管支炎にも関連がみられた³⁰⁾。また、本物質を曝露して喘息を発症した労働者2人の血清で本物質に対するIgE抗体を認めた³¹⁾。そこで、過去1年間に本物質を曝露した労働者72人について検査した結果、5人（7%）に本物質に対するIgE抗体がみられ、うち4人が本物質による喘息を経験していた。7%という出現頻度は呼吸器感作性物質のトルエンジイソシアネートで5%、テトラクロロフタル酸無水物で8%という報告と一致するものであった³²⁾。

カ) 上記スウェーデンの化学工場では1942年から1979年の間に1ヶ月以上雇用され、1895年

以降生まれの男性労働者 664 人を対象にしたコホート調査では、全死亡の標準化死亡比 (SMR) は有意に高かったが、喘息や気管支炎、気腫などの非腫瘍性疾患の SMR に有意差はなかった³³⁾。

キ) 上記のように疫学研究で本物質の感作性が報告されていることから、日本産業衛生学会 (1998) は本物質を気道感作性物質の第 2 群 (人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質) に分類している³⁴⁾。

(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、本物質は代謝活性化系 (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³⁵⁾、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178) で遺伝子突然変異を誘発した報告³⁶⁾もあった。

本物質のリン酸塩は S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌³⁷⁾、マウスリンパ腫細胞 (L5178)³⁸⁾ 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³⁹⁾を誘発しなかった。本物質のアジピン酸塩、クエン酸塩は酵母で遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴⁰⁾。

in vivo 試験系では、本物質のリン酸塩は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⁴¹⁾。肝臓を部分切除した後に本物質を腹腔内投与したラットの肝臓で DNA 傷害を誘発しなかった⁴²⁾。本物質の二塩酸塩はネズミチフス菌とマウスを用いた宿主経路試験でも遺伝子突然変異を誘発しなかった⁴³⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Swiss マウス雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、0.625%の濃度で本物質を餌に添加し、飲水に

は 0、0.1%の濃度で亜硝酸ナトリウム (NaNO₂) を添加して 28 週間投与した後に 12 週間飼育した結果、NaNO₂ 投与の 0.625%群で肺腺腫の発生率に有意な増加を認め、特に雄で顕著であった。しかし、通常の飲水を投与した 0.625%群や NaNO₂ のみの投与群では腫瘍の発生率に増加はみられなかった⁴⁴⁾。

また、A 系マウス雄 33~40 匹を 1 群とし、0.1%の NaNO₂ を含む飲水を投与しながら 0、0.069、0.208、0.625、1.875%の濃度で本物質を餌に添加して 25 週間投与した後に 13 週間飼育した結果、0.069%以上の本物質投与群で肺腺腫の発生率に用量に依存した有意な増加を認めた。しかし、1.875%の本物質のみ投与群や 0.1%の NaNO₂ のみ投与群では肺腺腫の発生率は未処置群と同程度であり、1.23%の硝酸ナトリウム (NaNO₃) を含む飲水を投与しながら 0、1.875%の本物質を同様に混餌投与した試験でも肺腺腫の発生率に有意な増加はなかった。また、A 系マウス雄 37~40 匹を 1 群とし、本物質を 0.625%の濃度で餌に添加し、NaNO₂ を 0、0.005、0.025、0.05、0.1、0.2%の濃度で飲水に添加して 20 週間投与した後に 10 週間飼育した試験でも、本物質と 0.025%以上の NaNO₂ を投与した群で肺腺腫の発生率に有意な増加を認めたが、NaNO₂ のみの投与群や本物質のみの投与群では肺腺腫の発生率は未処置群と同程度であった⁴⁵⁾。

MRC ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.1%の濃度で本物質を餌に添加して 75 週間投与し、その後は生涯にわたって飼育した結果、0.1%群で腫瘍の発生率に増加はみられなかった。また、同様にして餌に 0.025%の本物質、飲水に 0.05%の NaNO₂ を添加した群、餌に 0.1%の本物質、飲水に 0.2%の NaNO₂ を添加した群でも 75 週間投与し、生涯にわたって飼育したが、腫瘍の発生率に増加はみられなかった⁴⁶⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

スウェーデンの化学工場で 1942 年から 1979 年の間に 1 ヶ月以上雇用され、1895 年以降生まれの男性労働者 664 人を対象にしたコホート調査では、悪性リンパ腫又は骨髄腫の SMR 及び罹患率が有意に高く、15 年の潜伏期を考慮した解析では気管支がんの罹患率も有意に高かった。しかし、労働者は本物質以外にも、エチレンオキシドやエピクロロヒドリン、ウレタン、ホルムアルデヒド、トルエンなどの化学物質にも曝露していたことから、特定の化学物質との関連は特定できなかった³³⁾。

(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・長期毒性エ) に示したイヌの試験から得られた NOAEL 25 mg/kg/day (最高用量で影響なし) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 2.5 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

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	—	—	2.5 mg/kg/day	イヌ	—
	公共用水域・淡水	0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度	0.00088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			280,000

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 0.00016 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 0.00088 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度であった。無毒性量等 2.5 $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 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 280,000 となる。しかし、化管法に基づく平成 28 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 0.32 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 780 となり、下水道への移動量を考慮した値 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を用いると MOE は 31 となって、参考値による MOE は 100 を下回る。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

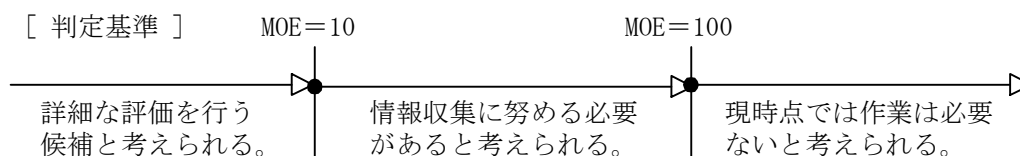
従って、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられ、まずは下水道への移動を踏まえた公共用水域・淡水中の濃度データを充実させることが必要と考えられる。

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	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

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。

なお、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 8.3 mg/m^3 となるが、参考としてこれと化管法に基づく平成 28 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 0.076 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 11,000 となる。このため、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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	34,200 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		132,000 ^{*1}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	>1,000,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	4)-1
甲殻類		○	12,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC IMM (仔虫)	21	E	C	5)-1
	○		<u>21,000</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2
		○	32,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)
		○	50,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)-3
	○		106,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類	○		>100,000 ^{*2}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
		○	>1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	3)-2018307
		○	>1,800,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4)-4
その他			—	—	—	—	—	—	—	

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

*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

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

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*Pseudokirchneriella 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)、30.0、46.0、70.0、110、160、250 mg/L (公比1.5) 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、<0.3 (対照区)、21.4、34.2、61.7、99.8、152、222 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83~106%及び48~98%であった。毒性値の算出には実測濃度が用いられた²⁾。速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は132,000 µg/L、72時間無影響濃度 (NOEC) は34,200 µg/Lであった²⁾。

2) 甲殻類

欧州EUの試験方法 (EU Method C.2) に準拠して、オオミジンコ*Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP試験として実施された⁴⁾²⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、18、32、56、100、180、320 mg/L (公比1.8) であった。48時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき21,000 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 (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、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)、1.0、3.2、10.0、32.0、100 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³⁾が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.2 (対照区)、1.1、3.5、10.0、32.7、101 mg/Lであり、0、7、14日後の換水時及び1、8、15日後の換水前において、それぞれ設定濃度の90~120%及び80~130%であった。累積産仔数について阻害的な影響はなかったため、最高濃度区をLOEC、その下の濃度区をNOECとした。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32,700 µg/Lとされた。

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、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)、100 mg/L (限度試験)であった。試験用水には、硬度73 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、<0.3 (対照区)、102 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%及び99%であった。被験物質曝露による50%以上の試験生物の死亡は見られず、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。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	132,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	21,000 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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 (甲殻類の 21,000 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 210 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	34,200 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	32,700 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) 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 (甲殻類の 32,700 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 320 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の急性毒性値から得られた 210 µg/L を採用する。

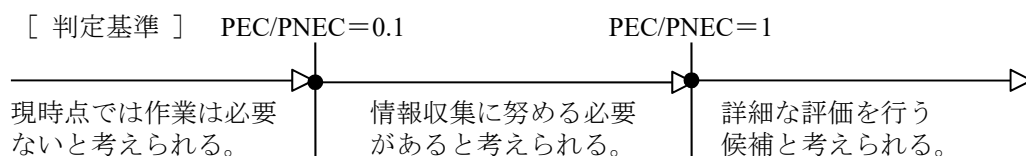
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.004 µg/L 未満程度 (2008)	0.022 µg/L 程度 (2008)	210 µg/L	0.0001
公共用水域・海水	0.004 µg/L 未満程度 (2008)	0.023 µg/L 程度 (2008)		0.0001

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



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 $0.004 \mu\text{g/L}$ 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) は、淡水域で $0.022 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では $0.023 \mu\text{g/L}$ 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、海水域ともに 0.0001 となった。

化管法に基づく平成 28 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 $8.1 \mu\text{g/L}$ であり、この値と PNEC との比は 0.04 となる。

なお、下水道への移動量が公共用水域への排出量を大きく上回っていたため、公共用水域・淡水への届出排出量と下水道への移動量から推計した公共用水域への排出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 $200 \mu\text{g/L}$ となり、この値と PNEC との比は 0.95 であった。

したがって、本物質については情報収集に努める必要があり、排出源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) 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:1386.
- 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:203.
- 5) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, Piperazine
(<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2017.12.05 現在).
- 6) Lewis, R.J.(1999). Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 10th ed. Volumes 1-3 New
York, NY: John Wiley & Sons Inc., p2972 [Hazardous Substances Data Bank
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2018.12.10 現在)].
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book:10.
- 8) ICSC(2003) : International Chemical Safety Cards.1032. PIPERAZINE (anhydrous).
- 9) ピペラジンの分解度試験成績報告書. 化審法データベース(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) (財)化学物質評価研究機構, (独) 製品評価技術基盤機構 (2005) 化学物質の初期リスク評
価書 No.19 ピペラジン. ((独)新エネルギー・産業技術総合開発機構委託事業).
- 13) 通産省公報(1979.12.25).
- 14) 濃縮度試験成績報告書 ピペラジン (試料 No.K-178) . 化審法データベース(J-CHECK).
- 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,
2018.05.15 現在).
- 17) 動物医薬品検査所 : 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報
(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2018.07.18 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, 2005.10.02 現
在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の
確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html,
2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19

- 年度実績) の確報値,
http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 19) 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 ; 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.
- 20) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008) : 参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 21) 農林水産省動物医薬品検査所 : 動物用医薬品等データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp, 2018.7.18 現在).
- 22) 厚生労働省(2016) : 第十七改正日本薬局方.

(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 (2017) : 平成27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 (2018) : 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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 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 (2018) : 平成28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/todokedegaiH28/syosai.html>, 2018.03.02 現在).
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1987) : 昭和61年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 経済産業省 (2017) : 経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.3.1.
- 8) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Morrison B. (1997): ¹⁴C-Piperazine. HCl: Pivotal absorption, distribution, metabolism and excretion study in the pig. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 2) Rogers EW. (1958): Excretion of piperazine salts in urine. Br Med J. 1: 136-137.

- 3) Hanna S, Tang A. (1973): Human urinary excretion of piperazine citrate from syrup formulations. *J Pharm Sci.* 62: 2024-2025.
- 4) Bellander T, Österdahl BG, Hagmar L. (1988): Excretion of *N*-mononitrosopiperazine after low level exposure to piperazine in air: effects of dietary nitrate and ascorbate. *Toxicol Appl Pharmacol.* 93: 281-287.
- 5) Bellander T, Österdahl BG, Hagmar L, Skerfving S. (1988): Excretion of *N*-mononitrosopiperazine in urine in workers manufacturing piperazine. *Int Arch Occup Environ Health.* 60: 25-29.
- 6) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 7) IPCS (2003): International Chemical Safety Cards. 1032. Piperazine.
- 8) Raj RK. (1973): Effect of 30-day feeding of piperazine on rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 17: 387-389.
- 9) Cross BG, David A, Vallance DK. (1954): Piperazine adipate: a new anthelmintic agent. II. Toxicological and pharmacological studies. *J Pharm Pharmacol.* 6: 711-717.
- 10) Lockwood DT. (1957). Results of dietary feeding of anhydrous piperazine and piperazine dihydrochloride to rats. (unpublished report). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 11) Rutter HA, Voelker RW. (1975): 13-week dietary toxicity study - dogs: piperazine dihydrochloride. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 12) Lovell RA. (1990): Ivermectin and piperazine toxicoses in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 20: 453-468.
- 13) Ridgway P. (1987): Piperazine phosphate. Rat teratology study. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 14) Ridgway P. (1987): Piperazine phosphate. Rabbit teratology study. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 15) Wood E, Brooks PN. (1994). Piperazine hydrochloride: Dietary two generation reproduction study in the rat. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 16) Brown HW, Chan KF, Hussey KL. (1956): Treatment of enterobiasis and ascariasis with piperazine. *J Am Med Assoc.* 161: 515-520.
- 17) Schuch P, Stephan U, Jacobi G. (1966): Neurotoxic side effects of piperazine. *Lancet.* 287:1218, 288:168.
- 18) Miller CG, Carpenter R. (1967): Neurotoxic side effects of piperazine. *Lancet.* 289: 895-896.
- 19) Sethi AS, Jain AM, Chawla V. (1968): Piperazine toxicity. Report of a case. *Indian J Pediatr.* 35: 237-238.
- 20) Parsons AC. (1971): Piperazine neurotoxicity: "worm wobble". *Br Med J.* 4: 792.
- 21) Solanki SV, Kothari UR, Oza JJ, Shukla ML. (1978): Cerebellar ataxia following piperazine therapy (report of a case). *Indian J Med Sci.* 32: 49-51.

- 22) Yohai D, Barnett SH. (1989): Absence and atonic seizures induced by piperazine. *Pediatr Neurol.* 5: 393-394.
- 23) Buemi M, Di Maria F, Molinaro M, Tripodi F, Aloisi C, Musolino R. (1995): Acute piperazine encephalopathy in a hemodialyzed patient. *Nephron.* 69: 487-488.
- 24) Shroff R, Houston B. (2002): Unusual cerebellar ataxia: "worm wobble" revisited. *Arch Dis Child.* 87: 333-334.
- 25) Abiramalatha T, Mehndiratta S, Rajeshwari K, Dubey AP. (2013): Piperazine citrate induced myoclonus in a child. *Indian J Pharmacol.* 45: 640.
- 26) 日本薬局方解説書編集委員会(2016): 第十七改正日本薬局方解説書 医薬品各条. C-4216-4223.
- 27) McCullagh SF. (1968): Allergenicity of piperazine: a study in environmental aetiology. *Br J Ind Med.* 25: 319-325.
- 28) Balato N, Cusano F, Lembo G, Ayala F. (1984): Ethylenediamine contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 11: 112-114.
- 29) Hagmar L, Bellander T, Bergöö B, Simonsson BG. (1982): Piperazine-induced occupational asthma. *J Occup Med.* 24: 193-197.
- 30) Hagmar L, Bellander T, Ranstam J, Skerfving S. (1984): Piperazine-induced airway symptoms: exposure-response relationships and selection in an occupational setting. *Am J Ind Med.* 6: 347-357.
- 31) Welinder H, Hagmar L, Gustavsson C. (1986): IgE antibodies against piperazine and N-methyl-piperazine in two asthmatic subjects. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 79: 259-262.
- 32) Hagmar L, Welinder H. (1986): Prevalence of specific IgE antibodies against piperazine in employees of a chemical plant. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 81: 12-16.
- 33) Hagmar L, Bellander T, Englander V, Ranstam J, Attewell R, Skerfving S. (1986): Mortality and cancer morbidity among workers in a chemical factory. *Scand J Work Environ Health.* 12: 545-551.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Conaway CC, Myhr BC, Rundell JO, Brusick DJ. (1982): Evaluation of morpholine, piperazine and analogues in the L5178Y mouse lymphoma assay and BALB/3T3 transformation assay. *Environ. Mut.* 390.
- 37) Marshall RR (1986). Report to Reckitt and Colman from Microtest Research Ltd. Heslington, York. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 38) Cole J, Arlett CF. (1976): Ethyl methanesulphonate mutagenesis with L5178Y mouse lymphoma cells: a comparison of ouabain, thioguanine and excess thymidine resistance. *Mutat Res.* 34: 507-525.
- 39) Allen JA, Brooker PC, Godfrey S. (1986): Analysis of metaphase chromosomes obtained from CHO cells cultured *in vitro* and treated with piperazine phosphate. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.

- 40) Hennig UG, Galindo-Prince OC, Cortinas de Nava C, Savage EA, von Borstel RC. (1987): A comparison of the genetic activity of pyrvinium pamoate with that of several other anthelmintic drugs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res.* 187: 79-89.
- 41) Marshall RR.(1987). Report to Reckitt and Colman from Microtest Research Ltd. Heslington, York. (unpublished). Cited in: EC (2005): European Union Risk Assessment Report. Piperazine.
- 42) Stewart BW, Farber E. (1973): Strand breakage in rat liver DNA and its repair following administration of cyclic nitrosamines. *Cancer Res.* 33: 3209-3215.
- 43) Braun R, Schöneich J, Ziebarth D. (1977): *In vivo* formation of *N*-nitroso compounds and detection of their mutagenic activity in the host-mediated assay. *Cancer Res.* 37: 4572-4579.
- 44) Greenblatt M, Mirvish S, So BT. (1971): Nitrosamine studies: induction of lung adenomas by concurrent administration of sodium nitrite and secondary amines in Swiss mice. *J Natl Cancer Inst.* 46: 1029-1034.
- 45) Greenblatt M, Mirvish SS. (1973): Dose-response studies with concurrent administration of piperazine and sodium nitrite to strain A mice. *J Natl Cancer Inst.* 50: 119-124.
- 46) Garcia H, Lijinsky W. (1973): Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats. *Z Krebsforsch.* 79: 141-144.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2003) : 平成 14 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
- 3) その他
2018307 : 通商産業省 (1979): ピペラジン (試料 No. K-178) の濃縮度試験成績報告書
- 4) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, Piperazine
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14941>, 2018.04.26 現在).
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria (1990)
2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates (1989)
3. Long-term toxicity to aquatic invertebrates (2002)
4. Short-term toxicity to fish (1989)
- 5) European Commission (2005): European Union Risk Assessment Report 3rd Priority List
Volume 56 Piperazine
1. Thomas, P.C., M.G.J. Geurts, I.C.M. Garttner-Arends and B. Kluskens (2002): Chronic Toxicity of Piperazine to *Daphnia magna* in a 21 Day Reproduction Test. CGS-ENV F02036 T02002 OD. CGS Environmental Chemistry, Chemicals Research, Arnhem, 32.

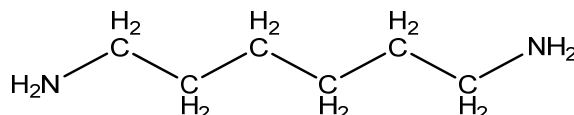
[10] ヘキサメチレンジアミン

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：ヘキサメチレンジアミン
(別の呼称：1,6-ジアミノヘキサン、ジアミノヘキサン、1,6-ヘキサレンジアミン)
CAS 番号：124-09-4
化審法官報告示整理番号：2-153
化管法政令番号：1-390
RTECS 番号：MO1180000
分子式：C₆H₁₆N₂
分子量：116.20
換算係数：1 ppm = 4.75 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あるいは白色の固体である¹⁾。

融点	38.8°C ²⁾ 、42°C ^{3),4)} 、39°C ⁵⁾ 、40°C ⁵⁾ 、40.75°C ⁶⁾
沸点	197°C(760mmHg) ²⁾ 、205°C(760mmHg) ⁴⁾ 、 205°C ^{3),5)} 、196°C ⁵⁾ 、201°C(750mmHg) ⁶⁾ 、 200.45°C(752mmHg) ⁶⁾
密度	0.854 g/cm ³ (25°C) ³⁾
蒸気圧	0.38 mmHg(=50Pa) (25°C) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.02 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	pKa ₁ =11.86(0°C) ²⁾ 、pKa ₂ =10.76(0°C) ²⁾ 、 pKa ₁ =11.11 ³⁾ 、pKa ₂ =10.01 ³⁾ 、11.02 ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	9.6 × 10 ⁶ mg/1,000g(30°C) ³⁾ 、2.46 × 10 ⁶ mg/L ⁴⁾ 、 8 × 10 ⁵ mg/L(16°C) ⁵⁾ 、6.37 × 10 ⁵ mg/L(20°C) (pH=12.9) 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⁷⁾)

分解率：BOD 55.5%、TOC 96.9%、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)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： $69 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾ により計算)

半減期：0.93～9.3 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ ¹⁰⁾ と仮定し計算)

加水分解性

加水分解を受けやすい化学結合はない¹¹⁾。

生物濃縮性

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)：160 (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
製造・輸入数量(t) ^{a)}	36,697 ^{b)}	50,000 ^{c)}	50,000 ^{c)}	50,000 ^{c)}
平成(年度)	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a)}	60,000 ^{c)}	90,000 ^{c)}	90,000 ^{c)}	90,000 ^{c)}

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

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

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

ヘキサメチレンジアミン及びその塩としての輸出量、輸入量の推移を表 1.2 に示す¹⁵⁾。

表 1.2 輸出量・輸入量の推移

平成(年)	20	21	22	23	24
輸出量(t)	1,368	1,793	1,917	1,701	719
輸入量(t)	50,671	30,630	54,001	56,948	53,984
平成(年)	25	26	27	28	29
輸出量(t)	139	110	110	128	132
輸入量(t)	52,660	63,873	59,712	62,602	65,569

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 100t 以上である¹⁶⁾。

② 用途

本物質は主にナイロン 66 などのナイロン樹脂やナイロン繊維の原料として使われているほか、イソシアネート化合物（ポリウレタン樹脂の原料）の原料として使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：390）として指定されている。

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：1019）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された平成 28 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 28 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（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	3,471	790	0	0	3	2,845	2	-	-	-	4,261	2	4,263

業種等別排出量(割合)								総排出量の構成比(%)		
化学工業	3,231 (93.1%)	790 (100%)	0	0	3 (100%)	2,215 (77.9%)			届出	届出外
倉庫業	240 (6.9%)	0	0	0	0	630 (22.1%)			100%	0%
下水道業							2 (100%)			

本物質の平成 28 年度における環境中への総排出量は約 4.3 t となり、そのうち届出排出量は約 4.3 t で全体の 99% 超であった。届出排出量のうち約 3.5 t が大気へ、0.79 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 0.003 t、廃棄物への移動量が約 2.8 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は、化学工業（93%）、公共用水域への排出が多い業種も化学工業（100%）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	3,471
水 域	792
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 28 年度に環境中、大気及び公共用水域への排出量が最大であった宮崎県（大

気への排出量 2.5 t、公共用水域への排出量 0.79 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
	宮崎県	宮崎県	宮崎県
大気	1.1	1.1	1.1
水域	44.8	44.8	44.8
土壌	52.0	52.0	52.0
底質	2.1	2.1	2.1

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 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	<0.00091	<0.00091	<0.00091	0.0018	0.00091	3/15	全国	2016	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	0.0044	0.27	<0.0043	2.7	0.0043	1/10	全国	2016	5)
		<2	<2	<2	<2	2	0/11	全国	1987	6)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0043	<0.0043	<0.0043	<0.0043	0.0043	0/6	全国	2016	5)
		<2	<2	<2	<2	2	0/18	全国	1987	6)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	0.46	0/11	全国	1987	6)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.46	<0.46	<0.46	<0.46	0.46	0/18	全国	1987	6)
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）

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気	0.00091 µg/m³ 未満程度 (2016)	0.00027 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	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	0.0044 µg/L 程度(2016)	0.00018 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
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	0.0018 µg/m³ 程度 (2016)	0.00054 µg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	2.7 µg/L 程度(2016)	0.11 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 2.5 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 0.00091 µg/m³ 未満程度、予測最大曝露濃度は 0.0018 µg/m³ 程度となった。一方、化管法に基づく平成 28 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 1.3 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	<0.00027
	室内空気	
水 質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	0.00018
		0.11

媒体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
食物		
土壌		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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、平均曝露量は 0.00018 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.11 µg/kg/day 程度となった。一方、化管法に基づく平成 28 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 96 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 3.8 µg/kg/day となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定する公共用水域の淡水域では 2.7 µg/L 程度、同海水域では 0.0043 µg/L 未満程度となった。

化管法に基づく平成 28 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 96 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	0.0044 µg/L 程度 (2016)	2.7 µg/L 程度 (2016)
海 水	0.0043 µg/L 未満程度 (2016)	0.0043 µg/L 未満程度 (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. 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

雌雄のラットに ^{14}C でラベルした本物質 1.84 mg (雄 7.3 mg/kg、雌 8.5 mg/kg) を単回強制経口投与した結果、雄では 72 時間で投与した放射活性の 50% が尿中に、27% が糞中に、9% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された。雌では 72 時間で投与した放射活性の 59% が尿中に、15% が糞中に、13% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された。なお、雌雄ともに尿中排泄の大部分が 8 時間以内に排泄されており、呼気中への揮発分の排泄は雌雄ともに 72 時間で 0.01% とごくわずかであった¹⁾。

雄ラットに ^{14}C でラベルした本物質の二塩酸塩 (本物質として 0.4 mg/kg) を単回強制経口投与した結果、72 時間で投与した放射活性の 47% が尿中に、27% が糞中に、約 20% が $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された。72 時間後の体内残留は投与量の 1.5% 未満であり、放射活性の分布は全身にみられたが、最も高濃度の部位は前立腺であった。尿中からは主要なピークが 2 つ検出されたが、そのうちの 1 つは未変化の本物質であり、尿中放射活性の 30% (投与量の 14%) を占めていた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	750 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	792 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	380 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	>950 mg/m ³ (4 hr)
ラット	吸入	LC	>950 mg/m ³ (4 hr)
マウス	吸入	LCLo	750 mg/m ³ (10 min)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	1,110 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す。吸入すると灼熱感、咳、息苦しさ、息切れ、咽頭痛を生じ、肺水腫を引き起こすことがある。経口摂取すると腐食性を示し、胃痙攣、腹痛、灼熱感、ショック/虚脱を生じることがある。皮膚に付くと発赤、皮膚熱傷、痛み、水疱、眼に入ると発赤、痛み、重度の熱傷を生じる⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を雄に 0、96、187、357、449、545 mg/kg/day、雌に 0、126、263、422、517、634 mg/kg/day を飲水に添加して 15 日間投与した結果、357 mg/kg/day 群の雄で肝臓相対重量の減少、263、517、634 mg/kg/day の雌で肝臓の絶対及び相対重量の減少に有意差を認めたが、その変化は用量に依存したものではなかった。また、雌雄の体重やその他の臓器の重量や組織にも影響はなかった⁵⁾。

また、B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩を雄に 0、36、66、139、267、564 mg/kg/day、雌に 0、48、116、208、391、632 mg/kg/day を飲水に添加して 15 日間投与した結果、208 mg/kg/day 群の雌で肝臓相対重量に有意な減少がみられた以外には、雌雄の体重やその他の臓器の重量や組織にも影響はなかった⁵⁾。

これらの結果から、NOAEL をラットで 545~634 mg/kg/day (本物質換算 335~390 mg/kg/day) 以上、マウスで 564~632 mg/kg/day (本物質換算 347~388 mg/kg/day) 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、50、150、500 mg/kg/day を餌に混ぜて 13 週間投与した結果、一般状態に影響はなく、死亡もなかった。150 mg/kg/day 以上の群で用量に依存した体重増加の抑制がみられたが、有意差はなかった。また、血液や血液生化学、尿、主要臓器の重量や組織にも影響はなかった⁶⁾。なお、150 mg/kg/day 以上の群の雌雄では体重増加の抑制が約 10%あったにもかかわらず、有意差がなかったとされた理由の 1 つに標準偏差が大きかったことが考えられるが、その記載がなかったことから、NOAEL 等を判断しなかった。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 26 匹を 1 群とし、0、50、150、500 mg/kg/day を餌に混ぜて投与した 2 世代試験(全投与期間約 40 週)の結果、50、150 mg/kg/day 群の F₀ 雄、0、50 mg/kg/day 群の F₁ 雌の各 1 匹が死亡したが、投与に関連した死亡ではないと考えられた。500 mg/kg/day 群の F₀ 雄(投与 8、15 週目)及び F₁ 雄(投与 38 週目)で体重増加の有意な抑制を認めた以外には、主要臓器の重量や組織に影響はなかった^{7、8)}。この結果から、NOAEL を 150 mg/kg/day とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、12.8、51、215 mg/m³ を 13 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、51 mg/m³ 以上の群で結膜、鼻や気道の粘膜の刺激が濃度に依存してみられ、215 mg/m³ 群では頻呼吸や努力性呼吸、喘ぎ呼吸がみられた。215 mg/m³ 群では雄 13 匹、雌 10 匹が呼吸不全や全身衰弱、体重減少を示して 5~39 日までに死亡又は瀕死となって屠殺したため、同群の試験は 7 週で終了した。215 mg/m³ 群では 5 週の血液検査時に雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の有意な増加、雌雄で血液尿素窒素、GPT の有意な上昇がみられた。剖検時には 51 mg/m³ 以上の群で痂皮に覆われた滲出物が鼻や眼の周囲に濃度に依存してみられた。215 mg/m³ 群の気管で扁平上皮化生や上皮下の炎症性細胞浸潤、鼻腔で炎症や呼吸上皮の扁平上皮化生、肺で蒼白化、肺胞の崩壊、間質の線維化や炎症性細胞浸潤などみられた⁹⁾。この結果から、NOAEL を 51 mg/m³ (曝露状況で補正 : 9.1 mg/m³) とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、10、30、89、267、800 mg/m³ を 2 週間(6 時間/日、5 日/週)吸入させた結果、800 mg/m³ 群の雌雄で鼻汁、ラ音、呼吸困難、下痢、眼脂、活動性低下がみられ、800 mg/m³ 群では雌雄の全数が死亡した。8 日目の体重測定時には 800 mg/m³ 群の雌の体重は有意に低く、最終体重は 267 mg/m³ 群の雌雄で低かったが、有意差はなかった。臓器の重量に影響はなかったが、喉頭では 10 mg/m³ 以上の群の雄及び 89 mg/m³ 以上の群の雌で潰瘍を伴った局所的な炎症や壊死、鼻腔では 89 mg/m³

以上の群の雌雄で局所的な炎症や潰瘍、変性がみられた^{5, 10)}。この結果から、LOAEL を 10 mg/m^3 (曝露状況で補正 : 1.8 mg/m^3 (本物質換算 1.1 mg/m^3)) とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、10、30、89、267、800 mg/m^3 を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、800 mg/m^3 群の雌雄で被毛の粗剛化、異常姿勢、活動性低下、振戦、衰弱がみられ、800 mg/m^3 群の雄 2 匹、雌の全数が死亡し、最終体重は 800 mg/m^3 群の雄及び 267 mg/m^3 群の雌で低かった。800 mg/m^3 群の雄で肝臓の絶対及び相対重量は有意に低く、800 mg/m^3 群の雄及び 267 mg/m^3 群の雌で胸腺の絶対重量が有意に低く、800 mg/m^3 群の雄で肺の相対重量は有意に高かった。267 mg/m^3 以上の群の雌雄の喉頭、気管で潰瘍を伴った局所的な炎症や壊死、鼻腔で変性や壊死がみられた。また、800 mg/m^3 群の雄 2 匹の精巣で軽度の変性もみられた^{5, 10)}。この結果から、NOAEL を 89 mg/m^3 (曝露状況で補正 : 16 mg/m^3 (本物質換算 10 mg/m^3)) とする。

キ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、1.6、5、16、50、160 mg/m^3 を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、生存率や体重、一般状態に影響はなく、剖検時の主要臓器の外観や重量にも影響はなかった。組織への影響は上気道 (鼻腔、喉頭) に限られ、鼻腔では 16 mg/m^3 以上の群の雌及び 50 mg/m^3 以上の群の雄で変性、50 mg/m^3 以上の群の雌及び 160 mg/m^3 群の雄で扁平上皮化生、びらんや潰瘍がみられ、喉頭では 160 mg/m^3 群の雌雄でびらんや潰瘍、過形成がみられた。なお、16 mg/m^3 以上の群の雌雄では炎症もみられたが、対照群でもみられた。この他にも、血液や臨床化学成分に軽度の変化がみられたが、散発性であり、組織学的所見との関連もなかった^{5, 10)}。この結果から、NOAEL を 5 mg/m^3 (曝露状況で補正 : 0.89 mg/m^3 (本物質換算 0.55 mg/m^3)) とする。

ク) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、1.6、5、16、50、160 mg/m^3 を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、生存率や体重、一般状態に影響はなく、剖検時の主要臓器の外観にも影響はなかったが、雄の 50 mg/m^3 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、雌の 160 mg/m^3 群で肺の相対重量の有意な増加を認めた。組織への影響は上気道 (鼻腔、喉頭) に限られ、鼻腔では 16 mg/m^3 以上の群の雌雄で硝子変性、50 mg/m^3 以上の群の雄及び 160 mg/m^3 群の雌でびらんや潰瘍、160 mg/m^3 群の雌雄で炎症がみられ、喉頭では 160 mg/m^3 群の雌雄でびらんや潰瘍、雄で過形成、雌で壊死がみられた。なお、雌の 1.6 mg/m^3 以上の群及び雄の 16 mg/m^3 以上の群では炎症もみられたが、対照群にもみられ、曝露濃度に依存した変化ではなかった^{5, 10)}。この結果から、NOAEL を 5 mg/m^3 (曝露状況で補正 : 0.89 mg/m^3 (本物質換算 0.55 mg/m^3)) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌 13~14 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、10、100、200 mg/kg/day を妊娠 0 日から妊娠 14 日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めたが、黄体数や胎仔数、吸収胚数に有意差はなかった²⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 100 mg/kg/day (本物質換算 61 mg/kg/day)、胎仔で 200 mg/kg/day (本

物質換算 123 mg/kg/day) 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 4~6 匹を 1 群とし、0、112.5、225、450、900 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、投与開始 6 日間以内に 450、900 mg/kg/day 群の全数が死亡し、それらの多くで重度の内出血がみられた。225 mg/kg/day 群で体重増加の抑制がみられたが、112.5 mg/kg/day 群には影響はなかった。また、225 mg/kg/day 群までは胚や胎仔への毒性、催奇形性はなかった⁶⁾。

このため、22 匹を 1 群として 0、112、184、300 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、300 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、胎仔の体重も 300 mg/kg/day 群で有意に低かった。着床数や同腹仔数、吸収胚の発生率、胎仔の性比や体長に影響はなく、奇形の発生率増加もなかったが、300 mg/kg/day 群の胎仔で肝臓表面の斑紋の発生率に有意な増加がみられた⁶⁾。これらの結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 184 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 26 匹を 1 群とし、0、50、150、500 mg/kg/day を餌に混ぜて投与した 2 世代試験（全投与期間約 40 週）の結果、受胎能や哺育行動等に影響はなかったが、妊娠期の 500 mg/kg/day 群の雌 (F₀、F₁) で約 10%の体重増加の抑制がみられ、500 mg/kg/day 群の F₁ 雌で出生時の同腹仔数が有意に少なく、500 mg/kg/day 群の F₁、F₂ で離乳時の体重が有意に低かった^{7,8)}。この結果から、母ラット、胎仔、仔で NOAEL を 150 mg/kg/day とする。

エ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、16、50、160 mg/m³ を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、精子や性周期への影響はなかった^{5,10)}。この結果から、NOAEL を 160 mg/m³（曝露状況で補正：29 mg/m³(本物質換算 18 mg/m³)) 以上とする。

オ) Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスのそれぞれ雄 20 匹、雌 40 匹を 1 群とし、本物質の二塩酸塩 0、16、50、160 mg/m³ を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させながら、10~12 週に交尾させた結果、ラットでは雌雄の受胎能、体重、妊娠期間、同腹仔数、新生仔の生残率、体重、性比、形態に影響はなかった。マウスでは 50 mg/m³ 以上の群で妊娠期間の有意な延長を認めたが、その他に生殖毒性はなかったことから、生物学的意義はないものと考えられた。また、出生時及び生後 5 日の仔マウスの体重に有意差はなかったが、生後 21 日の体重は 160 mg/m³ 群で有意に低かった^{5,10)}。この結果から、NOAEL をラットで 160 mg/m³（曝露状況で補正：29 mg/m³(本物質換算 18 mg/m³)) 以上、マウスで 50 mg/m³（曝露状況で補正：8.9 mg/m³(本物質換算 5.5 mg/m³)) とする。

④ ヒトへの影響

ア) イタリアのナイロン製造工場で、20 人の労働者が空気中の本物質及びアジポニトリルに曝露された。通常時の本物質濃度は 2~5.5 mg/m³ であったが、オートクレーブ運転時には

32.7~131.5 mg/m³と高かった。8人の労働者から結膜や気道の刺激の訴えがあり、1人が接触性皮膚炎と急性肝炎を発症し、本物質の曝露が原因と考えられた。貧血ほどの労働者にもみられなかった^{11,12)}。

イ) エポキシ樹脂製造工場で本物質に曝露された労働者488人の調査¹³⁾では、痒みやアレルギー性鼻炎、気管支喘息、気管支透過性障害、アレルギー性肝炎、胃炎、大腸炎、高γグロブリン血症、血清トランスアミナーゼ活性の上昇、末梢血好酸球増加など、多様な症状が報告された。

ウ) 外国製のナイロン下着を着用して着用部位の下腹部、臀部に掻痒、皮疹を発症した女性の症例では、下着生地によるパッチテストの結果は陽性であった。また、化学分析ではナイロン66に由来した油脂類が多く検出されたことから、検出成分のパッチテストを実施した結果、本物質に陽性反応を認め、クロロホルムメタノール・ステアリン酸メチルに刺激反応がみられたことから、本物質によるアレルギー性接触皮膚炎であったと考えられた¹⁴⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表3.2に示すとおりである。

表3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	—
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異^{1, 15, 16, 17)}、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⁵⁾及び染色体異常⁵⁾を誘発しなかった。また、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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。また、本物質の二塩酸塩を吸入させたマウスの末梢血赤血球で小核を誘発しなかった⁵⁾。

○ 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・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 150 mg/kg/day (体重増加の抑制) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 15 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性キ) に示したラットの試験及びク) に示したマウスの試験から得られた本物質二塩酸塩の NOAEL 5 mg/m³ (鼻腔組織の変性) を曝露状況で補正して 0.89 mg/m³ (本物質換算 0.55 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 0.055 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

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	—	—	15 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00018 µg/kg/day 程度	0.11 µg/kg/day 程度			14,000

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 0.00018 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.11 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 15 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 14,000 となる。また、化管法に基づく平成 28 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 3.8 µg/kg/day であったが、それから参考として MOE を算出すると 390 となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

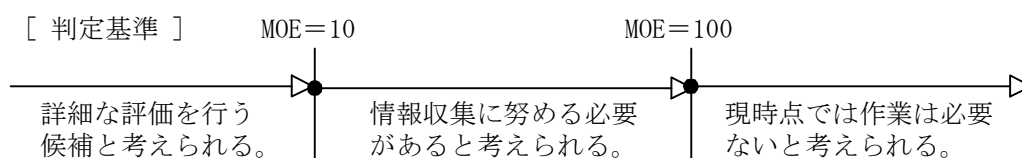
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	0.00091 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.0018 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.055 mg/m^3	ラット マウス	3,100
	室内空気	—	—			—

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は $0.00091 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度、予測最大曝露濃度は $0.0018 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であった。無毒性量等 $0.055 \text{mg}/\text{m}^3$ と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 3,100 となる。しかし、化管法に基づく平成 28 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 $1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、それから参考として MOE を算出すると 4 となり、参考値による MOE は 100 を下回る。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の知見収集等を行う必要性があると考えられ、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、甲殻類、魚類及びその他生物）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		○	10,000 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B*2	B*2	2)
		○	10,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	D	C	5)
		○	10,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	4) - 1
		○	32,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	4) - 2
	○		14,800	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	D	C	5)
	○		18,600*1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	C*2	C*2	2)
	○		70,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	4) - 2
	○		>100,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	4) - 1
甲殻類		○	4,160	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)
		○	19,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4) - 3
		○	23,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	5)
		○	27,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
		○	50,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4) - 4
魚類	○		>56,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	C	C	3)-2011186

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.
	○		70,700	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B* ³	B* ³	1)
	○		73,500	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	TLm MOR	2	C	C	3)-2011186
	○		100,000~ 500,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	D	C	5)
	○		>215,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4) - 6
	○		1,825,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	5)
	○		1,825,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	4) - 5
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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 1)に基づき、試験時の設定濃度を用いて、上位 2 濃度区を除き、速度法により再計算した値

*2 EC₅₀ 付近の細胞数の変動が大きいため、変動の影響のない NOEC のみを採用できると判断した

*3 被験物質由来と思われる pH の上昇が高濃度区ほど見られ、それが毒性値に影響を与えた可能性が考えられたことから「B」とした

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

1) 藻類

国際標準化機構の試験方法 (ISO 8692) に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験が実施された⁴⁾²⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、1、1.8、3.2、5.6、10、18、32、56、100 mg/L (公比 1.78) であった。速度法による72時間半数

影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき70,000 µg/Lであった。

また、環境省¹⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験濃度区は 0 (対照区)、10、18、32、56、100 mg/L (公比 1.8) が設定され、被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時に、それぞれ設定濃度の 93~101%及び 97~106% を維持していた。毒性値は上位 2 濃度区を除外し、設定濃度に基づき算出した²⁾。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 10,000 µg/L であった²⁾。半数影響濃度 (EC₅₀) 付近での細胞数の変動が大きいため、変動の影響のない NOEC のみを採用できると判断した。

2) 甲殻類

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実施された⁴⁾³⁾。設定試験濃度は、0 (対照区)、10、13、18、24、32、42、56、75、100 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、設定濃度に基づき 19,800 µg/L (有効成分換算値) 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、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 (週に 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.46、1.0、2.2、4.6、10、22 mg/L (公比 2.2) であった。試験用水には脱塩素水 (硬度 34mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均) は <0.08 (対照区)、0.273、0.784、1.93、4.16、8.77、20.1 mg/L であり、試験溶液調製時及び換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の 66~93%及び 36~94% 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 4,160 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、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、設定試験濃度区は 0 (対照区)、32、56、68、82、100 mg/L (公比 1.8 又は 1.2) であった。試験用水には脱塩素水 (硬度 29 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度 (換水前後の幾何平均値) は <5 (対照区)、31.4、56.1、65.8、81.6、98.8 mg/L であり、試験開始時及び換水前の 48 時間後における実測濃度は、設定濃度の 96~101% であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 70,700 µg/L であった。被験物質由来と思われる pH の上昇が高濃度区ほど見られ、それが毒性値に影響を与えた可能性が考えられることから、試験の信頼性及び採用の可能性を「B」とした。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	70,000 µg/L
----	--	-------------------------------	-------------

甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	19,800 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	70,700 µg/L

アセスメント係数： 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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 (甲殻類の 19,800 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 190 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻 類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	10,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	4,160 µg/L

アセスメント係数： 100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) 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 (甲殻類の 4,160 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 41 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 41 µg/L を採用する。

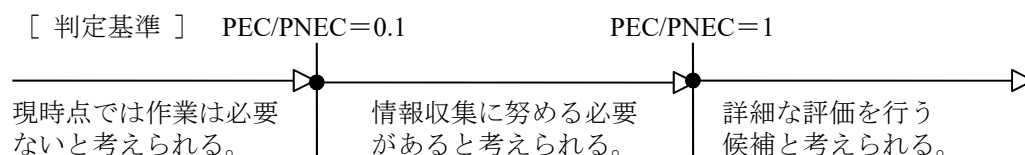
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0044 µg/L 程度 (2016)	2.7 µg/L 程度 (2016)	41 µg/L	0.07
公共用水域・海水	0.0043 µg/L 未満程度 (2016)	0.0043 µg/L未満程度 (2016)		<0.0001

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



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 0.0044 µg/L 程度、海水域では 0.0043 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 2.7 µg/L 程度、海水域では 0.0043 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 0.07、海水域では 0.0001 未満となった。

しかし、化管法に基づく平成 28 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 96 $\mu\text{g/L}$ となり、この値と PNEC との比は 2 であった。

したがって、本物質については情報収集に努める必要があり、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) 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:867.
- 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: 248.
- 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 Chemicals Agency : Information on Registered substances, Hexamethylenediamine (<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2018.04.26 現在).
- 7) 通産省公報 (1975.8.27.).
- 8) ヘキサメチレンジアミン (被験物質番号 K-42) の分解度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 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) 製品評価技術基盤機構, 化学物質評価研究機構 (2008) : 化学物質の初期リスク評価書 No. 117 ヘキサメチレンジアミン.
- 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), 2018.05.15 現在.).
- 15) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2018.05.15 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).

(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 (2018) : 平成 28 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 (2018) : 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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 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 (2018) : 平成 28 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/todokedegaiH28/syosai.html>, 2018.03.02 現在).
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1988) : 昭和 62 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 経済産業省 (2017) : 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.3.3.1.
- 8) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Monsanto Company (1984): Hexamethylenediamine. Monsanto data sheet. NTIS/OTS0001068.
- 2) David RM, Heck HD. (1983): Localization of 1,6-¹⁴C]diaminohexane (HMDA) in the prostate and the effects of HMDA on early gestation in Fischer-344 rats. Toxicol Lett. 17: 49-55.
- 3) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 4) IPCS (1998): International Chemical Safety Cards. 0659. Hexamethylenediamine.
- 5) NTP (1993): Toxicity studies of 1,6-hexanediamine dihydrochloride (CAS No. 6055-52-3) administered by drinking water and inhalation to F344/N rats and B6C3F₁ mice. TOX-24.
- 6) Johannsen FR, Levinkas GJ. (1987): Toxicological profile of orally administered 1,6-hexane diamine in the rat. J Appl Toxicol. 7: 259-263.
- 7) Short RD, Johannsen FR, Schardein JL. (1991): A two-generation reproduction study in rats receiving diets containing hexamethylenediamine. Fundam Appl Toxicol. 16: 490-494.
- 8) International Research and Development Corporation (1985): Two generation rat reproduction study. NTIS/OTS0526381.
- 9) Johannsen FR, Levinkas GJ, Ben-Dyke R, Hogan GK. (1987): Subchronic inhalation toxicity of hexamethylenediamine in rats. Fundam Appl Toxicol. 9: 504-511.
- 10) Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Zeiger E, French JE, Bucher JR. (1993): Inhalation toxicity of 1,6-hexanediamine dihydrochloride in F344/N rats and B6C3F₁ mice. Fundam Appl Toxicol. 20: 348-359.

- 11) Ceresa C. (1948): Observations on the picture of blood constitution in some workers employed in preparation of nylon. *Med Lavoro*. 39: 162-165. (in Italian). Cited in: NTP (1993): Toxicity studies of 1,6-hexanediamine dihydrochloride (CAS No. 6055-52-3) administered by drinking water and inhalation to F344/N rats and B6C3F₁ mice. TOX-24.
- 12) Gallo G, Ghiringhelli L. (1958): Occupational pathology due to hexamethylenediamine. *Med Lavoro*. 49: 683-689. (in Italian). Cited in: NTP (1993): Toxicity studies of 1,6-hexanediamine dihydrochloride (CAS No. 6055-52-3) administered by drinking water and inhalation to F344/N rats and B6C3F₁ mice. TOX-24.
- 13) Gul'ko SN. (1971): Damage to respiratory organs under the occupational effects of epoxide resins. *Klin Med*. 49: 107-109. (in Russian). Cited in: NTP (1993): Toxicity studies of 1,6-hexanediamine dihydrochloride (CAS No. 6055-52-3) administered by drinking water and inhalation to F344/N rats and B6C3F₁ mice. TOX-24.
- 14) 加藤佳美, 早川律子, 佐々木和実 (1998): 下着による接触皮膚炎の 1 例. *Environmental Dermatology*. 5(Suppl. 1): 89.
- 15) E.I. du Pont de Nemours and Company (1975): In vitro microbial mutagenicity studies of 1,6-hexanediamine. Haskell Laboratory Report. No. 378-75. NTIS/OTS0000931.
- 16) Murphey-Corb M, Kong HL, Murray ML. (1983): Mutagenic activity from nitrosation of oligoamines. *Environ Mutagen*. 5: 101-109.
- 17) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen*. 8(Suppl. 7): 1-119.
- 18) Litton Bionetics Inc. (1981): Project No. 21001. Cited in: EC (2000): IUCLID Dataset. Year 2000 CD-ROM edition.
- 19) Hazleton Biotechnologies Corporation (1985): *In vivo* bone marrow chromosome study in rats. NTIS/OTS0514856.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2003) : 平成 14 年度 生態影響試験
- 2) 国立環境研究所 (2012) : 平成 23 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
2011186 : E.I.DuPont de Nemours & Co. (1985): Supplementary Information: Toxicity Studies of Hexamethylenediamine, with Cover Letter Dated 6/28/85. EPA Doc. ID. FYI-94-000931 :35p.
- 4) European Chemicals Agency: Information on Registered Substances, Hexamethylenediamine. (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16081>, 2018.5.2 現在)
 1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result. (2010).
 2. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 002 Other Experimental result. (1998).
 3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result. (1985).
 4. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 002 Key Experimental result. (1984).
 5. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result. (1985).

6. Short-term toxicity to fish. 004 Supporting Experimental result. (1992).
- 5) OECD High Production Volume Chemicals Program (2002): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, Hexamethylenediamine.

[11] ヘキサメチレンテトラミン

本物質は、第2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：ヘキサメチレンテトラミン

(別の呼称：1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカン、メテナミン、ヘキサミン)

CAS 番号：100-97-0

化審法官報公示整理番号：5-1155

化管法政令番号：1-258

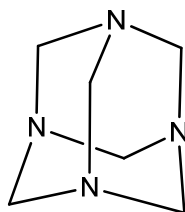
RTECS 番号：MN4725000

分子式：C₆H₁₂N₄

分子量：140.19

換算係数：1 ppm = 5.73 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、常温で無色の固体である¹⁾。

融点	>250°C ^{2),4)} 、260°C(昇華) ³⁾ 、280°C(昇華) ⁵⁾ 、>270°C ⁷⁾
沸点	昇華 ²⁾
密度	1.33 g/cm ³ (20°C) ^{5),7)} 、1.3394 g/cm ³ (22°C) ⁹⁾
蒸気圧	4.00 × 10 ⁻³ mmHg(= 0.533 Pa)(25°C) ⁴⁾ 、 2.6 × 10 ⁻³ mmHg(= 0.35 Pa)(20°C) ⁵⁾ 、 4 × 10 ⁻⁴ mmHg(= 0.05 Pa)(20°C) ⁷⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-2.18 (20°C) (pH=7~9) ⁸⁾
解離定数 (pKa)	8.854 ⁹⁾
水溶性 (水溶解度)	自由混和 ³⁾ 、8.95 × 10 ⁵ mg/L(20°C) ⁵⁾ 、3.072 × 10 ⁵ mg/L(19.99°C) ⁶⁾ 、3.023 × 10 ⁵ mg/L(24.99°C) ⁶⁾ 、6.67 × 10 ⁵ 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 (分解性が良好と判断される物質¹⁰⁾)

分解率：BOD 22%、TOC 45%、HPLC 48%

(試験期間：2週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L)¹¹⁾

分解率：35%（試験期間：4週間、被験物質濃度 1.93mg/L）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： $510 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN¹²⁾により計算）

半減期：7.6 ～ 76 分（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¹³⁾し計算）

加水分解性

加水分解性は培地の pH に依存し、酸性では数時間以内の分解が期待される⁷⁾。中性や塩基性では半減期が数日間となる可能性がある⁷⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2（BCFBFAF¹⁴⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：10（KOCWIN¹⁵⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁶⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	21	22	23	24
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,459 ^{b)}	6,000 ^{c)}	5,000 ^{c)}	5,000 ^{c)}
平成(年度)	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,000 ^{c)}	5,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}	6,000 ^{c)}

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

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

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

本物質の「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す¹⁷⁾。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量(t) ^{a)}	1,000 ～ 10,000 未満	10,000 ～ 100,000 未満	1,000 ～ 10,000 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は100 t以上である¹⁸⁾。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1,000～10,000 t/年未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、農薬の補助剤、熱硬化性樹脂の硬化促進剤、ゴム製品を製造する際の反応促進剤である¹⁾。この他、ゴムや合成樹脂の発泡剤、医薬品原料、火薬原料、自動車用部品などの鋳物用砂型の硬化促進剤、有毒ガスであるホスゲン（塩化カルボニル）の吸収剤などに用いられる¹⁾。なお、海外では食品の保存料として、イクラなどの魚卵加工品やチーズなどに添加される場合があるが、わが国では、食品衛生法によって食品添加物としての使用は認められていない¹⁾。

我が国における本物質の農薬登録（用途区分：殺菌剤）は、昭和39年1月20日に失効している¹⁹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：258）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：1097）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成28年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成 28 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	735	407	0	0	15	2,594,356	15	77,977	-	-	1,142	77,992	79,134

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	143 (19.4%)	370 (90.9%)	0	0	7 (47.7%)	2,532,399 (97.6%)	0		1%	99%		
窯業・土石製品製造業	420 (57.1%)	3 (0.7%)	0	0	0.1 (0.7%)	6,065 (0.2%)	0					
輸送用機械器具製造業	73 (10.0%)	27 (6.6%)	0	0	0	25,967 (1.0%)						
金属製品製造業	54 (7.3%)	0	0	0	0	2,220 (0.09%)	0					
鉄道車両・同部分品製造業	40 (5.4%)	0	0	0	0	0						
下水道業							15 (100%)					
プラスチック製品製造業	5 (0.7%)	6 (1.5%)	0	0	8 (51.7%)	16,911 (0.7%)	0					
その他の製造業	0 (0.3%)	1	0	0	0	1,100 (0.04%)	0					
農業製造業	0.1 (0.01%)	0	0	0	0	442 (0.02%)						
産業廃棄物処分業	0.1 (0.01%)	0	0	0	0	4 (0.0002%)	0					
電気機械器具製造業	0	0	0	0	0	4,754 (0.2%)	0					
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	3,518 (0.1%)	0					
精密機械器具製造業	0	0	0	0	0	620 (0.02%)	0					
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	210 (0.008%)	0					
医療用機械器具・医療用品製造業	0	0	0	0	0	130 (0.005%)						
武器製造業	0	0	0	0	0	16 (0.0006%)						
農業								77,977 (100%)				

本物質の平成28年度における環境中への総排出量は約79tとなり、そのうち届出排出量が約1tでほとんどが届出外排出量であった。届出排出量のうち約0.7tが大気、約0.4t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0.015t、廃棄物への移動量が約2,600t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、窯業・土石製品製造業（57%）、化学工業（19%）、輸送用機械器具製造業（10%）であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（91%）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	735
水域	422
土壌	77,977

(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 28 年度に環境中及び土壌への排出量が最大であった北海道（土壌への排出量 2.3 t）、大気への排出量が最大であった兵庫県（大気への排出量 0.31 t、公共用水域への排出量 0.0011 t、土壌への排出量 0.21 t）及び公共用水域への排出量が最大であった愛知県（大気への排出量 0.007 t、公共用水域への排出量 0.36 t、土壌への排出量 1.4 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
	北海道	兵庫県	愛知県	北海道
大気	0.0	0.0	0.0	0.0
水域	11.9	26.1	25.5	11.9
土壌	88.0	73.6	74.2	88.0
底質	0.1	0.3	0.3	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 2.4 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								

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	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<1	<1	<1	<1	1	0/30	大阪府	2015	5)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.090	<0.090	<0.090	<0.090	0.090	0/2	藤沢市	2017	6)
		0.33	1.1	<0.10	2.2	0.10	1/2	藤沢市	2016	6)
		0.14	0.23	<0.091	0.42	0.091	1/2	藤沢市	2015	6)
		<0.2	1.6	<0.2	65	0.2	4/47	全国	2013	7)
		<0.2	52	<0.2	2,400 ^{c)}	0.2	6/46	全国	2012	8)
		<500	<500	<500	<500	500	0/1	長野県	1983	9)
公共用水域・海水	μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/1	長崎県	2012	8)
		<5,000	<5,000	<50	<5,000	50~5,000	0/9	全国	1983	9)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<3	<3	<3	<3	3	0/1	長野県	1983	9)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<14	<14	<0.3	<14	0.3~14	0/9	全国	1983	9)
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) 2,400 μg/L検出地点上流にある本物質の排出事業所では、その後に本物質を含む排水の河川への流出対策が施されているため¹⁰⁾、曝露量の評価には用いなかった。

2012年5月には、利根川水系の浄水場においてホルムアルデヒドが水道水質基準（0.08 mg/L以下）を超えて検出され、広範囲で取水停止や断水が発生する水質事故が発生した。その原因物質がヘキサメチレンテトラミンであった。産業廃棄物の廃液に含まれていたヘキサメチレンテトラミンに適切な処理が行われず、水道原水となる河川に流出し、浄水処理過程で注入する塩素と反応してホルムアルデヒドを生成したと推定されている¹¹⁾。

なお、2012年度に実施した水質調査は、11月～12月に行われた調査結果であり、利根川ではヘキサメチレンテトラミンの調査は行われていない。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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 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	限られた地域で 1 µg/L 未満程度の報告がある(2015)	限られた地域で 0.04 µg/kg/day 未満程度の報告がある
	地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった 0.2 µg/L 未満程度(2013)	データは得られなかった 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
	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		限られた地域で 1 µg/L 未満程度の報告がある(2015)	限られた地域で 0.04 µg/kg/day 未満程度の報告がある
地下水 公共用水域・淡水		データは得られなかった 65 µg/L 程度(2013)	データは得られなかった 2.6 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 2.5 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つた。一方、化管法に基づく平成 28 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¹²⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.11 µg/m³となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒 体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	
	室内空気	
水 質	飲料水 参考値 ^{a)}	(< 0.04)
	地下水	
	公共用水域・淡水	≤ 0.008
食 物		
土 壤		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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、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 0.008 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 2.6 µg/kg/day 程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした飲料水の実測データから算出した経口曝露量の参考値は 0.04 µg/kg/day 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 28 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¹³⁾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 2.2 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 0.088 µg/kg/day となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると公共用水域の淡水域では 65 µg/L 程度となった。海水域の PEC は、評価に耐えるデータが得られず設定できなかった。

化管法に基づく平成 28 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¹³⁾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 2.2 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	0.2 µg/L 未満程度(2013)	65 µg/L 程度(2013)
海 水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐える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

ボランティア 4 人に本物質の馬尿酸塩 1 g (本物質 439mg) を単回経口投与した結果、血漿中の本物質は 1~2 時間後にピーク濃度となり、その後は約 4 時間の半減期で減少した。また、ボランティア 6 人と手術で入院中の患者 6 人に本物質の馬尿酸塩 1 g を 12 時間毎に 6 日間経口投与した結果、各回に投与した本物質の約 80% が投与後 12 時間以内の尿中に排泄されたことから、少なくとも約 80% は吸収されていたと考えられた¹⁾。

ボランティア 10 人に本物質の馬尿酸塩 1 g を単回経口投与し、翌日から 7 日目の朝まで 12 時間毎に投与を繰り返す、1 週間休薬した後に同様の投与を繰り返して血液中、尿中の本物質濃度を測定した。その結果、本物質の血清中濃度は約 1 時間でピークに達した後に約 4.3 時間の半減期で減少し、各回に投与した本物質の約 90% が 12 時間以内に尿中に排泄されており、反復投与による蓄積性はみられなかった²⁾。

ボランティア 10 人にそれぞれ溶解性の異なった 10 種類の本物質製剤 (有効成分 439~500 mg の本物質、馬尿酸塩、マンデル酸塩のいずれか) を単回経口投与し、48 時間後までの尿中に排泄された本物質及びホルムアルデヒドを測定した結果、ホルムアルデヒドとしての排泄割合は投与量の 5.5~8.7% であり、製品間に有意な差はなかった。一方、本物質とホルムアルデヒドを合わせた総排泄割合は 16~83% の範囲にあり、製品間で有意に異なったが、腸溶性錠剤を除くと 70~83% の範囲にあり、有意差はなかった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 >20,000 mg/kg

マウスの経口投与の LD₅₀ 値として 569 mg/kg という報告があったが⁵⁾、ラットでは 20,000 mg/kg の経口投与でも死亡例がなく、静脈内投与の LD₅₀ 値が 9,200 mg/kg であったことから⁴⁾、569 mg/kg という値の信頼性は低いと思われる。

本物質を吸入すると咳、経口摂取すると腹痛、吐き気、嘔吐を生じ、眼、皮膚を軽度に刺激して発赤、痛みを生ずる⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹及び BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.625、1.25、2.5、5、10% の濃度で飲水に添加して 2 週間投与した用量設定の予備試験の結果、ラットでは 10% 群の雌雄で体重が減少して全数が死亡し、骨髄のうっ血、胸腺の萎縮及び出血、脾臓の萎縮、腺胃の壁細胞の空胞変性、副腎の出血がみられた。また、5% 群の雌雄でも体重増加の有意な抑制、腺胃の壁細胞の空胞変性がみられた。マウスでは、10% 群の雌雄で体

重が減少して雌 1 匹が死亡した。死亡例では腺胃の壁細胞の空胞変性、胸腺の萎縮、脾臓の萎縮がみられ、生存していた 10%群の雄の 2 匹中 1 匹でも腺胃の壁細胞の空胞変性がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量はラットの雄で 0、740、1,630、3,400、7,670、13,490 mg/kg/day、雌で 0、930、1,850、3,840、8,610、15,520 mg/kg/day、マウスの雄で 0、1,130、2,390、5,170、10,200、37,810 mg/kg/day、雌で 0、1,490、3,050、6,710、14,840、44,020 mg/kg/day であった⁷⁾。この結果から、NOAEL をラットで 2.5% (雄 3,400 mg/kg/day、雌 3,840 mg/kg/day)、マウスで 5% (雄 10,200 mg/kg/day、雌 14,840 mg/kg/day) とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1、2、4%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、各群に死亡はなかったが、1%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。血液では 4%群の雌でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積の減少、血清では 2%以上の群の雄の総タンパクの減少、4%群の雄で尿素窒素の増加、ナトリウム及びクロールの減少、4%群の雌で総タンパク、アルブミン、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質の減少、尿では 1%以上の群の雄及び 2%以上の群の雌でタンパクの増加、1%以上の群の雄でケトン体の増加、4%群の雌雄で pH の低下に有意差を認めた。雄では 2%以上の群で心臓、腎臓、4%群で肝臓、精巣、肺、脳、雌では 1%以上の群で肺、4%群で腎臓、脾臓の相対重量に有意な増加を認め、4%群の雌雄各 1 匹に腺胃のびらん、雄 4 匹雌 1 匹で腺胃胃底部の高さの変化がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量はラットの雄で 0、200、400、800、1,760、3,130 mg/kg/day、雌で 0、290、570、1,120、2,270、4,200 mg/kg/day であった⁷⁾。この結果から、NOAEL を 0.5% (雄 400 mg/kg/day、雌 570 mg/kg/day) とする。

ウ) BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.5、1、2、4、8%の濃度で飲水に添加して 13 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、8%群の雌雄各 1 匹が死亡又は瀕死となって屠殺した。血液への影響はなかったが、血清では 8%群の雌雄でアルブミン、雌で総タンパクの減少、尿では 1%以上の群の雄及び 2%以上の群の雌でケトン体の増加、2%以上の群の雄及び 4%以上の群の雌でタンパクの増加、8%群の雄で pH の低下に有意差を認めた。8%群の雄で肝臓、腎臓、精巣、心臓、肺、雌で腎臓の相対重量に有意な増加、4%以上の群の雌の脾臓で相対重量に有意な減少を認め、4%以上の群の雄で腺胃胃底部の高さの変化、8%群の雄の鼻腔で嗅腺の導管の拡張の発生率に有意な増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量はラットの雄で 0、730、1,470、3,200、6,960、19,920 mg/kg/day、雌で 0、1,170、2,200、5,310、10,710、37,060 mg/kg/day であった⁷⁾。この結果から、NOAEL を雄で 0.5% (730 mg/kg/day)、雌で 1% (2,200 mg/kg/day) とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.75、1.5、3%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与した結果、0.75%以上の群の雌及び 3%群の雄で生存率の有意な低下を認め、3%群の死亡例では心臓、腎臓に鉍質沈着がみられ、死亡増加の原因になったと考えられた。1.5%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、血液では 3%群の雌雄で血小板数の減少、血清では 3%群の雄で A/G 比、クロールの増加、AST、LDH の上昇、総タンパク、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、カルシウム、無機リンの減少、雌で AST、

ALTの上昇、尿素窒素の増加、尿では雄の0.75%以上の群でタンパクの増加、3%群でpHの低下に有意差を認めた。雄の1.5%以上の群で精巣、肺、3%群で脳、雌の1.5%以上の群で副腎、腎臓、3%群で心臓、肺、脳の相対重量に有意な増加を認め、3%群の雌雄で心臓、腎臓（皮質）の鉍質沈着の発生率に有意な増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量はラットの雄で0、420、890、1,800 mg/kg/day、雌で0、650、1,300、2,600 mg/kg/dayであった⁸⁾。この結果から、LOAELを0.75%（雄420 mg/kg/day、雌650 mg/kg/day）とする。

オ) BDF₁ マウス雌雄各50匹を1群とし、0、1、2、4%の濃度で飲水に添加して104週間投与した結果、4%群の雄の体重は試験期間を通して一貫して低かった。血液に影響はなかったが、血清では雄の2%以上の群で尿素窒素の減少、4%群でCPK活性の上昇、雌の2%以上の群で尿素窒素の増加、カリウムの減少、尿では雌雄の1%以上の群でタンパクの増加、雄の4%群でpHの上昇に有意差を認めた。雌の2%以上の群で腎臓、4%群で肝臓、腎臓、肺の相対重量の有意な増加を認め、鼻腔では2%以上の群の雄で嗅上皮の呼吸上皮化生、2%以上の群の雄及び4%群の雌で嗅腺の導管拡張、4%群の雌雄で粘膜固有層の腺の呼吸上皮化生、4%群の雌で嗅上皮のエオジン好性変化の発生率に有意な増加がみられた。なお、飲水量から求めた各群の投与量は雄で0、1,210、2,660、6,220 mg/kg/day、雌で0、2,090、4,370、8,530 mg/kg/dayであった⁸⁾。この結果から、LOAELを1%（雄1,210 mg/kg/day、雌2,090 mg/kg/day）とする。

カ) CTM マウス雄29~96匹、雌50~102匹を1群として0、0.5、1、5%の濃度で飲水に添加して60週間（5%群のみ30週間）、SWR マウス雄29匹、雌27匹、C3Hf マウス雄49匹、雌44匹を1群として0、1%の濃度で飲水に添加して60週間投与し、その後110~130週齢まで飼育した結果、CTM マウス雌雄の5%群で生存率の有意な低下を認めた。軽度の体重増加の抑制がCTM マウスの雌雄の5%群、SWR マウスの雌雄の1%群でみられたが、いずれの群にも剖検や組織検査で異常はなかった。なお、飲水量から求めた本物質の投与量はCTM マウスの雌雄で0、1,250、2,500、12,500 mg/kg/day、SWR マウス及びC3Hf マウスの雌雄で0、2,500 mg/kg/dayであった⁹⁾。この結果から、NOAELを1%（2,500 mg/kg/day）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌雄各16匹を1群とし、0、0.16%の濃度で餌に添加して3ヶ月間投与した後に各群の雌雄で交尾させた結果、受胎率や産仔数に有意な差はなかった。また、離乳後の仔に同様にして混餌投与した結果、一般状態に影響はなく7、15、18週齢時の体重や4週齢時の筋活動、18週齢時の相対臓器重量にも有意な差はなかった。なお、摂餌量から求めた0.16%群の投与量は約100 mg/kg/dayであった¹⁰⁾。この結果から、NOAELを100 mg/kg/day以上とする。

イ) Wistar ラット雌12匹、雄6匹を1群とし、0、1%（雄1,500~2,000 mg/kg/day、雌2,000

～2,500 mg/kg/day) の濃度で飲水に添加して交尾前 2 週から雄は交尾期間、雌は交尾、妊娠、授乳の各期間を通して投与し、仔は雌雄各 24 匹を 1 群として 20 週齢まで同様に投与した結果、受胎率や出生率、同腹仔数、体重等に影響はなく、奇形の発生もなかった。1% 群の仔の体重 (雄は 9 週齢まで、雌は 13 週齢まで) は有意に低かったが、臓器の重量や組織に影響はなかった¹¹⁾。なお、1% 群の仔の体重は投与開始 (群分け) 時から低かったことから、体重への影響の有無を判断できなかった。

ウ) 雑種犬の雄 2 匹、雌 4 匹 (対照群は雄 2 匹、雌 1 匹) を 1 群とし、餌に添加した本物質 0、1,250～1,875 mg/kg/day を 32 ヶ月間投与し、得られた仔から雄 3 匹、雌 2 匹 (対照群は雌雄各 2 匹) を選んで 1 群として 1,250 mg/kg/day を同様に 22 ヶ月間投与した繁殖試験では、摂餌量、成長、体重、同腹仔数、血液、尿に影響はなかったが、本物質投与群の仔 (注: F₁、F₂と思われる) で異常所見 (死産、喰殺、奇形) の発生率は明らかに高かった¹²⁾。一方、ビーグル犬雌 9～10 匹を 1 群とし、交尾の 4 日後から 56 日まで 0、15、31 mg/kg/day を餌に混ぜて投与した結果、各群の体重や妊娠率、妊娠期間、同腹仔数に影響はなかった。31 mg/kg/day 群の 1 匹で 9 匹中 7 匹の仔が死産であったため、同群の死産率は増加したが、死産仔に奇形等の発生はなかった。仔では、15 mg/kg/day 以上の群で出生時体重がやや低く、30 mg/kg/day 群で軽度の体重増加の抑制が 1 ヶ月程度みられ、離乳率もやや低かったが、その後の行動や外観、死亡率、筋協調性等に影響はなく、5～9 ヶ月齢で屠殺した 194 匹で奇形の発生はなかった。また、繁殖施設に移した 18 匹では 2 年近くの観察を続けたが、それらの仔も含めて、生理学的異常や骨格異常、繁殖障害の徴候はなかった¹³⁾。JECFA (1973) はビーグル犬の結果から NOEL を 15 mg/kg/day とし ADI を設定していたが、2 桁の差がある投与量を考慮しても、これらの試験結果には矛盾点が多いことから、US EPA はこれらの試験結果は評価に用いるべきではないとしている¹⁴⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 鋳物工場で鋳型用の砂、フェノール樹脂、本物質、滑沢剤を混合する作業に従事していた労働者の手、首、肩に痒みを伴う発疹が生じた症例では、パッチテストの結果、本物質で陽性反応がみられたが、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド、アンモニア、安息香酸、フェノール等では反応はみられなかった。また、念のために実施したホルムアルデヒドに感作された患者 2 人に対するパッチテストでは試験に用いたホルムアルデヒドで陽性反応がみられた。このため、本物質の分解によって生じたホルムアルデヒドではなく、本物質そのものが感作の原因と考えられた¹⁵⁾。

イ) 309 人の皮膚炎患者を対象に実施したパッチテストの結果、本物質の陽性率は 1.9% であった¹⁶⁾。

ウ) 樹脂・ラッカー薄め液製造工場で喘息やアレルギー性鼻炎、接触皮膚炎等のアレルギー性疾患を発症した 7 人の調査では、本物質の内皮テストの結果、7 人全員が迅急性のじん麻疹形成を特徴とした陽性反応を示した。また、本物質の吸入誘発テストでも全員が陽性反

応を示し、喘鳴及び胸部圧迫感又は重度の喘息、アレルギー性鼻炎、皮膚アレルギーのいずれかの症状がみられた。なお、7人中2人はエチレンジアミンの曝露もあったことからエチレンジアミンの内皮テスト、吸入誘発テストを実施したところ、2人ともエチレンジアミンでも陽性反応を示した¹⁷⁾。

エ) 本物質とレゾルシノールの混合物に曝露されたゴム工場労働者の調査では、痒み、発疹、作業時の重度呼吸困難、胸部圧迫感、眼や胸部（心臓領域）の灼熱感、鼻水、持続性の咳、喀痰などの急性症状の訴えが多く、就業前後の差の呼気流量（FEF₂₅₋₇₅、FEF₅₀、FEF₆₀、FEF₇₅）は有意に低下しており、混合物の曝露濃度との関連がみられた。しかし、急性症状は炭坑や繊維工場などの他の産業でみられた急性の変化と同等のものであり、混合物の曝露でもあったことから、原因物質の特定はできなかった¹⁸⁾。

オ) 本物質を曝露した労働者の気道や皮膚への影響を示唆した報告があることから、本物質の製造工場で本物質を曝露する作業工程の労働者17人、非曝露の労働者16人を対象にした時間断面調査を実施した。その結果、曝露群、対照群ともに自覚症状の訴えは多く、鼻水・くしゃみは有意差を認めたが、作業に関連したものではなかった。曝露群の全員で手に刺激性の皮膚炎がみられたが、やや軽度のみは対照群の2人にもあり、本物質の皮膚プリックテスト、パッチテストは両群の全員で陰性であり、総IgEの値にも有意な差はなかった。肺機能検査の結果は正常であり、1秒率はむしろ曝露群の方が有意に高く、気管支過敏性も認められなかった。また、病気を理由に退職した労働者4人の調査では、2人にパッチテストで陽性反応がみられた以外は、皮膚プリックテスト、肺機能、気管支過敏性の各検査結果に異常はなかった。なお、呼吸域の本物質濃度の幾何平均値は0.3 (95%CI: 0.1-0.9) mg/m³～0.6 (95%CI: 0.3-1.1) mg/m³であった。これらの結果から、高濃度の本物質曝露はアレルギー性の接触皮膚炎を生じる可能性があるが、1 mg/m³未満の曝露であれば職業性喘息のリスクを増大させることはないと考えられた¹⁹⁾。

カ) 本物質や本物質の馬尿酸塩、マンデル酸塩は、泌尿器疾患治療用の経口抗菌・消毒薬、尿路感染症患者の再感染リスクがある場合の長期的予防薬として古くから使用されており、その効能は酸性pH下で分解して生じたホルムアルデヒドによる殺菌効果による。本物質の馬尿酸塩を尿路感染症の予防に使用した場合の有効性を検討したコクラン共同計画のシステマティックレビューでは、13件の研究（いずれも海外で、対象者合計2,032人）が確認され、投与量は1～4 g/dayの範囲内にあり、副作用として吐き気、便秘、発疹、下痢、咽喉痛、膀胱刺激症状を報告した研究もあったが、いずれもその発生率は低かった²⁰⁾。なお、本レビューには無症候性細菌尿症に罹患していた206人の妊婦に対して2年間にわたる計画的な試験投与（対照群、マンデル酸塩4 g/day群、馬尿酸塩2 g/day群）の結果²¹⁾が含まれているが、本物質のマンデル酸塩及び馬尿酸塩投与による影響はみられていない^{20, 21)}。これらのことから、NOAELを4 g/day（マンデル酸塩）とし、体重70 kgを仮定すると57 mg/kg/day（本物質換算27 mg/kg/day）となる。

(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^{22~26)}、大腸菌²⁷⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、ネズミチフス菌で誘発を認めた報告²⁷⁾ もあった。S9 添加の大腸菌で DNA 傷害を誘発し²⁸⁾、S9 添加の有無にかかわらず枯草菌で DNA 傷害を誘発した²⁹⁾。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常を誘発したが、S9 添加では誘発しなかった²⁶⁾。

in vivo 試験系では、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³⁰⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌雄 48 匹を 1 群とし、0、1%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与した後に 3 年目まで飼育した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった⁹⁾。

CTM マウス雄 29~96 匹、雌 50~102 匹を 1 群として 0、0.5、1、5%の濃度で飲水に添加して 60 週間 (5%群のみ 30 週間)、SWR マウス雄 29 匹、雌 27 匹、C3Hf マウス雄 49 匹、雌 44 匹を 1 群として 0、1%の濃度で飲水に添加して 60 週間投与し、その後 110~130 週齢まで飼育した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった⁹⁾。

Wistar ラット雄 1 匹、雌 2 匹を 1 群とし、1%の濃度で飲水に添加して交尾前 4 週から交尾、妊娠、授乳期間を通して投与し、得られた仔 F₁ (雄 13 匹、雌 7 匹) に 40 週間、F₂ (雄 15 匹、雌 11 匹) に 40 週間、F₃ (雌雄各 12 匹) に 20 週間それぞれ投与した後に F₁、F₂ は 150 週齢、F₃ は 133 週齢まで飼育し、対照群 (雌雄各 48 匹) は 150 週齢まで飼育した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった¹¹⁾。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.75、1.5、3%の濃度で飲水に添加して 104 週間投与した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった⁸⁾。

BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1、2、4%の濃度で飲水に添加して 104 週間投

与した結果、投与による腫瘍の発生増加はなかった⁸⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

本物質を使用していたアメリカのゴム工場³¹⁾やオランダの鋳造工場³²⁾のコホート調査では、膀胱がんや皮膚がん、脳腫瘍、悪性リンパ腫、白血病などの発生率に有意な増加がみられたが、労働者は多様な作業場所で多種類の化学物質に曝露されていたことから、原因物質の特定はできなかった。

また、ホルムアルデヒドに曝露されたアメリカ人労働者の大規模コホートの調査では、肺がんリスクとホルムアルデヒドの累積曝露との間で有意な関連を認めたが、肺がんリスクと本物質曝露との間に関連はみられなかった³³⁾。

(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の知見がえられているが、ヒトでの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、ヒトへの影響力)に示した NOAEL 27 mg/kg/day (悪影響がみられない用量) 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

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	—	—	27 mg/kg/day	ヒト	—
	公共用水域・淡水	0.008 µg/kg/day 未満程度	2.6 µg/kg/day 程度			10,000

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 0.008 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 2.6 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 27 mg/kg/day と予測最大曝露量から求めた MOE (Margin of Exposure) は 10,000 となる。また、化管法に基づく平成 28 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 0.088 µg/kg/day であったが、参考としてこれから算出した MOE は 310,000 となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

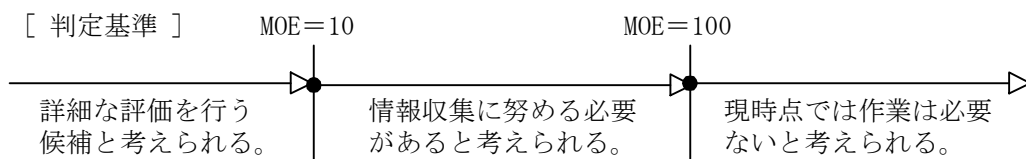
従って、本物質の経口曝露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

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。

なお、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 90 mg/m^3 となるが、参考としてこれと化管法に基づく平成 28 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 $0.11 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ から算出した MOE は 820,000 となる。このため、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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	100,000 ^{*1,2}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		>100,000 ^{*1,2}	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)
甲殻類		○	99,100 ^{*2}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		>104,000 ^{*2}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2)
	○		36,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	1)-15270
	○		92,500,000	<i>Nitocra spinipes</i>	ナミミズベ ソコミジンコ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-5185
魚類	○		>101,000 ^{*2}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		>10,000,000	<i>Alburnus alburnus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-5185
	○		41,000,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	D	C	4)-1
	○		49,000,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-15270
	○		49,800,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-12859
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

*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

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

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*Pseudokirchneriella 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)、100 mg/L (限度試験) であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の106%及び101%であり、毒性値の算出には設定濃度が用いられた³⁾。被験物質曝露による生長阻害は見られず、速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は100,000 µg/L超、速度法による72時間無影響濃度 (NOEC) は100,000 µg/Lとされた³⁾。

2) 甲殻類

環境省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)、100 mg/L (限度試験) 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 (0、24時間後の幾何平均値) は、<0.04 (対照区)、104 mg/Lであり、試験開始時及び24時間後の換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の105%及び104%であった。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、実測濃度に基づき104,000 µg/L超とされた。

また、環境省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、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)、100 mg/L (限度試験) 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、<0.1 (対照区)、99.1 mg/Lであり、0、8、14日後の換水時及び1、9、15日後の換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の97~110%及び95~98%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関して、被験物質曝露による有意な影響は見られず、21日間無影響濃度 (NOEC) は実測濃度に基づき99,100 µg/Lとされた。

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、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）、100 mg/L（限度試験）であった。試験用水には、硬度73 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（48、72時間後の幾何平均値）は、<0.07（対照区）、101 mg/Lであり、48時間後の換水時及び72時間後の換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の99%及び103%であった。被験物質曝露による試験生物の死亡は見られず、96時間半数致死濃度（LC₅₀）は、実測濃度に基づき101,000 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 EC ₅₀ （生長阻害）	100,000 µg/L 超
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	104,000 µg/L 超
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC ₅₀	101,000 µg/L 超

これらの毒性値は、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験から得られたものであるため、急性毒性値に基づく PNEC は設定しなかった。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 NOEC（生長阻害）	100,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21日間 NOEC（繁殖阻害）	99,100 µg/L

これらの毒性値は、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験から得られたものであるため、慢性毒性値に基づく PNEC も設定しなかった。

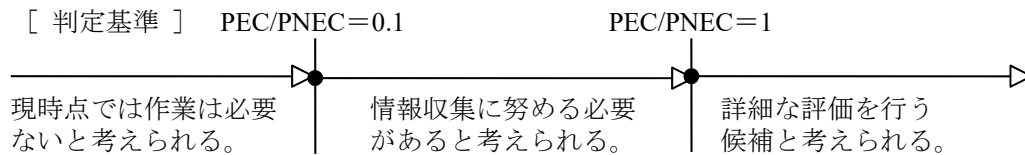
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.2 µg/L 未満程度 (2013)	65 µg/L 程度 (2013)	各生物群で採用された毒性値は限度試験によるため、PNECは設定しなかった。	—
公共用水域・海水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった		—

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



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 $0.2 \mu\text{g/L}$ 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) は、淡水域で $65 \mu\text{g/L}$ 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。

各生物群で採用された毒性値は、定められた濃度における影響の有無を調べる限度試験から得られたものであるため、本物質の PNEC は設定しなかった。

仮に、採用された毒性値のうちの最小である甲殻類の慢性毒性値 $99,100 \mu\text{g/L}$ をアセスメント係数 100 で除した値を PNEC ($990 \mu\text{g/L}$) として用いると、PEC との比は淡水域で 0.07 となる。海水域においては、1 地点で $0.2 \mu\text{g/L}$ 未満の報告があり、この濃度と仮の PNEC との比は 0.0002 未満である。

また、化管法に基づく平成 28 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 $2.2 \mu\text{g/L}$ となり、この値と仮の PNEC との比も 0.002 であった。

したがって、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられる。

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:1107-1108.
- 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:152.
- 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) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:298.
- 7) OECD High Production Volume Chemicals Program (2008) : SIDS(Screening Information Data
Set) Initial Assessment Profile, Methenamine.
- 8) European Chemicals Agency : Information on Registered substances, Methenamine
(<https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances/>, 2018.5.1 現在).
- 9) Barbara Elvers ed. (2011) : Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7 th Edition, Federal
Republic of Germany, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co,2:669.
- 10) 通産省公報(1979.12.25).
- 11) ヘキサメチレンテトラミンの分解度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 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) 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,
2018.05.15 現在).
- 17) 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, 2005.10.02 現
在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の
確報値, (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html,
2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19
年度実績) の確報値,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).

- 18) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合(第4回)(2008)：参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 19) (独) 農林水産消費安全技術センター：登録・失効農薬情報,
(<http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm>, 2018.2.1 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 (2018)：平成28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 (2018)：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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 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 (2018)：平成28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/todokedegaiH28/syosai.html>, 2018.03.02 現在).
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 藤沢市：平成29年度化学物質環境調査結果.
- 7) 日本環境衛生センター (2014)：平成25年度水環境の危機管理・リスク管理推進検討業務報告書.
- 8) 環境省水・大気環境局水環境課 (2013)：平成24年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 9) 環境庁環境保健部保健調査室 (1984)：昭和58年度化学物質環境汚染実態調査.
- 10) 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.
- 11) 水道水源における消毒副生成物前駆物質汚染対応方策検討会 (2013) 水道水源における消毒副生成物前駆物質汚染対応方策について とりまとめ：参考資料1 平成24年5月に発生した利根川水系における水質事故.
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kentoukai/shoudoku.html>, 2018.07.19 現在).
- 12) 経済産業省 (2017)：経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.3.1.
- 13) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Allgén LG, Holmberg G, Persson B, Sörbo B. (1979): Biological fate of methenamine in man. Absorption, renal excretion and passage to umbilical cord blood, amniotic fluid and breast milk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 58: 287-293.
- 2) Klinge E, Männistö P, Mäntylä R, Lamminsivu U, Ottoila P. (1982): Pharmacokinetics of methenamine in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 9: 209-216.
- 3) Gollamudi R, Straughn AB, Meyer MC. (1981): Urinary excretion of methenamine and formaldehyde: evaluation of 10 methenamine products in humans. *J Pharm Sci.* 70: 596-599.
- 4) Cosmetic Ingredient Review (1992): Final report on the safety assessment of methenamine. *J Am Coll Toxicol.* 11: 531-558.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) IPCS (2002): International Chemical Safety Cards. 1228. Hexamethylenetetramine.
- 7) 日本バイオアッセイ研究センター(1993): 1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカンのラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性予備試験（混水試験）報告書.
- 8) 日本バイオアッセイ研究センター(1997): 1,3,5,7-テトラアザトリシクロ[3.3.1.1^{3,7}]デカンのラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性試験（混水試験）報告書.
- 9) Della Porta G, Colnaghi MI, Parmiani G. (1968): Non-carcinogenicity of hexamethylenetetramine in mice and rats. *Food Cosmet Toxicol.* 6: 707-715.
- 10) Natvig H, Andersen J, Rasmussen EW. (1971): A contribution to the toxicological evaluation of hexamethylenetetramine. *Food Cosmet Toxicol.* 9: 491-500.
- 11) Della Porta G, Cabral JR, Parmiani G. (1970): Study of the transplacental toxicity and carcinogenesis in rats treated with hexamethylenetetramine. *Tumori.* 56: 325-334. (in Italian).
- 12) Kewitz H. (1966): Unpublished report. Cited in: JECFA (1973): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. Hexamethylenetetramine. WHO Food Additives Series 5.
- 13) Hurni H, Ohder H. (1973): Reproduction study with formaldehyde and hexamethylenetetramine in beagle dogs. *Food Cosmet Toxicol.* 11: 459-462.
- 14) US EPA (2006): Reassessment of two exemptions from the requirement of a tolerance from hexamethylenetetramine (HMTA; CAS Reg. No. 100-97-0).
- 15) Hayakawa R, Arima Y, Hirose O, Takeuchi Y. (1988): Allergic contact dermatitis due to hexamethylenetetramine in core molding. *Contact Dermatitis.* 18: 226-228.
- 16) Holness DL, Nethercott JR. (1997): Results of patch testing with a special series of rubber allergens. *Contact Dermatitis.* 36: 207-211.
- 17) Gelfand HH. (1963): Respiratory allergy due to chemical compounds encountered in the rubber, lacquer, shellac, and beauty culture industries. *J Allergy.* 34: 374-381.
- 18) Gamble JF, McMichael AJ, Williams T, Battigelli M. (1976): Respiratory function and symptoms: an environmental-epidemiological study of rubber workers exposed to a phenolformaldehyde type resin. *Am Ind Hyg Assoc J.* 37: 499-513.

- 19) Merget R, Topcu M, Friese K, Vormberg R, Fuchs T, Raulf-Heimsoth M, Breitstadt R. (1999): A cross-sectional study of workers in the chemical industry with occupational exposure to hexamethylenetetramine. *Int Arch Occup Environ Health*. 72: 533-538.
- 20) Lee BB, Simpson JM, Craig JC, Bhuta T. (2007): Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections (Review). *Cochrane Database Syst Rev*.
- 21) Furness ET, McDonald PJ, Beasley NV. (1975): Urinary antiseptics in asymptomatic bacteriuria of pregnancy. *N Z Med J*. 81: 417-419.
- 22) Andrews AW, Fornwald JA, Lijinsky W. (1980): Nitrosation and mutagenicity of some amine drugs. *Toxicol Appl Pharmacol*. 52: 237-244.
- 23) Rannug A, Rannug U, Ramel C. (1984): Genotoxic effects of additives in synthetic elastomers with special consideration to the mechanism of action of thiurams and dithiocarbamates. *Prog Clin Biol Res*. 141: 407-419.
- 24) Crebelli R, Falcone E, Aquilina G, Carere A. (1984): *In vitro* mutagenicity of rubber chemicals and their nitrosation products. *Toxicol Lett*. 23: 307-313.
- 25) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1992): Salmonella mutagenicity tests: V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 19 (Suppl.21): 2-141.
- 26) 厚労省 職場のあんぜんサイト 変異原性試験 (エームス・染色体異常) 結果 (<http://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/sokatutbl.htm>, 2018.2.3 現在)
- 27) 清水英佑, 鈴木勇司, 竹村望, 後藤純雄, 松下秀鶴 (1985): 工業化学物質 43 種類の突然変異原性について. *産業医学*. 27: 400-419.
- 28) Fluck ER, Poirier LA, Ruelius HW. (1976): Evaluation of a DNA polymerase-deficient mutant of *E. coli* for the rapid detection of carcinogens. *Chem Biol Interact*. 15: 219-231.
- 29) 上野清一, 石崎睦雄 (1984): 有機ゴム添加剤の変異原性. *産業医学*. 36: 147-154.
- 30) Vujosevic M, Zivkovic S, Fister S. (1986): *In vivo* mammalian bone marrow cytogenetic test (chromosomal analysis) - Result of testing Urotovet^R. *Acta Vet (Beograd)*. 36: 91-94.
- 31) Monson RR, Fine LJ. (1978): Cancer mortality and morbidity among rubber workers. *J Natl Cancer Inst*. 61: 1047-1053.
- 32) Hansen ES. (1991): Cancer mortality among Danish molders. *Am J Ind Med*. 20: 401-419.
- 33) Marsh GM, Stone RA, Henderson VL. (1992): Lung cancer mortality among industrial workers exposed to formaldehyde: a Poisson regression analysis of the National Cancer Institute Study. *Am Ind Hyg Assoc J*. 53: 681-691.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 5185 : Linden, E., B.E. Bengtsson, O. Svanberg, and G. Sundstrom (1979): The Acute Toxicity of 78 Chemicals and Pesticide Formulations Against Two Brackish Water Organisms, the Bleak (*Alburnus alburnus*) and the Harpacticoid *Nitocra spinipes*. *Chemosphere* 8 (11/12): 843-851.
- 12859 : Geiger, D.L., D.J. Call, and L.T. Brooke (1988): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 4. Center for Lake Superior Environmental

Studies, Volume 4, University of Wisconsin-Superior, Superior, WI: 355.

15270 : Walton, J.R., and E.M. Davis (1980): Toxicology and Fate of Selected Industrial Chemicals in Aquatic Ecosystems. University of Texas, School of Public Health, Institute of Environmental Health, Houston, TX: 91.

- 2) 環境省 (2003) : 平成 14 年度生態影響試験
 - 3) 国立環境研究所 (2018) : 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) European Chemicals Agency: Information on Registered substances, Methenamine,
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15907>, 2018.04.05 現在)
1. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result. (1976)

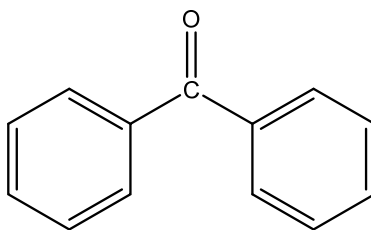
[12] ベンゾフェノン

本物質は、第6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：ベンゾフェノン
CAS 番号：119-61-9
化審法官報公示整理番号：3-1258、4-125
化管法政令番号：1-403
RTECS 番号：DI9950000
分子式：C₁₃H₁₀O
分子量：182.22
換算係数：1 ppm = 7.45 mg/m³ (気体、25°C)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で白色の固体である¹⁾。

融点	48.0°C ²⁾ 、48.5°C ^{3),4)} 、49~51°C ⁵⁾ 、48.1°C(α) ⁶⁾ 、26.0°C(β) ⁶⁾ 、47.9°C ⁶⁾
沸点	305.9°C (760mmHg) ²⁾ 、305.4°C (760mmHg) ^{3),4)} 、305°C ⁵⁾
密度	1.111g/cm ³ (18°C) ^{2),6)} 、1.11g/cm ³ (18°C) ⁵⁾ 、1.6077g/cm ³ (α) (19°C) ⁶⁾ 、1.6059g/cm ³ (β) (23°C) ⁶⁾
蒸気圧	0.02360 mmHg (=3.146Pa) (55.9°C) ⁶⁾
分配係数(1-オクタノール/水) (log Kow)	3.18 ^{2),4),7)}
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	75 mg/1,000g (20°C) ²⁾ 、137 mg/L (25°C) ⁴⁾ 、136.7mg/L (25°C) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解
分解率：BOD 0%、GC 3%
(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)⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $3.6 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹⁰) により計算)

半減期：1.5 ～ 15 日 (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、1 日は 12 時間として計算)

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと予測される¹²⁾。

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される物質¹³⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

(3.4)～9.2 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、被験物質濃度：0.3 mg/L)¹⁴⁾

(3.4)～(12) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、被験物質濃度：0.03 mg/L)¹⁴⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1,100 (KOCWIN¹⁵⁾)により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された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)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
平成(年度)	26	27	28	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	

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

本物質の「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す¹⁷⁾。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量^{a)}

官報公示整理番号	平成(年度)		
	13	16	19
3-1258	— ^{b)}	100 ～ 1,000 未満	100 ～ 1,000 未満
4-125	— ^{b)}	100 ～ 1,000 未満	10 ～ 100 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をし

- た者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。
b) 公表されていない。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100 t 以上である¹⁸⁾。

② 用 途

本物質の主な用途は、医薬品や殺虫剤の原料として使われるほか、香料の保留剤、紫外線吸収剤、光重合開始剤、日焼け止め成分の原料などに使われている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：403）に指定されている。

本物質は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に選定されている。

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成 28 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 28 年度）

	届出					届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）			
	排出量（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	移動量（kg/年）	対象業種	非対象業種	家庭	移動体				
全排出・移動量	18	4	0	0	0	442	0	-	-	-	22	0	22

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	移動量	排出量	届出	届出外
化学工業	18 (100%)	4 (100%)	0	0	0	392 (88.7%)	0	0
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	0	50 (11.3%)	0	0

本物質の平成 28 年度における環境中への総排出量は 0.022 t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量のうち 0.018 t が大気、0.004 t が公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出が多い。この他に廃棄物への移動量が約 0.44 t であった。届出排出量の主な排出源は、大気及び公共用水域ともに化学工業（100%）であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 28 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（大気への排出量 0 t、公共用水域への排出量 0.004 t）、大気への排出量が最大であった埼玉県（大気への排出量 0.013 t、公共用水域への排出量 0 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	公共用水域
	静岡県	埼玉県	静岡県
大気	3.5	22.0	3.5
水域	63.5	2.3	63.5
土壌	7.6	74.7	7.6
底質	25.4	0.9	25.4

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 2.3, 2.4 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況 (国による調査結果)

媒体		幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³	0.00094	0.0011	0.00032	0.0031	0.00007	20/20	全国	2003	4)
室内空気	μg/m ³	—	0.011 ^{c)}	0.00096 ^{c)}	0.098 ^{c), d)}	—	67/68	全国	2004	5)
食物	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.001	1/50	全国	2004	6)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2004	7)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2003	8)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002	9)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/24	全国	2001	10)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/24	全国	2000	11)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/23	全国	1999	12)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/12	全国	1998	13)
土壌	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	0.0018	0.001	5/47	全国	1998	14)
公共用水域・淡水	μg/L	<0.0043	0.0071	<0.0043	0.038	0.0043	6/15	全国	2012	15)
		<0.01	0.023	<0.01	0.31	0.01	13/55	全国	2004	7)
		<0.01	0.01	<0.01	0.06	0.01	13/55	全国	2003	8)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.16	0.01	7/55	全国	2002	9)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0043	<0.0043	<0.0043	0.0082	0.0043	1/10	全国	2012	15)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	1/10	全国	2004	7)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2003	8)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/10	全国	2002	9)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.0017	0.0034	<0.001	0.015	0.001	8/14	全国	2004	7)
		0.0015	0.0031	<0.001	0.015	0.001	7/14	全国	2003	8)
		0.0012	0.0023	<0.001	0.016	0.001	8/14	全国	2002	9)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.0011	0.002	<0.001	0.007	0.001	4/10	全国	2004	7)
		0.0017	0.0021	<0.001	0.004	0.001	9/10	全国	2003	8)
		<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.001	1/10	全国	2002	9)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	0.0014	0.0023	<0.001	0.004	0.001	1/2	大阪府、 千葉県	2000	11)
		<0.00029	<0.00029	<0.00029	<0.00029	0.00029	0/3	千葉県、 神奈川県、 愛知県	1999	12)
		<0.001	<0.001	<0.001	0.004	0.001	3/123	全国	1998	13)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/17	全国	1998	13)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	三重県	1998	13)
貝類(公共用水域・海水)	μg/g									

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

- b) 検出下限値の欄において、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) 原著の値を転記
 d) 一戸建て住宅 (24地点)、集合住宅 (24地点)、オフィス (12地点) 及び自動車 (8地点) の室内空気調査の最大値。一戸建て住宅及び集合住宅の最大値は0.027 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

表 2.4 各媒体中の存在状況 (国以外の調査結果)

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/14	福島県	2004	16)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/14	福島県	2002	17)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	0.002	0.010	<0.001	0.1	0.001	7/14	岡山県	2017	18)
		0.002	0.015	<0.001	0.1	0.001	7/15	岡山県	2016	18)
		0.001	0.003	<0.001	0.022	0.001	7/13	岡山県	2015	18)
		0.0045	0.0090	<0.0019	0.032	0.0019	5/7	石川県	2014	19)
		0.002	0.007	<0.001	0.039	0.001	8/13	岡山県	2014	18)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/3	岡山市	2014	20)
		0.003	0.018	<0.001	0.18	0.001	7/13	岡山県	2013	18)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/7	岡山市	2013	20)
		0.01	0.01	0.01	0.02	—	5/5	さいたま市	2012	21)
		0.001	0.004	<0.001	0.024	0.001	5/10	岡山県	2012	18)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/6	岡山市	2012	20)
		0.002	0.004	<0.001	0.018	0.001	5/10	岡山県	2011	18)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/6	岡山市	2011	20)
		0.02	0.02	0.01	0.04	—	5/5	さいたま市	2010	21)
		0.004	0.034	<0.001	0.29	0.001	6/10	岡山県	2010	18)
		0.01	0.02	<0.01	0.05	0.01	2/6	岡山市	2010	20)
		0.01	0.02	<0.01	0.04	0.01	3/5	さいたま市	2009	21)
		0.002	0.010	<0.001	0.037	0.001	6/12	岡山県	2009	18)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/6	岡山市	2009	20)
		—	—	—	0.020	—	1/3	宇都宮	2008	22)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/5	さいたま市	2008	21)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/5	千葉市	2008	23)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.01	2/11	京都市	2008	24)
		0.002	0.004	<0.001	0.018	0.001	6/12	岡山県	2008	18)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	1/5	岡山市	2008	20)

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
公共用水域・海水 μg/L	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	岡山県	2017	18)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	岡山県	2016	18)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	岡山県	2015	18)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	岡山県	2014	18)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	岡山県	2013	18)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	岡山県	2012	18)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	岡山県	2011	18)
	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	1/1	岡山県	2010	18)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/3	岡山県	2009	18)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/3	岡山県	2008	18)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0013	0.0004	2/9	岡山県	2017	18)
	<0.0004	0.0004	<0.0004	0.0021	0.0004	4/10	岡山県	2016	18)
	<0.0004	0.0004	<0.0004	0.0016	0.0004	2/8	岡山県	2015	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0017	0.0004	1/8	岡山県	2014	18)
	<0.0004	0.0008	<0.0004	0.0040	0.0004	2/8	岡山県	2013	18)
	0.0005	0.0012	<0.0004	0.0038	0.0004	2/5	岡山県	2012	18)
	0.0006	0.0015	<0.0004	0.0054	0.0004	2/5	岡山県	2011	18)
	0.0008	0.0015	<0.0004	0.0034	0.0004	3/5	岡山県	2010	18)
	0.001	0.001	<0.001	0.002	0.001	4/5	さいたま市	2009	21)
	0.0005	0.0010	<0.0004	0.0029	0.0004	3/7	岡山県	2009	18)
	0.002	0.002	<0.001	0.004	0.001	4/5	さいた	2008	21)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	千葉市	2008	23)
	0.000068	0.000083	0.000036	0.00013	—	2/2	藤沢市	2008	25)
	0.0006	0.0016	<0.0004	0.0062	0.0004	3/7	岡山県	2008	18)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	岡山県	2017	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	岡山県	2016	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	岡山県	2015	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	岡山県	2014	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	岡山県	2013	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	岡山県	2012	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	岡山県	2011	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/1	岡山県	2010	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0004	0/3	岡山県	2009	18)
	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0005	0.0004	1/3	岡山県	2008	18)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/2	福島県	2002	17)
魚類(公共用水域・海水) μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	—	東京都	2002~ 2007	26)
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	—	東京都	1999~ 2001	26)
貝類(公共用水域・淡水) μg/g									
貝類(公共用水域・海水) μg/g	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/2	福島県	2002	17)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	—	東京都	2002~ 2007	26)

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
	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	—	東京都	1999～ 2001	26)

注：a) 検出下限値の欄において、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 2.5）。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、食事量及び土壌摂取量を
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 2.5 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	過去のデータではあるが 0.00094 µg/m ³ 程度(2003)	過去のデータではあるが 0.00028 µg/kg/day 程度
	室内空気	過去のデータではあるが 0.011 µg/m ³ 程度(2004) (算術平均値)	過去のデータではあるが 0.0033 µg/kg/day 程度 (算術平均値)
	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 0.01 µg/L 未満程度(2004)	過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.0043 µg/L 未満程度(2012) (過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度(2004))	0.00017 µg/kg/day 未満程度 (過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満程度)
	食 物	過去のデータではあるが 0.001 µg/g 未満程度(2004)	過去のデータではあるが 0.04 µg/kg/day 未満程度
	土 壤	データは得られなかった (過去のデータではあるが 0.001 µg/g 未満程度(1998))	データは得られなかった (過去のデータではあるが 0.0000022 µg/kg/day 未満程度)
最 大 値	大気 一般環境大気	過去のデータではあるが 0.0031 µg/m ³ 程度(2003)	過去のデータではあるが 0.00093 µg/kg/day 程度
	室内空気	過去のデータではあるが 0.098 µg/m ³ 程度(2004)	過去のデータではあるが 0.029 µg/kg/day 程度
	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 0.01 µg/L 未満程度(2004)	過去のデータではあるが 0.0004 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.038 µg/L 程度(2012) (過去のデータではあるが 0.31 µg/L 程度(2004))	0.0015 µg/kg/day 程度 (過去のデータではあるが 0.012 µg/kg/day 程度)
	食 物	過去のデータではあるが 0.003 µg/g 程度(2004)	過去のデータではあるが 0.12 µg/kg/day 程度
	土 壤	データは得られなかった (過去のデータではあるが 0.0018 µg/g 程度(1998))	データは得られなかった (過去のデータではあるが 0.0000040 µg/kg/day 程度)

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 2.5 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。

なお、過去のデータではあるが一般環境大気と室内空気の実測データが得られており、予測最大曝露濃度の参考値はそれぞれ 0.0031 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度、0.098 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。室内空気の前最大値 0.098 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度はオフィスであり、一戸建て及び集合住宅の前最大値は 0.027 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度であった。

一方、化管法に基づく平成 28 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²⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0021 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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		
	参考値 ^{a)}	(0.00028)	(0.00093)
	室内空気		
	参考値 ^{a)}	(0.0033)	(0.029)
水質	飲料水		
	地下水		
	参考値 ^{a)}	(<0.0004)	(<0.0004)
	公共用水域・淡水	<0.00017	0.0015
	参考値 ^{a)}	(<0.0004)	(0.012)
食物			
	参考値 ^{a)}	(<0.04)	(0.12)
土壌			
	参考値 ^{a)}	(<0.0000022)	(0.0000040)

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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 0.00017 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度、予測最大曝露量は 0.0015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度となった。

なお、公共用水域・淡水の実測データと過去のデータではあるが食物及び土壌の実測データから求めた曝露量は、それぞれ 0.0015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、0.12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、0.0000040 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、これらを加えた予測最大曝露量の参考値は 0.13 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域への排出事業所の下流には、環境基準点又は補助点を設定されていないため、河川中濃度は推定しなかった。

(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 0.038 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では 0.0082 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。なお、公共用水域の淡水域では過去のデータではあるが 0.31 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度、同海水域では過去のデータではあるが 0.02 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程

度となった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域への排出事業所の下流には、環境基準点又は補助点が設定されていないため、河川中濃度は推定しなかった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0043 µg/L 未満程度(2012)[過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度(2004)]	0.038 µg/L 程度(2012)[過去のデータではあるが 0.31 µg/L 程度(2004)]
海 水	0.0043 µg/L 未満程度(2012)[過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度(2004)]	0.0082 µg/L 程度(2012)[過去のデータではあるが 0.02 µg/L 程度(2004)]

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

ラットに本物質 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、本物質の血漿中濃度は 4 時間後にピークに達して、19 時間の半減期でゆっくりと減少した。代謝物の 4-ヒドロキシベンゾフェノン (HBP)、ベンズヒドロール (BH) のピーク濃度も 4 時間後にみられたが、HBP は本物質の約 1/2、BH は本物質の約 1/6 のピーク濃度であった¹⁾。

サル腹部皮膚 (1 cm²) に ¹⁴C でラベルした本物質 1 g を 24 時間塗布した結果、開放方式では投与量の 44%、閉塞方式では投与量の 69% が吸収された²⁾。

ウサギに 364 mg/kg を単回強制経口投与した結果、48 時間で投与量の 46~61% がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されたが、硫酸抱合体での排泄はなかった³⁾。

ラットに 0.1g/匹の本物質を強制経口投与した結果、24 時間で投与量の約 1% が HBP として尿中に排泄された⁴⁾。

雄ラットに 2.46 mg/kg を静脈内投与した結果、血液中の本物質は 268 分の半減期で消失した。また、1.88、3.84、7.78 mg/kg を単回経口投与した結果、各群の半減期は 245、594、506 分であり、AUC (薬物血中濃度時間曲線下面積) から求めた経口投与時の生物学的利用率は平均で 1.09 であった。同様にして雌ラットに投与した場合も、ほぼ同様の結果であった⁵⁾。

ラットの肝細胞を用いた *in vitro* の代謝実験では、本物質は BH、HBP、HBP の硫酸塩に代謝され、それらの濃度は BH > HBP 硫酸塩 > HBP の関係にあった⁶⁾。このため、本物質はケトン還元酵素により BH へと代謝される経路、モノオキシゲナーゼにより HBP へ代謝された後にスルホトランスフェラーゼにより HBP 硫酸塩に代謝される経路が推定された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⁵⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ >10,000 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀ 1,900 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀ 2,895 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀ 3,535 mg/kg

本物質は軽度に皮膚を刺激し、発赤を生じる⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10~16 匹を 1 群とし、0、20、100、500 mg/kg/day を 28 日間 (20 mg/kg/day 群は 90 日間) 餌に混ぜて投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。100 mg/kg/day 以上の群の雌で赤血球数、ヘマトクリット値、500 mg/kg/day 群の雌雄でヘモグロビン濃度が有意に低く、100 mg/kg/day 以上の群の雌

雄で血清アルブミン、雄で尿素窒素、雌で総ビリルビン、総タンパクが有意に高かった。100 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量、腎臓の相対重量に有意な増加を認め、肝細胞肥大の発生率は有意に高かった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、18.6、91.7、485.0 mg/kg/day、雌で 0、21.6、102.8、557.5 mg/kg/day であった⁹⁾。この結果から NOAEL を雄で 18.6 mg/kg/day、雌で 21.6 mg/kg/day とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5、1、2%の濃度で餌に添加して 14 週間投与した結果、2%濃度はラットの嗜好にあわず、2%群の体重が有意に減少したことから 6 週で全数屠殺した。0.125%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で体重増加の有意な抑制、0.25%以上の群の雄及び 0.5%以上の群の雌でヘモグロビン濃度、0.5%以上の群の雄で赤血球数、雌で血小板数の有意な減少、0.125%以上の群の雌雄で血清の ALP の有意な減少、0.125%以上の群の雄及び 1%群の雌で胆汁酸の有意な増加、1%群の雌で ALT の有意な上昇を認め、投与 4、22 日の ALT は 2%群の雌雄でも有意に高かった。肝臓の絶対及び相対重量、腎臓の相対重量は 0.125%以上の群の雌雄、腎臓の絶対重量は 0.125%以上の群の雄及び 0.25%以上の群の雌で有意に増加した。肝臓については 0.125%以上の群の雄及び 0.5%以上の群の雌で肝細胞の空胞化、0.25%以上の群の雌及び 1%以上の群の雄で肝細胞肥大、2%群の雄で胆管過形成の発生率に有意な増加を認め、腎臓については 0.25%以上の群の雄及び 2%群の雌で尿細管拡張、2%群の雄で腎乳頭壊死、0.125~1%群の雄で尿細管の蛋白円柱、0.5 及び 1%群の雄で石灰化などに有意な増加を認めた。また、骨髄については 2%群の雌雄で萎縮の発生率に有意な増加を認めた。なお、摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、75、150、300、700、850 mg/kg/day、雌で 0、80、160、300、700、1,000 mg/kg/day であった¹⁰⁾。この結果から、LOAEL を 0.125% (雄 75 mg/kg/day、雌 80 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.125、0.25、0.5、1、2%の濃度で餌に添加して 14 週間投与した結果、2%群で雄全匹、雌 4 匹が死亡し、0.5%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た。0.5%以上の群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数は有意に減少したが、雌では 0.5%以上の群で赤血球数、2%群でヘマトクリット値が有意に増加した。血清では雄の 0.125%以上の群で総タンパク、雌の 0.25%以上の群及び雄の 0.5%以上の群で胆汁酸の有意な増加、雌の 0.125%以上の群及び雄の 0.25%以上の群でソルビトール脱水素酵素の有意な上昇がみられた。肝臓の絶対及び相対重量は 0.125%以上の群の雌雄、腎臓の絶対及び相対重量は 0.25%以上の群の雌雄 (2%群の雌を除く) で有意に増加し、雌では胸腺の絶対重量が 0.5%以上の群、相対重量が 2%群で有意に低かった。0.125%以上の群の雌雄の肝臓で肝細胞肥大、1%群の雌で肝細胞空胞化の発生率が有意に高かった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、200、400、800、1,600、3,300 mg/kg/day、雌で 0、270、540、1,000、1,900、4,200 mg/kg/day であった¹⁰⁾。この結果から、LOAEL を 0.125% (雄 200 mg/kg/day、雌 270 mg/kg/day) とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 24 匹を 1 群として 0、0.01、0.045、0.2%の濃度で餌に添加し、交尾前 10 週から雄は交尾期間まで、雌は交尾、妊娠、授乳の各期間を通して経口投与

した 2 世代試験の結果、親世代では、0.2%群の F₀雌雄、0.045%以上の群の F₁雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。0.045%以上の群の F₀・F₁雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量が有意に増加し、肝臓で小葉中心性の肝細胞肥大、腎臓で近位尿細管の拡張、近位尿細管上皮の再生の発生率に増加がみられた。小葉中心性の肝細胞肥大は 0.01%群の F₀・F₁雌雄でもみられたが、薬物代謝酵素の誘導が惹起された際に起こる生体内の適応性変化と考えられた。なお、摂餌量から求めた用量は F₀雄で 0、6.4、29、130 mg/kg/day、F₀雌で 0、8.4、38、167 mg/kg/day、F₁雄で 0、7.8、35、159 mg/kg/day、F₁雌で 0、8.8、41、179 mg/kg/day であった^{11, 12)}。この結果から、NOAEL を 0.01% (6.4~8.8 mg/kg/day) とするが、用量段階の公比 (約 4.5) が他の知見に比べて大きいことに留意が必要である。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0312、0.0625、0.125%の濃度で餌に添加して 105 週間投与した結果、0.125%群の雄で生存率の有意な低下を認め、体重増加の抑制が雄の 0.125%群で 62 週以降、0.0625%群で 86 週以降、雌の 0.0625%以上の群で 10 週以降にみられた。肝臓については 0.0312%以上の群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大、0.0312%以上の群の雌及び 0.0625%以上の群の雄で慢性活動性炎症、0.0312%以上の群の雌で胆管過形成、0.0625%以上の群の雄で嚢胞変性、腎臓については 0.0312%以上の群の雌雄で尿細管過形成、雄で腎盂移行上皮過形成、0.0312%以上の群の雄及び 0.0625%以上の群の雌で腎症増悪、甲状腺については 0.0312%以上の群の雌雄で C 細胞過形成の発生率に有意な増加を認めた。0.125%群の雄における死亡率増加は、重度の腎症が原因と考えられたが、その他にも雄では 0.0625%以上の群で副甲状腺の過形成、腺胃の石灰化、0.125%群で線維性骨栄養症、血管、心臓、腎皮質、肺、精囊の石灰化の発生率に有意な増加を認め、これらは腎症による二次的な影響と考えられた。なお、摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、15、30、60 mg/kg/day、雌で 0、15、30、65 mg/kg/day であった⁵⁾。この結果から、LOAEL を 0.0312% (15 mg/kg/day) とする。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0312、0.0625、0.125%の濃度で餌に添加して 105 週間投与した結果、体重増加の抑制が雌の 0.125%群で 37 週以降、0.0625%群で試験期間を通して、0.0312%群で 86 週以降にみられた。肝臓については 0.0312%以上の群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大、0.0312%以上の群の雄で肝細胞の多核化、慢性活動性炎症、0.0625%以上の群の雄で肝細胞の壊死、嚢胞変性、0.125%群の雄で明細胞性変異肝細胞巢の発生率に有意な増加を認めた。腎臓については、雄の 0.0312%以上の群で腎症の増悪、0.0625%以上の群で皮質の嚢胞、雌の 0.0312%以上の群で腎症、石灰化の発生率に有意な増加を認め、0.125%群で有意な腎症増悪を認めた。脾臓については雄の 0.0312%以上の群及び雌の 0.0312、0.0625%群でリンパ濾胞の過形成、雌の 0.0312%以上の群で造血細胞の増殖、鼻腔については 0.125%群の雌雄で嗅上皮における呼吸上皮化生の発生率に有意な増加を認め、0.125%群の雄では精巢の石灰化の発生率が有意に高かった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は雄で 0、40、80、160 mg/kg/day、雌で 0、35、70、150 mg/kg/day であった⁵⁾。この結果から、LOAEL を 0.0312% (雄 40 mg/kg/day、雌 35 mg/kg/day) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌 25～26 匹を 1 群とし、0、100、200、300 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 19 日目まで強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、100 mg/kg/day 以上の群で肝臓と腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。胎仔の生存率や奇形の発生率に影響はなかったが、300 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低く、100 mg/kg/day 以上の群で胸骨分節の骨化遅延、100 mg/kg/day 以上の群で第 1 腰椎の過剰肋骨の発生率が有意に高かった^{13, 14)}。この結果から、母ラット及び胎仔で LOAEL を 100 mg/kg/day とする。

イ) New Zealand white ウサギ雌 24 匹を 1 群とし、5、25、45 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 29 日まで強制経口投与した結果、25、45 mg/kg/day の群で体重増加の有意な抑制を認め、45 mg/kg/day 群で胎仔の体重が有意に低かった以外には、母ウサギ及び胎仔に影響はなかった。なお、25 mg/kg/day 群の母ウサギの体重への有意な影響は妊娠 29 日だけにみられ、妊娠子宮重量を差し引いた体重は 45 mg/kg/day 群のみが有意に低かった^{15, 16)}。この結果から、NOAEL を母ウサギ及び胎仔で 25 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0、0.01、0.045、0.2%の濃度で餌に添加して交尾前 10 週から経口投与した 2 世代試験の結果、親世代 (F₀、F₁) の発情期間や繁殖能、分娩及び哺育の観察、精子検査の結果に影響はなかった。また、出産仔数、仔世代 (F₁、F₂) の生存率、肛門生殖突起間距離、発育分化、反射反応性試験、外表異常の観察結果にも影響は認められなかったが、授乳期の仔世代については、F₁ 雌雄及び F₂ 雌の 0.2%で体重増加の有意な抑制が認められた。なお、摂餌量から求めた用量は F₀ 雌で 0、8.4、38、167 mg/kg/day、F₁ 雌で 0、8.8、41、179 mg/kg/day であった^{11, 12)}。この結果から、NOAEL を 0.045% (38～41 mg/kg/day) とする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の 6%溶液を用いてボランティア 25 人で実施した感作性試験では、陽性反応はみられなかった¹⁷⁾。

(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 (2010)	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	—	
日本	日本産業衛生学会 (2015)	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	—	

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^{18, 19, 20)}、S9 添加のネズミチフス菌で DNA 傷害を誘発した^{21, 22)}。S9 無添加の大腸菌で遺伝子突然変異を誘発せず²³⁾、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²⁴⁾。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞⁵⁾ 及び末梢血²⁵⁾、経口投与したマウスの末梢血⁵⁾で小核を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0312、0.0625、0.125%の濃度で餌に添加して 105 週間投与した結果、0.125%群の雄の腎臓で尿細管腺腫の発生率に有意な増加を認めた。単核細胞白血病の発生率は雌の 0.0312%以上の群で自然発生率よりも高く、0.0625%群では有意に高かった。雄でも 0.0312、0.0625%群で単核細胞白血病の発生率は有意に高かった。雌の 0.0625%群の 1 匹、0.125%群の 2 匹に組織球性肉腫の発生がみられ、0.125%群の発生率は自然発生率よりも高かった。一方、雌の乳腺線維腺腫の発生率は 0.0625%以上の群で有意に低かった⁵⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.0312、0.0625、0.125%の濃度で餌に添加して 105 週間投与した結果、0.0625%以上の群の雄で肝細胞腺腫の発生率に有意な増加を認めた。また、有意差はなかったものの、雌でも肝細胞腺腫の増加がみられた。0.0625%群の雌で組織球性肉腫の発生率は有意に高く、自然発生率よりも高かった⁵⁾。

この結果から、NTP (2006) は雄ラット及び雌雄のマウスで発がん性の幾つかの証拠があり、雌ラット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⁾。

Swiss マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、5、25、50%の濃度で腹側背側 (2.54 cm 四方) に 120 週間皮膚塗布 (2 回/週) した結果、腫瘍発生率の増加はなかった²⁶⁾。

○ 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・長期毒性オ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 15 mg/kg/day (肝臓の慢性活動性炎症、胆管・尿細管・C 細胞の過形成など) を LOAEL であることから 10 で除した 1.5 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

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1.5 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00017 µg/kg/day 未満程度	0.0015 µg/kg/day 程度			20,000

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 0.00017 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.0015 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 1.5 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 20,000 となる。また、公共用水域・淡水のデータに過去のデータであるが食物 (2004 年) 及び土壌 (1998 年) のデータを加えた経口曝露量は 0.13 µg/kg/day であったが、それから参考として MOE を算出すると 230 となる。

従って、本物質の経口曝露による健康リスクの評価については、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	—	—	—	—	—
	室内空気	—	—			—

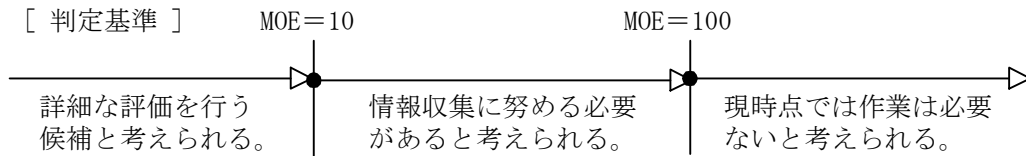
吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露濃度も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

なお、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 5 mg/m³ となるが、参考としてこれと過去 (2003 年) の一般環境大気 of の最大値 0.0031 µg/m³ 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32,000となる。また、化管法に基づく平成28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0.0021 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から算出したMOEは48,000となる。

一方、過去（2004年）の室内空気の最大値0.098 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度から、参考として算出したMOEは1,000となる。

このため、本物質の一般環境大気及び室内空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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	1,000 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B*2	B*2	3)
	○		3,530 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B*2	B*2	3)
甲殻類		○	200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		280	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-16968
	○		6,780	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-1
	○		7,600	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-4343
	○		>10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B*2	B*2	2)
魚類		○	540	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	35~38	B	B	1)-10807
		○	1,030	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	32	A	A	1)-150898
			2,100	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (24時間未満齢)	NOEC GRO	7	A	—	1)-3910
			6,650	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (24時間未満齢)	LC ₅₀ MOR	7	A	—	1)-3910
	○		>10,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B*2	B*2	2)
	○		10,900	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (28~33日齢)	LC ₅₀ MOR	4	A	B	1)-3910
	○		14,200	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)-12448

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
その他		○	<1,560 ^{*3}	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO	7	B	B	1)-174479
	○		5,000	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	1)-158949
	○		56,800	<i>Caenorhabditis elegans</i>	カンセンチュウ科	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-69200
	○		1,360,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	2	D	C	1)-16584

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、IGC₅₀ (Median Inhibitory Growth 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)の0~48時間の結果に基づき、試験時の設定濃度を用いて速度法により再計算した値

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

*3 文献より算出した値

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

環境庁²⁾は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験には密閉容器が用いられ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.10、0.22、0.46、1.0、2.2、4.6、10 mg/L (公比 2.2) であった。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) 及び界面活性作用のあるポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステルが、合わせて 100 mg/L 用いられた。被験物質の実測濃度は、試験終了時においても設定濃度の 99~102%であったため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。0~48 時間の結果に基づき、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 3,530 μg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 1,000 μg/L であった。界面活性作用のある助剤が用いられているため、試験の信頼性及び採用の可能性は「B」とした。

2) 甲殻類

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実施された⁴⁾。試験は半止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、2.1、4.7、10.3、22.7、50.1 mg/L (公比 約 2) であった。試験用水の硬度は 107 mg/L (CaCO₃ 換算) であった。被験物質の実測濃度 (対照区を除く) は、2.1、4.47、8.78、17.9、37.4 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 6,780 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、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)、0.10、0.2、0.46、1.0、2.2、4.6 mg/L (公比 2.2) であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水道水 (硬度 87~88 mg/L、CaCO₃ 換算) が、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が 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、<0.005 (対照区、助剤対照区)、0.0898、0.200、0.418、0.927、2.09、4.42 mg/L であり、換水前の実測濃度は設定濃度の 70~95% 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、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、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) で実施された。設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、2.2、3.2、4.6、6.8、10 mg/L (公比 1.5) であり、試験溶液の調製には試験用水として脱塩素水道水 (硬度 44 mg/L、CaCO₃ 換算) が、助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) 及び界面活性作用のあるポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステルが合わせて 100 mg/L 以下の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、24 時間後の換水前においても設定濃度の 88~91% であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 10,000 µg/L 超とされた。界面活性作用のある助剤が用いられているため、試験の信頼性及び採用の可能性は「B」とした。

また、Call ら¹⁾⁻¹⁰⁸⁰⁷はファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を実施した。試験は流水式 (0.5L / 17.4~26.6 分) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区 (公比 1.7 又は 1.4) であった。試験用水にはスペリオール湖水 (硬度 45.2 mg/L) が用いられた。被験物質の実測濃度は 0 (対照区)、0.991、1.76、3.31、6.38、8.66 mg/L であった。成長阻害 (体重) に関する 35~38 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 540 µg/L (外挿値) とされた。

4) その他の生物

Ura ら⁴⁾⁻²⁰⁰⁶⁰⁷⁰は、センチュウ類 *Caenorhabditis elegans* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験溶液の調製には 1.0%以下のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。設定濃度に基づく 24 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 56,800 µg/L であった。

また、Fekete-Kertesz ら¹⁾⁻¹⁷⁴⁴⁷⁹はコウキクサ *Lemna minor* の生長阻害試験を実施した。試験は止水式 (密閉容器使用) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1.5635、3.125、6.25、12.5、25 mg/L (公比 2) であった。試験用水にはホーランド溶液が用いられた。最低濃度区においても対照区と比べて有意な差が見られたため、生長阻害 (総クロロフィル含量) に関する 7 日間

無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき1,560 µg/L未満とされた。

(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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	3,530 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	6,780 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	10,000 µg/L 超
その他	<i>Caenorhabditis elegans</i>	24 時間 LC ₅₀	56,800 µg/L

アセスメント係数： 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類、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 (藻類の 3,530 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 35 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	1,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	200 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	35~38 日間 NOEC (成長阻害)	540 µg/L
その他	<i>Lemna minor</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	1,560 µg/L 未満

アセスメント係数： 10 [3 生物群 (藻類、甲殻類、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 (甲殻類の 200 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 20 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 20 µg/L を採用する。

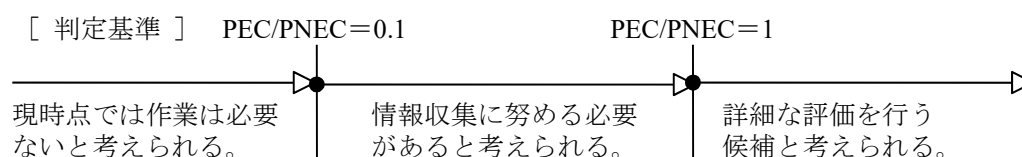
なお、ベンゾフェノンについては、メダカに対して頻度は低いものの精巣卵の出現が確認されたが、受精率に悪影響を与えているとは考えられず、低濃度 (文献情報等により得られた魚類推定曝露量を考慮した比較的 low 濃度) での明らかな内分泌かく乱作用は認められていない ((環境省 (2005) : 化学物質の内分泌かく乱作用に関する環境省の今後の対応方針について— ExtEND2005 —)。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0043 µg/L 未満程度 (2012) [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (2004)]	0.038 µg/L 程度 (2012) [過去のデータではあるが 0.31 µg/L 程度 (2004)]	20 µg/L	0.002
公共用水域・海水	0.0043 µg/L 未満程度 (2012) [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (2004)]	0.0082 µg/L程度 (2012) [過去のデータではあるが 0.02 µg/L程度 (2004)]		0.0004

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



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 0.0043 µg/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) は、淡水域で 0.038 µg/L 程度、海水域では 0.0082 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 0.002、海水域では 0.0004 であった。

なお、過去には淡水域で最大 0.31 µg/L 程度 (2004) という値が得られているが、この値と PNEC との比も 0.02 であった。

したがって、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられる。

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:194.
- 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:231.
- 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) 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):2670-2672.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 108.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:939.
- 9) ベンゾフェノン (試料 No.K-497) 分解度試験報告書. 化審法データベース(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 p. 7-4, 7-5, 8-12. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2018.12.6 現在)].
- 13) 通産省公報(1980.12.25).
- 14) ベンゾフェノン (試料 No.K-497) 濃縮度試験報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 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, 2018.05.15 現在).
- 17) 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, 2005.10.02 現在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19

年度実績)の確報値,

(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).

- 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).

(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 (2018) : 平成28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 (2018) : 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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 現在).
- 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) 環境省環境管理局大気環境課 (2004) : 平成15年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果(大気)について.
- 5) 環境省 (2005) : 平成16年度化学物質実態調査に係る室内空気調査結果.
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2005) : 平成16年度内分泌攪乱化学物質における食事調査結果.
- 7) 環境省水・大気環境局水環境課 (2005) : 平成16年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果(水環境).
- 8) 環境省環境管理局水環境部企画課 (2004) : 平成15年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果(水環境)について.
- 9) 環境省環境管理局水環境部企画課 (2003) : 平成14年度内分泌攪乱化学物質における環境実態調査結果(水環境)について.
- 10) 環境省水環境部企画課 (2002) : 平成13年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果の概要.
- 11) 環境省水環境部水環境管理課 (2001) : 平成12年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果.
- 12) 環境庁水質保全局水質管理課 (2000) : 平成11年度水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査結果.
- 13) 環境庁水質保全局水質管理課 (1999) : 水環境中の内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)実態調査.
- 14) 環境庁水質保全局水質管理課 (1999) : 環境ホルモン戦略 SPEED'98 関連の農薬等の環境残留実態調査の結果について.
- 15) 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.

- 16) 福島県生活環境部環境保全領域 (2005): 平成 16 年度外因性内分泌攪乱化学物質 (環境ホルモン) 調査結果.
- 17) 福島県: 平成 14 年度外因性内分泌攪乱化学物質調査結果の概要について.
- 18) 岡山県: 化学物質環境モニタリング調査結果.
(<http://www.pref.okayama.jp/page/detail-92488.html>)
- 19) 石川県: 平成 26 年度未規制物質環境調査結果について.
(<http://www.pref.ishikawa.lg.jp/kankyo/annai/naibun/index.html>, 2018.8.30 現在)
- 20) 岡山市: 外因性内分泌かく乱化学物質等調査結果について.
(http://www.city.okayama.jp/kankyou/kankyohozen/kankyohozen_00178.html, 2018.8.30 現在)
- 21) さいたま市: 内分泌かく乱化学物質調査結果.
(<http://www.city.saitama.jp/001/009/009/p000128.html>, 2018.7.20 現在)
- 22) 宇都宮市 (2009) : 宇都宮の環境 (平成 20 年度環境状況報告書) 資料編.
- 23) 千葉市: 一般環境中 (水質・底質) の内分泌かく乱化学物質 (環境ホルモン) 等調査結果. (https://www.city.chiba.jp/kankyo/kankyohozen/hozen/hrmn_index.html, 2018.8.30 現在)
- 24) 京都市: 公共用水域及び地下水の水質測定結果.
(<http://www.city.kyoto.lg.jp/kankyo/page/0000107444.html>, 2018.8.30 現在)
- 25) 藤沢市: 平成 20 年度化学物質環境調査結果.
(<http://www.city.fujisawa.kanagawa.jp/khozen/machizukuri/kankyo/kogai/kagakubusshitsu/sokutekekka.html>, 2018.8.30 現在)
- 26) 大貫文, 斎藤育江, 鈴木俊也, 栗田雅行 (2015) : 東京湾産魚介類の内分泌かく乱化学物質汚染調査 (1998 年~2007 年) DDT とその代謝物、ベンゾフェノン及び可塑剤について. 東京都健康安全研究センター年報. 66:253-260.
- 27) 経済産業省 (2017): 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.3.3.1.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Jeon HK, Sarma SN, Kim YJ, Ryu JC. (2008): Toxicokinetics and metabolisms of benzophenone-type UV filters in rats. *Toxicology*. 248: 89-95.
- 2) Bronaugh RL, Wester RC, Bucks D, Maibach HI, Sarason R. (1990): *In vivo* percutaneous absorption of fragrance ingredients in rhesus monkeys and humans. *Food Chem Toxicol*. 28: 369-373.
- 3) Robinson D. (1958): Studies in detoxication. 74. The metabolism of benzhydrol, benzophenone and *p*-hydroxybenzophenone. *Biochem J*. 68: 584-586.
- 4) Stocklinski AW, Ware OB, Oberst TJ. (1980): Benzophenone metabolism. I. Isolation of *p*-hydroxybenzophenone from rat urine. *Life Sci*. 26: 365-369.
- 5) NTP (2006): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of benzophenone (CAS NO. 119-61-9) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (feed studies). TR-533.

- 6) Nakagawa Y, Suzuki T, Tayama S. (2000): Metabolism and toxicity of benzophenone in isolated rat hepatocytes and estrogenic activity of its metabolites in MCF-7 cells. *Toxicology*. 156: 27-36.
- 7) Nakagawa Y, Tayama K. (2002): Benzophenone-induced estrogenic potency in ovariectomized rats. *Arch Toxicol*. 76: 727-731.
- 8) IPCS (2010): International Chemical Safety Cards. 0389. Benzophenone.
- 9) Burdock GA, Pence DH, Ford RA. (1991): Safety evaluation of benzophenone. *Food Chem Toxicol*. 29: 741-750.
- 10) NTP (2000): NTP technical report on the toxicity studies of benzophenone (CAS No. 119-61-9) administered in feed to F344/N rats and B6C3F₁ mice. TR-61.
- 11) 経済産業省 (2003): 2 世代繁殖毒性試験報告書 -ベンゾフェノン-.
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/other/files/BZP.pdf, 2018.2.19 現在)
- 12) Hoshino N, Tani E, Wako Y, Takahashi K. (2005): A two-generation reproductive toxicity study of benzophenone in rats. *J Toxicol Sci*.30 (Spec No.): 5-20.
- 13) NTP (2002): Developmental toxicity evaluation for benzophenone administered by gavage to Sprague Dawley (CD) rats on gestational days 6 through 19. TER98005.
(<https://ntp.niehs.nih.gov/testing/types/dev/abstracts/index.html>, 2018.2.19 現在)
- 14) Price CJ. (2002): Final study report. Developmental toxicity evaluation for benzophenone (CAS NO. 119-61-9) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD®) rats on gestational days 6 through 19. TER-98-005. NTIS/PB2003101281.
- 15) NTP (2004): Developmental toxicity evaluation for benzophenone administered by gavage to New Zealand white rabbits on gestational days 6 through 29. TER99001.
(<https://ntp.niehs.nih.gov/testing/types/dev/abstracts/index.html>, 2018.2.19 現在)
- 16) Price CJ. (2004): Final study report. Developmental toxicity evaluation for benzophenone (CAS NO. 119-61-9) administered by gavage to New Zealand white rabbits on gestational days 6 through 29. TER-99-001. NTIS/PB2004105387.
- 17) Kligman AM. (1970) Report to RIFM. 1 June. Cited in: Opdyke DLJ. (1973): Monographs on fragrance raw materials: Benzophenone. *Food Cosmet. Toxicol*. 11: 873-874.
- 18) Upjohn Company (1978): Bacterial mutagenicity testing result. NTIS/OTS0000987.
- 19) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen*. 8(Suppl 7.): 1-119.
- 20) Kubo T, Urano K, Utsumi H. (2002): Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *J Health Sci*. 48: 545-554.
- 21) Takemoto K, Yamazaki H, Nakajima M, Yokoi T. (2002): Genotoxic activation of benzophenone and its two metabolites by human cytochrome P450s in SOS/*umu* assay. *Mutat Res*. 519: 199-204.
- 22) Kotnik K, Kosjek T, Žegura B, Filipič M, Heath E. (2016): Photolytic fate and genotoxicity of benzophenone-derived compounds and their photodegradation mixtures in the aqueous environment. *Chemosphere*. 147: 114-123.

- 23) Martínez A, Urios A, Blanco M. (2000): Mutagenicity of 80 chemicals in *Escherichia coli* tester strains IC203, deficient in OxyR, and its oxyR⁺ parent WP2 *uvrA/pKM101*: detection of 31 oxidative mutagens. *Mutat Res.* 467: 41-53.
- 24) Jeon HK, Sarma SN, Kim YJ, Rhy JC. (2007): Forward gene mutation assay of seven benzophenone-type UV filters using L5178Y mouse lymphoma cell. *Mol Cell Toxicol.* 3: 23-30.
- 25) Abramsson-Zetterberg L, Svensson K. (2011): 4-Methylbenzophenone and benzophenone are inactive in the micronucleus assay. *Toxicol Lett.* 201: 235-239.
- 26) Stenbäck F, Shubik P. (1974): Lack of toxicity and carcinogenicity of some commonly used cutaneous agents. *Toxicol Appl Pharmacol.* 30: 7-13.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 3910 : Marchini, S., M.L. Tosato, T.J. Norberg-King, D.E. Hammermeister, and M.D. Hoglund (1992) : Lethal and Sublethal Toxicity of Benzene Derivatives to the Fathead Minnow, Using a Short-Term Test. *Environ. Toxicol. Chem.* 11(2): 187-195.
- 4343 : Marchini, S., M.D. Hoglund, S.J. Borderius, and M.L. Tosato (1993): Comparison of the Susceptibility of Daphnids and Fish to Benzene Derivatives. *Sci. Total Environ.* (Suppl.): 799-808.
- 10807 : Call, D.J., L.T. Brooke, M.L. Knuth, S.H. Poirier, and M.D. Hoglund (1985): Fish Subchronic Toxicity Prediction Model for Industrial Organic Chemicals That Produce Narcosis. *Environ. Toxicol. Chem.* 4(3): 335-341.
- 12448 : Brooke, L.T., D.J. Call, D.L. Geiger, and C.E. Northcott (1984): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 1. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior, Superior, WI :414.
- 16584 : Schultz, T.W., G.D. Sinks, and R.S. Hunter (1995): Structure-Toxicity Relationships for Alkanones and Alkenones. *SAR and QSAR in Environ. Res.* 3: 27-36.
- 16968 : Tosato, M.L., L. Vigano, B. Skagerberg, and S. Clement (1991): A New Strategy for Ranking Chemical Hazards. Framework and Application. *Environ. Sci. Technol.* 25:695-702.
- 69200 : Ura, K., T. Kai, S. Sakata, T. Iguchi, and K. Arizono (2002): Aquatic Acute Toxicity Testing Using the Nematode *Caenorhabditis elegans*. *J. Health Sci.* 48(6): 583-586.
- 150898 : Call, D.J., and D.L. Geiger (1992): Subchronic Toxicities of Industrial and Agricultural Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*). Volume I. Center for Lake Superior Environmental Studies, University of Wisconsin-Superior, Superior, WI: 318 p.
- 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.
- 174479 : Fekete-Kertesz, I., Z. Kunglne-Nagy, K. Gruiz, A. Magyar, E. Farkas, and M. Molnar (2015): Assessing Toxicity of Organic Aquatic Micropollutants Based on the Total Chlorophyll Content of *Lemna minor* as a Sensitive Endpoint. *Period. Polytech. Chem. Eng.* 59(4): 262-271.
- 2) 環境庁 (1999) : 平成 10 年度 生態影響試験

- 3) 国立環境研究所 (2006) : 平成 17 年度化学物質環境リスク評価検討調査報告書
- 4) European Chemicals Agency : Information on Registered Substances, Benzophenone (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13823>, 2018.04.26 現在)
 1. short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result. (2011)

[13] メタクリル酸 2,3-エポキシプロピル

本物質は、第3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：メタクリル酸 2,3-エポキシプロピル

(別の呼称：メタクリル酸グリシジル、グリシジルメタクリレート、GMA)

CAS 番号：106-91-2

化審法官報公示整理番号：2-1041

化管法政令番号：1-417

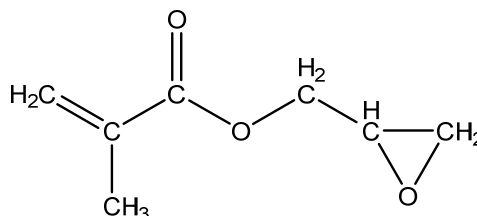
RTECS 番号：OZ4375000

分子式：C₇H₁₀O₃

分子量：142.15

換算係数：1 ppm = 5.81 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	< -10°C ²⁾
沸点	189°C (760 mmHg) ³⁾ 、196.8 ~ 197.9°C ²⁾
密度	1.042 g/cm ³ (20°C) ³⁾
蒸気圧	3.2 mmHg (= 420Pa) (25°C) ²⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.96 (25°C) ²⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	約 5×10 ⁴ mg/L (25°C) 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 (分解性が良好と判断される物質⁴⁾)

分解率：BOD 94%、TOC 96%、GC 100%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L)⁵⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $20 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁶) により計算)

半減期：3.2 ～ 32 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)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.1 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸) により計算)

半減期：5.8 ～ 35 時間 (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ⁷⁾ と仮定し計算)

加水分解性

半減期：2.83 日(pH=4、25 °C)、3.66 日(pH=7、25 °C)、2.22 日(pH=9、25 °C)²⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF⁹) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：10 (KOCWIN¹⁰) 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¹¹⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年度)	21	22	23	24
製造・輸入数量(t) ^{a)}	5,599 ^{b)}	7,000 ^{c)}	5,000 ^{c)}	6,000 ^{c)}
平成(年度)	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a)}	9,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}	7,000 ^{c)}

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

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

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

本物質の「化学物質の製造・輸入量に関する実態調査」による製造（出荷）及び輸入量を表 1.2 に示す¹²⁾。

表 1.2 製造（出荷）及び輸入量

平成(年度)	13	16	19
製造（出荷）及び 輸入量 (t) ^{a)}	1,000 ～ 10,000 未満	10,000 ～ 100,000 未満	1,000 ～ 10,000 未満

注：a) 化学物質を製造した企業及び化学物質を輸入した商社等のうち、1 物質 1 トン以上の製造又は輸入をした者を対象に調査を行っているが、全ての調査対象者からは回答が得られていない。

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¹³⁾。OECDに報告している本物質の生産量は1,000～10,000 t/年未満、輸入量は1,000 t/年未満である。

② 用途

本物質の主な用途は、自動車の塗装用樹脂の原料として使われるほか、樹脂改質剤や接着剤樹脂などのさまざまな合成樹脂の原料として使われている¹⁾。また印刷インキのバインダーとして利用されている¹⁴⁾。

(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：417）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、人健康影響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。

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：1049）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成28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 28 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	1,330	900	0	0	0.3	58,366	-	-	-	-	2,230	-	2,230
業種等別排出量(割合)													
化学工業	1,330 (100%)	900 (100%)	0	0	0.3 (100%)	58,366 (100.0%)					総排出量の構成比(%)		
一般機械器具製造業	0	0	0	0	0 (0.03%)	20					届出	届出外	
											100%	-	

本物質の平成28年度における環境中への総排出量は約2.2tとなりすべて届出排出量であった。届出排出量のうち約1.3tが大気、0.9t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。公共用水域への届出排出量のうち、0.9tが海域へ排出されており、河川への排出量は0.0001tであった。この他に下水道への移動量が0.0003t、廃棄物への移動量が約58tであった。届出排出量の主な排出源は、大気及び公共用水域ともに化学工業（100%）であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成28年度に環境中、大気及び公共用水域への排出量が最大であった兵庫県（大気への排出量0.72t、公共用水域への排出量0.9t）とした。予測結果を表2.2に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	兵庫県	兵庫県	兵庫県
大気	3.0	3.0	3.0
水域	96.6	96.6	96.6
土壌	0.3	0.3	0.3
底質	0.1	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	<0.059	<0.059	<0.059	<0.059	0.059	0/11	全国	2011	4)
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	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	0.3	0/2	長野県、 三重県	1986	5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	0.3	0/8	全国	1986	5)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0/2	長野県、 三重県	1986	5)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	0.04	0/6	全国	1986	5)
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）

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	0.059 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度(2011)	0.018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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	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	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった
食物	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気		
	一般環境大気	0.059 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度(2011)	0.018 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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	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	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった
食物	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、予測最大曝露濃度ともに 0.059 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度となった。一方、化管法に基づく平成 28 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 0.25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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	<0.018	<0.018
	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。

経口曝露の予測最大曝露量は、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、設定できなかった。一方、化管法に基づく平成 28 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 0.0030 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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 0.00012 µg/kg/day となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、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。水質について評価に耐えるデータは得られず、予測環境中濃度（PEC）を設定できなかった。

化管法に基づく平成28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 0.0030 µg/L となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった
海 水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐える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

ウサギに 200 mg/kg の本物質を静脈内投与した結果、血液中の本物質は 2 相性で速やかに消失し、半減期は第 1 相が 0.59 分、第 2 相が 2.2 分であり、10 分後には 99%超が消失した¹⁾。

ウサギに 800 mg/kg を皮下投与した結果、血液中の本物質は 14 分後にピークに達した後に 2 相性で消失し、半減期は第 1 相が 3.4 分、第 2 相が 44 分であった。一方、カルボン酸エステル加水分解酵素の阻害剤であるリン酸トリ-*o*-クレジル 100 µg/kg を皮下投与した後に本物質 800 mg/kg を皮下投与したところ、ピーク濃度到達時間 (14 分) や半減期 (第 1 相 1.8 分、第 2 相 40 分) に大きな差はなかったが、ピーク濃度や AUC (薬物血中濃度時間曲線下面積) は約 9 倍増加した。また、ウサギの血液、脳、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、小腸や筋肉のホモジネートを用いた *in vitro* 代謝試験では、いずれも本物質濃度の減少がみられたが、その程度は血液、肝臓で最も高かった。このため、本物質の代謝には、カルボン酸エステル加水分解酵素や混合機能酸化酵素が関与していると考えられた¹⁾。

ヒト、ラット、ウサギの鼻腔組織と肝臓ホモジネートを用いた本物質の *in vitro* 代謝実験では、2,3-エポキシ-1-プロパノールが代謝物として同定された以外には代謝物は検出されなかった。2 mM の本物質濃度では、本物質の加水分解はウサギ、ラット、ヒトの順で速く、ウサギやラットでは 30 分以内にほぼ完全に代謝されたが、ヒトでは約 2 時間を要した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	500 mg/kg
ラット	経口	LDLo	400 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	390 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	697 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	45 ppm(261 mg/m ³)(4hr)
モルモット	吸入	LCLo	1,400 mg/m ³ (6hr)
ウサギ	吸入	LCLo	1,400 mg/m ³ (6hr)
イヌ	吸入	LCLo	1,400 mg/m ³ (6hr)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	450 µL/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を重度に刺激する。吸入すると咳、咽頭痛、息苦しさを生じ、経口摂取すると咽頭痛、咽喉や胸部の灼熱感、腹痛を生じる。皮膚に付いたり、眼に入ると発赤、痛み、熱傷を生じる⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、10、30、100 mg/kg/day を交尾前 2 週

から雄は 45 日間、雌は分娩後の哺育 3 日までの 41~45 日間強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群の雄で流涎がみられたが、体重や血液、血液生化学への影響はなかった。雄の 100 mg/kg/day 群で腎臓及び副腎の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、30 mg/kg/day 以上の群の雄の前胃で扁平上皮過形成、100 mg/kg/day 群の雌の前胃で細胞浸潤、脾臓で色素沈着の発生率に有意な増加を認めた⁵⁾。この結果から、NOAEL を雄で 10 mg/kg/day、雌で 30 mg/kg/day とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 30 匹に 0 mg/day/匹、雌雄各 12 匹に 0.001~0.03 mg/day/匹、雌雄各 15 匹に 0.1 mg/day/匹、雌雄各 3 匹に 0.3 mg/day/匹を 1 年間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、投与に関連した臓器・組織への影響はなかったとした報告⁶⁾があったが、投与量が少ないため、NOAEL の判断をしなかった。

ウ) ウサギ雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、50 mg/kg/day を 15 日間強制経口投与した結果、50 mg/kg/day 群で自発運動の低下、頭部振戦、体重増加の有意な抑制がみられ、2 匹が死亡した。50 mg/kg/day 群でヘモグロビン濃度の有意な減少、白血球数、血小板数の有意な増加、AST、ALT の有意な上昇などを認め、心臓、肝臓、腎臓の相対重量は有意に増加し、胃腸粘膜の潰瘍や壊死、肝臓の脂肪症や巣状壊死、心臓、肝臓、腎臓の出血などがみられた⁷⁾。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.5、2.1、15.1 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、体重や血液、血液生化学、尿、臓器の外観や重量に影響はなかったが、15.1 ppm 群の全数で鼻腔の呼吸上皮に軽度の過形成がみられ、過形成部の厚さは 2~3 倍に増加していた⁸⁾。この結果から、NOAEL を 2.1 ppm (曝露状況で補正: 0.375 ppm (2.2 mg/m³)) とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、0.5、2.1、15.1 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させながら、毎月末に機能観察バッテリー (FOB) 及び自発運動量による神経行動学的な影響を検査するとともに、曝露期間終了後には各種の電気診断検査や神経病理学的検査を実施した。その結果、曝露に関連した影響はなかった⁹⁾。この結果から、NOAEL を 15.1 ppm 以上 (曝露状況で補正: 2.70 ppm (15.7 mg/m³)) とする。

カ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、1、2、5、10、20 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、20 ppm 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、雌でも 1、3 週に体重増加の有意な抑制がみられた。血液や血液生化学、尿、臓器の外観や重量に影響はなかったが、鼻腔では 10 ppm 以上の群の雌雄で呼吸上皮の再生、10 ppm 以上の群の雄及び 20 ppm 群の雌で呼吸上皮の過形成、20 ppm 群の雌雄で炎症性細胞浸潤、呼吸上皮の扁平上皮化生、嗅上皮の萎縮、壊死の発生率に有意な増加を認めた。鼻腔の炎症性細胞浸潤は 5、10 ppm 群の雌雄各 1 匹にもみられ、本物質による影響が多発した呼吸部の鼻甲介における発生であったことから、本物質の曝露により生じたものと考えられた¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 2 ppm (曝露状況で補正: 0.357 ppm (2.1 mg/m³)) とする。

キ) B6D2F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、1、2、5、10、20 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、10 ppm 以上群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、20 ppm 群の雄で網赤血球比が有意に増加し、雌でヘモグロビン濃度が有意に減少した。血液生化学や尿、臓器の外観に影響はなかったが、10 ppm 以上の群の雌で心臓の絶対重量が有意に減少した。鼻腔では 1 ppm 以上の群の雌雄で呼吸上皮の再生、1 ppm 以上の群の雌及び 2 ppm 以上の群の雄で腺の過形成、嗅上皮の再生、1 ppm 以上の群の雌及び 5 ppm 以上の群の雄で嗅上皮の萎縮、5 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の呼吸上皮化生、5 ppm 以上の群の雌及び 10 ppm 以上の群の雄で腺の呼吸上皮化生、10 ppm 以上の群の雄で嗅上皮の壊死、10 ppm 以上の群の雌及び 20 ppm 群の雌で嗅腺の萎縮などの発生率に有意な増加を認めた。また、好酸性変化の有意な増加は雌の 10 ppm 群を除く 1 ppm 以上の群の嗅上皮や 20 ppm 群の鼻咽頭でみられた¹¹⁾。この結果から、LOAEL を 1 ppm（曝露状況で補正：0.179 ppm(1.0 mg/m³)) とする。

ク) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、3.2、8、20 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、20 ppm 群の雌雄で生存率の低下、8 ppm 以上の群の雌及び 20 ppm 群の雄で体重増加の抑制、不整呼吸、20 ppm 群の雌で異常鼻音を認めた。雄の鼻腔では 8 ppm 以上の群で呼吸上皮の扁平上皮化生及び異型を伴った扁平上皮化生、嗅上皮の呼吸上皮化生及び萎縮、20 ppm 群で異型を伴った扁平上皮過形成の発生率に有意な増加を認め、移行上皮過形成の発生率は 3.2、8 ppm 群でも有意に高かった。雌の鼻腔では 3.2 ppm 以上の群で呼吸上皮の扁平上皮化生、移行上皮過形成、8 ppm 以上の群で呼吸上皮の炎症、嗅上皮の萎縮、腺の呼吸上皮化生、20 ppm 群で異型を伴った扁平上皮過形成、呼吸上皮の異型を伴った扁平上皮化生、嗅上皮の呼吸上皮化生、嗅上皮の再生の発生率に有意な増加を認めた¹²⁾。この結果から、LOAEL を 3.2 ppm（曝露状況で補正：0.571 ppm(3.3 mg/m³)) とする。

ケ) B6D2F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.6、2.5、10 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、2.5 ppm 以上の群の雄及び 0.6、10 ppm 群の雌で生存率の低下がみられ、10 ppm 群の雄の体重は試験期間を通して低く、雌では 0.6、10 ppm 群で 13 週まで体重増加の抑制がみられた。鼻腔では 0.6 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の呼吸上皮化生、腺の呼吸上皮化生、2.5 ppm 以上の群の雌及び 10 ppm 群の雄で呼吸上皮の再生、10 ppm 群の雌雄で移行上皮の過形成、呼吸上皮の扁平上皮化生、嗅上皮の好酸性変化、雄で呼吸上皮の好酸性変化、炎症、雌で血管拡張、嗅上皮の壊死の発生率に有意な増加を認めた。また、鼻咽頭では 10 ppm 群の雄及び 0.6 ppm 以上の群の雌で好酸性変化の発生率に有意な増加を認めた¹³⁾。この結果から、LOAEL を 0.6 ppm（曝露状況で補正：0.107 ppm(0.62 mg/m³)) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、10、30、100 mg/kg/day を交尾前 2 週

から雄は 45 日間、雌は分娩後の哺育 3 日までの 41～45 日間強制経口投与した結果、性周期への影響はなかったが、受胎率は 100 mg/kg/day 群で有意に低かった。黄体数や着床数、出産率、出生率、仔の 4 日生存率等に影響はなく、奇形の発生率増加もなかった。なお、受胎率の低下について追加実験を行った結果、再現性が認められ、その原因は主として雄側の精子活力の低下によるものと考えられた⁵⁾。この結果から、NOAEL を父ラットで 30 mg/kg/day、母ラット及び仔で 100 mg/kg/day 以上とする。

イ) Wistar ラット雌 14～18 匹を 1 群とし、0、5.38、10.76、21.52、108.0 mg/kg/day を妊娠 5 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、108.0 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、胎仔の死亡率、吸収胚率は有意に高かった。胎仔の死亡率は 10.76 mg/kg/day 群でも有意に高かったが、用量依存性がなかったことから、10.76 mg/kg/day 群については投与との関連はないものと考えられた。なお、奇形の発生率増加はなかった⁷⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 21.52 mg/kg/day とする。

ウ) New Zealand white ウサギ雌 7 匹を 1 群とし、0、5.9、12.1、54.6 ppm を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで吸入（6 時間/日）させた結果、54.6 ppm 群の全数が呼吸困難となり、摂餌量も減少したことから、9 日で全数を屠殺した。このため、54.6 ppm 群の生殖・発生に対する影響の有無は不明であったが、5.9、12.1 ppm 群の生殖・発生パラメーターに影響はなかった。なお、54.6 ppm 群よりは軽度であったが、眼や呼吸器の刺激作用は 12.1 ppm 群でもみられ、5.9 ppm 以上の群の鼻腔では呼吸上皮の炎症や壊死、過形成、嗅上皮の変性、びらんや潰瘍などがみられ、54.6 ppm 群の肺では肺胞の炎症もみられた¹⁴⁾。この結果から、母ラットで LOAEL を 5.9 ppm（曝露状況で補正：1.48 ppm(8.6 mg/m³))、胎仔で NOAEL を 12.1 ppm 以上（曝露状況で補正：3.02 ppm(17.5 mg/m³))以上）とする。

エ) New Zealand white ウサギ雌 18 匹を 1 群とし、0、0.5、2.1、10 ppm を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで吸入（6 時間/日）させた結果、10 ppm 群で過度のくしゃみや眼の発赤、顔の汚れ、頸部伸展がみられたが、0.5 ppm 以上の群で体重や臓器の外観、肝臓及び腎臓の重量に影響はなく、生殖・発生パラメーターにも影響はなかった。鼻腔では 2.1 ppm 以上の群で嗅上皮の変性、10 ppm 群で嗅上皮及び呼吸上皮のびらんや潰瘍、呼吸上皮の過形成、呼吸上皮の慢性炎症がみられたが、0.5 ppm 群の鼻腔組織に影響はなかった¹⁵⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 0.5 ppm（曝露状況で補正：0.125 ppm(0.73 mg/m³))、胎仔で NOAEL を 10 ppm 以上（曝露状況で補正：2.50 ppm(14.5 mg/m³))以上）とする。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質をモノマーの前駆物質として使用したシーリング剤を取り扱っていた労働者男女計 3 人の手に湿疹、皮膚炎がみられた症例では、パッチテストの結果、3 人で本物質とジメタクリル酸ポリウレタンに対する陽性反応がみられた。また、うち 1 人に実施したメタクリル酸エチル、メタクリル酸メチルのパッチテストではどちらも本物質と同程度の反応を示したことから、交差感作が示唆された¹⁶⁾。

イ) 実験でアクリル酸塩誘導体を含む乳剤を使用し、手に重度のかゆみや灼熱感を伴う水疱性皮膚炎の発症を繰り返していた女性研究者の症例では、パッチテストの結果、本物質とアクリル酸エトキシエチルに陽性反応を示し、どちらも 0.05%以上の濃度で陽性反応を示したが、0.01%以下の濃度では反応はみられなかった。これら以外のアクリル酸塩誘導体に対しては反応がなかった¹⁷⁾。

ウ) 疫学研究で感作性は報告されていないが、症例報告で感作反応がみられていることから、日本産業衛生学会（2018）は本物質を皮膚感作性物質の第 2 群（人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質）に分類している¹⁸⁾。

(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 (2018)	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	—

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^{7, 19~22)}、S9 無添加の肺炎桿菌で遺伝子突然変異を誘発した²³⁾。チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）では S9 無添加で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 添加で誘発したが^{24,25)}、チャイニーズハムスター肺細胞（V79）では S9 無添加で遺伝子突然変異を誘発し、S9 添加で誘発しなかった²²⁾。S9 添加の有無にかかわらず大腸菌で DNA 傷害²⁶⁾、チャイニーズハムスター肺細胞（CHL/IU）で染色体異常²⁷⁾を誘発し、S9 無添加のヒトリンパ球で DNA 傷害²⁸⁾、ヒトリンパ球及びラットリンパ球で不定期 DNA 合成及び DNA 傷害²⁹⁾、チャイニーズハムスター肺細胞（V79）で姉妹染色分体交換³⁰⁾を誘発した。また、仔ウシ胸腺 DNA と付加体を形成した²⁹⁾。

in vivo 試験系では、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³¹⁾、経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発し^{7, 32)}、腹腔内投与したマウスの精巣細胞で不

定期 DNA 合成を誘発した²⁹⁾。また、経口投与したラットの骨髄、肝臓、腎臓で DNA 傷害、末梢血網赤血球で小核、末梢血赤血球で遺伝子突然変異を誘発した³³⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 30 匹に 0 mg/day/匹、雌雄各 12 匹に 0.001~0.03 mg/day/匹、雌雄各 15 匹に 0.1 mg/day/匹、雌雄各 3 匹に 0.3 mg/day/匹を 1 年間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生増加はなかったとした報告⁶⁾があったが、動物数、投与量、投与期間はいずれも発がん性試験として不十分なものであった。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、3.2、8、20 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、雄の鼻腔では 3.2、8 ppm 群で腺腫、20 ppm 群で扁平上皮癌、鼻腔神経上皮腫の発生率に有意な増加を認め、腺腫+腺癌+扁平上皮乳頭腫+扁平上皮癌+腺扁平上皮癌の発生率は 3.2 ppm 以上の群で有意に高かった。また、3.2 ppm 以上の群で腹膜の中皮腫、8 ppm 群で精巢の間細胞腫、20 ppm 群で皮下組織の線維腫の発生率も有意に増加した。雌の鼻腔では 20 ppm 群で扁平上皮癌の発生率に有意な増加を認め、腺腫+腺扁平上皮癌+扁平上皮癌の発生率は 20 ppm 以上の群で有意に高かった。また、20 ppm 群で乳腺線維腺腫、3.2 ppm 以上の群で乳腺の腺腫+線維腺腫+腺癌の発生率も有意に増加した¹²⁾。

B6D2F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.6、2.5、10 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、鼻腔では 10 ppm 群の雌雄で血管腫、雄で血管肉腫の発生率に有意な増加を認め、10 ppm 群の雄で血管腫+血管肉腫+腺腫、雌で血管腫+血管肉腫+腺癌の発生率は有意に高かった。また、10 ppm 群の雌では肺の細気管支-肺胞上皮癌の発生率も有意に高かった¹³⁾。

上記のように、Fischer 344 ラット及び B6D2F₁ マウスの雌雄に 104 週間吸入曝露した試験で発がん性を認めており^{12, 13)}、複数の動物種で発がん性の証拠が得られていることから、本物質は IARC の分類基準に当てはめると「2B」に相当するものと考えられる。また、厚生労働省では、これらの試験結果から、本物質をがん原性指針の対象物質に追加 (平成 27 年度) している³⁴⁾。

○ 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、ラットを用いた吸入曝露の発がん性試験では、鼻腔、腹膜、乳腺で最低濃度群から用量依存的に有意ながん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・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた NOAEL 10 mg/kg/day (前胃の扁平上皮過形成) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 1.0 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 1.0 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を設定するための情報は得られなかった。

一方、吸入曝露の非発がん影響については、中・長期毒性ケ) に示したマウスの試験から得られた LOAEL 0.6 ppm (嗅上皮及び腺の呼吸上皮化生、鼻咽頭の好酸性変化) を曝露状況で補正して 0.107 ppm (0.62 mg/m³) とし、LOAEL であることから 10 で除した 0.062 mg/m³ 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 0.062 mg/m³ 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ユニットリスクについて既存の値が得られなかったため、ベンチマークドーズ法を適用してユニットリスクを独自に算出した結果、がんの過剰発生率が最も高くなるユニットリスクの範囲は雄ラットの中皮腫の発生状況から得られた $5.8 \times 10^{-5} \sim 6.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ であったことから³⁵⁾、これを採用する。

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	—	—	1.0 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	—	—			—

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	—	—	—	—	—
	地下水	—		—		—

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。

なお、化管法に基づく平成 28 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 0.00012 μg/kg/day であったが、参考としてこれと無毒性量等から、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 (Margin of Exposure) は 170,000 となる。一方、発がん性については参考としてユニットリスクを経口換算して求めたスロープファクターは $0.19 \sim 0.22 (\text{mg}/\text{kg}/\text{day})^{-1}$ となるが、これから算出した過剰発生率は $2.3 \times 10^{-8} \sim 2.6 \times 10^{-8}$ となる。環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE や過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。このため、本物質の経口曝露による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。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

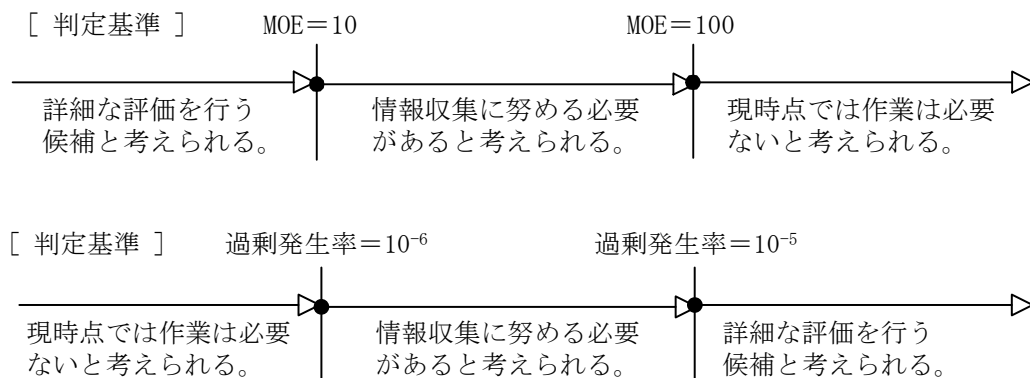
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.059 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.059 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.062 mg/m^3 マウス	21 超
	室内空気	—	—		—

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	0.059 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$5.8 \times 10^{-5} \sim 6.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	3.4×10^{-6} 未満 $\sim 4.0 \times 10^{-6}$ 未満	—	—
	室内空気	—	—	—	—	—

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度はともに $0.059 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度であった。無毒性量等 $0.062 \text{mg}/\text{m}^3$ 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 5 で除して求めた MOE は 21 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過剰発生率をユニットリスクから求めると 3.4×10^{-6} 未満 $\sim 4.0 \times 10^{-6}$ 未満となる。しかし、化管法に基づく平成 28 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 $0.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれから算出した MOE は 5、過剰発生率は $1.5 \times 10^{-5} \sim 1.7 \times 10^{-5}$ となり、参考値による MOE は 100 を下回り、過剰発生率は 10^{-6} を上回る。

従って、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要があると考えられ、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、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類		○	2,360 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		32,200 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類		○	1,020	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)
	○		24,900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類			1,900	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	14	A	—	1)
	○		2,830	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

急性／慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

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（試験開始時及び終了時の幾何平均値）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

環境庁¹⁾は、OECDテストガイドラインNo.201 (1984) に準拠して、緑藻類*Pseudokirchneriella 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)、1.60、3.20、6.40、13.0、25.0、50.0 mg/L (公比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、<0.02 (対照区)、1.25、2.36、4.12、9.28、17.8、33.9 mg/Lであった。試験開始時及び終了時の実測濃度は、それぞれ設定濃度の82~107%及び50~57%であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた²⁾。速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は32,200 µg/L、72時間無影響濃度 (NOEC) は2,360 µg/Lであった²⁾。

2) 甲殻類

環境庁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)、10.0、18.0、32.0、56.0、100 mg/L (公比1.8) であった。試験には脱塩素水道水 (硬度65 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、<0.1 (対照区)、9.9、17.6、31.3、55.7、99.3 mg/Lであり、試験開始時及び48時間後における実測濃度は、それぞれ設定濃度の108~111%及び88~90%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24,900 µg/Lであった。

また、環境庁¹⁾はOECDテストガイドライン No.202 (1984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 (9日後までは週3回、それ以降は2日毎換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.50、1.50、3.50、9.50、25.0 mg/L (公比2.7) であった。試験溶液の調製には、硬度65 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、<0.02 (対照区)、0.35、1.02、2.44、6.91、19.5 mg/Lであり、0、2、7、13、19日後の換水時及び2、5、9、15、21日後の換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の82~104%及び25~70%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1,020 µg/Lであった。

3) 魚類

環境庁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、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)、1.00、2.00、4.00、8.00、16.0 mg/L (公比2) であった。試験用水には、硬度61 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、<0.03 (対照区)、1.11、2.20、4.41、8.80、18.0 mg/Lであり、試験開始時及び24時間後の換水前の実測濃度は、それぞれ設定濃度の112~118%及び103~108%であった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき2,830 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	32,200 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	24,900 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	2,830 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) 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 2,830 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 28 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	2,360 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	1,020 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) 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 (甲殻類の 1,020 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 10 µg/L が得られた。

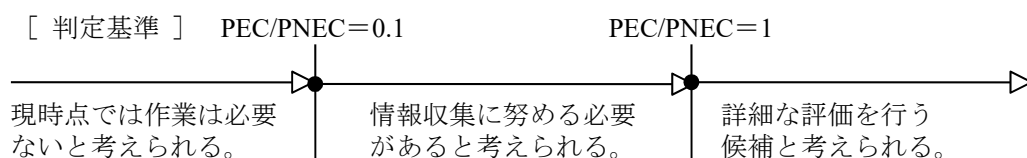
本物質の PNEC としては、甲殻類の慢性毒性値から得られた 10 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった	10 µg/L	—
公共用水域・海水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐える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。

しかし、化管法に基づく平成 28 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 0.0030 µg/L であり、この値と PNEC との比は 0.0003 であった。

したがって、本物質につい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) OECD High Production Volume Chemicals Program (2002) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, GLUCIDYL METHACRYLATE.
- 3) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 4) 通産省公報(1991.12.27).
- 5) メタクリル酸グリシジル(被験物質番号 K-1059)の微生物による分解度試験 最終報告書. 化審法データベース (J-CHECK) .
- 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) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 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, 2018.05.15 現在).
- 12) 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, 2005.10.02 現在). ; 経済産業省 (2007) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 16 年度実績) の確報値,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/jittaichousa/kakuhou18.html, 2007.04.06 現在). ; 経済産業省 (2009) : 化学物質の製造・輸入量に関する実態調査 (平成 19 年度実績) の確報値,
(http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/kakuhou19.html, 2009.12.28 現在).
- 13) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 14) 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 (2018) : 平成 28 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 (2018) : 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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 現在).
- 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) 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.
- 5) 環境庁環境保健部保健調査室 (1987) : 昭和 61 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 経済産業省 (2017) : 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.3.3.1.
- 7) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Shi T, Zhang B, Yu T. (1988): Toxicokinetics of glycidyl methacrylate. Chinese J Pharmacol Toxicol. 2: 226-231. (in Chinese).
- 2) Domoradzki et al. (2004): Metabolism of glycidyl methacrylate in nasal epithelium and liver of Fischer 344 rats, New Zealand rabbits and humans. PTR# 35242-310-1. Cited in: ECHA (2015): CLH report. Proposal for Harmonised Classification and Labelling for 2,3-epoxypropyl methacrylate (Glycidyl methacrylate, GMA).
- 3) US National Institute for Occupational Safety and Health, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 4) IPCS (2006): International Chemical Safety Cards. 1679. Glycidyl methacrylate.
- 5) 化学物質点検推進連絡協議会(1997): メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルエステル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. 5: 363-385.
- 6) Hadidian Z, Fredrickson TN, Weisburger EK, Weisburger JH, Glass RM, Mantel N. (1968): Tests for chemical carcinogens. Report on the activity of derivatives of aromatic amines, nitrosamines, quinolines, nitroalkanes, amides, epoxides, aziridines, and purine antimetabolites. J Natl Cancer Inst. 41: 985-1036.
- 7) Ouyang GS, Xie DY, Xu GL, Fan Z, Hao AG, Tang GX, Wang YW, Wu Y, Yang HF, Gao Q. (1988): Study on subacute toxicity mutagenesis and teratogenesis of glycidyl methacrylate (GMA). J Hyg Res. 17: 1-5. (in Chinese).
- 8) Landry TD, McGuirk RJ, Stebbins KE. (1996): Glycidyl Methacrylate: Thirteen-week vapor inhalation toxicity study in Fischer 344 rats. NTIS/OTS0558871.
- 9) Mattsson JL, Spencer PJ, Stebbins KE. (1996): Glycidyl Methacrylate: 13-Week inhalation

- neurotoxicity study in Fischer 344 rats. NTIS/OTS0558872.
- 10) 日本バイオアッセイ研究センター (2012): メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書. 試験番号: 0770.
 - 11) 日本バイオアッセイ研究センター (2012): メタクリル酸=2,3-エポキシプロピルのマウスを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書. 試験番号: 0771.
 - 12) 日本バイオアッセイ研究センター (2015): メタクリル酸=2,3-エポキシプロピル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: 0794.
 - 13) 日本バイオアッセイ研究センター (2015): メタクリル酸=2,3-エポキシプロピル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: 0795.
 - 14) Vedula U, Breslin WJ, Beekman MJ, Stebbins KE. (1995): Glycidyl methacrylate: Inhalation teratology probe study in New Zealand white rabbits. NTIS/OTS0558852.
 - 15) Vedula U, Breslin WJ, McGuirk RJ, Stebbins KE. (1996): Glycidyl methacrylate: Inhalation teratology study in New Zealand white rabbits. NTIS/OTS0558853.
 - 16) Dempsey KJ. (1982): Hypersensitivity to Sta-Lok and Loctite anaerobic sealants. *J Am Acad Dermatol.* 7: 779-784.
 - 17) Matura M, Poesen N, de Moor A, Kerre S, Dooms-Goossens A. (1995): Glycidyl methacrylate and ethoxyethyl acrylate: new allergens in emulsions used to impregnate paper and textile materials. *Contact Dermatitis.* 33: 123-124.
 - 18) 日本産業衛生学会 (2018): 許容濃度の暫定値 (2018) の提案理由. メタクリル酸-2,3-エポキシプロピル (メタクリル酸グリシジル) . *産衛誌.* 60: 161-167.
 - 19) Litton Bionetics, Inc. (1978): Mutagenicity evaluation of glycidyl methacrylate in the Ames-*Solmonella*/microsome plate test. NTIS/OTS0523530.
 - 20) The Goodyear Tire & Rubber Company (1981): Mutagenicity evaluation of Glycidyl. NTIS/OTS0206047.
 - 21) 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.
 - 22) Schweikl H, Schmalz G, Rackebrandt K. (1998): The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in *Salmonella typhimurium* and V79 cells. *Mutat Res.* 415: 119-130.
 - 23) Voogd CE, van der Stel JJ, Jacobs JJ. (1981): The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat Res.* 89: 269-282.
 - 24) E.I. Du Pont (1980): 2-Methyl-2-propenoic acid, oxiranylmethyl ester: Chinese hamster ovary cell mutagenicity assay. NTIS/OTS0539805.
 - 25) Linscombe VA, Engle KE. (1995): Evaluation of glycidyl methacrylate (GMA) in the Chinese hamster ovary cell/hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl transferase forward mutation assay. NTIS/OTS0558847.
 - 26) 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.

- 27) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルエステルのチヤイニーズ・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. 5: 377-380.
- 28) Poplawski T, Pawlowska E, Wisniewska-Jarosinska M, Ksiazek D, Wozniak K, Szczepanska J, Blasiak J. (2009): Cytotoxicity and genotoxicity of glycidyl methacrylate. Chem Biol Interact. 180: 69-78.
- 29) Xie DY, Zhang W, Cao LF, Sun WQ, Li ZS, Gao Q, Wu YL, Gao HL, Yang HF, Zuo J. et al. (1990): Studies of the genotoxicity of glycidyl methacrylate (GMA). Biomed Environ Sci. 3: 281-289.
- 30) 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.
- 31) Lick SJ, Gollapudi BB, Freshour NL. (1995): Evaluation of glycidyl methacrylate (GMA) in the mouse bone marrow micronucleus test. NTIS/OTS0558846.
- 32) 化学物質点検推進連絡協議会(1997): メタクリル酸 2,3-エポキシプロピルエステルのマウスを用いる小核試験. 化学物質毒性試験報告. 5: 381-385.
- 33) Dobrovolsky VN, Pacheco-Martinez MM, McDaniel LP, Pearce MG, Ding W. (2016): *In vivo* genotoxicity assessment of acrylamide and glycidyl methacrylate. Food Chem Toxicol. 87: 120-127.
- 34) 厚生労働省「労働安全衛生法第 28 条第 3 項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質による健康障害を防止するための指針」（平成 24 年 10 月 10 日 健康障害を防止するための指針公示第 23 号。（同物質追加）平成 28 年 3 月 31 日 健康障害を防止するための指針公示第 26 号。）
- 35) 日本エヌ・ユー・エス株式会社 (2019): 平成 30 年度化学物質健康リスク初期評価等実施業務報告書.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境庁 (1997) : 平成 8 年度 生態影響試験
- 2) 国立環境研究所 (2018) : 平成 29 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

(Ⅱ) 化学物質の生態リスク初期評価
(4物質：追加実施分)の結果

[1] ジクロロ酢酸

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： ジクロロ酢酸

(別の呼称： DCA)

CAS 番号： 79-43-6

化審法官報公示整理番号： 2-1161

化管法政令番号： 2-25

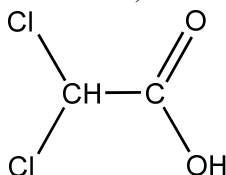
RTECS 番号： AG6125000

分子式： $C_2H_2Cl_2O_2$

分子量： 128.94

換算係数： 1 ppm = 5.27 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は刺激臭の液体である¹⁾。

融点	12°C ²⁾ 、9.7°C/-4°C (2つの結晶型) ³⁾ 、13.5°C ⁴⁾ 、5°C ⁵⁾ 、6°C ⁵⁾
沸点	193°C (760 mmHg) ²⁾ 、193~194°C ³⁾ 、193~194°C (760 mmHg) ⁴⁾ 、194°C ⁵⁾
密度	1.5634 g/cm ³ (20°C) ²⁾
蒸気圧	0.23mmHg (=30Pa) (25°C) ²⁾ 、0.179 mmHg (=23.9Pa) (25°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.92 ⁴⁾ 、 ⁶⁾
解離定数 (pKa)	1.35 (25°C) ²⁾ 、1.26 ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	1.00×10 ⁶ mg/L (20°C) ⁴⁾ 、8.63×10 ⁴ mg/L 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。

生物分解性

好氣的分解

分解率： BOD 97%、TOC 94%、HPLC 100%

(試験期間： 2週間、被験物質濃度： 100mg/L、活性汚泥濃度： 30mg/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： 0.73×10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁸⁾により計算)

半減期： 7.3 ~ 73 日 (OH ラジカル濃度を 3×10⁶~3×10⁵ 分子/cm³⁹⁾と仮定し、1日は12時間として計算)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 3.2 (BCFBAF¹⁰) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 2.3 (KOCWIN¹¹) 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¹²⁾。

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)}	— ^{c)}	X ^{b)}	X ^{b)}	— ^{c)}
平成(年度)	26	27	28	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	— ^{c)}	

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。

c) 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 1 t 以上 100 t 未満である¹³⁾。

ジクロロ酢酸などのハロゲン化酢酸類は、浄水過程において水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである¹⁴⁾。

また、嫌気－無酸素－好気法の処理方法を採用している下水処理場では、下水処理水の塩素処理により本物質の濃度が下水流入水濃度を大きく超えたとの報告がある¹⁵⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、有機合成原料中間体、製薬とされている¹⁶⁾。

(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：25）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、水道水質基準が設定されている。クロロ酢酸類は、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。

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一般環境等から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	19.9	0.0	0.6	4.7
水域	21.2	99.7	19.4	40.1
土壌	58.9	0.1	79.9	55.1
底質	0.0	0.2	0.0	0.1

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

(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。

また、表流水、湖沼水等を原水とする水道原水の調査結果から集計した結果を表 2.3 に示す。

表 2.2 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	
公共用水域・淡水 ^{b)}	μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	全国 千葉県、 東京都、 神奈川県	2000	2)	
	—	—	0.539 ^{a)}	<0.003 ^{a)}	3.36 ^{a)}	0.003		—/38	1996	3)
	<2	<2	<2	<2	2	0/2		北海道、 長野県	1984	4)
公共用水域・海水	μg/L	<0.2	0.24	<0.2	1.6	0.2	全国 東京湾 北海道、 宮城県、 岡山県	2000	2)	
	—	—	0.094 ^{a)}	<0.003 ^{a)}	0.334 ^{a)}	0.003		—/62	1996	3)
	<2	<2	<2	<2	2	0/5		1984	4)	

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
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.02	<0.02	<0.01	<0.02	0.01~0.02	0/2	北海道、 長野県	1984	4)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$	<0.02	<0.02	<0.01	<0.02	0.01~0.02	0/5	北海道、 宮城県、 岡山県	1984	4)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：a) 原著の値を転記。

b) 1995年度に2河川で実施した水質調査において、最大1.9 $\mu\text{g/L}$ の報告がある⁵⁾。

表 2.3 水道原水の調査結果

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 ^{b)} $\mu\text{g/L}$	<4	<4	<1	3 ^{c)}	<i>1~4</i>	2/68	全国	2016	6)
	<4	<4	<1	<4	<i>1~4</i>	0/68	全国	2015	7)
	<4	<4	<1	4	<i>1~4</i>	1/74	全国	2014	8)
	<4	<4	<1	4	<i>1~4</i>	2/81	全国	2013	9)
	<4	<4	<1	4	<i>1~4</i>	1/85	全国	2012	10)
	<4	<4	<1	4	<i>1~4</i>	2/83	全国	2011	11)
	<4	<4	<1	4	<i>1~4</i>	1/80	全国	2010	12)
	<20	<20	<1	4 ^{c)}	<i>1~20</i>	2/86	全国	2009	13)
	<20	<20	<1	4 ^{c)}	<i>1~20</i>	4/84	全国	2008	14)
	<20	<20	<1	4 ^{c)}	<i>1~20</i>	7/87	全国	2007	15)
	<4	<4	<1	8	<i>1~4</i>	5/93	全国	2006	16)
	<4	<4	<1	6	<i>1~4</i>	6/99	全国	2005	17)
	<4	<4	<1	4	<i>1~4</i>	4/131	全国	2004	18)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									

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。

b) 水道原水のうち、「表流水」、「湖沼水」、「ダム直接」又は「ダム放流」のデータのみを集計対象とした。

c) 最大濃度を上回る下限値による不検出データが報告されているため、最大濃度よりも高濃度の地点が存在する可能性がある。

(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 2.4 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、表流水、湖沼水又はダム湖水を原水とする水道原水の測定結果を PEC に用いると、直近3年以内の淡水域では4 $\mu\text{g/L}$ 程度となった。

また、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域では最大で0.2 $\mu\text{g/L}$ 未満程度、同海水域では最大で1.6 $\mu\text{g/L}$ 程度であり、過去の限られた地域を調査対象とした調査結果では、公共用水域の淡水域で3.4 $\mu\text{g/L}$ 、同海水域で0.33 $\mu\text{g/L}$ の報告があった。

表 2.4 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 1.6 µg/L 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. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 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		○	93.2 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	<6,260*2	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		17,000 *1	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		52,000*2	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	52,000	<i>Isochrysis galbana</i>	プリムネシウム藻類	NOEC GRO	3	B	B	3)-2015035
	○		148,000	<i>Isochrysis galbana</i>	プリムネシウム藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	3)-2015035
甲殻類	○		23,000	<i>Nitocra spinipes</i>	ナミミズベソコミジンコ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-5185
	○		106,000*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	D	C	1)-56394
	○		2,600,000*2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	D	C	1)-56394
魚類	○		322,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC ₅₀ MOR	4	D	C	3)-2015035
その他		○	3,000	<i>Myriophyllum spicatum</i>	ホザキノフサモ	NOEC GRO	14	D	C	1)-110399
		○	10,000	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	フサモ属	NOEC GRO	14	D	C	1)-110399
	○		37,100	<i>Myriophyllum spicatum</i>	ホザキノフサモ	EC ₅₀ GRO	14	D	C	1)-110399
	○		47,300	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	フサモ属	EC ₅₀ GRO	14	D	C	1)-110399

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.
		○	50,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO (RATE)	7	B	B	1)-110399
	○		555,200	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO (RATE)	7	B	B	1)-110399
	○		4,060,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-14733

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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 pH 未調整の試験溶液を用いた試験結果

*2 pH 調整した試験溶液を用いた試験結果

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

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)」(2011)に準拠して、緑藻類 *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)、0.0932、0.298、0.954、3.04、9.76、31.2、100 mg/L (公比 約3.2)であった。被験物質の実測濃度は、設定濃度の89.2～103%であり、設定濃度に対する変動は20%以内に維持されていたため、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17,000 μg/L、72時間無影響濃度 (NOEC) は93.2 μg/Lであった。

2) その他の生物

HansonとSolomon¹⁾⁻¹¹⁰³⁹⁹は、米国ASTMの試験方法 (E1415-91, 2000) 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 (対照区)、10、25、50、100、200、400 mg/L (公比2)であった。試験にはHunter培地 (シヨ糖なし) が用いられた。毒性値は設定濃度に基づき算出された。速度法による7日間半数影響濃度 (EC₅₀) は555,200 μg/L、7日間無影響濃度 (NOEC) は50,000 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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 EC ₅₀ (生長阻害)	17,000 µg/L
その他	<i>Lemna gibba</i>	7日間 EC ₅₀ (生長阻害)	555,200 µg/L

アセスメント係数：1,000 [1生物群 (藻類) 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値 (藻類の 17,000 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 17 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 NOEC (生長阻害)	93.2 µg/L
その他	<i>Lemna gibba</i>	7日間 NOEC (生長阻害)	50,000 µg/L

アセスメント係数：100 [1生物群 (藻類) 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値 (藻類の 93.2 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 0.93 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 0.93 µg/L を採用する。

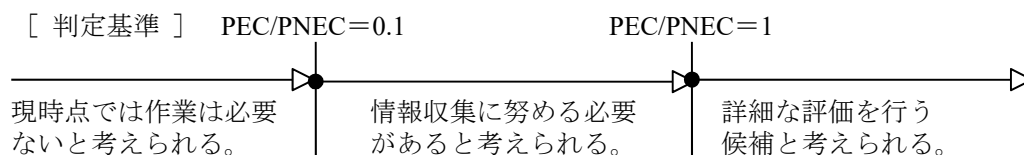
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 3.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	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)]	0.93 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが、 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、 1.6 µg/L程度 (2000)]		—

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



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。

なお、過去のデータではあるが公共用水域の海水域で最大 $1.6 \mu\text{g/L}$ 程度が検出されており、この濃度と PNEC との比は 1.7 であった。

また、過去の限られた地域を調査対象とした調査結果では、公共用水域の淡水域で $3.4 \mu\text{g/L}$ 、海水域では $0.33 \mu\text{g/L}$ の報告があり、PNEC との比は、淡水域で 4、海水域では 0.4 であった。

さらに、表流水、湖沼水又はダム湖水を原水とする水道原水の測定結果を PEC に用いると、直近 3 年以内の淡水域では $4 \mu\text{g/L}$ 程度であり、PEC / PNEC 比は 4 となった。

したがって、本物質については情報収集に努める必要があり、排出源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。

4. 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 : 969.
- 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:553.
- 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:77.
- 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:4.
- 7) ジクロロ酢酸の分解度試験成績報告書.化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) 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, 2018.05.15 現在).
- 13) 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).
- 14) 日本水道協会 (2011) : 上水試験方法 2011 年版・資料編.
- 15) 名本伸介, 浦瀬太郎, 根橋和也 (2002) : ハロ酢酸類の下水処理過程および水環境中における挙動. 水環境学会誌. 25(5):285-288.
- 16) 化学工業日報社(2014) : 2014 年版 新化学インデックス:279.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 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.
- 3) Shinya Hashimoto, Tadashi Azuma, Akira Otsuki (1998) : Distribution, Source, and Stability of Haloacetic Acids in Tokyo Bay, Japan. Environmental Toxicology and Chemistry. 17(5):798-805.

- 4) 環境庁環境保健部保健調査室 (1985) : 昭和 59 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 5) Yasuo Takahashi, Sukeo Onodera, Masatoshi Morita (2000) : Chracterization and Determination of Halogenated Organic Compounds in River Water and Drinking Water. *Journal of Environmental Chemistry*. 10(2):273-280.
- 6) (公社)日本水道協会 (2018) : 平成 28 年度水道統計 水質編 第 99-2 号.
- 7) (公社)日本水道協会 (2017) : 平成 27 年度水道統計 水質編 第 98-2 号.
- 8) (公社)日本水道協会 (2016) : 平成 26 年度水道統計 水質編 第 97-2 号.
- 9) (公社)日本水道協会 (2015) : 平成 25 年度水道統計 水質編 第 96-2 号.
- 10) (公社)日本水道協会 (2014) : 平成 24 年度水道統計 水質編 第 95-2 号.
- 11) (社)日本水道協会 (2013) : 平成 23 年度水道統計 水質編 第 94-2 号.
- 12) (社)日本水道協会 (2012) : 平成 22 年度水道統計 水質編 第 93-2 号.
- 13) (社)日本水道協会 (2011) : 平成 21 年度水道統計 水質編 第 92-2 号.
- 14) (社)日本水道協会 (2010) : 平成 20 年度水道統計 水質編 第 91-2 号.
- 15) (社)日本水道協会 (2009) : 平成 19 年度水道統計 水質編 第 90-2 号.
- 16) (社)日本水道協会 (2008) : 平成 18 年度水道統計 水質編 第 89-2 号.
- 17) (社)日本水道協会 (2007) : 平成 17 年度水道統計 水質編 第 88-2 号.
- 18) (社)日本水道協会 (2006) : 平成 16 年度水道統計 水質編 第 87-2 号.

(3) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

5185 : Linden, E., B.E. Bengtsson, O. Svanberg, and G. Sundstrom (1979): The Acute Toxicity of 78 Chemicals and Pesticide Formulations Against Two Brackish Water Organisms, the Bleak (*Alburnus alburnus*) and the Harpacticoid *Nitocra spinipes*. *Chemosphere* 8 (11/12): 843-851.

14733 : Fort, D.J., E.L. Stover, J.R. Rayburn, M. Hull, and J.A. Bantle (1993): Evaluation of the Developmental Toxicity of Trichloroethylene and Detoxification Metabolites Using *Xenopus*. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 13 (1): 35-45.

56394 : Trenel, J., and R. Kuhn (1982): Bewertung Wassergefährdender Stoffe im Hinblick auf Lagerung, Umschlag und Transport. *Umweltforschungsplan des Bundesministers des Innern.*

110399 : Hanson, M.L., and K.R. Solomon (2004): Haloacetic Acids in the Aquatic Environment. Part I: Macrophyte Toxicity. *Environ. Pollut.* 130 (3): 371-383.

2) 環境省 (2018) : 平成 29 年度 生態影響試験

3) その他

2015035 : Fisher, D., L. Yonkos, G. Ziegler, E. Friedel, and D. Burton (2014): Acute and Chronic Toxicity of Selected Disinfection Byproducts to *Daphnia magna*, *Cyprinodon variegatus*, and *Isochrysis galbana*. *Water Research* 55: 233-244.

[2] トリクロロ酢酸

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： トリクロロ酢酸

(別の呼称： TCA)

CAS 番号： 76-03-9

化審法官報公示整理番号： 2-1188

化管法政令番号： 1-282

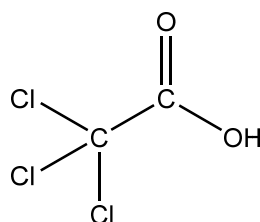
RTECS 番号： AJ7875000

分子式： $C_2HCl_3O_2$

分子量： 163.39

換算係数： 1 ppm = 6.68 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は潮解性のある常温で白色の固体である¹⁾。

融点	59.1°C ²⁾ 、57~58°C ³⁾ 、57°C ⁴⁾
沸点	198.2°C (760 mmHg) ²⁾ 、196~197°C ³⁾ 、197.5°C ⁴⁾
密度	1.6126 g/cm ³ (64°C) ²⁾
蒸気圧	1 mmHg (= 133.3Pa) (51°C) ⁴⁾ 、 0.90 mmHg (= 120Pa) (50°C) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.33 ⁵⁾
解離定数 (pKa)	0.66 (20°C) ²⁾ 、~ 0.7 ³⁾
水溶性 (水溶解度)	9.23×10 ⁵ mg/L (20°C) ²⁾ 、9.3×10 ⁵ mg/L (20°C) ⁴⁾ 、 1.3×10 ⁴ mg/L (25°C) ⁴⁾ 、9.289×10 ⁵ mg/L (25°C) 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

分解率：BOD 7%、TOC 42%、HPLC 40%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：100mg/L、活性汚泥濃度：30mg/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：0.52×10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁸⁾ により計算)

半減期：10 ~ 100 日 (OH ラジカル濃度を 3×10⁶~3×10⁵ 分子/cm³ と仮定⁹⁾し、1

日は12時間として計算)

加水分解性

加水分解の基を持たない¹⁰⁾

生物濃縮性（濃縮性がない又は低いと判断される化学物質¹¹⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

0.4 ~ 1.0（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：0.2 mg/L）¹²⁾

<1.7（試験生物：コイ、試験期間：6週間、試験濃度：0.02 mg/L）¹²⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：3.2（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	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	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2006年における生産量は20tと推定される¹⁵⁾、また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1t以上100t未満である¹⁶⁾。

ジクロロ酢酸などのハロゲン化酢酸類は、浄水過程において水道原水中の有機物質や臭素及び消毒剤（塩素）とが反応し生成される消毒副生成物質の一つである¹⁷⁾。

また、嫌気-無酸素-好気法の処理方法を採用している下水処理場では、下水処理水の塩素処理により本物質の濃度が下水流入水濃度を大きく超えたとの報告がある¹⁸⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、医薬品の原料、腐食剤、角質溶解剤、塗装はく離剤、除たんぱく剤や生体内たんぱく・脂質の分画剤に使われてる¹⁾。また、水道では、水道原水中の有機物質と臭素や消毒剤（塩素）とが反応して生成される副生成物のひとつである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：282）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、水道水質基準が設定されている。クロロ酢酸類は、人健康影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：986）に指定されていた。

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一般環境等から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28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 28 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	63	6	0	0	0	60	755	-	-	-	69	755	824

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
下水道業							678				届出	届出外	
船舶製造・修理業、 船用機関製造業	63	0	0	0	0	0	(89.8%)				8%	92%	
医療業							48						
化学工業	0	6	0	0	0	60	(6.4%)	6					
高等教育機関							(0.8%)	10					
自然科学研究所							(1.3%)	6					
精密機械器具製造業							(0.8%)	2					
食品製造業							(0.3%)	1					
計量証明業							(0.1%)	1					
商品検査業							(0.1%)	1					

本物質の平成28年度における環境中への総排出量は約0.82tとなり、そのうち届出排出量は0.069tで全体の8%であった。届出排出量のうち0.063tが大気へ、0.006tが公共用水域（海域）へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に廃棄物への移動量が0.06t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、船舶製造・修理業、船用機関製造業（100%）、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（100%）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	133
水域	690
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 28 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった兵庫県（大気への排出量 0.062 t、公共用水域への排出量 0.034 t）、公共用水域への排出量が最大であった東京都（大気への排出量 0.0089 t、公共用水域への排出量 0.083 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
	兵庫県	兵庫県	東京都
大気	0.0	0.0	0.0
水域	99.0	99.0	99.1
土壌	0.1	0.1	0.0
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。

また、表流水、湖沼水等を原水とする水道原水の調査結果から集計した結果を表 2.5 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
公共用水域・淡水 ^{c)} μg/L	<0.1	0.21	<0.1	1.6	0.1	21/65	全国	2000	5)
	—	4.55 ^{b)}	<0.070 ^{b)}	22.0 ^{b)}	0.070	—/38	千葉県、 東京都、 神奈川県	1996	6)
	<5	<5	<5	<5	5	0/2	北海道、 長野県	1984	7)
公共用水域・海水 μg/L	0.33	1.1	<0.1	6.5	0.1	8/11	全国	2000	5)
	—	1.70 ^{b)}	<0.070 ^{b)}	14.9 ^{b)}	0.070	—/62	東京湾	1996	6)
	<5	<5	<5	<5	5	0/5	北海道、 宮城県、 岡山県	1984	7)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.05	<0.05	<0.02	<0.05	0.02~0.05	0/2	北海道、 長野県	1984	7)

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) $\mu\text{g/g}$	<0.05	<0.05	<0.03	<0.05	0.03~0.05	0/5	北海道、 宮城県、 岡山県	1984	7)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

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) 原著の値を転記。

c) 1995年度に2河川で実施した水質調査において、最大5.0 $\mu\text{g/L}$ の報告がある⁸⁾。

表 2.5 水道原水の調査結果

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 ^{b)} $\mu\text{g/L}$	<20	<20	<1	3 ^{c)}	1~20	2/68	全国	2016	9)
	<20	<20	<1	<20	1~20	0/68	全国	2015	10)
	<20	<20	<1	20	1~20	2/76	全国	2014	11)
	<20	<20	<1	10 ^{c)}	1~20	2/81	全国	2013	12)
	<20	<20	<1	20	1~20	1/85	全国	2012	13)
	<20	<20	<1	20	1~20	1/83	全国	2011	14)
	<20	<20	<1	20	1~20	1/80	全国	2010	15)
	<20	<20	<1	20	1~20	3/84	全国	2009	16)
	<20	<20	<1	20	1~20	3/82	全国	2008	17)
	<20	<20	<1	20	1~20	4/85	全国	2007	18)
	<20	<20	<1	20	1~20	7/92	全国	2006	19)
	<20	<20	<1	5 ^{c)}	1~20	9/99	全国	2005	20)
	<30	<30	<1	1 ^{c)}	1~30	4/130	全国	2004	21)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									

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。

b) 水道原水のうち、「表流水」、「湖沼水」、「ダム直接」又は「ダム放流」のデータのみを集計対象とした。

c) 最大濃度を上回る下限値による不検出データが報告されているため、最大濃度よりも高濃度の地点が存在する可能性がある。

(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 2.6 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、表流水、湖沼水又はダム湖水を原水とする水道原水の測定結果を PEC に用いると、直近 3 年以内の淡水域では 20 $\mu\text{g/L}$ 程度となった。

また、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域では最大で 1.6 $\mu\text{g/L}$ 程度、同海水域では最大で 6.5 $\mu\text{g/L}$ 程度であり、過去の限られた地域を調査対象とした調査結果では、公共用水域の淡水域で 22 $\mu\text{g/L}$ 、同海水域で 15 $\mu\text{g/L}$ の報告があった。

化管法に基づく平成 28 年度の公共用水域への届出排出量 6 kg は海域への排出量のため、河川中濃度は推定しなかった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 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 1.6 μg/L 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 0.33 μg/L 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 6.5 μg/L 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. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 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		○	3,000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-119408
		○	3,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-119408
	○		16,200	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-119408
	○		67,900	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-119408
		○	100,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	1)-119408
	○		>100,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	1)-119408
		○	110,000	<i>Chlorella kessleri</i>	トレボウクシア藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-119408
	○		>110,000	<i>Chlorella kessleri</i>	トレボウクシア藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-119408
		○	115,000	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	トレボウクシア藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-119408
	○		>115,000	<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	トレボウクシア藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-119408
		○	250,000	<i>Isochrysis galbana</i>	プリムネシウム藻類	NOEC GRO	3	B	B	2)-2015035
	○		332,000	<i>Isochrysis galbana</i>	プリムネシウム藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	2)-2015035
甲殻類	○		<u>1,200</u>	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	ハウネンエビ目	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-14250
	○		16,900	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	ハウネンエビ目	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-14017

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.
	○		110,000* ¹	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-707
	○		146,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	1)-16601
		○	285,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)-2015035
	○		8,370,000* ²	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-707
魚類		○	235,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属 (胚)	NOEC GRO / MOR / HAT	32	D	C	2)-2015035
	○		277,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	2)-2018308
	○		2,000,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-866
	○		9,300,000	<i>Alburnus alburnus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-5185
	○		>10,000,000	<i>Leuciscus idus melanotus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-547
その他		○	3,000	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	フサモ属	NOEC GRO	14	D	C	1)-110399
		○	10,000	<i>Myriophyllum spicatum</i>	ホザキノフサ モ	NOEC GRO	14	D	C	1)-110399
		○	30,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO (RATE)	7	B	B	1)-110399
	○		49,500	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	フサモ属	EC ₅₀ GRO	14	D	C	1)-110399
	○		49,800	<i>Myriophyllum spicatum</i>	ホザキノフサ モ	EC ₅₀ GRO	14	D	C	1)-110399
	○		864,300	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO (RATE)	7	B	B	1)-110399
	○		4,430,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガ エル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-14733

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

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) 又は成長 (動物)、HAT (Hatch) : ふ化、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 pH 未調整の試験溶液を用いた試験結果

*2 pH 調整した試験溶液を用いた試験結果

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

Robertsら¹⁾⁻¹¹⁹⁴⁰⁸は、OECDテストガイドラインNo.201 (2006) に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度の範囲は0.3~100 mg/Lであった。試験にはISO培地が用いられた。毒性値は実測濃度に基づき算出され、速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は16,200 µg/L、72時間無影響濃度 (NOEC) は3,000 µg/Lであった。

また、Robertsら¹⁾⁻¹¹⁹⁴⁰⁸はOECDテストガイドラインNo.201 (2006) に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度の範囲は0.3~100 mg/Lであった。試験にはISO培地が用いられた。速度法による72時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき3,000 µg/Lであった。

2) 甲殻類

Centenoら¹⁾⁻¹⁴²⁵⁰は、ホウネンエビ目 *Streptocephalus proboscideus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区 (公比2) であった。試験用水には硬度80~100 mg/L (CaCO₃換算) のStandard Reference Water (SRW) 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1,200 µg/Lであった。

また、Fisherら²⁾⁻²⁰¹⁵⁰³⁵はオオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (週3回換水) で行われ、設定試験濃度の公比は1.78であった。繁殖阻害 (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285,000 µg/Lであった。

3) その他の生物

HansonとSolomon¹⁾⁻¹¹⁰³⁹⁹は、米国ASTMの試験方法 (E1415-91, 2000) 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 (対照区) 、10、25、50、100、200、400 mg/L (公比2) であった。試験には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。速度法による7日間半数影響濃度 (EC₅₀) は864,300 µg/L、7日間無影響濃度 (NOEC) は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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	16,200 µg/L
甲殻類	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	24 時間 LC ₅₀	1,200 µg/L
その他	<i>Lemna gibba</i>	7 日間 EC ₅₀ (生長阻害)	864,300 µg/L

魚類において採用できる知見は得られなかったが、試験溶液の pH 調整をした場合には被験物質のみの影響を示す毒性値が得られ、それが今得られている毒性値よりも小さくなる可能性はないと考えられる。したがって、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 100 を用いることとした。

その他の生物を除いた小さい方の値 (甲殻類の 1,200 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 12 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	3,000 µg/L
藻類	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	3,000 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	285,000 µg/L
その他	<i>Lemna gibba</i>	7 日間 NOEC (生長阻害)	30,000 µg/L

魚類において採用できる知見は得られなかったが、試験溶液の pH 調整をした場合には被験物質のみの影響を示す毒性値が得られ、それが今得られている毒性値よりも小さくなる可能性はないと考えられる。したがって、アセスメント係数は 3 生物群の値が得られた場合の 10 を用いることとした。

その他の生物を除いた小さい方の値 (藻類の 3,000 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 300 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類の急性毒性値から得られた 12 µg/L を採用する。

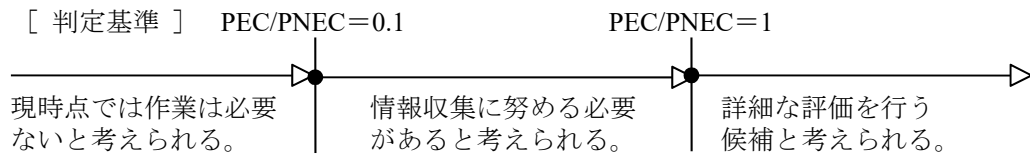
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 3.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった [過去のデータではあるが、 0.1 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 1.6 µg/L 程度(2000)]	12 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去のデータではあるが、 0.33 µg/L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、 6.5 µg/L程度 (2000)]		—

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



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。

なお、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域では最大で 1.6 $\mu\text{g/L}$ 程度、同海水域では最大で 6.5 $\mu\text{g/L}$ 程度であり、これらの値と PNEC との比は淡水域で 0.13、海水域では 0.5 であった。

また、過去の限られた地域を調査対象とした調査結果では、公共用水域の淡水域で 22 $\mu\text{g/L}$ 、同海水域で 15 $\mu\text{g/L}$ の報告があったが、これらの値と PNEC との比は淡水域で 1.8、海水域では 1.3 であった。

さらに、表流水、湖沼水又はダム湖水を原水とする水道原水の測定結果を PEC に用いると、直近 3 年以内の淡水域では 20 $\mu\text{g/L}$ 程度であり、PEC / PNEC 比は 1.7 となった。

したがって、本物質については情報収集に努める必要があり、排出源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。

4. 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:1784.
- 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) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 4.
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:20.
- 7) トリクロロ酢酸(K-674)の分解度試験 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) Lyman WJ et al(1990) : Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC:
Amer Chem Soc pp. 7-4, 7-5, 8-12. [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>,
2017.12.11 現在)].
- 11) 通産省公報(1985.12.28).
- 12) トリクロロ酢酸(被験物質 No. K-674)のコイによる濃縮度試験 試験報告書.化審法データ
ベース(J-CHECK).
- 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,
2018.05.15 現在).
- 15) シーエムシー出版(2008) : 2009 年版ファインケミカル年鑑 : 434-435.
- 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>, 2008.11.6 現在).
- 17) 日本水道協会 (2011) : 上水試験方法 2011 年版・資料編.
- 18) 名本伸介, 浦瀬太郎, 根橋和也 (2002) : ハロ酢酸類の下水処理過程および水環境中にお
ける挙動. 水環境学会誌. 25(5):285-288.

(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 (2018) : 平成 28 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 (2018) : 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/h28kohyo/shukeikekka_csv.html, 2018.03.02 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 (2018) : 平成 28 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/todokedegaiH28/syosai.html>, 2018.03.02 現在).
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Shinya Hashimoto, Tadashi Azuma, Akira Otsuki (1998) : Distribution, Source, and Stability of Haloacetic Acids in Tokyo Bay, Japan. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 17(5):798-805.
- 7) 環境庁環境保健部保健調査室 (1985) : 昭和 59 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 8) Yasuo Takahashi, Sukeo Onodera, Masatoshi Morita (2000) : Characterization and Determination of Halogenated Organic Compounds in River Water and Drinking Water. *Journal of Environmental Chemistry*. 10(2):273-280.
- 9) (公社)日本水道協会 (2018) : 平成 28 年度水道統計 水質編 第 99-2 号.
- 10) (公社)日本水道協会 (2017) : 平成 27 年度水道統計 水質編 第 98-2 号.
- 11) (公社)日本水道協会 (2016) : 平成 26 年度水道統計 水質編 第 97-2 号.
- 12) (公社)日本水道協会 (2015) : 平成 25 年度水道統計 水質編 第 96-2 号.
- 13) (公社)日本水道協会 (2014) : 平成 24 年度水道統計 水質編 第 95-2 号.
- 14) (社)日本水道協会 (2013) : 平成 23 年度水道統計 水質編 第 94-2 号.
- 15) (社)日本水道協会 (2012) : 平成 22 年度水道統計 水質編 第 93-2 号.
- 16) (社)日本水道協会 (2011) : 平成 21 年度水道統計 水質編 第 92-2 号.
- 17) (社)日本水道協会 (2010) : 平成 20 年度水道統計 水質編 第 91-2 号.
- 18) (社)日本水道協会 (2009) : 平成 19 年度水道統計 水質編 第 90-2 号.
- 19) (社)日本水道協会 (2008) : 平成 18 年度水道統計 水質編 第 89-2 号.
- 20) (社)日本水道協会 (2007) : 平成 17 年度水道統計 水質編 第 88-2 号.
- 21) (社)日本水道協会 (2006) : 平成 16 年度水道統計 水質編 第 87-2 号.

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.EPA 「ECOTOX」
547 : Juhnke, I., and D. Luedemann (1978): Results of the Investigation of 200 Chemical Compounds for Acute Fish Toxicity with the Golden Orfe Test (Ergebnisse der Untersuchung

- von 200 Chemischen Verbindungen auf Akute Fischtoxizität mit dem Goldorfenfest). Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 11 (5): 161-164.
- 707 : Bringmann, G., and R. Kühn (1982): Results of Toxic Action of Water Pollutants on *Daphnia magna* Straus Tested by an Improved Standardized Procedure. Z.Wasser-Abwasser-Forsch. 15 (1): 1-6.
- 866 : Dennis, W.H.J., E.P. Meier, W.F. Randall, A.B. Rosencrance, and D.H. Rosenblatt (1979): Degradation of Diazinon by Sodium Hypochlorite. Chemistry and Aquatic Toxicity. Environ. Sci. Technol. 13 (5): 594-598.
- 5185 : Linden, E., B.E. Bengtsson, O. Svanberg, and G. Sundstrom (1979): The Acute Toxicity of 78 Chemicals and Pesticide Formulations Against Two Brackish Water Organisms, the Bleak (*Alburnus alburnus*) and the Harpacticoid *Nitocra spinipes*. Chemosphere 8 (11/12): 843-851.
- 14017 : Centeno, M.D.F., G. Persoone, and M.P. Goyvaerts (1995): Cyst-Based Toxicity Tests. IX. The Potential of *Thamnocephalus platyurus* as Test Species in Comparison with *Streptocephalus proboscideus* (Crustacea: Branchiopoda: Anostraca). Environ.Toxicol.Water Qual. 10 (4): 275-282.
- 14250 : Centeno, M.D., L. Brendonck, and G. Persoone (1993): Cyst-Based Toxicity Tests. III. Development and Standardization of an Acute Toxicity Test with the Freshwater Anostracan Crustacean *Streptocephalus proboscideus*. In: A.M.V.M.Soaes and P.Calow (Eds.), Progress in Standardization of Aquatic Toxicity Tests, Lewis Publishers :37-55.
- 14733 : Fort, D.J., E.L. Stover, J.R. Rayburn, M. Hull, and J.A. Bantle (1993): Evaluation of the Developmental Toxicity of Trichloroethylene and Detoxification Metabolites Using *Xenopus*. Teratog.Carcinog.Mutagen. 13 (1): 35-45.
- 16601 : Janssen, C.R., E.Q. Espiritu, and G. Persoone (1993): Evaluation of the New "Enzymatic Inhibition" Criterion for Rapid Toxicity Testing with *Daphnia magna*. In: A. Soares and P. Calow (Eds.), Progress in Standardization of Aquatic Toxicity Tests, Lewis Publ. : 71-81.
- 110399 : Hanson, M.L., and K.R. Solomon (2004): Haloacetic Acids in the Aquatic Environment. Part I: Macrophyte Toxicity. Environ. Pollut. 130 (3): 371-383.
- 119408 : Roberts, J.F., R. Van Egmond, and O.R. Price (2010): Toxicity of Haloacetic Acids to Freshwater Algae. Ecotoxicol. Environ. Saf. 73 (1): 56-61.
- 2) その他
- 2015035 : Fisher, D., L. Yonkos, G. Ziegler, E. Friedel, and D. Burton (2014): Acute and Chronic Toxicity of Selected Disinfection Byproducts to *Daphnia magna*, *Cyprinodon variegatus*, and *Isochrysis galbana*. Water Research 55: 233-244.
- 2018308 : 通商産業省 (1985) : トリクロロ酢酸 (被験物質 No.K-674) のコイによる濃縮度試験.

[3] ブロモホルム

本物質は、第2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、改めて生態リスクの初期評価を行った。

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： ブロモホルム

(別の呼称： トリブロモメタン)

CAS 番号： 75-25-2

化審法官報公示整理番号： 2-40

化管法政令番号： 2-66

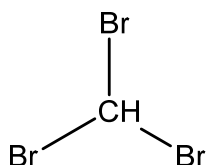
RTECS 番号： PB5600000

分子式： CHBr_3

分子量： 252.73

換算係数： $1 \text{ ppm} = 10.34 \text{ mg/m}^3$ (気体、 25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色の重い液体である¹⁾。

融点	8.69°C ²⁾ 、 7.5°C ³⁾ 、 8.05°C ⁴⁾ 、 6°C ⁵⁾ 、 7°C ⁵⁾
沸点	$149.2^\circ\text{C}(760\text{mmHg})$ ²⁾ 、 $149\sim 150^\circ\text{C}$ ³⁾ 、 $149.21^\circ\text{C}(760\text{mmHg})$ ⁴⁾ 、 149°C ⁵⁾
密度	$2.8788 \text{ g/cm}^3(25^\circ\text{C})$ ²⁾
蒸気圧	$5.6\text{mmHg}(=750\text{Pa}) (25^\circ\text{C})$ ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.38 ²⁾ 、 2.40 ⁴⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	$3\times 10^3 \text{ mg/1,000g}(25^\circ\text{C})$ ²⁾ 、 $3.10\times 10^3 \text{ mg/L}(25^\circ\text{C})$ ⁴⁾ 、 $1\times 10^3 \text{ mg/L}(20^\circ\text{C})$ 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

分解率： GC 0%

(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⁾

(被験物質はソーダライムと反応するため、閉鎖系酸素消費量測定装置による BOD の測定は行わなかった)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： $0.043 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾ により計算)

半減期：0.34～3.4 年 (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)

硝酸ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.3 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)¹⁰⁾

半減期：7 年 (硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾ と仮定し計算)

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⁾)

生物濃縮係数(BCF)：

7.1～21 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.1 mg/L)¹³⁾

7.7～19 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.01 mg/L)¹³⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：32 (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)}	X ^{b)}	— ^{c)}	X ^{b)}	X ^{b)}
平成(年度)	26	27	28	
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	X ^{b)}	— ^{c)}	

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。

c) 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 1 t 以上 100 t 未満である¹⁶⁾。

本物質は、浄水過程で水中のフミン質等の有機物質と消毒剤の塩素が反応することで生成されるトリハロメタンの構成物質であり、その生成量は原水中の臭素イオン濃度により大きく変化する¹⁷⁾。地下水を利用している場合や、写真工業、一部の食品工業の排水や海水の影響を受けやすいところでは、含臭素トリハロメタンの生成が多くなることが知られている¹⁸⁾。

本物質は、沿岸域の大型藻類から発生する¹⁹⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、地質分析や重液選鉱とされている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二種指定化学物質（政令番号：66）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、水道水質基準が設定されている。

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：373）及び第三種監視化学物質（通し番号：33）に指定されていた。

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一般環境等から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	94.2	14.8	18.2	24.3
水域	5.0	84.8	7.2	38.4
土壌	0.8	0.1	74.6	37.1
底質	0.0	0.3	0.0	0.1

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

(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。また、表流水、湖沼水等を原水とする水道原水の調査結果から集計した結果を表 2.3 に示す。

表 2.2 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
公共用水域・淡水 ^{c)} μg/L	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/45	栃木県	2005	2)
	<1	<1	<1	<1	1	0/26	山口県	2004	3)
	<1	<1	<1	<1	1	0/8	山口県	2003	4)
	—	—	0.38 ^{b)}	1.03 ^{b)}	—	4/39	千葉県	1995	5)
公共用水域・海水 μg/L	2	3	<1	7	1	25/28	山口県	2003	4)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) 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 ^{a)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
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。

b) 原著の値を転記。

c) 1995年度に2河川で実施した水質調査において、最大0.1 µg/Lの報告がある⁹⁾。

表 2.3 水道原水の調査結果

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 ^{b)} µg/L	<9	<9	<1	6 ^{c)}	1~9	2/128	全国	2016	7)
	<9	<9	<1	<9	1~9	0/128	全国	2015	8)
	<9	<9	<1	5 ^{c)}	1~9	1/133	全国	2014	9)
	<9	<9	<1	1 ^{c)}	1~9	1/140	全国	2013	10)
	<9	<9	<1	2 ^{c)}	1~9	1/152	全国	2012	11)
	<9	<9	<1	30	1~9	4/150	全国	2011	12)
	<9	<9	<1	9	1~9	3/148	全国	2010	13)
	<9	<9	<1	3 ^{c)}	1~9	2/149	全国	2009	14)
	<9	<9	<1	3 ^{c)}	1~9	2/136	全国	2008	15)
	<9	<9	<1	18	1~9	6/141	全国	2007	16)
	<9	<9	<1	9	1~9	5/157	全国	2006	17)
	<9	<9	<1	3 ^{c)}	1~9	6/160	全国	2005	18)
	<9	<9	<1	1 ^{c)}	1~9	1/181	全国	2004	19)
公共用水域・海水 µg/L									

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。

b) 水道原水のうち、「表流水」、「湖沼水」、「ダム直接」又は「ダム放流」のデータのみを集計対象とした。

c) 最大濃度を上回る下限値による不検出データが報告されているため、最大濃度よりも高濃度の地点が存在する可能性がある。

(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 2.4 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、表流水、湖沼水又はダム湖水を原水とする水道原水の測定結果を PEC に用いると、直近 3 年以内の淡水域では 5 µg/L となった。

また、過去の限られた地域を調査対象とした調査結果では、公共用水域の海水域で最大 7 µg/L 程度の報告がある。

表 2.4 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 0.2 µg/L 未 満程度(2005)]	データは得られなかった [過去の限られた地域で 0.2 µg/L 未 満程度(2005)]
海 水	データは得られなかった [過去の限られた地域で 2 µg/L 程度 (2003)]	データは得られなかった [過去の限られた地域で 7 µg/L 程度 (2003)]

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、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 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	○		240	<i>Dunaliella salina</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	2	B	B	1)-117818
	○		40,100	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-9607
甲殻類	○		24,400	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC ₅₀ MOR	4	D	C	2)-2016014
	○		26,000	<i>Penaeus aztecus</i>	ウシエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2018049
	○		44,000	<i>Daphnia pulex</i>	ミジンコ	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-6256
	○		46,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5184
魚類		○	4,800	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属 (胚)	NOEC MOR	~ふ化後 28	B	B	1)-9953
	○		7,100	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-9953
	○		12,000	<i>Brevoortia tyrannus</i>	ニシン科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2018049
	○		18,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)-10366
	○		29,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-5590
その他	○		75,000	<i>Aedes aegypti</i>	ネッタイシマカ	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)-173907

急性/慢性：○印は該当する毒性値

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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)、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) 藻類

ZhuとJiang¹⁾⁻¹¹⁷⁸¹⁸は、緑藻類*Dunaliella salina*の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は0 (対照区)、91、182、273、364、455 µg/Lであった。48時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき240 µg/Lであった。実測濃度に基づく72時間半数影響濃度は、さらに小さい値となる可能性が考えられる。

2) 甲殻類

Gibsonら²⁾⁻²⁰¹⁸⁰⁴⁹は、ウシエビ属*Penaeus aztecus*の急性毒性試験を実施した。試験は流水式で行われ、試験用水には活性炭濾過したHalifax Riverの河川水 (塩分25~35) 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26,000 µg/Lであった。

2) 魚類

Wardら¹⁾⁻⁹⁹⁵³は米国EPAの試験方法 (EPA 660/3-75-009, 1975) に従って、キプリノドン属*Cyprinodon variegatus*の急性毒性試験を実施した。試験は断続的流水式 (15~24時間で90%換水) で行われた。試験用水には、塩分28の天然海水が用いられた。助剤として、アセトン又はトリエチレングリコール (TEG) が用いられた可能性がある。被験物質の実測濃度は3.0~28 mg/Lであり、設定濃度の16~47%であった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき7,100 µg/Lであった。

また、Wardら¹⁾⁻⁹⁹⁵³は米国EPAの試験方法 (EPA 660/3-75-009, 1975) に従って、キプリノドン属*Cyprinodon variegatus*の胚を用いて魚類初期生活段階毒性試験を実施した。試験は断続的流水式 (15~24時間で90%換水) で行われ、設定試験濃度は0 (対照区、助剤対照区)、1.7、3.6、7.2、14、29 mg/L (公比2) であった。試験用水には天然海水 (塩分24) が用いられ、トリエチレングリコール (TEG) 又はアセトンが助剤として用いられた。被験物質の実測濃度は、<0.06 (対照区、助剤対照区)、1.6、2.0、4.8、8.5、15 mg/Lであり、設定濃度の52~89%であった。仔魚の死亡率に関して、ふ化後28日までの無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき4,800 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	<i>Dunaliella salina</i>	48時間 EC ₅₀ (生長阻害)	240 µg/L
甲殻類	<i>Penaeus aztecus</i>	96時間 LC ₅₀	26,000 µg/L
魚類	<i>Cyprinodon variegatus</i>	96時間 LC ₅₀	7,100 µg/L

アセスメント係数：100 [3生物群（藻類、甲殻類及び魚類）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（藻類の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2.4 µg/Lが得られた。

慢性毒性値

魚類	<i>Cyprinodon variegatus</i>	胚～ふ化後28日間 NOEC(死亡)	4,800 µg/L
----	------------------------------	--------------------	------------

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

得られた毒性値（魚類の4,800 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48 µg/Lが得られた。

本物質のPNECとしては、藻類の急性毒性値から得られた2.4 µg/Lを採用する。

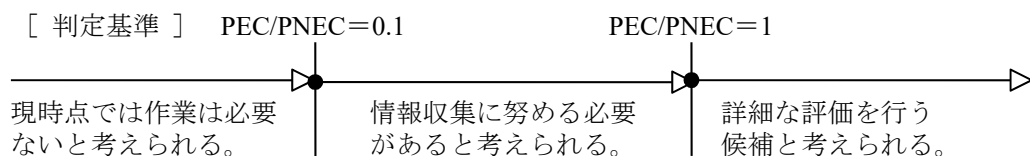
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 3.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった [過去の限られた地域で 0.2 µg/L 未満程度(2005)]	データは得られなかった [過去の限られた地域で 0.2 µg/L 未満程度(2005)]	2.4 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった [過去の限られた地域で2 µg/L 程度(2003)]	データは得られなかった [過去の限られた地域で7 µg/L 程度(2003)]		—

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



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。

なお、過去の限られた地域のデータではあるが、公共用水域の海水域では最大で7 µg/L程度

が検出されており、この濃度と PNEC の比は 2.9 である。

また、表流水、湖沼水又はダム湖水を原水とする水道原水の測定結果を PEC に用いると、直近 3 年以内の淡水域では 5 µg/L となり、PNEC との比は 2.1 であった。

また、PNEC 導出の根拠である藻類の有害性情報より、藻類ではさらに小さな毒性値が得られる可能性も考えられた。

したがって、本物質については情報収集に努める必要があり、排出源を踏まえた環境中濃度及び有害性に関する情報の充実について検討す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) 越後谷悦郎ら(監訳) (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 630.
- 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:250-251.
- 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:54.
- 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) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:1.
- 7) トリブロモメタンの微生物による分解度試験 最終報告書. 化審法データベース (J-CHECK).
- 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) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. Chem. Rev., 84: 437-470.
- 12) 通産省公報 (1986.12.27) .
- 13) トリブロモメタンのコイによる濃縮度試験 最終報告書. 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, 2018.05.15 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>, 2008.11.06 現在).
- 17) 厚生科学審議会生活環境水道部会水質管理専門委員会 (2003) : 水質基準の見直しにおける検討概要, (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/kijun/konkyo0303.html>, 2018.12.12 現在).
- 18) 日本水道協会(2001) : 上水道試験法解説編 2001 年版 : 668-674.

- 19) 横内陽子 (2014) : 大気中の揮発性有機化合物 (VOC) の動態に関する地球化学的研究. 地球化学. 48:307-317.
- 20) 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 神野憲一, 加藤恵美子, 佐々木貞幸, 渡辺真美子, 田村博, 谷田部秀夫, 小林有一 (2006) : 栃木県内の水環境における化学物質に関する調査研究 (第 1 報) . 栃木県保健環境センター年報. 11:54-59.
- 3) 下濃義弘, 田中克正, 古谷典子, 澄田和歌子 (2004) : 県内河川における有害化学物質濃度分布調査. 山口県環境保健研究センター所報. 47:51-54.
- 4) 下濃義弘, 田中克正, 古谷典子, 澄田和歌子 (2003) : 徳山湾における有害化学物質濃度分布調査. 山口県環境保健研究センター所報. 46:51-56.
- 5) 吉澤正 (1996) : 千葉県内の公共用水域における揮発性有機物質に関する実態調査—炭化水素、ハロゲン化合物の定量とメタンのヨウ素置換体の同定—. 用水と廃水. 38(12):7-12.
- 6) Yasuo Takahashi, Sukeo Onodera, Masatoshi Morita (2000) : Characterization and Determination of Halogenated Organic Compounds in River Water and Drinking Water. Journal of Environmental Chemistry. 10(2):273-280.
- 7) (公社)日本水道協会 (2018) : 平成 28 年度水道統計 水質編 第 99-2 号.
- 8) (公社)日本水道協会 (2017) : 平成 27 年度水道統計 水質編 第 98-2 号.
- 9) (公社)日本水道協会 (2016) : 平成 26 年度水道統計 水質編 第 97-2 号.
- 10) (公社)日本水道協会 (2015) : 平成 25 年度水道統計 水質編 第 96-2 号.
- 11) (公社)日本水道協会 (2014) : 平成 24 年度水道統計 水質編 第 95-2 号.
- 12) (社)日本水道協会 (2013) : 平成 23 年度水道統計 水質編 第 94-2 号.
- 13) (社)日本水道協会 (2012) : 平成 22 年度水道統計 水質編 第 93-2 号.
- 14) (社)日本水道協会 (2011) : 平成 21 年度水道統計 水質編 第 92-2 号.
- 15) (社)日本水道協会 (2010) : 平成 20 年度水道統計 水質編 第 91-2 号.
- 16) (社)日本水道協会 (2009) : 平成 19 年度水道統計 水質編 第 90-2 号.
- 17) (社)日本水道協会 (2008) : 平成 18 年度水道統計 水質編 第 89-2 号.
- 18) (社)日本水道協会 (2007) : 平成 17 年度水道統計 水質編 第 88-2 号.
- 19) (社)日本水道協会 (2006) : 平成 16 年度水道統計 水質編 第 87-2 号.

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.EPA 「ECOTOX」
 - 5184 : LeBlanc, G.A. (1980): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Water Flea (*Daphnia magna*). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 24(5): 684-691.
 - 5590 : Buccafusco, R.J., S.J. Ells, and G.A. LeBlanc (1981): Acute Toxicity of Priority Pollutants to Bluegill (*Lepomis macrochirus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 26 (4): 446-452.
 - 6256 : Trabalka, J.R., and M.B. Burch (1978): Investigation of the Effects of Halogenated Organic

- Compounds Produced in Cooling Systems and Process Effluents on Aquatic Organisms. In: R.L.Jolley, H.Gorchev, and D.R.Hamilton,Jr. (Eds.), Water Chlorination: Environmental Impact and Health Effects :163-173.
- 9607 : U.S.Environmental Protection Agency (1978): In-Depth Studies on Health and Environmental Impacts of Selected Water Pollutants. U.S.EPA Contract No. 68-01-4646, Duluth, MN :9 p.
- 9953 : Ward, G.S., P.R. Parrish, and R.A. Rigby (1981): Early Life Stage Toxicity Tests with a Saltwater Fish: Effects of Eight Chemicals on Survival, Growth, and Development of Sheepshead Minnows. J. Toxicol. Environ. Health 8 (1-2): 225-240.
- 10366 : Heitmuller, P.T., T.A. Hollister, and P.R. Parrish (1981): Acute Toxicity of 54 Industrial Chemicals to Sheepshead Minnows (*Cyprinodon variegatus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol. 27(5): 596-604.
- 117818 : Zhu,Y.H., and J.G. Jiang (2009): Combined Toxic Effects of Typical Mutagens - Dimethylphenol, Tribromethane and Dinitroaniline, on Unicellular Green Algae *Dunaliella salina*. J. Food Saf. 29 (1): 1-13.
- 173907 : Richie,J.P.,Jr., B.J. Mills, and C.A. Lang (1984): The Verification of a Mammalian Toxicant Classification Using a Mosquito Screening Method. Fundam. Appl. Toxicol. 4(6): 1029-1035.
- 2) その他
- 2016014 : Robinson, P.W. (1999): The Toxicity of Pesticides and Organics to Mysid Shrimps can be Predicted from *Daphnia* spp. Toxicity Data. Water Res. 33(6): 1545-1549.
- 2018049 : Gibson, C.I., F.C. Tone, P. Wilkinson, and J.W. Blaylock (1979): Toxicity and Effects of Bromoform on Five Marine Species. Ozone: Science and Engineering, 1: 47-54.

[4] ロキシスロマイシン

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： ロキシスロマイシン

CAS 番号： 80214-83-1

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

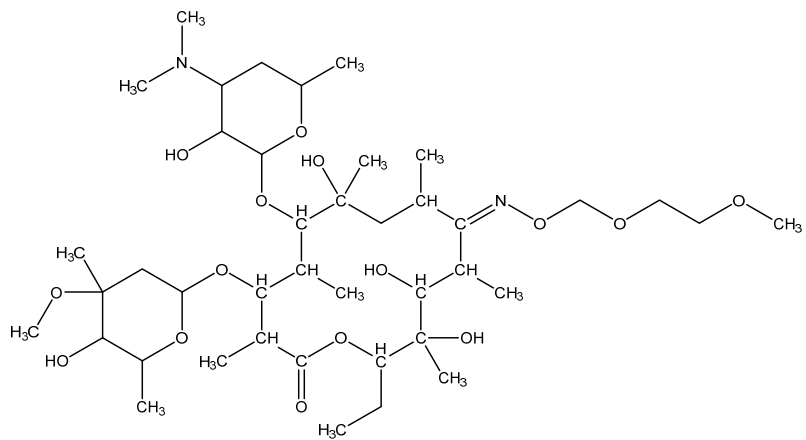
RTECS 番号： KF4990000

分子式： $C_{41}H_{76}N_2O_{15}$

分子量： 837.05

換算係数： 1 ppm = 34.24 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性粉末である¹⁾。

融点	122～126°C ²⁾
沸点	917.72°C(MPBVPWIN ³⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	1.04×10^{-29} mmHg (= 1.39×10^{-27} Pa) (25°C、MPBVPWIN ³⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.75 (KOWWIN ⁴⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	水にほとんど溶けない ¹⁾ 、0.01887 mg/L (WSKOWWIN ⁵⁾ 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

生分解性の情報は得られなかった。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 : $340 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁶) により計算)

半減期 : 0.19 ~ 1.9 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)

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 30 (BCFBAF⁸) により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 9,600 (KOCWIN⁹) により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁰⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

平成(年)	19	20	21	22	23
製造・輸入数量(t) ^{a),b)}	6	7	7	6	5
平成(年)	24	25	26	27	28
製造・輸入数量(t) ^{a),b)}	7	6	7	8	7

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) 規格 (150mg 錠) と数量を用いて計算した値。

② 用途

本物質は、14 員環マクロライド系抗生物質であり、適用菌種はブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌などとされている¹¹⁾。

(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一般環境等から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	0.1	40.1	0.1	0.2
土壌	99.7	0.0	99.7	99.4
底質	0.2	59.9	0.2	0.3

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	0.0071	0.013	<0.0065	0.047	0.0065	5/13	全国	2014	2)
	0.0123	0.0123	0.0123	0.0123	— ^{d)}	1/1	桂川	2011～ 2012	3) ^{b)}
	0.0017	0.0019	0.0011	0.0031	— ^{d)}	3/3	桂川流域	2011～ 2012	3) ^{c)}
公共用水域・海水 μg/L	<0.0065	<0.0065	<0.0065	0.0073	0.0065	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									

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・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) 冬季調査では2時間毎に12回採水して調査期間内に3回採水し、夏季調査では1時間毎に24回採水して調査期間内に3回採水した結果の平均値。
 c) 冬季調査では日中に2回採水して調査期間内に3回採水し、夏季調査では日中に2回採水して調査期間内に3回採水した結果の平均値。
 d) 公表されていない

(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 0.047 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.0073 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	0.0071 µg/L 程度(2014)	0.047 µg/L 程度(2014)
海 水	概ね 0.0065 µg/L 未満(2014)	概ね 0.0073 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、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 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		○	10	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (Yield)	3	B	B	1)-108389
	○		47	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO (Yield)	3	B	B	1)-108389
甲殻類	○		74,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-114575
	○		75,600	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-114575
魚類	○		288,300	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-114575
その他		○	1,000 *1	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO	7	B	B	1)-73383
	○		>1,000 *1	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO	7	B	B	1)-73383

急性／慢性：○印は該当する毒性値

毒性値 (太字)：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値 (太字下線)：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、IC₅₀ (Median Inhibition 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）、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡

毒性値の算出方法

Yield：試験期間の収量より求める方法

*1 文献より算出した値

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

Yangら¹⁾⁻¹⁰⁸³⁸⁹⁾は、OECDテストガイドラインNo. 201 (2006) に準拠して、緑藻類 *Pseudokirchneriella subcapitata* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は対照区、助剤対照区及び5～6濃度区 (5～160 µg/L) であった。試験溶液の調製には、0.1%未満濃度のメタノールが用いられた。試験期間の収量に関して、72時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は設定濃度に基づき47 µg/Lであり、72時間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき10 µg/Lであった。

2) 甲殻類

Choiら¹⁾⁻¹¹⁴⁵⁷⁵⁾は、米国EPAの試験方法 (EPA 821/R-02-012, 2002) 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。試験は止水式で行われた。試験溶液の調製には、0.5%未満濃度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74,300 µg/Lであった。

3) 魚類

Choiら¹⁾⁻¹¹⁴⁵⁷⁵⁾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。試験は半止水式 (48時間後換水) で行われた。試験溶液の調製には、0.5%未満濃度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288,300 µg/Lであった。

4) その他の生物

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 (対照区)、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 (シヨ糖なし) が用いられた。毒性値は設定濃度に基づき算出された。最高濃度区においても影響が見られなかったため、7日間半数影響濃度 (EC₅₀) は1,000 µg/L超、7日間無影響濃度 (NOEC) は1,000 µg/L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	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72時間 IC ₅₀ (生長阻害)	47 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	74,300 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC ₅₀	288,300 µg/L
その他	<i>Lemna gibba</i>	7日間 EC ₅₀ (生長阻害)	1,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3生物群 (藻類、甲殻類、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（藻類の 47 $\mu\text{g/L}$ ）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 0.47 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	10 $\mu\text{g/L}$
その他	<i>Lemna gibba</i>	7 日間 NOEC (生長阻害)	1,000 $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数：100 [1 生物群（藻類）及びその他の生物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毒性値（藻類の 10 $\mu\text{g/L}$ ）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 0.1 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類の慢性毒性値から得られた 0.1 $\mu\text{g/L}$ を採用する。

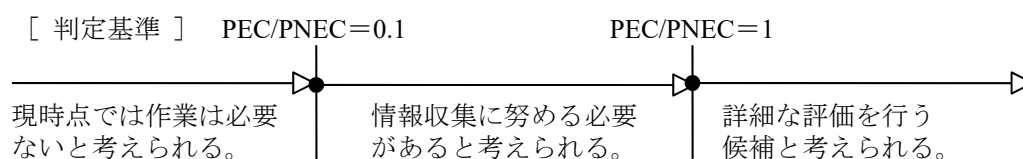
(3) 生態リスクの初期評価結果

表 3.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0071 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014)	0.047 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014)	0.1 $\mu\text{g/L}$	0.5
公共用水域・海水	概ね 0.0065 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2014)	概ね 0.0073 $\mu\text{g/L}$ (2014)		0.07

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



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 0.0071 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね 0.0065 $\mu\text{g/L}$ 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) は、淡水域で 0.047 $\mu\text{g/L}$ 程度、海水域では概ね 0.0073 $\mu\text{g/L}$ 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 0.5、海水域では 0.07 となるため、本物質については情報収集に努める必要がある。排出状況等を踏まえた環境中濃度及び有害性に関する情報の充実について検討す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
(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>, 2018.1.11 現在).
- 2) サノフィ株式会社 (2015): 医薬品インタビューフォーム.ルリッド錠 150 (改訂第 10 版).
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 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) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 10) 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>, 2018.12.13 現在).
- 11) 日本医薬情報センター (2018): 日本の医薬品 構造式集 2018.

(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) Seiya Hanamoto, Norihide Nakada, Naoyuki Yamashita, Hiroaki Tanaka (2013): Modeling the Photochemical Attenuation of Down-the-Drain Chemicals during River Transport by Stochastic Methods and Field Measurements of Pharmaceuticals and Personal Care Products. Environmental Science & Technology. 47:13571-13577.

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S.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.
108389 : Yang, L.H., G.G. Ying, H.C. Su, J.L. Stauber, M.S. Adams, and M.T. Binet (2008): Growth-Inhibiting Effects of 12 Antibacterial Agents and Their Mixtures on the Freshwater Microalga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Environ. Toxicol. Chem. 27 (5): 1201-1208.
114575 : Choi, K., Y. Kim, J. Jung, M.H. Kim, C.S. Kim, N.H. Kim, and J. Park (2008): Occurrences and Ecological Risks of Roxithromycin, Trimethoprim, and Chloramphenicol in the Han River, Korea. Environ. Toxicol. Chem. 27(3): 711-719.