

化学物質の環境リスク初期評価  
ガイドライン（令和元年 11 月版）

化学物質の環境リスク初期評価  
（第 19 次取りまとめ）結果（案）

## 目 次

I. 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン(令和元年11月版) .....	3
II. 化学物質の環境リスク初期評価(第19次取りまとめ)結果(案)	
(I) 化学物質の環境リスク初期評価(11物質)の結果	
[1] <i>o</i> -アニシジン <sup>注1</sup> .....	39
[2] 2-エチルヘキサン酸 .....	63
[3] ジエタノールアミン .....	87
[4] テトラエチレンペンタミン .....	109
[5] テトラヒドロメチル無水フタル酸 .....	128
[6] 2-ナフチルアミン .....	146
[7] 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル .....	170
[8] 2-フェニルフェノール .....	194
[9] <i>p-tert</i> -ブチル安息香酸 .....	223
[10] 無水マレイン酸 .....	239
[11] 2-メトキシ-5-メチルアニリン .....	260
(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] ( <i>R</i> )-4-イソプロペニル-1-メチルシクロヘキサ-1-エン .....	298
[2] エストロン .....	311
[3] スルファジアジン .....	325
[4] リンコマイシン .....	337

<sup>注1</sup> 生態リスクの初期評価を再度行った物質

# I 化学物質の環境リスク初期評価 ガイドライン（令和元年11月版）

## 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（令和元年11月版）

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

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

### 1. 曝露評価

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

### 2. 健康リスク初期評価

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

### 3. 生態リスク初期評価

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

## [ 1 ] 曝露評価

### 1. 評価の方法の概要

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

#### (1) 健康リスク初期評価のための曝露量の評価

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

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

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

### 2. 評価作業の具体的手順

#### 2.1 物質に関する基本的事項

##### (1) 掲載すべき項目

##### ① 分子式・分子量・構造式

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

##### ② 物理化学的性状

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

##### ③ 環境運命に関する基礎的事項

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

- ・生物濃縮性：生物濃縮係数（BCF）
- ・土壌吸着性：土壌吸着定数（K<sub>oc</sub>）

④ 製造輸入量等及び用途

- ・生産量・輸入量等
- ・用途

⑤ 環境施策上の位置付け

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

(2) 参照する情報源と知見の採用方法

①ハンドブック等書籍

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

(ア) 物理化学的性状及び環境運命

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

(イ) 製造輸入量及び用途

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

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

② モデル計算による推定値

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

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

③ データベース

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

## 2.2 曝露評価

### (1) 化学物質の排出量の把握

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

### (2) 媒体別分配割合の予測

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

### (3) 各媒体中の存在量の概要

#### 1) 環境実測データ等の収集

##### ① 行政機関による調査

###### ア. データソース

###### (ア) 環境省

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

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

(イ) その他の機関

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

イ. 収集条件

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

② 既存知見

ア. データソース

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

イ. 収集条件

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

2) 信頼性の確認

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

3) 各環境媒体中の存在状況の整理

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

① 地点別データの設定

ア. 測定が年間1回のみ地点

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

イ. 測定が年間複数回（2回以上）行われている地点

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

② 各媒体中の存在状況

#### ア. 検出限界値の取扱い

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

#### イ. 最小値の選定方法

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

#### ウ. 最大値の選定方法

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

#### エ. 算術平均値・幾何平均値の算定

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

### (4) 濃度・曝露量の推定

#### 1) 記載方法

収集できる地点別データが限られることから、それを考慮して記載する。

#### ① データ数による記載

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

## ② 空間的な偏り

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

## ③ 測定時期

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

## 2) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

人に対する一日曝露量の推定を行う。

### ①各媒体中濃度の設定

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

### ②一日曝露量の算出

上記濃度をもとに、一日曝露量を算出する。

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

イ. 1日曝露量の算出式

- ・大気からの曝露量

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

- ・飲料水からの曝露量

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

- ・土壌からの曝露量

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

- ・食事からの曝露量

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

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

### ③曝露量の評価

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

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

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

評価にあたっては、自然由来の可能性や用途等に留意する。

### 3)水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

#### ①各媒体中濃度の設定

実測値をもとに設定する。設定の考え方は2.2(4)2)①に同じ。

#### ②予測環境中濃度の評価

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

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

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

## (5)実測に関する検討

### ① 実測の必要性の検討

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

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

### ② 判断後の対応

ア．濃度測定が必要と判断した場合

測定・分析方法の妥当性を検討する。

イ．濃度測定が不要と判断した場合

不要とした根拠を明確にする。

## [2] 健康リスク初期評価

### 1. 評価の方法の概要

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

### 2. 評価の上での留意点

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

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

### 3. 有害性等の情報の収集・整理

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

#### (1) 利用する評価文書等

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

#### (2) 評価文書等の引用文献以外の文献

評価文書等の引用文献以外のものについては、下記の要領で検索を実施する。

○検索対象データベース

JST、MEDLINE、J-MEDLINE及びTOXLINE

○検索キーワードの検討

・中・長期毒性

化学物質名／CASNo.

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

○文献検索遡及年

1985年以降発行の学術雑誌(評価文書等の策定期間に応じて設定)

○評価対象物質の情報収集項目

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

(3) 有害性情報の整理

有害性情報を整理し、次の項目に沿って別添の形でとりまとめる。

- ① 体内動態・代謝
  - 体内動態、代謝等の概要を記す。
- ② 一般毒性及び生殖・発生毒性
  - ア. 急性毒性
    - 半数致死量等の急性毒性試験、ヒトでの主な急性症状等の概要を記す。
  - イ. 中・長期毒性
    - 適当なNOAEL（LOAEL）等が得られる文献の試験の概要等を記す。
  - ウ. 生殖・発生毒性
    - 適当なNOAEL（LOAEL）等が得られる文献の試験の概要等を記す。
  - エ. ヒトへの影響
    - 疫学調査等の概要を記す。NOAEL（LOAEL）等が得られた場合は、それを記す。
- ③ 発がん性
  - ア. 主要な機関による発がんの可能性の分類
    - 国際的に主要な機関による発がんの可能性の分類について記す。
  - イ. 発がん性の知見
  - ア) 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TD<sub>05</sub>、曝露濃度TC<sub>05</sub>（ともに95%信頼限界の下限値ではない。）を比較する手法）があり、がんの生涯過剰発生率として1%を用いる場合などもある。このため、この手法に関する情報が得られた場合には、参考として有効に活用する。なお、複数の情報が得られた場合には、初期評価であることを踏まえ、安全サイドに立った値を採用する。

## (2) ヒトの曝露量及び曝露濃度

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

原則として、曝露経路間の補正は実施しないが、経口曝露量から吸入曝露濃度へ、あるいは吸入曝露濃度から経口曝露量へ変換する必要がある場合には、ヒトの1日当りの呼吸量15 m<sup>3</sup>、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、TD<sub>05</sub>、TC<sub>05</sub>）を経路換算しても同じリスク指標の値が得られることから、評価に用いる指標を経路換算した値を参考として活用する。

## (3) 健康リスクの初期評価結果

### ① リスク指標の算出等

#### ア. 有害性に閾値があると考えられる場合

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

なお、MOEの算出においては、下記の点に留意する。

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

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

イ. 有害性に閾値がないと考えられる場合

(ア) 過剰発生率による評価

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

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

(イ) EPIによる評価 (参考)

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

EPI	判定
$2.0 \times 10^{-4}$ 以上	詳細な評価を行う候補と考えられる。
$2.0 \times 10^{-5}$ 以上 $2.0 \times 10^{-4}$ 未満	情報収集に努める必要があると考えられる。
$2.0 \times 10^{-5}$ 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、 $2.0 \times 10^{-6}$ を $2.0 \times 10^{-5}$ に修正して用いることとする。

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

② 健康リスクの初期評価の総合的な判定及び評価

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

5. 評価に用いた指標及び評価結果の利用上の注意

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

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

(別添様式) 健康リスクの初期評価

(1) 体内動態・代謝

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
-----	----	----------

② 中・長期毒性

③ 生殖・発生毒性

④ ヒトへの影響

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

表3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機関 (年)		分類
WHO	IARC	
EU	EU	
USA	EPA	
	ACGIH	
	NTP	
日本	日本産業衛生学会	
ドイツ	DFG	

② 発がん性の知見

- 遺伝子傷害性に関する知見
- 実験動物に関する発がん性の知見
- ヒトに関する発がん性の知見

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

② 健康リスクの初期評価結果

表3.3 経口曝露による健康リスク (MOEの算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水・食物・土壌			*	
	地下水・食物・土壌				

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

表3.4 経口曝露による健康リスク (がん過剰発生率及びEPIの算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープ・ファクター	過剰発生率	TD <sub>05</sub>	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)

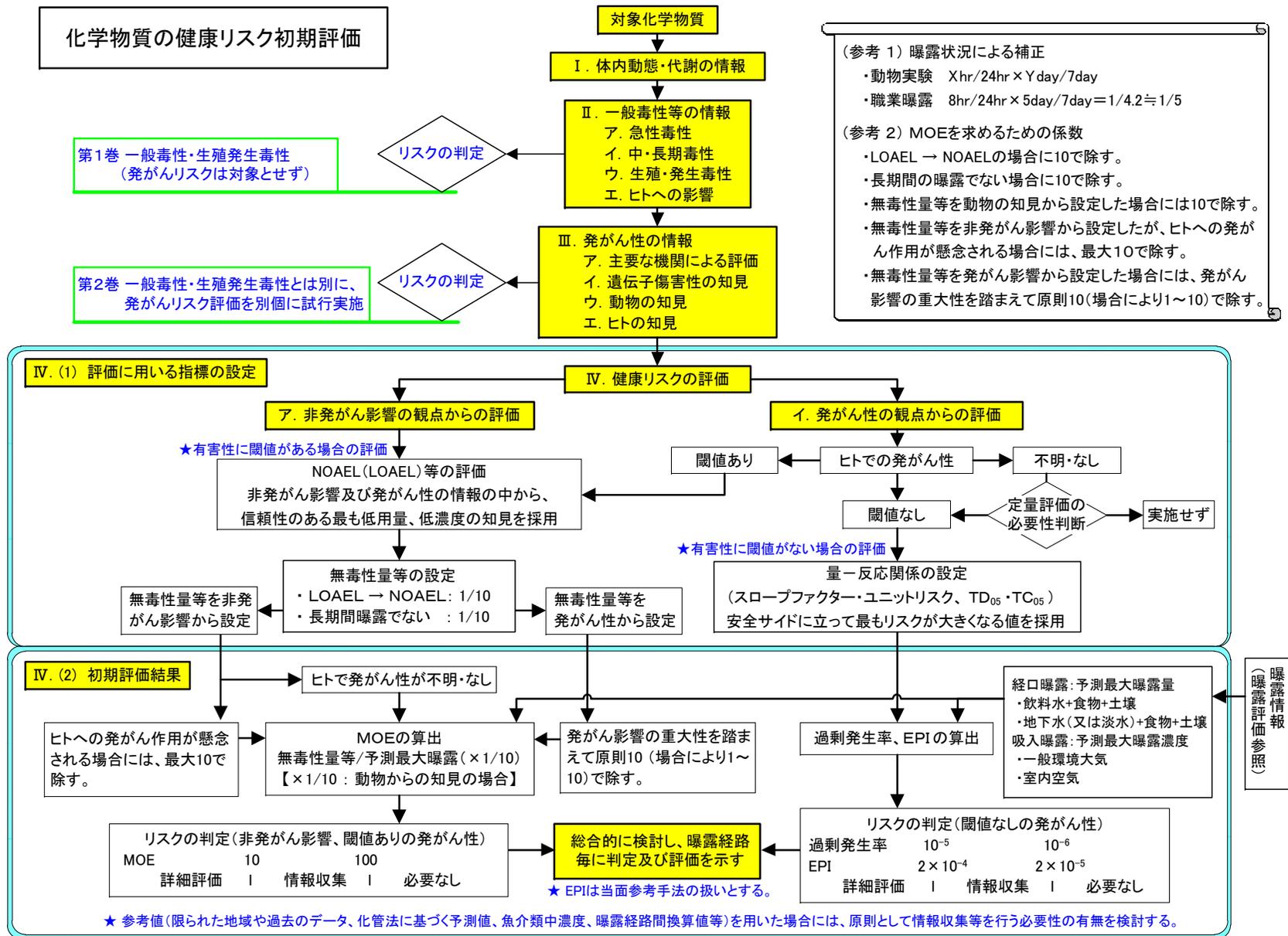
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気			*	
	室内空気				

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 <sub>05</sub>	EPI
吸入	環境大気					
	室内空気					

(5) 引用文献



### [3] 生態リスク初期評価

#### 1. 評価の方法の概要

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

#### 2. 評価作業の具体的手順

##### (1) 生態毒性に関する知見の整理

###### ① 対象とする試験生物

###### ア. 対象とする生物群

藻類等<sup>注1</sup>、甲殻類等<sup>注2</sup>、魚類及びその他の生物の4生物群とする。

注1：藻類及びウキクサ類（原則としてウキクサ亜科）

注2：甲殻類及びユスリカ類（原則としてユスリカ科）

###### イ. 対象とする生物の生息域

生息域は日本国内の淡水域及び海域に限定せず、全ての生物を対象とする。

###### ② 化学物質の生態毒性に関する知見の収集・整理

###### ア. 生態毒性に関する知見の収集

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

###### (ア) 参照する情報源

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

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

(イ) 確認すべき情報

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

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

イ. 知見の整理

(ア) 一覧表の作成

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

(イ) 毒性情報シートの作成

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

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

## ウ. 試験方法及びデータの信頼性の検討

### (7) 試験方法の確認における留意事項

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

### (4) 試験の信頼性及び採用の可能性の検討

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

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

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

## エ. 生態毒性データのとりまとめにおける留意事項

生態毒性データは、以下の事項に留意してとりまとめる。

### (7) 複数データの取り扱い

同一生物群で複数の毒性データが得られる場合には、次の考え方で整理する。

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

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

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

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

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

(ウ) 藻類等に対する急性毒性と慢性毒性の取り扱いについて

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

(エ) 藻類等のエンドポイントについて

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

(オ) 藻類等毒性試験での不安定な物質等の取り扱いについて

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

(カ) 水溶解度を超える毒性値の取り扱いについて

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

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

① アセスメント係数の設定の考え方

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

表1 予測無影響濃度（PNEC）の設定に使用されるアセスメント係数

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

これは、次の各段階を外挿するという考え方で設定されている。

- ・急性毒性値（EC<sub>50</sub>、LC<sub>50</sub>等）から慢性毒性値（NOEC）への外挿：アセスメント係数10
- ・感受性の種間差（藻類等、甲殻類等及び魚類の3生物群のうち、知見の得られたものが1又は2生物群のみの場合から、3生物群全てについて知見が得られた場合への外挿）：アセスメント係数10
- ・最も低い慢性毒性値（3生物群の知見が揃った場合）から野外の状況への外挿：アセスメント係数10

② 予測無影響濃度（PNEC）の導出

ア. 導出の方法

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

イ. 慢性データの入手が可能な場合のPNEC値の算出例

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

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

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

### (3) 生態リスクの判定

#### ① 判定の考え方

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

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

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

#### ② 各項目の評価の視点

- ア. 水生生物に対する有害性（生態毒性）：国際的に認められている生態毒性のランク、又は化学物質排出把握管理促進法、化学物質審査規制法等国内法での生態影響の判断基準等を考慮して、PNEC値が10～100 µg/L程度以下の物質に着目する。
- イ. PRTRデータから推定した公共用水域濃度と予測無影響濃度（PNEC）の比が0.1以上である物質に着目する。
- ウ. 生産量：OECDでの高生産量（年間生産量1,000 t以上）あるいは米国TSCAでの毒性試験実施条件（10<sup>6</sup>ポンド（450 t））を考慮して、年間100～1,000 t程度以上の物質に着目する。
- エ. 開放系用途：環境中に放出される可能性が高いものとして、界面活性剤等のような開放系用途に用いられる物質に着目する。
- オ. 水環境中への分配等：水質中の分配率が高く、著しい分解性を示さない物質に着目する。また、生物に対する蓄積性が高い物質についても留意する。

(別添様式) 生態リスクの初期評価

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

表4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等										
甲殻類 等										
魚類										
その他										

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

**毒性値** (太字下線) : PNEC算出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

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

D: 信頼性の判定不可、E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC導出への採用の可能性ランク

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

—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

影響内容

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

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

(3) 生態リスクの初期評価結果

表4.2 生態リスクの判定結果

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

注: 1) 水質中濃度の ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

(4) 引用文献等

## 化管法に基づく排出量データを用いた環境中濃度の推定について

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

### 1 大気濃度の推定方法

大気濃度は、経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデルを用いて推定する。環境中への排出量は、化管法に基づく大気への届出排出量を用い、高排出事業所近傍の濃度を推定する。気象条件は、排出事業所近傍のアメダス測定局観測結果を用いる。

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

(諸条件)

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

## 2 公共用水域・淡水（河川）中濃度の推定方法

公共用水域・淡水（河川）中濃度は、環境中への排出量として化管法に基づく公共用水域淡水への届出排出量を河道構造データベース<sup>1</sup>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）

---

<sup>1</sup>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 km<sup>2</sup>、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<sup>1)</sup>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. BMDL<sub>10</sub><sup>2)</sup>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  $\geq 1$  : on)
  - ・ Logistic ( - )
  - ・ LogLogstic (Restrict Slope  $\geq 1$  : on)
  - ・ LogProbit (Restrict Slope  $\geq 1$  : off)
  - ・ Multistage 1次, 2次, 3次(Restrict Betas  $\geq 0$  : on) [最大で (群数-1) 次式まで]
  - ・ Probit ( - )
  - ・ Weibull (Restrict Power  $\geq 1$  : on)
  - ・ Quantal-Linear ( - )

<sup>2)</sup> 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 BMDL<sub>10</sub> である。

## 6. 計算結果の中から、除外するモデル

- ・  $\chi^2$ 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<sup>3</sup>）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  $\chi^2$ 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

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

#### 7.4 最終的にいずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

- ・7.1、7.2(a)、7.2(b)、7.3でモデルを選択できなかった場合、BMDL<sub>10</sub>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BMDL<sub>10</sub>であることから、次式のように0.1をBMDL<sub>10</sub>で除してスロープファクター<sup>4</sup>及びユニットリスク<sup>5</sup>を算出する<sup>6</sup>。

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

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BMDL<sub>10</sub>の中から、最も高いリスクを示した腫瘍のBMDL<sub>10</sub>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

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

<sup>4</sup> 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。

<sup>5</sup> 大気中1 μg/m<sup>3</sup>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。

<sup>6</sup> 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 19 次取りまとめ) 結果 (案)

( I ) 化学物質の環境リスク初期評価  
(11 物質) の結果

## [1] *o*-アニシジン

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が公表されているが、健康リスクとともに改めて初期評価を行った。

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： *o*-アニシジン

(別の呼称：2-アニシジン、*o*-メトキシアニリン、*o*-アミノアニソール)

CAS 番号：90-04-0

化審法官報公示整理番号：3-682 (アミノフェノールアルキル (C=1~2) エーテル)

化管法政令番号：1-17

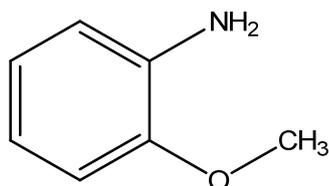
RTECS 番号：BZ5410000

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO

分子量：123.15

換算係数：1ppm=5.04 mg/m<sup>3</sup>(気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は、常温で薄黄色の液体で、揮発性物質である<sup>1)</sup>。

融点	6.2°C <sup>2),4)</sup> 、5°C <sup>3)</sup> 、6°C <sup>5)</sup>
沸点	221°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、225°C (760 mmHg) <sup>3)</sup> 、224°C <sup>4)</sup> 、226.8°C (760 mmHg) <sup>5)</sup>
密度	1.0923 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>2)</sup> 、1.092 g/mL (20°C) <sup>5)</sup>
蒸気圧	0.098 mmHg (=13 Pa) (25°C) <sup>2)</sup> 、0.015 mmHg (=2 Pa) (20°C) <sup>4)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.18 <sup>3),4),6)</sup> 、1.16 (23°C、pH≐7) <sup>5)</sup>
解離定数 (pKa)	4.53 (25°C) <sup>2),3)</sup>
水溶性 (水溶解度)	1.26×10 <sup>4</sup> mg/1,000g (25°C) <sup>2)</sup> 、1.5×10 <sup>4</sup> mg/L (20°C、pH=7) <sup>4)</sup> 、1.264×10 <sup>4</sup> mg/L (25°C) <sup>7)</sup> 、1.4×10 <sup>4</sup> mg/L (20°C、pH=7.7~9.3) <sup>5)</sup>

#### (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<sup>8)</sup>)

分解率：BOD 54.6% (平均値)、TOC 82.6% (平均値)、GC 90.4% (平均値)

(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>9)</sup>

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 :  $94 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>10</sup>) により計算)

半減期 : 0.68~6.8 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>11</sup>) と仮定し計算)

加水分解性

環境条件下では加水分解しない<sup>12)</sup>

## 生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 2.8 (BCFBAF<sup>13</sup>) により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 46 (KOCWIN<sup>14</sup>) により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

本物質の旧化審法に基づき公表された第二種監視化学物質としての 2009 年度の製造・輸入数量は 141 t である<sup>15)</sup>。なお、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である。

アミノフェノールアルキル (C = 1~2) エーテル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<sup>15)</sup>。

表 1.1 アミノフェノールアルキル (C = 1~2) エーテルの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	1,000 未満				
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	1,000 未満	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まない値を示す。

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す<sup>16)</sup>。

表 1.2 生産量の推移

年	2009	2010	2011	2012	2013
生産量 (t) <sup>a)</sup>	約 150				
年	2014	2015	2016	2017	2018
生産量 (t) <sup>a)</sup>	約 150				

注 : a) 推定値

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100t以上である<sup>17)</sup>。

## ② 用途

本物質は、各種染料の原料として使われている<sup>1)</sup>。o-アニシジンを原料として作られる染料には、繊維染料などに用いられるファストレッド、オイルやワックスなど工業用製品の着色に使われるスーダンレッド、塗料に用いられるクロムファストイエローなどがある<sup>1)</sup>。

なお、本物質を容易に生成するアゾ染料を含む家庭用品（おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣等の繊維製品、下着、手袋、中衣、外衣等の革製品）は、家庭用品に含まれる物質の人健康影響の観点から、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により2016年4月より販売・授与が禁止されている<sup>18)</sup>。規制対象家庭用品の規制対象部位は、通常の使用形態で直接肌に接触する部分のみ（例：コートの場合、襟元と袖口のみ）である。

## (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：17）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:1074）に指定されていた。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、我が国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からの曝露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された 2018 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>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 (2018 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	0	0	0	4	1,600	2	-	-	-	8	2	10

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	(100%)						79%	21%			
下水道業							90.0%				

本物質の 2018 年度における環境中への総排出量は 0.01 t となり、そのうち届出排出量は 0.008t で全体の 79%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。この他に下水道への移動量が 0.004 t、廃棄物への移動量が 1.6 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。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	7.5
水域	1.8
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<sup>4)</sup>を用いて予測した。予測の対象地域は、2018 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった福井県（大気への排出量 0.0075 t）、公共用水域への排出量が最大であった大阪府（公共用水域への排出量 0.0018 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
	福井県	福井県	大阪府
大気	26.9	26.9	0.0
水域	16.5	16.5	98.1
土壌	56.4	56.4	0.1
底質	0.3	0.3	1.8

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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	<b>&lt;0.0016</b>	<0.0016	<0.0016	<b>&lt;0.0016</b>	0.0016	0/14	全国	2018	5)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/17	全国	1990	6)
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<b>&lt;0.1</b>	<0.1	<0.1	<b>&lt;0.1</b>	0.1	0/18	大阪府	2018	7)
地下水	μg/L	<b>&lt;0.015</b>	<0.015	<0.015	<b>&lt;0.015</b>	0.015	0/10	全国	2003	8)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<b>&lt;0.013</b>	<0.013	<0.013	<b>&lt;0.013</b>	0.013	0/11	全国	2012	9)
		<0.0098	<0.0098	<0.0098	<0.0098	0.0098	0/1	茨城県	2005	10)
		<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	0.015	0/30	全国	2003	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/7	全国	1990	11)
公共用水域・海水	μg/L	<b>&lt;0.013</b>	<0.013	<0.013	<b>&lt;0.013</b>	0.013	0/5	全国	2012	9)
		<0.0098	<0.0098	<0.0098	<0.0098	0.0098	0/2	三重県、 愛知県	2005	10)
		<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	0.015	0/10	全国	2003	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/9	全国	1990	11)
底質(公共用水域・淡水) μg/g		<0.0033	<0.0033	<0.0033	<0.0033	0.0033	0/1	石川県	2005	10)
		<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/5	全国	1990	11)
底質(公共用水域・海水) μg/g		<0.0033	<0.0033	<0.0033	<0.0033	0.0033	0/2	三重県、 愛知県	2005	10)
		<0.005	<0.005	<0.005	0.007	0.005	1/9	全国	1990	11)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g		<b>&lt;0.002</b>	<0.002	<0.002	<b>&lt;0.002</b>	0.002	0/8	全国	1990	11)
魚類(公共用水域・海水) μg/g		<b>&lt;0.002</b>	<0.002	<0.002	<b>&lt;0.002</b>	0.002	0/10	全国	1990	11)

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

参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

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

#### (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、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	<b>0.0016 µg/m<sup>3</sup>未満程度(2018)</b>	0.00048 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	限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度
	地下水	過去のデータではあるが 0.015 µg/L 未満程度(2003)	過去のデータではあるが 0.0006 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.013 µg/L 未満程度(2012)	<b>0.00052 µg/kg/day 未満程度</b>
	食 物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.002 µg/g 未満程度(1990))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.003 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
	最 大 値	大 気	
一般環境大気		<b>0.0016 µg/m<sup>3</sup>未満程度(2018)</b>	0.00048 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		限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度
地下水		過去のデータではあるが 0.015 µg/L 未満程度(2003)	過去のデータではあるが 0.0006 µg/kg/day 未満程度
公共用水域・淡水		0.013 µg/L 未満程度(2012)	<b>0.00052 µg/kg/day 未満程度</b>
食 物		データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.002 µg/g 未満程度(1990))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.003 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

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。

2) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告<sup>12)</sup>の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気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 0.0016 µg/m<sup>3</sup>未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>13)</sup>

を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で  $0.0012 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大気	一般環境大気	<0.00048	<0.00048
	室内空気		
水質	飲料水	参考値 <sup>a)</sup>	(< 0.004)
		地下水	
	参考値 <sup>b)</sup>	(< 0.0006)	(< 0.0006)
	公共用水域・淡水	<b><u>≤ 0.00052</u></b>	<b><u>≤ 0.00052</u></b>
食物			
	参考値 (魚介類) <sup>c)</sup>	(<0.00005)	(<0.00005)
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) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量

b) 過去 (10 年以上前) の調査結果に基づく曝露量

c) 水質実測データと生物濃縮係数 (BCF) から推定した魚類中濃度に基づく曝露量

経口曝露については、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで公共用水域・淡水のデータからのみ摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量ともに  $0.00052 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度となった。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  $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度となった。

また、食物のデータが得られていないため、参考として魚類中濃度と魚介類の一日摂取量により経口曝露量を推定する。過去の魚類中濃度の実測値は、検出下限値未満 ( $0.002 \mu\text{g}/\text{g}$  未満) であったため、直近の水質実測データ ( $0.013 \mu\text{g}/\text{L}$  未満程度) と生物濃縮係 (BCF 2.8) より魚類中濃度を推定し、さらに魚介類の平均一日摂取量 ( $65.1 \text{g}/\text{人}/\text{day}$ ) によって推定した食物からの経口曝露量は  $0.00005 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度となった。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量を加えると、 $0.0006 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>a</sup> への排出量を全国河道構造データベース<sup>14)</sup> 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  $0.028 \mu\text{g}/\text{L}$  となり、経口曝露量を算出すると  $0.0011 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  となった。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定 (水質に係る予測環境中濃度 : PEC)

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

<sup>a</sup> 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 (45%)<sup>3)</sup> をそのまま採用した。

域では 0.013  $\mu\text{g/L}$  未満程度、同海水域では概ね 0.013  $\mu\text{g/L}$  未満となった。

化管法に基づく 2018 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<sup>a</sup>への排出量を全国河道構造データベース<sup>14)</sup>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 0.028  $\mu\text{g/L}$  となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.013 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)	0.013 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2012)
海 水	概ね 0.013 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2012)	概ね 0.013 $\mu\text{g/L}$ 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。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

本物質の吸収に関する試験結果は得られなかったが、毒性症状の発現状況から、経口、吸入、経皮のいずれの曝露経路でも吸収されると考えられる。

<sup>3</sup>H でラベルした本物質 10 mg/kg をラットに腹腔内投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 55% が尿中に、4% が糞中に排泄され、72 時間では 72% が尿中に、6% が糞中に排泄された。血漿中、赤血球中の放射活性は 2 相性で消失し、第 1 相及び第 2 相の半減期は血漿中で 1.5 時間及び 80 時間、赤血球中で 1.0 時間及び 116 時間であった。組織中の放射活性は腎臓、脂肪組織で 4 時間後、肝臓や脾臓、肺、脳、胃、坐骨神経、副腎、筋肉で 12 時間後に最も高く、脂肪組織以外では 72 時間後もピーク濃度の 1/2 超の放射活性があった。尿中代謝物は *N*-アセチル-2-メトキシアニリン (全体の約 97%)、*N*-アセチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシアニリン (全体の約 1.5%)、未同定代謝物の 3 種類であったが、アミン基のアセチル化と芳香環の酸化による代謝経路が考えられた<sup>1)</sup>。

本物質をラット及びウサギ<sup>2)</sup>、ヒト<sup>3)</sup>の肝ミクロソームとともに培養した試験では、*N*-(2-メトキシフェニル)ヒドロキシルアミンが検出されたが、これは *o*-ニトロアニソールの場合と一致する代謝物であった。

アニシジンの各異性体 0.0625 mmol/kg をネコに静脈内投与してメトヘモグロビン生成能を比較した試験では、各異性体投与後の生成能は *m*-体 > *p*-体 > *o*-体の順であり、*o*-体は *m*-体の約 1/2 であった。また、同用量のアニリン投与後のメトヘモグロビン生成能に比べて *o*-体は約 1/5 であった<sup>4)</sup>。

#### (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<sup>5)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,150 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,400 mg/kg
ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	870 mg/kg

本物質は血液に影響を与え、メトヘモグロビンを生成することがある。経口、吸入、経皮により吸収され、唇や爪、皮膚のチアノーゼ、頭痛、眩暈、吐き気などの症状を引き起こす。眼に入ると充血、痛みを生じる<sup>6)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、16、80、400 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果、80 mg/kg/day 以上の群の雌雄で黄色尿がみられ、400 mg/kg/day 群の雌雄で流涎、うずくまり姿勢、歩行異常、腹部膨満が投与 15 日目からみられた。400 mg/kg/day 群の雄

で体重増加の有意な抑制、肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加、雌で肝臓相対重量の有意な増加、雌雄でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の有意な減少を認め、80 mg/kg/day 群の雌で赤血球数の有意な減少と肝臓相対重量の有意な増加もみられた。また、80 mg/kg/day 以上の群の雌雄の脾臓で腫大や暗色化、ヘモジデリン沈着、充血、髄外造血亢進、骨髄で造血亢進がみられた<sup>7,8)</sup>。この結果から、NOAEL を 16 mg/kg/day とする。

イ) Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.1、0.3、1、3%の濃度で餌に添加して 7 週間投与した結果、ラットでは各群で死亡はなかったが、1%以上の群の雌雄で 10%を超える体重増加の抑制を認め、剖検では 1%以上の群の全数で暗色化と表面顆粒状化を伴った脾臓の腫大（中程度）がみられた。マウスでは 0.3%以上の群の雌雄で 10%を超える体重増加の抑制を認め、3%群の雌 1 匹が死亡し、脾臓の暗色化と腫大は 1%以上の群の雌雄でみられた<sup>9)</sup>。この結果から、NOAEL をラットで 0.3%（約 150 mg/kg/day、本物質換算で約 116 mg/kg/day）、マウスで 0.1%（約 130 mg/kg/day、本物質換算で約 100 mg/kg/day）とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、0.5%以上の群の雌雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、生存率の有意な低下がみられ、1%群の雄は 88 週、雌は 83 週で全数死亡した。非腫瘍性病変の明瞭な増加はなかった<sup>9)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.5%（約 250 mg/kg/day、本物質換算で約 193 mg/kg/day）とする。

エ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.25、0.5%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、生存率に有意な変化はなかったが、0.25%以上の群の雌雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、0.5%群の雌雄で膀胱移行上皮の過形成の発生率に増加がみられた<sup>9)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.25%（約 325 mg/kg/day、本物質換算で約 251 mg/kg/day）とする。

オ) *p*-アニシジンの知見ではあるが、マウス（系統等不明）に 0、10～30 mg/m<sup>3</sup> を 1 ヶ月間（2 時間/日、6 日/週）吸入させた結果、10 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で神経の興奮性低下がみられ、さらに曝露を続けたところ、12 ヶ月後には慢性的な症状として貧血や網赤血球の増加がみられ、皮膚からも吸収された可能性があると考えられたとした報告<sup>10)</sup>があったが、詳細は不明であった。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、雌雄の生殖器に影響はなかった<sup>9)</sup>。また、B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.25、0.5%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、0.25%以上の群の雌で子宮/子宮内膜の嚢胞性過形成の発生率に増加がみられた以外には、雌雄の生殖器に影響はなかった<sup>9)</sup>。

## ④ ヒトへの影響

ア) 1954年に実施された *p*-アニシジン製造工場の調査では、労働者は平均で  $8.6 \text{ mg/m}^3$  の *p*-ニトロクロロベンゼンに1時間、 $2.3 \text{ mg/m}^3$  のニトロアニソールに3時間、 $1.9 \text{ mg/m}^3$  の *p*-アニシジンに3.5時間の曝露があったが、貧血や慢性中毒症状の発生はなかった。しかし、メトヘモグロビンやスルフヘモグロビンの増加、ハイツ小体の形成がみられ、頭痛やめまいの訴え、チアノーゼも数人にみられた。吸入だけでなく、経皮吸収による可能性も考えられた<sup>11)</sup>。本物質については記載のない混合曝露の知見であったが、原因物質を *p*-アニシジンと仮定し、8時間曝露の濃度に換算すると  $0.83 \text{ mg/m}^3$  となることから、参考として *p*-体の LOAEL を  $0.83 \text{ mg/m}^3$  (曝露状況で補正:  $0.17 \text{ mg/m}^3$ ) とする。

イ) ACGIH (1964)<sup>12)</sup> 及び日本産業衛生学会 (1996)<sup>13)</sup> は、上記のヒトでの *p*-体の知見から、本物質の血液への影響は *p*-体より強いとは想定しがたいとして、本物質の労働現場での許容濃度を  $0.5 \text{ mg/m}^3$  (血液影響) としている。

## (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 (2020)	2A ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU (2008)	1B ヒトに対して発がん性があると推定される物質
USA	EPA	—
	ACGIH(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 (1996)	第2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる群B 物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (1995)	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) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが<sup>14~22)</sup>、S9 添加では誘発した報告<sup>14, 15, 16)</sup>、誘発しなかった報告<sup>17~21)</sup>に分かれた。大腸菌では 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<sup>14, 19, 22)</sup>。S9 添加のネズミチフス菌で DNA 傷害を誘発したが<sup>23)</sup>、大腸菌では S9 添加で誘発せず、S9 無添加で誘発した<sup>24)</sup>。S9 無添加の酵母で染色体内組換えを誘発した<sup>25)</sup>。マウスリンパ腫 (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<sup>26)</sup>、S9 添加で DNA

傷害を誘発した<sup>27)</sup>。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常及び姉妹染色分体交換<sup>28)</sup>、ヒト末梢血リンパ球で染色体異常<sup>29)</sup>を誘発し、S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で細胞形質転換<sup>30)</sup>を誘発したが、S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養) で不定期 DNA 合成<sup>19, 31)</sup>を誘発しなかった。このほか、本物質は、S9 無添加のマウス角化細胞 (3PC) で、ギャップ結合を介した細胞間コミュニケーションを阻害することが報告されており、発がんプロモーション活性を有することが示唆されている<sup>32)</sup>。

*in vivo* 試験系では、大腸菌を接種したマウスを用いた宿主経路法では、腹腔内投与したマウスの血液、肝臓、腎臓で遺伝子突然変異を誘発したが、経口投与では誘発しなかった<sup>33)</sup>。経口投与したラット及びマウスの骨髄細胞<sup>34)</sup>、静脈内投与したマウスの骨髄細胞<sup>34)</sup>、経口投与したラットの肝臓<sup>34)</sup>で小核、経口投与したラットの肝臓<sup>34)</sup>、腹腔内投与したラットの腎臓<sup>35)</sup>で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。経口投与又は腹腔内投与したラットの肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、膀胱、精巣<sup>34)</sup>、胃<sup>36)</sup>で DNA 傷害を誘発しなかったが、最高用量群の肝臓で誘発したとの報告<sup>36)</sup>もあった。経口投与したマウスの膀胱、結腸で DNA 傷害<sup>37)</sup>、精巣で DNA 合成阻害<sup>38)</sup>を誘発した。なお、経口投与したマウスの膀胱、肝臓で DNA 付加体の形成はみられなかったが<sup>39)</sup>、腹腔内投与したラットの膀胱、肝臓、腎臓、脾臓で DNA 付加体の形成がみられ、肝臓、腎臓、脾臓では 13 日後まで検出 (1 日後の約 10%) されたが、膀胱では 10 週間後も約 39% という高い割合で残存がみられた<sup>40)</sup>。

## ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.5、1% の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、0.5% 以上の群の雌雄で生存率が有意に低下し、対照群の雌雄で膀胱腫瘍の発生はなかったが、0.5% 以上の群の雌雄のほぼ全数で膀胱の移行上皮癌、移行上皮乳頭腫+癌の発生を認めた。また、0.5% 以上の群の雄の甲状腺で濾胞細胞腺腫+濾胞腺腫+乳頭状濾胞腺腫、濾胞細胞癌を含む甲状腺の全腫瘍、1% 群の雄の腎臓で移行上皮癌の発生率に有意な増加を認めた<sup>9)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 55 匹を 1 群とし、本物質の塩酸塩を 0、0.25、0.5% の濃度で餌に添加して 103 週間投与した結果、対照群の雌雄で膀胱腫瘍の発生はなかったが、0.5% 群の雌雄の約 1/3 の膀胱で移行上皮癌の発生を認め、移行上皮乳頭腫+癌の発生は約半数にまで増加した<sup>9)</sup>。

これらの結果から、NCI (1978) は本物質の塩酸塩は Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウスの雌雄に対して発がん性を有すると結論した<sup>9)</sup>。

ラットの膀胱発がん物質である *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン (BBN) を 0、0.05% の濃度で飲水に添加して雄の Fischer 344 ラットに 4 週間投与し、0、0.17% の濃度で餌に添加した本物質を 4 週間投与し、0.0425% に減量して 28 週間投与して膀胱腫瘍の発生を調べた二段階発がん試験では、BBN+0.17→0.0425% 群 (16 匹) の 3 匹で乳頭腫、2 匹で癌の発生を認めたが、BBN+0% 群 (13 匹) では腫瘍の発生はなかった。また、BBN 無添加の飲水を投与した 0.17→0.0425% 群 (10 匹) でも腫瘍の発生はなかった。なお、乳頭状又は結節状の過形成の発生率は BBN+0% 群と比べて BBN+0.17→0.0425% 群で有意に高く、BBN 無添加の 0.17→0.0425% 群では過形成の発生もなかった。この結果から、本

物質は膀胱がんのプロモーション作用を有する可能性が示唆された<sup>41)</sup>。

カリフォルニア州 EPA は本物質の塩酸塩を 103 週間投与した雄の Fischer 344 ラットにおける膀胱腫瘍の発生状況から、本物質のスロープファクターを  $0.14 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  と算出している<sup>42)</sup>。

## ○ 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知見は得られていないが、発がんメカニズムの観点から、ヒトに対して恐らく発がん性があるとされている。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた NOAEL  $16 \text{ mg/kg/day}$  (肝臓相対重量の増加、脾臓の重量増加や髄外造血亢進) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した  $1.6 \text{ mg/kg/day}$  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  $1.6 \text{ mg/kg/day}$  を無毒性量等として設定する。

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

一方、吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクの設定ができなかった。

### ② 健康リスクの初期評価結果

#### ○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに  $0.00052 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$  未満程度であった。無毒性量等  $1.6 \text{ mg/kg/day}$  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 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 31,000 超となる。また、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると  $7.3 \times 10^{-8}$  未満となる。

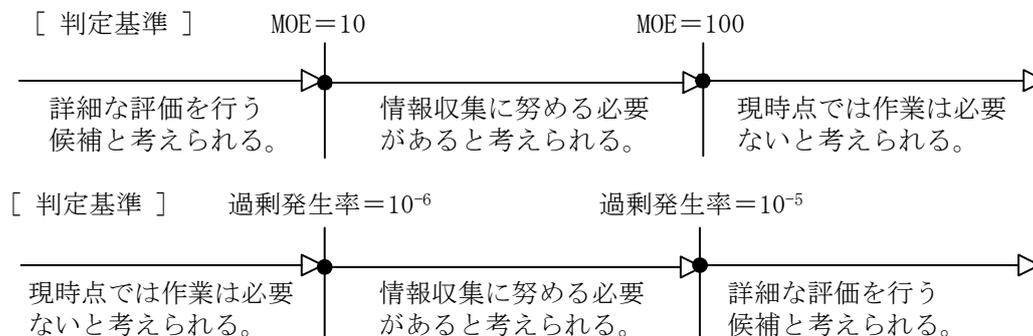
このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	$1.6 \text{ mg/kg/day}$ ラット	—
	公共用水域・淡水	$0.00052 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度	$0.00052 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度		31,000 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 <sup>a</sup> ファクター	過剰発生率	TD <sub>05</sub>	EPI
経口	飲料水	—	0.14 (mg/kg/day) <sup>-1</sup>	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.00052 µg/kg/day 未満程度		7.3×10 <sup>-8</sup> 未満		—



また、限られた地域の飲料水データから算出した最大曝露量 0.004 µg/kg/day 未満程度から、参考として算出した MOE は 4,000 超、がん過剰発生率は  $5.6 \times 10^{-7}$  未満となる。食物からの曝露量は得られていないが、公共用水域・淡水と魚類を摂取すると仮定した場合の最大曝露量 0.0006 µg/kg/day 未満程度から算出すると MOE は 27,000 超、がん過剰発生率は  $8.4 \times 10^{-8}$  未満となる。さらに、化管法に基づく 2018 年度の下水道への移動量から推計した排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は 0.0011 µg/kg/day であったが、参考としてこれから算出した MOE は 15,000、がん過剰発生率は  $1.5 \times 10^{-7}$  となる。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

## ○ 吸入曝露

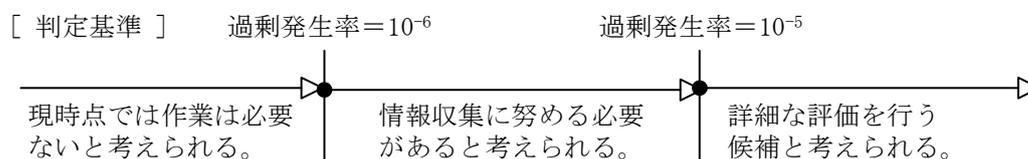
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、健康リスクの判定はできなかつた。

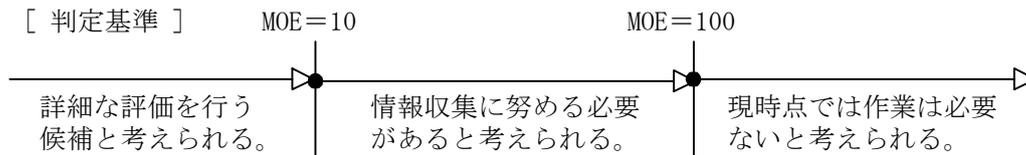
表 3.5 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.0016 µg/m <sup>3</sup> 未満程度	0.0016 µg/m <sup>3</sup> 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 <sub>05</sub>	EPI
吸入	環境大気	0.0016 µg/m <sup>3</sup> 未満程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—





しかし、吸収率を 100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると  $5.3 \text{ mg/m}^3$  となるが、参考としてヒトへの影響ア) に示した *p*-体の LOAEL  $0.17 \text{ mg/m}^3$  を用いた方が安全側の評価となることから、参考としてこれと予測最大曝露濃度の  $0.0016 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  未満程度から、LOAEL であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して算出した MOE は 1,100 超となる。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  $4.2 \times 10^{-5} (\mu\text{g/m}^3)^{-1}$  となり、予測最大曝露濃度に対するがん過剰発生率を算出すると  $6.7 \times 10^{-8}$  未満となる。また、化管法に基づく 2018 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  $0.0012 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  であったが、参考としてこれから算出した MOE は 1,400、がん過剰発生率は  $5.0 \times 10^{-8}$  となる。

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

#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>7,500</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)
		○	10,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	4)-1
	○		12,000	<i>Desmodesmus pannonicus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	D	C	1)-6629
	○		<b>&gt;30,000</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	3)
	○		33,900	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	4)-1
甲殻類等		○	<b>250</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)
	○		<b>2,180</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	4)-2
	○		6,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	D	C	1)-6629
	○		22,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	2)
魚類			>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	14	A	—	2)
	○		165,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	1)-6629
	○		<b>196,000</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)
その他			—	—	—	—	—	—	—	

**毒性値** (太字)：採用可能な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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

LC<sub>50</sub> (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)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

REP (Reproduction) : 繁殖

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度から求める方法 (速度法)

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

### 1) 藻類等

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.938、1.88、3.75、7.50、15.0、30.0 mg/L (公比 2.0) 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 82.7~95.8%及び 81.9~87.0%であった。最高濃度区においても 50%を超える阻害が見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 30,000 µg/L 超とされた<sup>3)</sup>。また、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 7,500 µg/L であった<sup>3)</sup>。

### 2) 甲殻類等

OECD テストガイドライン No.202 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>4)2)</sup>。試験は止水式 (曝気なし) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1.25、2.50、5.00、10.0、20.0 mg/L (公比 2) であった。試験用水には、Directive 92/69/EEC Method C.2., Annex1 に従った、硬度 272 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の調製水が用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 2,180 µg/L であった。

また、環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.202 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.125、0.250、0.500、1.00、2.00 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水には、硬度 55.6 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 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、0、11、16 日目の調製時及び換水後において設定濃度の 85.9~99.9%、2、14、18 日目の換水前において設定濃度の 82.8~107%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 250 µg/L であった。

### 3) 魚類

環境庁<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (48 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、98.8、148、222、333、500 mg/L (公比 1.5) であった。試験用水には、硬度 55.6 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 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 48 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 97.9~98.6%及び 92.9~99.2%であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 196,000 µg/L であった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	30,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	2,180 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	196,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (甲殻類等の 2,180 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 21 µg/L が得られた。

### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	7,500 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	250 µg/L

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

2つの毒性値の小さい方 (甲殻類等の 250 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 2.5 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 2.5 µg/L を採用する。

## (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.013 µg/L 未満程度、同海域域では概ね 0.013 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 0.013 µg/L 未満程度、海域域では概ね 0.013 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、海域域ともに 0.005 未満であった。

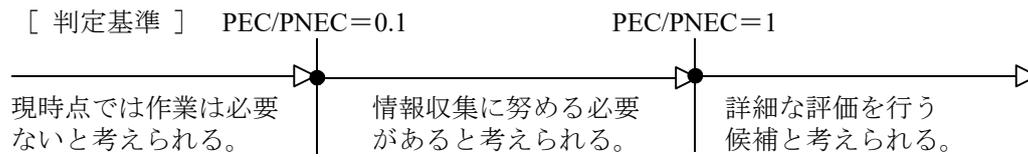
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.013 µg/L 未満程度 (2012)	0.013 µg/L未満程度 (2012)	2.5 µg/L	<0.005
公共用水域・海水	概ね0.013 µg/L未満 (2012)	概ね0.013 µg/L未満 (2012)		<0.005

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



化管法に基づく 2018 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  $0.028 \mu\text{g/L}$  であり、この濃度と PNEC との比は 0.01 となった。

したがって、総合的な判定としても、新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省(2012) : 化学物質ファクトシート -2012年版-,  
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),  
CRC Press.
- 3) 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: 104.
- 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) European Chemicals Agency : Registered Substances, o-anisidine,  
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13498>, 2020.04.21 現在).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,  
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 32.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca  
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 406.
- 8) 通産省公報(1977.12.01).
- 9) 2-メトキシアニリン (o-アニシジン) 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) European Commission (2002): European Union Risk Assessment Report O-anisidine.2<sup>nd</sup> Priority  
List Volume 15.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省 : 化学物質等の製造輸入数量  
([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),  
2020.07.28 現在).
- 16) 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化  
学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学  
工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工  
業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業  
日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品.
- 17) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物  
質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合

(第4回)(2008)：参考資料1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報，  
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

18) 厚生労働省(2016)：平成28年4月1日から家庭用品規制法における特定芳香族アミンを容易に生成するアゾ染料の規制が始まります。

(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000114934.html>, 2020.08.26 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 (2020)：平成30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 (2020)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国，  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 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 (2020)：平成30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/todokedegaiH30/syosai.html>, 2020.03.19 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2021)：令和2年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書。
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2019)：平成30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 (1991)：平成2年度化学物質環境汚染実態調査。
- 7) 大阪府：平成30年度大阪府水道水中微量有機物質調査について。
- 8) 環境省水環境部企画課 (2005)：平成15年度要調査項目測定結果。
- 9) 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。
- 10) 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結果。
- 11) 環境庁環境保健部保健調査室 (1991)：平成2年度化学物質環境汚染実態調査。
- 12) 厚生労働省 (2020)：平成30年国民健康・栄養調査報告。
- 13) 経済産業省 (2019)：経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2。
- 14) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9。

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Sapota A, Czernski B, Jędrzejczak M. (2003): Tissue distribution, excretion and metabolism of *o*-anisidine in rats. *Int J Occup Med Environ Health*. 16: 351-357.
- 2) Rýdlová H, Miksanová M, Ryslavá H, Stiborová M. (2005): Carcinogenic pollutants *o*-nitroanisole and *o*-anisidine are substrates and inducers of cytochromes P450. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 149: 441-447.
- 3) Stiborová M, Miksanová M, Sulc M, Rýdlová H, Schmeiser HH, Frei E. (2005): Identification of a genotoxic mechanism for the carcinogenicity of the environmental pollutant and suspected

- human carcinogen *o*-anisidine. Int J Cancer. 116: 667-678.
- 4) McLean S, Starmer GA, Thomas J. (1969): Methaemoglobin formation by aromatic amines. J Pharm Pharmacol. 21: 441-450.
  - 5) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
  - 6) IPCS (2014): International Chemical Safety Cards. 0970. *o*-Anisidine.
  - 7) Hoechst AG (1990): *o*-Anisidin: Subakute orale Toxizität (28 Applikationen in 29 Tagen) an SPF Wistar-Ratten. Report No. 90.0132, unpublished. Cited in: DFG (1998): The MAK-collection for occupational health and safety. Volume 10. *o*-anisidine.
  - 8) Hoechst AG (1990): Cited in: European Chemicals Agency. Information on Registered substances, *o*-Anisidine.  
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/13498/7/6/2/?documentUUID=13deddf1-6b00-4dc1-84df-cfa78ac86fd0>. 2020.11.12 現在).
  - 9) National Cancer Institute (1978): Bioassay of *o*-anisidine hydrochloride for possible carcinogenicity. CAS No. 134-29-2. Technical Report Series No. 89.
  - 10) Zaeva GN, Fedorova VI. (1962): The inhalation effects of *p*-nitroanisole and *p*-aminoanisole. Toksikol Novykh Prom Kihm Veshchestv. 4: 91-108. (in Russian). Cited in: ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Anisidine (*o*-, *p*-isomers).
  - 11) Pacseri I, Magos L, Batskor IA. (1958): Threshold and toxic limits of some amino and nitro compounds. AMA Arch Ind Health. 18: 1-8.
  - 12) ACGIH (2001): Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. Anisidine (*o*-, *p*-isomers).
  - 13) 日本産業衛生学会(1996): 許容濃度の暫定値(1996)の提案理由, *o*-アニシジン. 産衛誌. 38: 192-193.
  - 14) Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF. (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. Environ Mutagen. 7(Suppl 5): 1-248.
  - 15) Thompson DC, Josephy PD, Chu JW, Eling TE. (1992): Enhanced mutagenicity of anisidine isomers in bacterial strains containing elevated *N*-acetyltransferase activity. Mutat Res. 279: 83-89.
  - 16) 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.
  - 17) Garner RC, Nutman CA. (1977): Testing of some azo dyes and their reduction products for mutagenicity using *Salmonella typhimurium* TA 1538. Mutat Res. 44: 9-19.
  - 18) Ferretti JJ, Lu W, Liu MB. (1977): Mutagenicity of benzidine and related compounds employed in the detection of hemoglobin. Am J Clin Pathol. 67: 526-527.
  - 19) Thompson CZ, Hill LE, Epp JK, Probst GS. (1983): The induction of bacterial mutation and hepatocyte unscheduled DNA synthesis by monosubstituted anilines. Environ Mutagen. 5: 803-811.

- 20) 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.
- 21) Vito M, Esposito G, Vicari L, Lembo S, Imperatrice ML, De Marinis E. (1985): Mutagenic activity of chlorodimethylsulfide and some of its aniline derivatives. Boll Soc Ital Biol Sper. 61: 917-923. (in Italian).
- 22) Watanabe K, Sakamoto K, Sasaki T. (1996): Comparisons on chemically-induced mutagenicity among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 *uvrA*/pKM101: collaborative study I. Mutat Res. 361: 143-155.
- 23) 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.
- 24) Hellmér L, Bolcsfoldi G. (1992): An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay. I. *In vitro* sensitivity of the bacteria to 61 compounds. Mutat Res. 272: 145-160.
- 25) Brennan RJ, Schiestl RH. (1999): The aromatic amine carcinogens *o*-toluidine and *o*-anisidine induce free radicals and intrachromosomal recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutat Res. 430: 37-45.
- 26) Wangenheim J, Bolcsfoldi G. (1988): Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. Mutagenesis. 3: 193-205.
- 27) Garberg P, Akerblom EL, Bolcsfoldi G. (1988): Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. Mutat Res. 203: 155-176.
- 28) 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.
- 29) Ilichkina AG. (1985): Toxicological and hygienic characteristics of ortho- and para-anisidines. Gig Sanit. Jun: 77-78. (in Russian).
- 30) Kerckaert GA, LeBoeuf RA, Isfort RJ. (1998): Assessing the predictiveness of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for determining the rodent carcinogenic potential of single ring aromatic/nitroaromatic amine compounds. Toxicol Sci. 41: 189-197.
- 31) Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Niwa K, Mori H, Hashida C, Shimizu H. (1988): The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. Mutat Res. 206: 183-191.
- 32) Jansen LA, Jongen WM. (1996): The use of initiated cells as a test system for the detection of inhibitors of gap junctional intercellular communication. Carcinogenesis. 17: 333-339.
- 33) Hellmér L, Bolcsfoldi G. (1992): An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay. II. *In vivo* results for 36 compounds tested in the mouse. Mutat Res. 272: 161-173.

- 34) Ashby J, Lefevre PA, Tinwell H, Brunborg G, Schmezer P, Pool-Zobel B, Shanu-Wilson R, Holme JA, Soderlund EJ, Gulati D, Wojciechowski JP. (1991): The non-genotoxicity to rodents of the potent rodent bladder carcinogens *o*-anisidine and *p*-cresidine. *Mutat Res.* 250: 115-133.
- 35) Tyson CK, Mirsalis JC. (1985): Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat kidney cells following *in vivo* treatment with genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 7: 889-899.
- 36) Hobbs CA, Recio L, Streicker M, Boyle MH, Tanaka J, Shiga A, Witt KL. (2015): Comet assay evaluation of six chemicals of known genotoxic potential in rats. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 786-788: 172-181.
- 37) Sasaki YF, Nishidate E, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S, Susa N, Furukawa Y, Ueno S. (1998): Organ-specific genotoxicity of the potent rodent bladder carcinogens *o*-anisidine and *p*-cresidine. *Mutat Res.* 412: 155-160.
- 38) 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.
- 39) Ashby J, Short JM, Jones NJ, Lefevre PA, Provost GS, Rogers BJ, Martin EA, Parry JM, Burnette K, Glickman BW, Tinwell H. (1994): Mutagenicity of *o*-anisidine to the bladder of *lacI*-transgenic B6C3F<sub>1</sub> mice: absence of <sup>14</sup>C or <sup>32</sup>P bladder DNA adduction. *Carcinogenesis.* 15: 2291-2296.
- 40) Naiman K, Dracínský M, Hodek P, Martínková M, Schmeiser HH, Frei E, Stiborová M. (2012): Formation, persistence, and identification of DNA adducts formed by the carcinogenic environmental pollutant *o*-anisidine in rats. *Toxicol Sci.* 127: 348-359.
- 41) Ono S, Kurata Y, Shichino Y, Sano M, Fukushima S. (1992): Synergism of environmental carcinogens and promoters on bladder cancer development initiated by *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in F344 rats. *Jpn J Cancer Res.* 83: 955-963.
- 42) California Environmental Protection Agency (1992): Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S.EPA 「ECOTOX」

6629 : Canton, J.H., W. Slooff, H.J. Kool, J. Struys, Th.J.M. Pouw, R.C.C. Wegman, and G.J. Piet (1985): Toxicity, Biodegradability and Accumulation of a Number of Cl/N-Containing Compounds for Classification and Establishing Water Quality Criteria. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 5:123-131.

##### 2) 環境庁 (1997) : 平成 8 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) European Chemicals Agency : Registered Substances, *o*-anisidine

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/13498>, 2014.12.11 現在).

1. Exp Key Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.001 (2010).

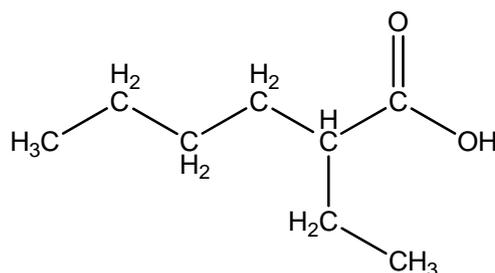
2. Exp Key Short-term toxicity to aquatic invertebrates.001 (2010).

## [2] 2-エチルヘキサン酸

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：2-エチルヘキサン酸  
CAS 番号：149-57-5  
化審法官報公示整理番号：2-608（アルカン酸（C=4～30））  
化管法政令番号：1-51  
RTECS 番号：MO7700000  
分子式：C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>  
分子量：144.21  
換算係数：1 ppm = 5.90 mg/m<sup>3</sup>（気体、25℃）  
構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質はおだやかな香りの液体である<sup>1)</sup>。

融点	-59℃ <sup>2)</sup> 、-83℃（凝固点） <sup>3)</sup>
沸点	227.5℃（760 mmHg） <sup>4)</sup> 、228℃（760 mmHg） <sup>3), 5)</sup> 、 226～229℃ <sup>2)</sup>
密度	0.9031 g/cm <sup>3</sup> （25℃） <sup>4)</sup> 、0.91 g/cm <sup>3</sup> （20℃） <sup>2)</sup> 、 0.9067 g/cm <sup>3</sup> （20℃） <sup>3)</sup>
蒸気圧	0.03 mmHg (=4 Pa)（20℃） <sup>5)</sup>
分配係数（1-オクタノール/水）（log Kow）	2.64 <sup>5), 6)</sup> 、2.7 <sup>2)</sup> 、2.7（25℃、pH=4.7） <sup>3)</sup>
解離定数（pKa）	4.7（計算値） <sup>7)</sup>
水溶性（水溶解度）	2×10 <sup>3</sup> mg/L（20℃） <sup>5)</sup> 、1,400 mg/L（20℃） <sup>2)</sup> 、 1,498 mg/L（25℃） <sup>8)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性 好氣的分解（良分解性（類似化学物質の分解性との比較により判定） <sup>9)</sup> ） 鉛（II）＝ビス（2-エチルヘキサノアート）の分解率：BOD 99%（平均値） （試験期間：4週間） <sup>10)</sup> （備考：被験物質は試験液中で速やかに変化し、理論量の2-エチルヘキサン酸を生成した。被験物質は（水+被験物質）系で2-エチルヘキサン酸及び水溶性の鉛（鉛化合物又はイオン）を生成した。（汚泥+被験物質）系では2-エチルヘキサン酸は分解し、不溶性の鉛化合物（水にも有機溶媒にも溶解しない無機の鉛化
--

合物) を生成した。) <sup>10)</sup>

#### 化学分解性

##### OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数:  $8.2 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>11)</sup> により計算)

半減期: 7.8~78 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>12)</sup> と仮定し計算)

##### 加水分解性

加水分解性の基を持たない<sup>13)</sup>

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF): 3.2 (BCFBAF<sup>14)</sup> により計算)

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc): 27 (KOCWIN<sup>15)</sup> により計算)

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

本物質の旧化審法に基づき公表された第二種監視化学物質としての 2009 年度の製造・輸入数量は 35,259 t である<sup>16)</sup>。なお、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。

アルカン酸 (C=4~30) の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>16)</sup>。

表 1.1 アルカン酸 (C=4~30) の製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	100,000	100,000	80,000	100,000	90,000
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	100,000	90,000	100,000	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。

本物質の生産量の推移を表 1.2 に示す<sup>17)</sup>。

表 1.2 生産量の推移

年	2009	2010	2011	2012	2013
生産量 (t) <sup>a)</sup>	4,000	4,000	4,000	4,000	4,000
年	2014	2015	2016	2017	2018
生産量 (t) <sup>a)</sup>	40,000	40,000	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>

注: a) 推定値

b) 公表されていない

OECD に報告している生産量は 10,000～100,000 t/年未満である。

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<sup>18)</sup>。

## ② 用 途

本物質の主な用途は、金属石けん原料、合成潤滑油原料、特殊可塑剤原料、防錆添加剤、アルキドレジン変性剤とされている<sup>19)</sup>。

## (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:51）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。

本物質は、人健康影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1037）に指定されていた。

## 2. 曝露評価

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された2018年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2),3)</sup>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（2018 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	362	76	0	0	8,901	71,205	17,074	-	-	-	438	17,074	17,512

業種等別排出量(割合)

業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出外排出量	割合
下水道業							17,013	(99.6%)
化学工業	280	76	0	0	8,900	43,865	61	(0.4%)
一般機械器具製造業	54	0	0	0	0	0		
倉庫業	23	0	0	0	0	42		
石油製品・石炭製品製造業	4	0.1	0	0	1	43		
プラスチック製品製造業	0.9	0	0	0	0	125		
電気機械器具製造業	0	0	0	0	0	27,000		
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	130		

総排出量の構成比(%)	
届出	2%
届出外	98%

本物質の2018年度における環境中への総排出量は約18tとなり、そのうち届出排出量は約0.44tで全体の2%であった。届出排出量のうち約0.36tが大気、0.076tが公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約8.9t、廃棄物への移動量が約71t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（77%）、一般機械器具製造業（15%）であり、公共用水域への排出が多い業種は化学工業（99%超）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	435
水域	17,076
土壌	0

なお、2-エチルヘキサン酸の化審法のスクリーニング評価における暴露クラス（公表年度2019）は「4」であり、2-エチルヘキサン酸の金属塩の暴露クラス（公表年度2019）は亜鉛塩が「5」、コバルト塩、鉛塩、スズ塩、バリウム塩、マンガン塩、ナトリウム塩、ジルコニウム塩、塩基性亜鉛塩はいずれも「外」であった<sup>4)</sup>。また、ニッケル塩、マグネシウム塩、カリウム塩、鉄塩、カルシウム塩については、公表年度2018以前の暴露クラスが公表されており、直近の暴露クラスはニッケル塩とマグネシウム塩では公表年度2018で「外」、カリウム塩は公表年度2017で「4」、鉄塩は公表年度2016で「外」、カルシウム塩は公表年度2015で「外」であった<sup>4)</sup>。以上の暴露クラスは、人健康影響、生態影響とも同じであった。

## (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<sup>5)</sup>を用いて予測した。予測の対象地域は、2018年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった茨城県（大気への排出量0.025 t、公共用水域への排出量17 t）及び大気への排出量が最大であった三重県（大気への排出量0.12 t、公共用水域への排出量0.0002 t）とした。予測結果を表2.3に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	茨城県	三重県	茨城県
大気	0.1	2.8	0.1
水域	98.4	93.8	98.4
土壌	0.1	2.1	0.1
底質	1.4	1.2	1.4

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

## (3) 各媒体中の存在量の概要

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

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何平均値 <sup>a)</sup>	算術平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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 <sup>3</sup>	<0.39	<0.39	<0.39	0.39	0/14	全国	2012	6)
室内空気	µg/m <sup>3</sup>								
食物	µg/g								
飲料水	µg/L								
地下水	µg/L								

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献	
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<b>&lt;0.16</b>	<0.16	<0.16	<b>0.35</b>	0.16	1/12	全国	2018	7)
公共用水域・海水	μg/L	<b>&lt;0.16</b>	<0.16	<0.16	<b>&lt;0.16</b>	0.16	0/7	全国	2018	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 m<sup>3</sup>、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	<b>0.39 μg/m<sup>3</sup> 未満程度</b> (2012)	0.12 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	0.16 μg/L 未満程度 (2018)	<b>0.0064 μg/kg/day 未満程度</b>
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	<b>0.39 μg/m<sup>3</sup> 未満程度</b> (2012)	0.12 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	0.35 μg/L 程度 (2018)	<b>0.014 μg/kg/day 程度</b>
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 2.5 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  $0.39 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>8)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で  $0.031 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒体		平均曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大気	一般環境大気	< 0.12	< 0.12
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<b>&lt; 0.0064</b>	<b>0.014</b>
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推定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

経口曝露については、表 2.6 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  $0.0064 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度、予測最大曝露量は  $0.014 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度となった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>9)</sup>の平水流量で除し、希積のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で  $0.089 \mu\text{g}/\text{L}$  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  $0.0035 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  となった。また、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量<sup>a</sup>を全国河道構造データベース<sup>9)</sup>の平水流量で除し、希積のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で  $0.15 \mu\text{g}/\text{L}$  となり、経口曝露量を算出すると  $0.0060 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  となった。

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

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。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  $0.35 \mu\text{g}/\text{L}$  程度、同海水域では  $0.16 \mu\text{g}/\text{L}$  未満程度となった。

化管法に基づく 2018 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<sup>9)</sup>の平水流量で除し、希積のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で  $0.089 \mu\text{g}/\text{L}$  となった。また、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量<sup>a</sup>を全国河道構造データベース<sup>9)</sup>の平水流量で除し、希積のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で  $0.15 \mu\text{g}/\text{L}$  となった。

<sup>a</sup> 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%）<sup>3)</sup>をそのまま採用した。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.16 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2018)	0.35 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2018)
海 水	0.16 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2018)	0.16 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2018)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 1 mg/kg を静脈内投与した結果、投与した放射活性の 60% 超が 1 時間以内に血液中から消失し、96 時間で 67% が尿中に、4% が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 8 時間以内、糞尿中排泄量のほとんどが 24 時間以内の排泄であった<sup>1)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  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、血液中放射活性のピークは 15~30 分後にみられ、その後は急速に減少して 1 時間以内にピーク濃度の約 30% になった。96 時間で投与した放射活性の 79% が尿中に、12% が糞中に排泄されたが、尿中排泄量の大部分が 8 時間以内、糞尿中排泄量のほとんどが 24 時間以内の排泄であった。同様に 1,000 mg/kg を投与した結果、96 時間で尿中に 82%、糞中に 7% が排泄されたが、100 mg/kg 投与時と比べて糞中排泄割合は半減し、8 時間以内の尿中排泄割合は約 1/3 に減少した。また、100 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与し、15 日目に  $^{14}\text{C}$  でラベルした 100 mg/kg を強制経口投与した結果、最終投与から 96 時間で投与した放射活性の 61% が尿中に、15% が糞中に排泄され、100 mg/kg の単回投与時と比べて排泄割合は大きく減少したが、尿中排泄量の大部分が 8 時間以内、糞尿中排泄量のほとんどが 24 時間以内の排泄であった<sup>1)</sup>。

ラットの背部 (2 cm<sup>2</sup>) に  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 100 mg/kg を 96 時間塗布した結果、血液中放射活性のピークは 8 時間後の採血時にみられ、同用量を経口投与した時の 1/10 であった。96 時間で投与した放射活性の 42% が尿中に、8% が糞中に排泄され、糞尿中排泄量の大部分が 24 時間以内の排泄であった。同様に 1,000 mg/kg を塗布した結果、96 時間で 47% が尿中に、7% が糞中に排泄され、糞尿中への排泄割合は 100 mg/kg 塗布時と同程度であったが、糞尿中排泄量の大部分が排泄されたのは 48 時間以内であった<sup>1)</sup>。一方、1,000 mg/kg を 5 分間塗布した後に塗布部を洗い流した試験では、96 時間の糞尿中排泄は無視できる程度 (塗布量の 0.2% 未満) であった<sup>1)</sup>。

ラット及びマウスに本物質の  $^{14}\text{C}$  ラベル体 (2~5  $\mu\text{Ci}$ ) を腹腔内投与して全身オートラジオグラフィ法で検査した結果、高い放射活性は肝臓、腎臓、血液でみられたが、6 時間で急速に減少し、24 時間後には検出困難なレベルになった<sup>2)</sup>。

ラットの主要な尿中代謝物は本物質のグルクロン酸抱合体、2-エチルアジピン酸、2-エチル-6-ヒドロキシヘキサン酸であり、投与量の増加に伴ってグルクロン酸抱合体が増加し、酸化的代謝物が減少したことから、高用量では酸化による代謝経路が飽和すると考えられた。また、投与量の 2~7% が未変化のまま尿中に排泄されており、この他にも少量だが、2-エチル-5-ヒドロキシヘキサン酸とそのラクトン体、エチルケトヘキサン酸、 $\Delta^5$ -2-ヘプテノンが検出された。これらの結果から、本物質はグルクロン酸抱合、チトクローム P-450 を介した酸化、 $\beta$ -酸化の各経路で代謝されると考えられた<sup>1)</sup>。

ヒトでは、本物質 2 mg を経口投与したボランティアの 24 時間の尿中から 3-オキソ-2-エチルヘキサン酸 (3-oxo-2-EHA)、3-ヒドロキシ-2-エチルヘキサン酸、4-ヘプタノンが検出されたが、投与量の 84~98% が 3-oxo-2-EHA として排泄され、そのほとんどが 12 時間までの排泄であった。グルクロン酸抱合体や遊離の本物質は不検出であり、ヒトでは  $\beta$  酸化が主要な代謝経路と考えられた。また、分析試料の加熱前処理中に脱炭酸が進行して 4-ヘプタノンが増加すること

から、4-ヘプタノン为主要な尿中代謝物とした報告は、前処理操作の影響を受けた結果と考えられた<sup>3)</sup>。

本物質を経口投与したラットの肝臓では、重金属結合性タンパク質であるメタロチオネインの発現を誘導して肝臓に亜鉛を蓄積することが知られており、妊娠ラットへの投与では、胎仔に対し亜鉛供給の阻害を介して影響を及ぼすことが報告されている<sup>4)</sup>。

## (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<sup>5)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,600 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	> 2,360 mg/m <sup>3</sup> (6 hr)
モルモット	経皮	LD <sub>50</sub>	6,300 µL/kg (5.690 mg/kg)
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	1,260 µL/kg (1,140 mg/kg)

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は気道を刺激し、吸入すると咳を生じる。経口摂取すると腹痛、灼熱感、下痢を生じる。また、皮膚、眼を刺激し、皮膚に付くと発赤、眼に入ると発赤、痛みを生じる<sup>6)</sup>。

### ② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット及び Swiss マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、150、390、770、1,160、1,900 mg/kg/day を 14 日間強制経口投与した結果、1,900 mg/kg/day 群で雌ラットの全数が死亡又は瀕死となって屠殺した。770 mg/kg/day 以上の群のラット及びマウスの雌雄で用量に依存した肝臓相対重量の有意な増加を認め、肝臓のペルオキシソーム増殖の指標となるシアン非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素 (PCO) 活性と投与量の間にはラット、マウスの雌雄それぞれで線形関係がみられ、PCO 活性は雄マウス>雄ラット>雌マウス>雌ラットの関係にあった。この結果から、本物質はラット及びマウスでペルオキシソーム増殖作用を示し、肝臓肥大を引き起こすと考えられた<sup>7)</sup>。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1.5%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、1.5%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、雄の 0.1%以上の群で血清コレステロール、1.5%群で血清アルブミンの濃度が有意に高かった。0.5%以上の群の雌雄で肝臓相対重量、雄で精巣相対重量、0.5%以上の群の雌及び 1.5%群の雄で腎臓相対重量、1.5%群の雄で脳相対重量の有意な増加を認め、0.5%以上の群の雄及び 1.5%群の雌のほぼ全数で肝細胞肥大がみられた。なお、0、1.5%群で実施した 28 日間の回復試験後では、血液生化学や肝細胞への影響は消失したが、雄の肝臓や精巣の相対重量は有意に高いままであった。摂餌量から求めた用量は雄で 0、61、303、917 mg/kg/day、雌で 0、71、360、1,068 mg/kg/day であった<sup>8)</sup>。この結果から NOAEL を 0.1% (雄 61 mg/kg/day、雌 71 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.1、0.5、1.5%の濃度で餌に添加して 13 週間投与した結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、0.5%以上の群の雌及び 1.5%群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、0.5%以上の群の雌雄の血清でコレステロール、1.5%群の雄で ALT が有意に高く、0.5%以上の群の雌及び 1.5%群の雄でトリグリセライド、総ビリルビンの濃度が有意に低かった。0.5%以上の群の雌雄で肝臓、雌で腎臓、1.5%群の雄で脳、精巣の相対重量の有意な増加を認め、0.5%以上の群の雄及び 1.5%群の雌のほぼ全数で肝細胞の肥大、1.5%群の雌雄のほぼ全数で肝細胞の好酸性変化、1.5%群の雌雄のほぼ半数で近位尿細管曲部の好塩基性変化、1.5%群の雄のほぼ半数で前胃の角化亢進を認めた。なお、0、1.5%群で実施した 28 日間の回復試験後では、組織への影響は消失したが、雌の肝臓や腎臓の相対重量は有意に高いままであった。摂餌量から求めた用量は雄で 0、180、885、2,728 mg/kg/day、雌で 0、205、1,038、3,139 mg/kg/day であった<sup>8)</sup>。この結果から NOAEL を 0.1% (雄 180 mg/kg/day、雌 205 mg/kg/day) とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌 20~21 匹を 1 群とし、0、100、300、600 mg/kg/day を飲水に添加して妊娠 6 日から妊娠 19 日まで投与した結果、600 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認め、300 mg/kg/day 以上の群で胎仔の体重は有意に低かったが、黄体数や着床数、吸収胚数、生存胎仔数などに影響はなかった。300 mg/kg/day 以上の群の胎仔で内反足の発生率が有意に高く、その他の骨格奇形を含めた発生率も 300 mg/kg/day 以上の群で有意に高かった。また、変異については、100 mg/kg/day 以上の群で波状肋骨の発生率に有意な増加を認め、頭蓋骨の骨化遅延は 100、600 mg/kg/day 群、捻転肢は 300 mg/kg/day 群、胸骨分節や二分椎骨中心の骨化遅延は 600 mg/kg/day 群、腎盂拡張は 100、300 mg/kg/day 群、脳室拡張は 600 mg/kg/day 群で発生率が有意に高かった<sup>9)</sup>。この結果から、母ラットで NOAEL を 300 mg/kg/day、胎仔で LOAEL を 100 mg/kg/day とする。

イ) Fischer 344 ラット雌 8 匹を 1 群とし、0、125、250、500、1,000 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した予備試験の結果、1,000 mg/kg/day 群で運動失調、尿生殖器の湿潤、努力性呼吸、眼周囲の赤い付着物がみられ、7 匹が妊娠 7~9 日に死亡し、残りの 1 匹は全胚吸収であった。500 mg/kg/day 群では着床後胚損失が増加して生存胎仔数は減少し、低体重であったが外表の奇形や変異はなかった。このため、投与量を 0、100、250、500 mg/kg/day に設定し、雌 25 匹を 1 群として妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認めたが、体重や吸収胚数、生存胎仔数などに影響はなかった。一方、500 mg/kg/day 群の胎仔の体重は有意に低く、成長遅延は体幹骨格や付属肢骨格の骨化遅延からも明らかであり、側脳室の拡張、余剰胸椎 (第 14) の発生率は有意に高かった<sup>10)</sup>。なお、著者らは 250 mg/kg/day 群の環椎前弓、四肢の基節骨でも骨化遅延の発生増加がみられたことから胎仔で NOAEL を 100 mg/kg/day としていたが、具体的な骨化遅延の発生状況の報告はなかった。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 250 mg/kg/day とする。

ウ) New Zealand White ウサギ雌 8 匹を 1 群とし、0、125、250、500、1,000 mg/kg/day を妊娠

6日から妊娠18日まで強制経口投与した予備試験の結果、500 mg/kg/day 群の7匹、1,000 mg/kg/day 群の全数が死亡した。また、0、125、250 mg/kg/day 群の各1匹が投与時又はその後死亡し、125、250 mg/kg/day 群で各1匹が妊娠25日に流産した。1,000 mg/kg/day 群で活動性低下、努力性呼吸、運動失調を認め、活動性低下の発生率増加は250、500 mg/kg/day 群でもみられた。体重や肝臓の重量に影響はなく、吸収胚や胎仔の死亡又は奇形の発生増加もなかった。このため、投与量を0、25、125、250 mg/kg/day に設定し、雌15匹を1群として妊娠6日から妊娠18日まで強制経口投与した結果、125、250 mg/kg/day 群の各1匹が妊娠15、16日に死亡し、125 mg/kg/day 群の1匹が妊娠27日に流産した。250 mg/kg/day 群で投与期間終了後（妊娠18日から妊娠29日）の体重増加に有意な抑制を認めた以外には剖検、肝臓重量、吸収胚、胎仔の生存数や体重などに影響はなく、奇形や変異の発生率に増加もなかった<sup>10)</sup>。なお、著者らは125 mg/kg/day 群の各1匹でみられた死亡と流産を根拠に母ウサギでNOAELを25 mg/kg/day としていたが、予備試験の0~250 mg/kg/day 群の死亡が投与ミスであることを示唆するような記載であったこと、本試験では250 mg/kg/day 群で流産がみられなかったことから、NOAELを母ウサギで125 mg/kg/day、胎仔で250 mg/kg/day 以上とする。

エ) Wistar ラット雌雄各23~24匹を1群とし、0、100、300、600 mg/kg/day を飲水に添加して、雄には交尾前10週から交尾期間まで、雌には交尾前2週間から交尾、妊娠、授乳の各期間を通して投与した結果、600 mg/kg/day 群の雄で精巣上体相対重量の有意な増加、100、600 mg/kg/day 群の雄で運動精子率の有意な低下を認め、妊娠時期は用量に依存して遅延する傾向にあったが、妊娠率に影響はなかった。600 mg/kg/day 群の雌で妊娠期に体重増加の有意な抑制がみられたが、授乳期に回復した。600 mg/kg/day 群で出生時の同腹仔数は有意に低く、生後の死亡率は100 mg/kg/day 群で有意に高かったが、死亡率の変化には用量依存性はなく、哺育率にも影響はなかった。300 mg/kg/day 以上の群の仔で曲尾の発生率が有意に高く、300 mg/kg/day 以上の群で耳介の開展、600 mg/kg/day 群で眼瞼開眼、切歯萌出、毛生の出現時期に有意な遅延がみられた。さらに、断崖回避反応や把握反射の出現時期にも遅延がみられ、雌よりも雄でより明瞭であった<sup>11)</sup>。この結果から、NOAELを親ラットで300 mg/kg/day、仔ラットで100 mg/kg/day とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌6匹を1群とし、妊娠11日に0、451、902、1,355、1,804 mg/kg を強制経口投与し、その8時間後に<sup>65</sup>Znでラベルした亜鉛13 µgを強制経口投与し、その10時間後に屠殺して亜鉛の分布を調べた結果、血漿の亜鉛濃度に有意差はなかったが、902 mg/kg 以上の群で肝臓の亜鉛（及び放射活性）及びメタロチオネインの濃度は有意に増加し、1,355 mg/kg 以上の群で胎仔の放射活性は有意に減少し、肝臓の亜鉛とメタロチオネインの間に有意な正の関連、それらと胎仔の亜鉛に有意な負の関連を認めた。そこで、雌7~10匹を1群とし、亜鉛濃度を低、適量、増強の3段階（1、25、97 µg Zn/g）に調整した餌を妊娠0日から投与しながら本物質0、505 mg/kg/day を妊娠8日から妊娠15日まで強制経口投与し、妊娠16日に屠殺した。その結果、低Zn群、低Zn+505 mg/kg/day 群で吸収胚の発生率は有意に増加し、胎仔の体重及び頭腎長は有意に低かった。また、低Zn群、低Zn+505 mg/kg/day 群、適量Zn+505 mg/kg/day 群で脳ヘルニア、尾の異常の発生率は有意

に増加し、それらの発生率は低 Zn+505 mg/kg/day 群で最も高く、低 Zn 群及び適量 Zn+505 mg/kg/day 群で同程度であった<sup>4)</sup>。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 1940 年代の 3 年間に眼の化学熱傷を治療した 500 症例の中に、本物質によるものが 1 例あり、原因物質の純度や濃度によって治癒期間は異なるものの、48 時間以内に完全に回復した症例として報告されていた<sup>12)</sup>。

イ) フィンランドの 4 製材所で本物質のナトリウム塩を 26%含む木材防腐剤に曝露された労働者 19 人の調査では、本物質の尿中濃度は、労働者の衣服に付着した本物質濃度と関連しなかったが、呼吸域の本物質濃度との間に有意な関連がみられ、本物質の主要な曝露経路は吸入と考えられた<sup>13)</sup>。そこで、本物質の曝露濃度から労働者を 2 群（高曝露群 5 人、低曝露群 4 人）に分け、非曝露の対照群（20 人）とともに終業後の尿中の本物質、アルギニン、オルニチン、グルタミン、血清の ALT、AST を測定した。その結果、高曝露群の尿中の本物質、アルギニン、オルニチンの濃度は、非曝露群及び低曝露群に比べて有意に高く、尿中の本物質とアルギニンには有意な直線関係がみられた。著者らはこれらの結果から、本物質によって阻害された尿素合成を部分的に代償するために、アルギニン及びオルニチン濃度が上昇した可能性が考えられると結論した<sup>14)</sup>。

### (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<sup>15~18)</sup>、大腸菌<sup>16,18)</sup> で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) では、染色体異常を誘発しなかったが、S9 添加で誘発し、S9 添加の有無にか

かわらず姉妹染色分体交換を誘発した<sup>19)</sup>。また、S9 無添加のヒト末梢血リンパ球で姉妹染色分体交換を誘発した<sup>20)</sup>。

*in vivo* 試験系については、知見が得られなかった。

#### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

#### ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

### (4) 健康リスクの評価

#### ① 評価に用いる指標の設定

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

経口曝露については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 61 mg/kg/day (肝臓相対重量の増加、肝細胞肥大) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 6.1 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

#### ② 健康リスクの初期評価結果

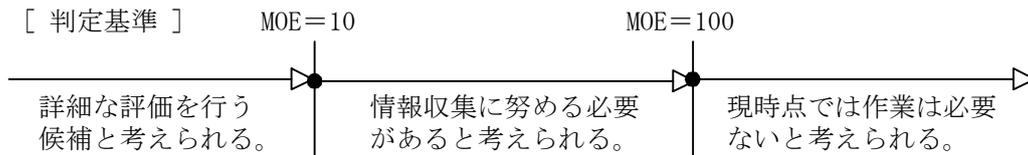
##### ○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0064 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.014 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 6.1 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 44,000 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	6.1 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0064 µg/kg/day 未満程度	0.014 µg/kg/day 程度			44,000



また、化管法に基づく 2018 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  $0.0035 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であったが、参考としてこれから算出した MOE は 170,000 となり、下水道への移動量を考慮した値  $0.0060 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  を用いると MOE は 100,000 となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

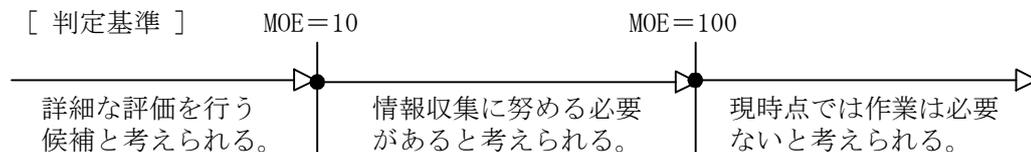
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

### ○ 吸入曝露

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	$0.39 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.39 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—
	室内空気	—	—		—



しかし、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると  $20 \text{mg}/\text{m}^3$  となるが、参考としてこれと予測最大曝露濃度の  $0.39 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 5,100 超となる。また、化管法に基づく 2018 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  $0.031 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であったが、参考としてこれから算出した MOE は 65,000 となる。

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

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	2-エチル ヘキサン酸 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.	被験 物質
藻類等			32,000*4	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO (RATE)	3	B	—	5)-1	
	○		49,300*4	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	C	5)-1	
		○	<b>112,000</b> *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)	Na 塩
	○		<b>427,000</b> *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	3)	Na 塩
	○		>500,000*5	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	5)-1	
甲殻類 等		○	<b>15,500</b> *2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)	Na 塩
		○	25,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	5)-4	
		○	85,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	C	5)-2	
		○	106,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	C	5)-3	
		○	120,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	D	C	4)- 2013126	
		○	<b>787,000</b> *2	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)	Na 塩
魚類	○		<b>&gt;86,000</b> *2*3	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)	Na 塩
		○	150,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	4)- 2013126	
		○	180,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	5)-5	
その他	○		47,300	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	EC <sub>50</sub> DVP	4	B	C	1)-17379	

生物群	急性	慢性	2-エチルヘキサン酸 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.	被験 物質
	○		<b>645,500</b>	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-17379	

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

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

A: 試験は信頼できる、B: 試験はある程度信頼できる、C: 試験の信頼性は低い、D: 信頼性の判定不可、

E: 信頼性は低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: 毒性値はある程度採用できる、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

EC<sub>10</sub> (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

DVP (Development) : 発生 (ここでは胚の奇形)、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、設定濃度を用いて速度法により再計算し、2-エチルヘキサン酸当りに換算した値

\*2 2-エチルヘキサン酸当りに換算した値

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

\*4 pH は未調整

\*5 pH を中性付近に調整

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

## 1) 藻類等

環境省<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。被験物質には2-エチルヘキサン酸ナトリウムが用いられた。設定試験濃度は、0 (対照区)、80.0、130、200、320、500、800 mg/L (公比 1.6) であった。被験物質の実測濃度は、試験開始時には設定濃度の 96~107%であり、72 時間後には設定濃度の 97~108%であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 427,000 μg/L (2-エチルヘキサン酸当り) であった<sup>3)</sup>。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 112,000 μg/L (2-エチルヘキサン酸当り) であった<sup>3)</sup>。

## 2) 甲殻類等

環境省<sup>2)</sup>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。被験物質には2-エチルヘキサン酸ナトリウムが用いられた。試験は止水式 (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、180、320、560、1,000 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には硬度 250 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度 (0、48 時間後の幾何平均値) は、<0.08 (対照区)、102、184、332、581、1,039 mg/L であり、試験開始時には設定値の 102~104%、48 時間後には 103~104%であった。48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、

設定濃度に基づき 787,000 µg/L (2-エチルヘキサン酸当たり) であった。

環境省<sup>2)</sup>は OECD テストガイドライン No.211 (1998) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を、GLP 試験として実施した。被験物質には 2-エチルヘキサン酸ナトリウムが用いられた。試験は半止水式 (毎日換水、水面をテフロンシートで被覆) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、10.0、18.0、32.0、56.0、100 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には硬度 250 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の Elendt M4 培地が用いられた。験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.08 (対照区)、10.8、18.7、32.8、57.5、102 mg/L であり、0、7、14 日後の換水時及び 2、8、15 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 102~115%及び 88~112%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 15,500 µg/L (2-エチルヘキサン酸当たり) であった。

### 3) 魚 類

環境省<sup>2)</sup>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。被験物質には 2-エチルヘキサン酸ナトリウムが用いられた。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 63 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 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、<0.08 (対照区、助剤対照区)、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 103%及び 102%であった。被験物質による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 86,000 µg/L 超 (2-エチルヘキサン酸当たり) とされた。

### 4) その他の生物

Dawson ら<sup>1)-17379</sup>は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚催奇形性試験 (FETAX 試験) を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 8~12 濃度区であった。試験には FETAX 培地が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 645,500 µg/L であった。

#### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

##### 急性毒性値 (2-エチルヘキサン酸当たり)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	427,000 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	787,000 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	86,000 µg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	645,500 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物及び限度試験から得られた魚類の毒性値を除き小さい

方の値（藻類等の 427,000  $\mu\text{g/L}$ ）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 4,270  $\mu\text{g/L}$  が得られた。

慢性毒性値（2-エチルヘキサン酸当たり）

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC（生長阻害）	112,000 $\mu\text{g/L}$
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC（繁殖阻害）	15,500 $\mu\text{g/L}$

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値（甲殻類等の 15,500  $\mu\text{g/L}$ ）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 155  $\mu\text{g/L}$  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 155  $\mu\text{g/L}$  を採用する。

### (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.16  $\mu\text{g/L}$  未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.35  $\mu\text{g/L}$  程度、海水域では 0.16  $\mu\text{g/L}$  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、淡水域で 0.002、海水域では 0.001 未満であった。

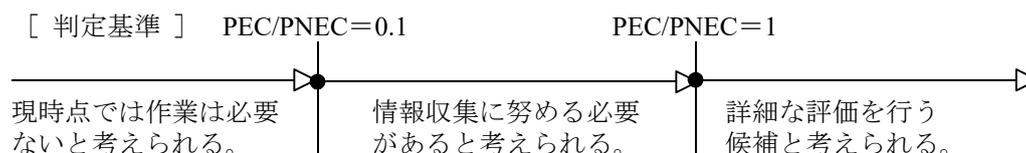
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.16 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2018)	0.35 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2018)	155 $\mu\text{g/L}$	0.002
公共用水域・海水	0.16 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2018)	0.16 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2018)		<0.001

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質について、化管法に基づく 2018 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 0.089  $\mu\text{g/L}$  となり、この値と PNEC との比は 0.0006 であった。

また、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量を全国河道構造データベースの

平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で0.15 µg/Lとなり、この値と PNEC との比は 0.001 であった。

以上より、総合的な判定としても、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) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 86.
- 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) European Chemicals Agency : Registered Substances, 2-ethylhexanoic acid, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14246>, 2020.04.21 現在).
- 4) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 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: 280.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 49.
- 7) SPARC;pKa/property server. Ver 3. Jan, 2006. Available at <http://ibmcl2.chem.uga.edu/sparc/> as of Jun 28, 2007[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2020.05.12 現在)].
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 537.
- 9) 平成 24 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 化学物質審議会第 122 回審査部会 第 129 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会 (2012) : 別添 2 分解性未判定物質の分解性判定結果一覧.
- 10) 類似化学物質との比較表. 化審法データベース (J-CHECK) .
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) Lyman WJ et al; Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington,DC: Amer Chem Soc pp. 7-4, 7-5, 8-12 (1990). [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2020.05.12 現在) ].
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 15) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 16) 経済産業省 : 化学物質等の製造輸入数量 ([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), 2020.07.28 現在).
- 17) 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品.

- 18) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回) (2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報,  
(<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 19) 化学工業日報社(2020) : 17120 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 (2020) : 平成 30 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 1 1 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 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 (2020) : 平成 30 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/todokedegaiH30/syosai.html>, 2020.03.19 現在).
- 4) 化審法データベース (J-CHECK).
- 5) (独)国立環境研究所 (2021) : 令和 2 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 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 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境実態調査.
- 8) 経済産業省 (2012) : 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.3.02.
- 9) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) English JC, Deisinger PJ, Guest D. (1998): Metabolism of 2-ethylhexanoic acid administered orally or dermally to the female Fischer 344 rat. *Xenobiotica*. 28: 699-714.
- 2) Pennanen S, Manninen A. (1991): Distribution of 2-ethylhexanoic acid in mice and rats after an intraperitoneal injection. *Pharmacol Toxicol*. 68: 57-59.
- 3) Stingel D, Feldmeier P, Richling E, Kempf M, Elss S, Labib S, Schreier P. (2007): Urinary 2-ethyl-3-oxohexanoic acid as major metabolite of orally administered 2-ethylhexanoic acid in human. *Mol Nutr Food Res*. 51: 301-306.
- 4) Bui LM, Taubeneck MW, Commisso JF, Uriu-Hare JY, Faber WD, Keen CL. (1998): Altered zinc metabolism contributes to the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid, 2-ethylhexanol and valproic acid. *Toxicology*. 126: 9-21.
- 5) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 6) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 0477. 2-Ethylhexanoic acid.

- 7) Keith Y, Cornu MC, Canning PM, Foster J, Lhuguenot JC, Elcombe CR. (1992): Peroxisome proliferation due to di (2-ethylhexyl) adipate, 2-ethylhexanol and 2-ethylhexanoic acid. Arch Toxicol. 66: 321-326.
- 8) Juberg DR, David RM, Katz GV, Bernard LG, Gordon DR, Vlaovic MS, Topping DC. (1998): 2-Ethylhexanoic acid: subchronic oral toxicity studies in the rat and mouse. Food Chem Toxicol. 36: 429-436.
- 9) Pennanen S, Tuovinen K, Huuskonen H, Komulainen H. (1992): The developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in Wistar rats. Fundam Appl Toxicol. 19: 505-511.
- 10) Hendrickx AG, Peterson PE, Tyl RW, Fisher LC, Fosnight LJ, Kubena MF, Vrbanic MA, Katz GV. (1993): Assessment of the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in rats and rabbits. Fundam Appl Toxicol. 20: 199-209.
- 11) Pennanen S, Tuovinen K, Huuskonen H, Kosma VM, Komulainen H. (1993): Effects of 2-ethylhexanoic acid on reproduction and postnatal development in Wistar rats. Fundam Appl Toxicol. 21: 204-212.
- 12) McLaughlin RS. (1946): Chemical burns of the human cornea. Am J Ophthalmol. 29: 1355-1362.
- 13) Kröger S, Liesivuori J, Manninen A. (1990): Evaluation of workers' exposure to 2-ethylhexanoic acid (2-EHA) in Finnish sawmills. A field study. Int Arch Occup Environ Health. 62: 213-216.
- 14) Pennanen S, Manninen A, Savolainen H. (1990): Urinary arginine and ornithine in occupational exposure to 2-ethylhexanoic acid. Arch Toxicol. 64: 426-427.
- 15) Warren JR, Lalwani ND, Reddy JK. (1982): Phthalate esters as peroxisome proliferator carcinogens. Environ Health Perspect. 45: 35-40.
- 16) Hoechst AG. (1982): Study of the mutagenic potential of the compound 2-ethylhexansäure in strains of Salmonella typhimurium (Ames test) and Escherichia coli. Cited in: BG Chemie (2000): Toxicological evaluation. 2-Ethylhexanoic acid. No. 275.
- 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): 1-157.
- 18) 労働省労働基準局労働衛生部化学物質調査課監修(2000): 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集 補遺2 版.
- 19) National Toxicology Program, Chemical Effects in Biological Systems (CEBS), 2-Ethylhexanoic acid (149-57-5). ([https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/test\\_article/149-57-5](https://manticore.niehs.nih.gov/cebssearch/test_article/149-57-5), 2020.12.3 現在).
- 20) Sipi P, Järventaus H, Norppa H. (1992): Sister-chromatid exchanges induced by vinyl esters and respective carboxylic acids in cultured human lymphocytes. Mutat Res. 279: 75-82.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) U.S.EPA 「ECOTOX」

17379 : Dawson, D.A., T.W. Schultz, and R.S. Hunter (1996): Developmental Toxicity of Carboxylic Acids to *Xenopus* Embryos: A Quantitative Structure-Activity Relationship and Computer-Automated Structure. Teratog.Carcinog.Mutagen. 16:109-124.

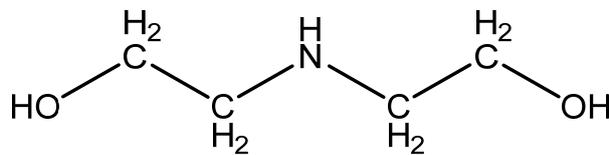
- 2) 環境省 (2002) : 平成 13 年度 生態影響試験
- 3) 国立環境研究所 (2016) : 平成 27 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 4) その他  
2013126 : Horn O., S. Nalli, D. Cooper, J. Nicell (2004): Plasticizer Metabolites in the Environment.  
Water Res. 38 : 3693-3698.
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substance, 2-ethylhexanoic acid  
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14246>, 2020.05.07 現在)
  1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (1988).
  2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 002 Weight of evidence Experimental result (1988).
  3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 003 Weight of evidence Experimental result (1993).
  4. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1997).
  5. Short-term toxicity to fish. 002 Supporting Experimental result (1979).

### [3] ジエタノールアミン

#### 1. 物質に関する基本的事項

##### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： ジエタノールアミン  
 CAS 番号： 111-42-2  
 化審法官公示整理番号： 2-302  
 化管法政令番号：  
 RTECS 番号： KL2975000  
 分子式： C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
 分子量： 105.14  
 換算係数： 1 ppm = 4.30 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)  
 構造式：



##### (2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶または液体である<sup>1)</sup>。

融点	27.9°C <sup>2)</sup> 、28°C <sup>3),4)</sup> 、27.95°C <sup>5)</sup> 、27.4°C <sup>6)</sup> 、 27°C (757 mmHg) <sup>7)</sup>
沸点	271.2°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、268.8°C (760 mmHg) <sup>3)</sup> 、 268.39°C (760 mmHg) <sup>5)</sup> 、269.1°C <sup>4)</sup> 、 268~271°C (760 mmHg) <sup>6)</sup> 、269.9°C (760 mmHg)(分 解) <sup>7)</sup> 、268.1°C(758 mmHg) <sup>7)</sup> 、≥270°C (760 mmHg) (分解) <sup>7)</sup>
密度	1.0966 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>2)</sup> 、1.094019 g/cm <sup>3</sup> (25°C) <sup>3)</sup> 、 1.0953 g/cm <sup>3</sup> (23.8°C) <sup>6)</sup> 、1.0975 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>7)</sup>
蒸気圧	2.8 × 10 <sup>-4</sup> mmHg (=0.037 Pa) (25°C) <sup>4),5)</sup> 、 <0.01 mmHg (< 13 Pa) (20°C) <sup>4)</sup> 、 <0.075 mmHg (< 10 Pa) (25°C) <sup>2)</sup> 、 2.1 × 10 <sup>-3</sup> mmHg (=0.28 Pa) (25°C) <sup>6)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-1.43 <sup>5),8)</sup> 、-2.18 (pH=7.15) <sup>4)</sup> 、-2.18 (25°C、pH=7.2) <sup>6)</sup> 、 -2.46 (25°C、pH=6.8~7.3) <sup>7)</sup>
解離定数 (pKa)	8.96 (25°C) <sup>5)</sup>
水溶性 (水溶解度)	2.07 × 10 <sup>7</sup> mg/1,000g (20°C) <sup>2)</sup> 、1.00 × 10 <sup>6</sup> mg/L <sup>5)</sup> 、 9.54 × 10 <sup>5</sup> mg/L <sup>4)</sup>

##### (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<sup>9)</sup>)

分解率：BOD 51.4%、TOC 96.7%、GC 100%

(試験期間：3週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>10)</sup>

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 :  $93 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN により計算<sup>11)</sup>)

半減期 : 0.69 ~ 6.9 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>12)</sup> と仮定し計算)

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる<sup>6)</sup>。

## 生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 3.2 (BCFBFAF<sup>13)</sup>により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 1 (KOCWIN<sup>14)</sup>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<sup>15)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t <sup>a)</sup> )	20,000	18,185	16,232	13,602	12,205
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t <sup>a)</sup> )	21,104	12,696	14,431	14,385	

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。

ジェタノールアミン及びその塩としての輸出量<sup>16)</sup>、輸入量<sup>16)</sup>の推移を表 1.2 に示す。

表 1.2 ジェタノールアミン及びその塩の輸出量・輸入量の推移

年	2010	2011	2012	2013	2014
輸出量 (t <sup>a)</sup> )	11,177	8,953	6,681	4,276	2,323
輸入量 (t <sup>a)</sup> )	535	754	1,512	1,389	1,978
年	2015	2016	2017	2018	2019
輸出量 (t <sup>a)</sup> )	2,421	1,931	3,039	504	2,641
輸入量 (t <sup>a)</sup> )	1,464	1,945	1,874	2,654	2,488

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]統計品別表より。

OECD に報告している生産量は 10,000t~100,000t 未満、輸入量は 1,000t~10,000t 未満である。

## ② 用途

本物質の主な用途は、合成洗剤（中和剤としてまた起泡安定剤原料として）、乳化剤、化粧品（クリーム類）、靴墨、つや出し、ワックス、農薬など、有機合成（医薬品、農薬、ゴム薬、界面活性剤など）、切削油、潤滑油などの添加剤、防虫添加剤、繊維の柔軟剤原料、ガス精製（アンモニア、メタノールなどの合成原料ガスより炭酸ガス、硫化水素の除去）、有機溶剤、pH調節剤、中和剤とされている<sup>17)</sup>。

また、医薬品の緩衝剤、安定（化）剤、溶解補助剤に用いられている<sup>18)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、人健康影響および生態影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号:91）に指定されている。

本物質は、人健康影響および生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

## 2. 曝露評価

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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	19.4	99.8	15.1	33.5
土壌	80.6	0.0	84.9	66.5
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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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 <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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	<b>0.064</b>	0.13	< 0.014	<b>0.72</b>	0.014	12/13	全国	2015	2)
公共用水域・海水	μg/L	<b>0.22</b>	0.32	< 0.22	<b>1.1</b>	0.22	5/10	全国	2015	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、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、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	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	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
	公共用水域・淡水	0.064 μg/L 程度(2015)	<b>0.0026 μg/kg/day 程度</b>
	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
	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
	大 値	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 0.72 μg/L 程度(2015)
	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**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	<b>0.0026</b>	<b>0.029</b>
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。

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 0.0026 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.029 µg/kg/day 程度となった。

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 0.72 µg/L 程度、同海水域では 1.1 µg/L 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	0.064 µg/L 程度 (2015)	0.72 µg/L 程度 (2015)
海 水	0.22 µg/L 程度 (2015)	1.1 µg/L 程度 (2015)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 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  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 10、100 mg/kg を単回静脈内投与した結果、96 時間でそれぞれ投与した放射活性の 25、36% が尿中に、1.2、1.5% が糞中に排泄された。体内にはそれぞれ 69、57% が残留しており、胴体部に 35、28%、肝臓に 21、17%、腎臓に 7.2、4.9%、皮膚に 5.1、5.2% の分布がみられた<sup>1)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 7 mg/kg を単回強制経口投与した結果、48 時間で投与した放射活性の 22% が尿中に、2.4% が糞中に排泄され、肝臓に 27%、腎臓に 5%、脾臓、脳、心臓、血液に 0.18~0.32% の分布がみられた。尿中の放射活性のほぼすべてが未変化の本物質であったが、肝臓では少量の代謝物(本物質の *N*-メチル体、*N,N*-ジメチル体)もみられた。また、7 mg/kg/day を 8 週間経口投与した結果、単回投与時に比べて放射活性は血中で約 21 倍、肝臓で約 6 倍、脳で約 12 倍増加した<sup>2)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 7 mg/kg を単回強制経口投与又は静脈内投与した結果、48 時間で経口投与では 24%、静脈内投与では 29% の放射活性が排泄され、そのほとんどが尿中への未変化体の排泄であったが、静脈内投与では 0.2% の呼気中排泄 ( $^{14}\text{CO}_2$ ) もみられた。また、どちらの投与時も投与した放射活性の 27% が肝臓にみられ、その他の組織における分布割合にも投与方法の違いによる大きな差はみられなかった<sup>3)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 7 mg/kg/day を 5 日間投与した結果、初回投与から最終投与の 48 時間後までに投与した放射活性の約 40% が排泄され、体内分布パターンは単回投与時とほぼ同様であり、分布量は単回投与時に比べて 3~5 倍高かったが、組織/血液の濃度比は単回投与時とほぼ同じであったことから、蓄積量は平衡状態に達していないと考えられた。そこで、7 mg/kg/day を 2、4、8 週間 (5 日/週) 投与した結果、血液中の放射活性は一貫して増加傾向にあったが、肝臓や脾臓、脳の組織では 4 週間後にはほぼ平衡状態に達していた。また、4 週間投与後の体内半減期は組織で約 1 週間 (肝臓 6.2 日、脾臓 7.3 日、脳 8.3 日) であったが、血液では 54 日と有意に長かった<sup>3)</sup>。

ラットの背部 (2 cm<sup>3</sup>) に  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 2.1、7.6、27.5 mg/kg を塗布した結果、48 時間でそれぞれ塗布した放射活性の 2.9、11、16% が吸収されたが、1.2、4.3、4.5% が塗布部位にあり、尿中への排泄は 0.6、1.7、4.2% であった。一方、マウスの背部 (1 cm<sup>3</sup>) に 8、23、81 mg/kg を塗布した結果、48 時間でそれぞれ 27、34、58% が吸収されたが、塗布部位には 4.0、3.1、2.2% と少なく、尿中に 7.5、10、16% が排泄され、多くが組織にあった<sup>3)</sup>。

マウス、ラット、ウサギ、ヒトの皮膚 (全層) を用いた本物質 (未希釈) の透過実験では、6 時間の透過量はマウスで 1.3%、その他で 0.02~0.08% であったが、37% 水溶液では 3~140 倍増加し、マウス (6.7%) > ウサギ (2.8%) > ラット (0.56%) > ヒト (0.23%) の順であった<sup>4)</sup>。

ヒトでは、ボランティアの女性 3 人に本物質 (1.8 mg/g) を含む全身ローションを用法通り (2 回/日) に 1 ヶ月間使用させた結果、1 週間後には血漿中で本物質と *N,N*-ジメチル体が検出されるようになったが、その量はマウスに 80 mg/kg/day を 11 日間塗布した時の 1/100~1/200 とわずかであった<sup>5)</sup>。

## (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<sup>6)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	620 µL/kg (680 mg/kg)
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	3,300 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	2,000 mg/kg
ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	2,200 mg/kg
モルモット	経皮	LD <sub>50</sub>	11,900 µL/kg (13,030 mg/kg)
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	7,640 µL/kg (8,370 mg/kg)

本物質は眼に対して腐食性を示す。経口摂取すると腹痛、灼熱感を生じ、眼に入ると充血、痛み、重度の熱傷を生じる<sup>7)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.063、0.125、0.25、0.5、1%の濃度で飲水に添加して 2 週間投与した結果、0.5%以上の群の雌の全数及び 1%群の雄 2 匹が死亡し、0.5%以上の群の雄及び 0.125%以上の群の雌で体重増加の有意な抑制、0.063%以上の群の雌雄で中等度の再生不良性の正色素性小球性貧血がみられた。0.063%以上の群の雌及び 0.125%以上の群の雄で腎臓相対重量の有意な増加を認め、0.25%以上の群の雌及び 1%群の雄で尿細管の壊死、1%群の雄の全数の精巣で軽度から重度の精細管変性がみられた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、77、162、319、622、1,016 mg/kg/day、雌で 0、79、158、371、670、1,041 mg/kg/day であった<sup>8)</sup>。この結果から、雌雄で LOAEL を 0.063% (雄 77 mg/kg/day、雌 79 mg/kg/day) とする。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.063、0.125、0.25、0.5、1%の濃度で飲水に添加して 2 週間投与した結果、0.5 群の雌及び 1%群の雌雄で体重増加の抑制を認め、1%群の雌雄で粗毛、削瘦、異常姿勢がみられた。0.125%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、0.25%群の雄 4 匹、0.5%以上の群の雌雄の全数で肝細胞の肥大、好酸化や二核化肝細胞の増加などがみられた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、110、205、415、909、1,362 mg/kg/day、雌で 0、197、326、793、1,399、2,169 mg/kg/day であった<sup>8)</sup>。この結果から、NOAEL を雄で 0.125% (205 mg/kg/day)、雌で 0.063% (197 mg/kg/day) とする。

ウ) Swiss マウス雄 10 匹を 1 群とし、0、110、165、330 mg/kg/day を 30 日間強制経口投与した結果、110 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。110 mg/kg/day 以上の群の肝臓で絶対及び相対重量、脂質及びコレステロールの含量は有意に増加し、グリコーゲン及びタンパク質の含量は有意に減少して、330 mg/kg/day 群の肝細胞で壊死や空胞化、変性、細胞浸潤がみられ、脂肪肝の状態にあった<sup>9)</sup>。この結果から、LOAEL を 110 mg/kg/day とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、雄に 0、0.032、0.063、0.125、0.25、0.5%、雌に 0、0.016、0.032、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、0.063%以上の群の雄及び 0.032%以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、0.5%群の雄 2 匹が死亡した。0.032%以上の群の雄及び 0.016%以上の群の雌で中等度の再生不良性の正色素性小球性貧血がみられた。0.016%以上の群の雌で腎臓の絶対重量、0.032%以上の群の雌雄で腎臓相対重量の有意な増加を認め、0.032%以上の群の雌及び 0.063%と 0.25%以上の群の雄で肝臓の相対重量の有意な増加、雄の 0.125%以上の群で精巣上体、0.25%以上の群で精巣の相対重量の有意な減少がみられた。腎臓では 0.016%以上の群の雌及び 0.5%群の雄で腎症、0.016%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄で尿細管の鉍質沈着、0.25%群の雌及び 0.5%群の雄で尿細管上皮の壊死の発生率増加や悪化がみられ、0.125%以上の群の雌及び 0.25%以上の群の雄の全数で脳（髄質）、脊髄の脱髄がみられた。また、雄では 0.5%群の全数で精細管の変性がみられ、0.25%群でも 3 匹にみられた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、25、48、97、202、436 mg/kg/day、雌で 0、14、32、57、124、242 mg/kg/day であった<sup>8, 10)</sup>。この結果から、LOAEL を雄で 0.032% (25 mg/kg/day)、雌で 0.016% (14 mg/kg/day) とする。

オ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.063、0.125、0.25、0.5、1%の濃度で飲水に添加して 13 週間投与した結果、0.25%群の雌 3 匹、0.5%以上の群の雌雄の全数が死亡し、0.125、0.25%群の雌及び 0.25%群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。血清では 0.125、0.25%群の雌で ALT、0.25%群の雄で ALT、SDH の有意な上昇がみられ、肝臓では 0.063%以上の群の雌雄で絶対及び相対重量の有意な増加、組織学的変化（肝細胞肥大、肝細胞好酸化、肝細胞索の破断）、0.25%以上の群の雌雄で肝細胞壊死の発生率に有意な増加を認めた。また、0.125、0.25%群の雄で腎臓の絶対及び相対重量、雌で腎臓の相対重量、0.125、0.25%群の雌及び 0.25%群の雄で心臓の相対重量、0.25%群の雌で心臓の絶対重量の有意な増加もみられ、腎臓では 0.125、0.25%群の雄で腎症、心臓では 0.25%以上の群の雌及び 0.5%以上の群の雄で軽微～重度の心筋細胞の変性と壊死、顎下唾液腺では 0.25%以上の群の雌雄で組織学的変化（線条導管の萎縮、好酸性顆粒の喪失、分泌腺房の肥大）の発生率に有意な増加を認めた。なお、飲水量から求めた各群の用量は雄で 0、104、178、422、807、1,674 mg/kg/day、雌で 0、142、347、884、1,154、1,128 mg/kg/day であった<sup>8, 11)</sup>。この結果から、雌雄で LOAEL を 0.063%（雄 104 mg/kg/day、雌 142 mg/kg/day）とする。

カ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、100、200、400 mg/m<sup>3</sup>を鼻部に 2 週間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた用量設定のための予備試験では、400 mg/m<sup>3</sup>群の雄で体重減少及び体重増加の抑制、雌雄で血清コレステロールの低下、雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加を認めたが、鼻腔、気管、肺の組織に影響はなかった<sup>12)</sup>。この結果から、雌雄で NOAEL を 200 mg/m<sup>3</sup>（曝露状況で補正：35.7 mg/m<sup>3</sup>）とする。

キ) Wistar ラット雌雄各 13 匹を 1 群とし、0、15、153、410 mg/m<sup>3</sup>（空気動力学的質量中央粒径 MMAD 0.6～1.9 μm）を鼻部に 13 週間（6 時間/日、5 日/週）曝露して吸入させた結果、

各群に死亡はなかったが、410 mg/m<sup>3</sup>群の雄で体重増加の有意な抑制を認めた。153 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌及び410 mg/m<sup>3</sup>群の雄で肝臓、153 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄で腎臓、410 mg/m<sup>3</sup>群の雄で脳の相対重量の有意な増加、410 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積の有意な減少を認めた。喉頭では15 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄の全数で限局性の扁平上皮化生、153 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄の全数で慢性炎症を認め、扁平上皮過形成も153 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄の半数以上にみられ、それらの重症度には濃度依存性があった<sup>12)</sup>。この結果から、雌雄でLOAELを15 mg/m<sup>3</sup>(曝露状況で補正:2.7 mg/m<sup>3</sup>)とする。

ク) Wistar ラット雌雄各10匹を1群とし、0、1.6、3.3、8.2 mg/m<sup>3</sup>(MMAD 0.6~0.7 µm)を鼻部に13週間(6時間/日、5日/週)曝露して吸入させた結果、一般状態や体重に影響はなかったが、8.2 mg/m<sup>3</sup>群の雌で肝臓相対重量の有意な増加を認めた。喉頭では8.2 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄各9匹で限局性の扁平上皮化生を認め、そのうち各3匹では粘膜下の炎症細胞浸潤もみられた。なお、3.3 mg/m<sup>3</sup>群の喉頭でも雄3匹で炎症細胞浸潤を伴わない限局性の扁平上皮化生がみられたが、正常範囲内におさまる程度のものであった<sup>12, 13)</sup>。この結果から、雌雄でNOAELを3.3 mg/m<sup>3</sup>(曝露状況で補正:0.59 mg/m<sup>3</sup>)とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌12匹を1群とし、0、50、125、200、250、300 mg/kg/dayを妊娠6日から妊娠19日まで強制経口投与した結果、200 mg/kg/day以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、200 mg/kg/day群の1匹、250 mg/kg/day群の2匹、300 mg/kg/day群の全数が死亡又は瀕死となって屠殺した。125 mg/kg/day以上の群で腎臓の絶対重量が有意に増加し、200 mg/kg/day群の1匹、250 mg/kg/day群の5匹では胎仔の全数が死亡しており、200 mg/kg/day以上の群で着床後胚死亡の発生率は有意に高かった。仔では250 mg/kg/day群の出生時体重は有意に低く、その後の体重増加にも有意な抑制がみられ、200 mg/kg/day群の仔も生後4日、21日の体重は有意に低かった。また、125 mg/kg/day以上の群の仔では4日生存率が有意に低かった<sup>14, 15)</sup>。この結果から、母ラット及び仔でNOAELを50 mg/kg/dayとする。

イ) CD-1 マウス雌4匹を1群とし、200、380、720、1,370、2,605 mg/kg/dayを妊娠6日から妊娠15日まで強制経口投与した予備試験の結果、200 mg/kg/day以上の群で粗毛、720 mg/kg/day以上の群で活動低下、斜視、円背姿勢、1,370 mg/kg/day以上の群で膣からの出血、あえぎ呼吸、不安定歩行、2,605 mg/kg/day群で眼や四肢の蒼白化を認め、720 mg/kg/day群の3匹、1,370 mg/kg/day以上の群の全数が死亡した。この結果から、LD<sub>10</sub>は450 mg/kg/dayと見積もられたことから、雌50匹を1群とし、0、450 mg/kg/dayを同様に強制経口投与したところ、死亡や一般状態への影響はなかったが、450 mg/kg/day群の妊娠期間は有意に延長し、出産0日の体重は有意に高かったが、出産3日の体重は有意に低かった。仔では出生仔の数や体重に影響はなかったが、450 mg/kg/day群の生後3日の生存率、体重は有意に低かった<sup>16)</sup>。

ウ) Wistar ラット雌 21~23 匹を 1 群とし、0、10、50、202 mg/m<sup>3</sup> (MMAD 0.4~1.2 μm) を鼻部に曝露して妊娠 6 日から妊娠 15 日目まで吸入 (6 時間/日) させた結果、202 mg/m<sup>3</sup> 群の 8 匹で膣からの出血を認めた。黄体数や着床数、吸収胚数に影響はなく、胎仔の生存数や体重、奇形の発生率にも影響はなかったが、202 mg/m<sup>3</sup> 群の胎仔で痕跡状頸肋の発生率が有意に高かった<sup>17,18)</sup>。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 50 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 12.5 mg/m<sup>3</sup>) とする。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 金属加工時の切削液による皮膚炎が疑われたドイツの労働者 251 人に対するパッチテストでは、本物質の 2% 溶液で試験した 200 人中 6 人 (3%) に陽性反応がみられた<sup>19)</sup>。

イ) 金属加工に従事し、職業性の皮膚炎が疑われた労働者 144 人を対象としたドイツの調査では、本物質の 2% 溶液で実施したパッチテストで 100 人中 2 人 (2%) に陽性反応がみられた<sup>20)</sup>。

ウ) ドイツ皮膚科情報ネットワーク (IVDK) が収集したパッチテストの試験結果をみると、1992 年から 2007 年の間に 8,791 人に対して本物質の 2% 溶液でパッチテストが実施されており、そのうち 157 人 (1.8%) が陽性であり、157 人中 60 人が金属加工の職歴を有する労働者であった。また、男性労働者 7,112 人における陽性率についてみると、金属加工産業の職歴がない 3,835 人の 1.0% に対して、職歴のある 3,277 人では 3.1% と有意に高く、その中でも切削液に曝露したことのある労働者 669 人では 7.5% と有意に高かった<sup>21)</sup>。

エ) 本物質を含む切削液の取り扱いで喘息を発症したと疑われた労働者の症例では、0.75、1.0 mg/m<sup>3</sup> の本物質エアロゾルで実施した気管支刺激試験で喘息性の気道閉塞がみられ、軽度の量-反応関係もみられた。本物質に対する特異的 IgE 抗体はみつからなかったが、本物質は感作メカニズムによって職業性の喘息を誘発すると考えられた<sup>22)</sup>。

オ) 日本産業衛生学会は本物質を皮膚感作性物質の第 2 群に分類している<sup>23)</sup>。

### (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 (2011)	2B	ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU	—	

機 関 (年)		分 類	
USA	EPA	—	
	ACGIH (2008)	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	—	
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 (2006)	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<sup>24, 25)</sup>、大腸菌<sup>25)</sup> で遺伝子突然変異、酵母<sup>25)</sup> で体細胞組換えを誘発しなかった。S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異<sup>26, 27)</sup>、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常<sup>28)</sup>、姉妹染色分体交換<sup>28, 29)</sup>、S9 無添加のラット肝細胞 (RL<sub>4</sub>) で染色体異常<sup>25)</sup>、シリアンハムスター胚細胞 (初代培養) で細胞形質変換<sup>30, 31, 32)</sup> を誘発しなかった。

*in vivo* 試験系では、経皮投与したマウスの末梢血で小核<sup>27, 33)</sup>、経口投与したラットの肝臓で DNA 傷害<sup>34)</sup> 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、雄に 0、16、32、64 mg/kg/day、雌に 0、8、16、32 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 塗布した結果、腫瘍発生率の増加はなかった<sup>27)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、40、80、160 mg/kg/day を 103 週間 (5 日/週) 塗布した結果、雄は 40 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫、80 mg/kg/day 以上の群で肝細胞癌、肝芽腫、雌は 40 mg/kg/day 以上の群で肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生率に有意な増加を認め、肝細胞腺腫+癌の発生は雄の 40 mg/kg/day 以上の群でほぼ全数、雌の 40 mg/kg/day 以上の群で全数にみられた。また、雄の腎臓では尿細管腺腫の発生率に有意な増加傾向がみられた<sup>27)</sup>。

この結果から、NTP (1999) はラットの雌雄では発がん性の証拠はなかったが、マウスの雌雄では明瞭な発がん性の証拠があると結論した<sup>27)</sup>。

遺伝子改変 (Tg・AC) マウスの雌 15 匹を 1 群とし、0、5、10、20 mg/匹を 20 週間 (5 日/週) 塗布した結果、塗布部位における腫瘍発生率の増加はなかった<sup>35)</sup>。

### ○ ヒトに関する発がん性の知見

1970 年代後半までの切削液には本物質のようなアミン類と亜硝酸塩が含まれており、それらが反応して副生した *N*-ニトロソジェタノールアミンのような発がん性を有するニトロソ化合物を含んでいることがあった。そこで、スウェーデンのヨーテボリ市にあるベアリ

ング製造工場で 1950 年から 1966 年の間に雇用され、切削液を使用した作業工程で 1 年以上作業した男性労働者 219 人を 1983 年末まで追跡し、同市の一般集団と比較した。その結果、全死因、心血管系疾患や肺疾患、全がん、消化管や肺、膀胱、前立腺のがんの標準化死亡比 (SMR) に有意な増加はなかった<sup>36)</sup>。

その後、切削液を曝露した労働者の調査結果が多く報告されており、白血病や肝臓がん、肺がん、胃がんなどの過剰リスクを認めた報告もあったが、いずれも労働者は種々の化学物質の混合物を曝露していることから、寄与物質は特定されていない<sup>37)</sup>。

#### (4) 健康リスクの評価

##### ① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性については動物実験で発がん性を示唆する結果が得られているものの、ヒトでの知見は十分でなく、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性エ) に示したラットの試験から得られた LOEL 14 mg/kg/day (貧血、腎症や尿細管の鉱質沈着など) を LOEL であることから 10 で除し、さらに慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.14 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・長期毒性ク) に示したラットの試験から得られた NOAEL 3.3 mg/m<sup>3</sup> (肝臓相対重量の増加、喉頭の扁平上皮化生) を曝露状況で補正して 0.59 mg/m<sup>3</sup> とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.059 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

##### ② 健康リスクの初期評価結果

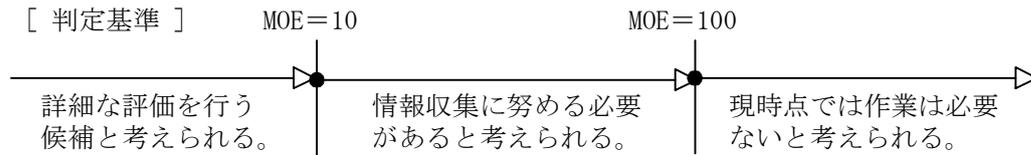
###### ○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0026 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.029 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.14 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 97 となる。

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

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.14 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0026 µg/kg/day 程度	0.029 µg/kg/day 程度			97



また、食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。

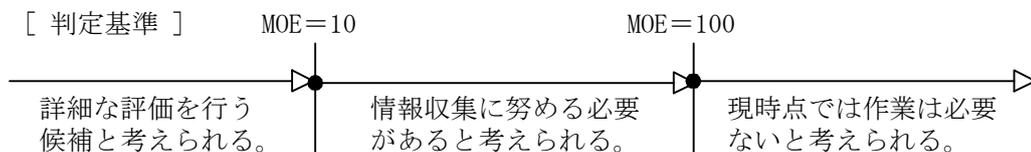
したがって、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられる。  
 まずは排出実態を踏まえた曝露情報を充実させることが必要と考えられる。

### ○ 吸入曝露

吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 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 mg/m <sup>3</sup> ラット	—
	室内空気	—	—		—



しかし、本物質の蒸気圧は相対的に低く、媒体別分配割合の予測結果では大気への分配はほとんどなかった。

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

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>600</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
			2,500	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO	3	B	—	3)
	○		<b>7,800</b>	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	B	B	3)
	○		9,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	2)-1
甲殻類等		○	<b>780</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)-2
	○		1,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ (成体)	LC <sub>50</sub> MOR	2	C	C	3)
	○		<b>30,100</b>	<i>Ceriodaphnia dubia / affinis</i>	ネコゼミジンコ属	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-10810
魚類	○		<b>460,000</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)-3
	○		>540,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	キプリノドン属	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	C	1)-10366
	○		600,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC <sub>50</sub> MOR	4	E	C	3)
その他	○		<b>1,174,000</b>	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (3~4週齢幼体)	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-12152

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

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

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

E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>10</sub> (10% Effective Concentration) : 10%影響濃度、EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、

LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

## 影響内容

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

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

## 毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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

## 1) 藻類等

ドイツ工業規格 (DIN 38412 Part9) に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が、実施された<sup>3)</sup>。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、100 mg/L (公比 2) であった。72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 7,800 µg/L であった。

また、米国 EPA の試験方法 (EPA 600/9-78-018) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>2)-1)</sup>。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.59、0.98、1.64、2.77、4.34、7.56、12.6 mg/L (公比 1.7) であった。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 600 µg/L であった。

## 2) 甲殻類等

Cowgill ら<sup>1)-10180)</sup> は、米国 ASTM の試験方法 (E729-80, 1980) に準拠し、ネコゼミジンコ属 *Ceriodaphnia dubia / affinis* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行なわれ、対照区を除く設定試験濃度の範囲は 7~324 mg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水としてろ過ヒューロン湖水が、助剤としてアセトン 0.5 mL/L 未満が用いられた。24°C では、設定濃度に基づく 48 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は 30,100 µg/L (幾何平均値) であった。

また、欧州 EEC のテストガイドライン草案 (XI/681/86) 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<sup>3)</sup>。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)、0.19、0.39、0.78、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 mg/L (公比 2) であった。試験用水として Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は、試験を通して設定濃度の 80% を上回っていた。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 780 µg/L であった。

## 3) 魚類

カナダ環境省の試験方法 (EPS 1/RM/9, EC 1990/1996) に準拠して、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験が実施された<sup>2)-3)</sup>。試験は止水式 (曝気あり) で行われ、設定試験濃度区は、対照区及び 5 濃度区であった。被験物質の実測濃度は、設定濃度の 96~110% であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 460,000 µg/L であった。

## 4) その他の生物

De Zwart と Slooff<sup>1)-12152)</sup> 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 (CaCO<sub>3</sub> 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 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 1,174,000 µg/L であった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

### 急性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	7,800 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia / affinis</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	30,100 µg/L
魚類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	460,000 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	1,174,000 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（藻類等の 7,800 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 78 µg/L が得られた。

### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	600 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	780 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値（藻類等の 600 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 6 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 6 µg/L を採用する。

## (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で 0.064 µg/L 程度、海水域では 0.22 µg/L 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.72 µg/L 程度、海水域では 1.1 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 0.12、海水域では 0.18 であった。

生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。総合的な判定としても同様である。

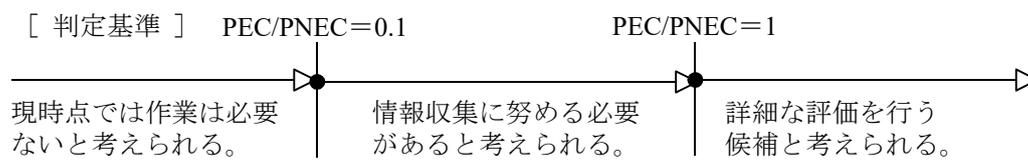
本物質については、製造輸入量の推移や用途別使用量等の把握に努め、環境中濃度に関する情報を充実させる必要があると考えられる。 また、魚類の慢性毒性値に関する情報収集に努める必要があると考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.064 µg/L 程度 (2015)	0.72 µg/L 程度 (2015)	6 µg/L	0.12
公共用水域・海水	0.22 µg/L 程度 (2015)	1.1 µg/L 程度 (2015)		0.18

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳) (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 291.
- 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: 564.
- 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) 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: 206.
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) : SIDS Initial Assessment Report,. 2,2'-iminodiethanol.
- 7) European Chemicals Agency : Registered Substances, 2,2'-iminodiethanol, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15770>, 2020.04.21 現在).
- 8) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 10.
- 9) 通産省公報 (1976.05.28) .
- 10) ジェタノールアミンの分解度試験成績報告書. 化審法データベース (J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2020.04.28 現在).
- 16) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2020.05.12 現在).
- 17) 化学工業日報社 (2019) : 2020 年度版 新化学インデックス: 261.
- 18) 薬事日報社 (2016) : 医薬品添加物事典 2016: 232.

## (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 (2016) : 平成 27 年度化学物質環境実態調査.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Mendrala AL, Waechter JM Jr, Bormett GA, Bartels MJ, Stott WT. (2001): The pharmacokinetics of diethanolamine in Sprague-Dawley rats following intravenous administration. *Food Chem Toxicol.* 39: 931-939.
- 2) Mathews JM, Garner CE, Matthews HB. (1995): Metabolism, bioaccumulation, and incorporation of diethanolamine into phospholipids. *Chem Res Toxicol.* 8: 625-633.
- 3) Mathews JM, Garner CE, Black SL, Matthews HB. (1997): Diethanolamine absorption, metabolism and disposition in rat and mouse following oral, intravenous and dermal administration. *Xenobiotica.* 27: 733-746.
- 4) Sun JD, Beskitt JL, Tallant MJ, Frantz SW. (1996): *In vitro* skin penetration of monoethanolamine and diethanolamine using excised skin from rats, mice, rabbits, and humans. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol.* 15: 131-146.
- 5) Craciunescu CN, Niculescu MD, Guo Z, Johnson AR, Fischer L, Zeisel SH. (2009): Dose response effects of dermally applied diethanolamine on neurogenesis in fetal mouse hippocampus and potential exposure of humans. *Toxicol Sci.* 107: 220-226.
- 6) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 7) IPCS (2002): International Chemical Safety Cards. 0618. Diethanolamine.
- 8) NTP (1992): NTP technical report on toxicity studies of diethanolamine (CAS No. 111-42-2) administered topically and in drinking water to F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice. Toxicity report series No. 20.
- 9) Doctor HI, Samova SK, Verma RJ. (2019): Diethanolamine-induced hepatic steatosis in mice and its amelioration by curcumin. *Acta Chemica Iasi.* 27: 110-127.
- 10) Melnick RL, Mahler J, Bucher JR, Thompson M, Hejtmancik M, Ryan MJ, Mezza LE. (1994): Toxicity of diethanolamine. 1. Drinking water and topical application exposures in F344 rats. *J Appl Toxicol.* 14: 1-9.
- 11) Melnick RL, Mahler J, Bucher JR, Hejtmancik M, Singer A, Persing RL. (1994): Toxicity of diethanolamine. 2. Drinking water and topical application exposures in B6C3F<sub>1</sub> mice. *J Appl Toxicol.* 14: 11-19.
- 12) Gamer AO, Rossbacher R, Kaufmann W, van Ravenzwaay B. (2008): The inhalation toxicity of di- and triethanolamine upon repeated exposure. *Food Chem Toxicol.* 46: 2173-2183.
- 13) Gamer AO, Leibold E, Kaufmann W, van Ravenzwaay B. (2002): Diethanolamine –subchronic inhalation toxicity study in Wistar rats liquid aerosol/vapor exposure. Study focus on irritation of upper respiratory tract. BASF Project No.: 5110299/99125. NTIS/ OTS0601337.
- 14) Price CJ. (1999): Developmental toxicity screen for diethanolamine (CAS No. 111-42-2) administered by gavage to Sprague-Dawley (CD<sup>®</sup>) rats on gestational days 6 through 19: evaluation of dams and pups through postnatal day 21. Research Triangle Institute. NTIS/PB2001-103718.
- 15) Price CJ, Marr MC, Myers CB, Jahnke GD. (2005): Postnatal development of rat pups after maternal exposure to diethanolamine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 74: 243-254.

- 16) Environmental Health Research & Testing, Inc. (1987): Final report. Screening of priority chemicals for reproductive hazards. EHRT's Project No.: ETOX-85-1002.
- 17) BASF Corp. (1993): Initial submission: Letter regarding results of a study of the prenatal toxicity of diethanolamine dated 022293. NTIS/OTS0538412.
- 18) BASF AG. (1993): Study of the prenatal inhalation toxicity of diethanolamine in rats after inhalation. BASF Project No. 31R0233/90010. Cited in: OECD (2008): SIDS data set on 2,2'-iminodiethanol.
- 19) Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W. (2004): Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis*. 51: 118-130.
- 20) Geier J, Lessmann H, Becker D, Bruze M, Frosch PJ, Fuchs T, Jappe U, Koch P, Pöhler C, Skudlik C. (2006): Patch testing with components of water-based metalworking fluids: results of a multicentre study with a second series. *Contact Dermatitis*. 55: 322-329.
- 21) Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J. (2009): Skin sensitizing properties of the ethanolamines mono-, di-, and triethanolamine. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK) and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 60: 243-255.
- 22) Piipari R, Tuppurainen M, Tuomi T, Mäntylä L, Henriks-Eckerman ML, Keskinen H, Nordman H. (1998): Diethanolamine-induced occupational asthma, a case report. *Clin Exp Allergy*. 28: 358-362.
- 23) 日本産業衛生学会 (2017): 感作性物質暫定物質 (2017) の提案理由. *産衛誌*. 59: 211.
- 24) 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.
- 25) Dean BJ, Brooks TM, Hodson-Walker G, Hutson DH. (1985): Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutat Res*. 153: 57-77.
- 26) Myhr BC, Bowers LR, Caspary WJ. (1986): Results from the testing of coded chemicals in the L5178Y TK<sup>+/+</sup> mouse lymphoma mutagenesis assay. *Environ Mutagen*. 7(Suppl. 3): 58.
- 27) NTP (1999): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of diethanolamine (CAS No. 111-42-2) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (dermal studies). NTP TR 478.
- 28) Loveday KS, Lugo MH, Resnick MA, Anderson BE, Zeiger E. (1989): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells *in vitro*: II. Results with 20 chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 13: 60-94.
- 29) Sorsa M, Pyy L, Salomaa S, Nylund L, Yager JW. (1988): Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mutat Res*. 204: 465-479.
- 30) Inoue K, Sunakawa T, Okamoto K, Tanaka Y. (1982): Mutagenicity tests and *in vitro* transformation assays on triethanolamine. *Mutat Res*. 101: 305-313.
- 31) Kerckaert GA, Brauninger R, LeBoeuf RA, Isfort RJ. (1996): Use of the Syrian hamster embryo cell transformation assay for carcinogenicity prediction of chemicals currently being tested by the National Toxicology Program in rodent bioassays. *Environ Health Perspect*. 104(Suppl. 5): 1075-1084.

- 32) Lehman-McKeeman LD, Gamsky EA. (2000): Choline supplementation inhibits diethanolamine-induced morphological transformation in Syrian hamster embryo cells: evidence for a carcinogenic mechanism. *Toxicol Sci.* 55: 303-310.
- 33) Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, Mirsalis J, Shelby MD, MacGregor JT. (2000): Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F<sub>1</sub> mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. *Environ Mol Mutagen.* 36: 163-194.
- 34) Shell Toxicology Laboratory (1982): Studies of effects of diethanolamine in the integrity of rat liver DNA *in vivo*. NTIS/OTS0520408.
- 35) Spalding JW, French JE, Stasiewicz S, Furedi-Machacek M, Conner F, Tice RR, Tennant RW. (2000): Responses of transgenic mouse lines p53<sup>+/-</sup> and Tg·AC to agents tested in conventional carcinogenicity bioassays. *Toxicol Sci.* 53: 213-223.
- 36) Järholm B, Lavenius B, Sällsten G. (1986): Cancer morbidity in workers exposed to cutting fluids containing nitrites and amines. *Br J Ind Med.* 43: 563-565.
- 37) IARC (2012): Diethanolamine. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 101. Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water. 117-140.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) US EPA 「ECOTOX」

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.

10810 : Cowgill, U.M., I.T. Takahashi, and S.L. Applegath (1985): A Comparison of the Effect of Four Benchmark Chemicals on *Daphnia magna* and *Ceriodaphnia dubia* affinis Tested at Two Different Temperatures. *Environ.Toxicol.Chem.* 4(3):415-422.

12152 : De Zwart, D., and W. Slooff (1987): Toxicity of Mixtures of Heavy Metals and Petrochemicals to *Xenopus laevis*. *Bull.Environ.Contam.Toxicol.* 38:345-351.

##### 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, 2,2'-iminodiethanol

(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15770>, 2020.09.26 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (1982).

2. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1992).

3. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (2006).

##### 3) OECD High Production Volume Chemicals Program (2009) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, 2,2'-Iminodiethanol.

## [4] テトラエチレンペンタミン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：テトラエチレンペンタミン

(別の呼称：3,6,9-トリアザウンデカン-1,11-ジアミン)

CAS 番号：112-57-2

化審法官報公示整理番号：2-162、7-5 (アルキル (又はアルケニル) (C1~24) 化又は無変性ポリアルキレンポリアミン)

化管法政令番号：1-276

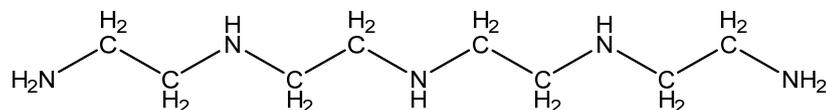
RTECS 番号：KH8585000

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>

分子量：189.30

換算係数：1 ppm = 7.74 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は粘稠で吸湿性液体である<sup>1)</sup>。

融点	-30°C <sup>2)</sup> 、-46°C <sup>2)</sup>
沸点	341.5°C (760 mmHg) <sup>3)</sup> 、333°C (760 mmHg) <sup>4)</sup> 、 320°C (759.8 mmHg) <sup>2)</sup>
密度	0.993 g/cm <sup>3</sup> <sup>2)</sup>
蒸気圧	8.00×10 <sup>-7</sup> mmHg (=1.1×10 <sup>-4</sup> Pa) (25°C) <sup>4)</sup> 、 8.03×10 <sup>-7</sup> mmHg (=1.07×10 <sup>-4</sup> Pa) (20°C) <sup>2)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-3.16 (KOWWIN <sup>5)</sup> により計算)
解離定数 (pKa)	9.68 <sup>4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	6.54×10 <sup>6</sup> mg/L <sup>4)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基本的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率\*：BOD 0%、DOC 5%、HPLC 18%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30mg/L)<sup>6)</sup>

(備考：\*被験物質はエチレンジアミン類 H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> n=1~6  
の混合物である(n=1：4.4%、n=2：15.5%、n=3：30.4%、n=4：36.0%、  
n=5：12.2%、n=6：1.4%))<sup>6)</sup>

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $320 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>7)</sup>により計算)

半減期：0.20 ～ 2.0 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$  分子/ $\text{cm}^3$ <sup>8)</sup>と仮定し計算)

#### 加水分解性

加水分解の基を持たないため、環境条件(pH = 5～9)では加水分解しないと考えられる<sup>2)</sup>。

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF<sup>9)</sup>により計算)

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：170 (KOCWIN<sup>10)</sup>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<sup>11)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2009	2010	2011	2012	2013
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	1,675 <sup>b)</sup>	4,000 <sup>c)</sup>	5,000 <sup>c)</sup>	3,000 <sup>c)</sup>	3,000 <sup>c)</sup>
年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	4,000 <sup>c)</sup>	4,000 <sup>c)</sup>	3,000 <sup>c)</sup>	3,000 <sup>c)</sup>	3,000 <sup>c)</sup>

注：a) 2010 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、2009 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。

本物質の国内での需要量の推移を表 1.2 に示す<sup>12)</sup>。

表 1.2 国内の需要量の推移

年	2008	2009	2010	2011	2012
需要量(t) <sup>a)</sup>	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
年	2013	2014	2015	2016	2017
需要量(t) <sup>a)</sup>	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

注：a) 推定値

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。

また、本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）の製造・輸入量区分は 100 t 以上である<sup>13)</sup>。

## ② 用途

本物質の用途は、ポリアミド樹脂・界面活性剤原料、エポキシ樹脂硬化剤、アスファルト添加剤、腐食防止剤、潤滑油添加剤とされている<sup>14)</sup>。

## (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：276）に指定されている。

本物質は生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第三種監視化学物質（通し番号：166）に指定されていた。

## 2. 曝露評価

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2018年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2), 3)</sup>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（2018 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	445	1,900	0	0	564	11,378	1,191	-	-	-	2,345	1,191	3,536

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	134 (30.0%)	1,900 (100%)	0	0	564 (100%)	6,344 (55.8%)	66%	34%			
下水道業											
船舶製造・修理業、 船用機関製造業	171 (38.4%)	0	0	0	0	32 (0.3%)					
窯業・土石製品 製造業	140 (31.5%)	0	0	0	0	120 (1.1%)					
金属製品製造業							30 (2.5%)				
その他の製造業							14 (1.2%)				
ゴム製品製造業							12 (1.0%)				
プラスチック製品 製造業	0	0	0	0	0	75 (0.7%)	7 (0.6%)				
木材・木製品製造業							7 (0.6%)				
家具・装備品製造業							7 (0.6%)				
輸送用機械器具 製造業	0	0	0	0	0	4,807 (42.2%)	3 (0.3%)				
パルプ・紙・紙加工品 製造業							3 (0.3%)				
一般機械器具製造業							1 (0.08%)				
出版・印刷・関連 産業							1 (0.08%)				
電気業	0.3 (0.07%)	0	0	0	0	0	0				

本物質の 2018 年度における環境中への総排出量は約 3.5 t となり、そのうち届出排出量が約 2.3 t で全体の 66% あった。届出排出量のうち約 0.45 t が大気、1.9 t が公共用水域（海域）へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に、下水道への移動量が約 0.56 t、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、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（38%）、窯業・土石製品製造業（32%）、化学工業（30%）であり、公共用水域への排出量が多い業種は、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	461
水域	3,075
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<sup>4)</sup>を用いて予測した。予測の対象地域は、2018 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった茨城県（大気への排出量 0.0002 t、公共用水域への排出量 1.1 t）、大気への排出量が最大であった広島県（大気への排出量 0.17 t、0.0018 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	茨城県	広島県	茨城県
大気	0.0	0.0	0.0
水域	95.3	6.4	95.3
土壌	0.0	93.3	0.0
底質	4.7	0.3	4.7

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

### (3) 各媒体中の存在量の概要

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

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

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								

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
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
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	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

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>5)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.082  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  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		
食 物			
土 壤			

経口曝露の予測最大曝露量は、表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>a</sup>を全国河道構造データベース<sup>6)</sup>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 0.0020  $\mu\text{g}/\text{L}$  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 0.000082  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  となった。

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

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。

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

化管法に基づく 2018 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<sup>a</sup>を全国河道構造データベース<sup>6)</sup>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 0.0020  $\mu\text{g}/\text{L}$  となった。

<sup>a</sup> 公共用水域への排出量は、下水道への移動量から公共用水域への移行率を考慮して算出した。公共用水域への移行率は、本物質の化管法届出外排出量の推計で用いられている値（99%）<sup>3)</sup>をそのまま採用した。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

本物質の体内動態、代謝に関する知見は得られなかった。

なお、本物質は銅のキレート剤であるため、銅の動態、代謝への影響が懸念される。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性<sup>1)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	3,250 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,100 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	3,990 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	> 9.9 ppm (> 77 mg/m <sup>3</sup> ) (8hr)
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	1,260 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	660 mg/kg

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は腐食性を示し、吸入すると咳、咽頭痛、灼熱感、息切れ、息苦しさを生じ、経口摂取すると口や喉の熱傷、喉や胸の灼熱感、ショック/虚脱を生じる。皮膚に付くと発赤、痛み、皮膚熱傷、眼に入ると充血、痛み、熱傷を生じる<sup>2)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、500、1,250、3,150 mg/kg/day の用量で本物質を餌に混ぜて 7 日間投与(雄 0、420、1,050、2,800 mg/kg/day、雌 0、470、1,260、3,140 mg/kg/day) した結果、各群で死亡はなく、体重や肝臓、腎臓の重量にも影響はなかった。このため、より高用量の投与となるように 0、5,000 mg/kg/day の用量で餌に混ぜて 7 日間投与(雄 0、3,990mg/kg/day、雌 0、3,630 mg/kg/day) した結果、各群で死亡はなかったが、雌雄の 5,000 mg/kg/day 群で体重増加の抑制、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の相対重量の増加に有意差を認めた<sup>3)</sup>。この結果から、NOAEL を雄で 2,800 mg/kg/day、雌で 3,140 mg/kg/day とする。

イ) 参考として本物質の類似物質であり、銅のキレート作用も同程度であるトリエチレンテトラミンの 2 塩酸塩を用いた試験結果を例示すると、Fischer 344 ラット雌雄各 18 匹及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.012、0.06、0.3%の濃度で飲水に添加して 92 日間投与した結果、各群で死亡はなく、一般状態や体重、血液及び血液生化学、臓器の重量や組織に影響はなかった。なお、飲水量から求めたトリエチレンテトラミン摂取量はラットの雄で 0、7、37、184 mg/kg/day、雌で 0、9、47、235 mg/kg/day、マウスの雄で 0、15、71、325 mg/kg/day、雌で 0、15、71、368 mg/kg/day であった<sup>4)</sup>。この結果から、類似物質

のトリエチレンテトラミンでは NOAEL は 0.3% (ラットの雄 184 mg/kg/day、雌 235 mg/kg/day、マウスの雄 325 mg/kg/day、雌 368 mg/kg/day) 以上となる。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) 生殖・発生毒性に関して、知見は得られなかった。なお、Fischer 344 ラット雌雄各 18 匹及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、類似物質のトリエチレンテトラミン 2 塩酸塩を 0、0.012、0.06、0.3% の濃度で飲水に添加して 92 日間投与した結果、ラット及びマウスの雌雄の生殖器に影響はなかった。なお、飲水量から求めたトリエチレンテトラミン摂取量はラットの雄で 0、7、37、184 mg/kg/day、雌で 0、9、47、235 mg/kg/day、マウスの雄で 0、15、71、325 mg/kg/day、雌で 0、15、71、368 mg/kg/day であった<sup>4)</sup>。

### ④ ヒトへの影響

ア) エポキシ塗料による職業性の刺激性接触皮膚炎と診断された労働者の症例では、その後も作業に伴う皮膚炎で悩まされていた。発症から 21 年後に皮膚炎が増悪したことから来院した際に実施したパッチテストでは、イソホロンジアミン、臭素化ビスフェノール A ジクリシルエーテルなどのエポキシ系硬化剤に対して陽性反応を示し、本物質でも軽度の陽性反応がみられたことから、交差性のアレルギー性接触皮膚炎であった<sup>5)</sup>。

## (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した報告<sup>6,7)</sup>と誘発しなかった報告<sup>8)</sup>があったが、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) では誘発しなかった<sup>8,9,10)</sup>。一方、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<sup>8~13)</sup>を誘発し、S9 無添加の肝細胞で不定期 DNA 合成<sup>8~12)</sup>を誘発した。

*in vivo* 試験系では、腹腔内投与したマウスの末梢血赤血球で小核を誘発しなかった<sup>8,14)</sup>。

#### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

C3H マウス雄 50 匹を 1 群とし、生涯にわたって本物質の 0、25% 水溶液を背部に週 3 回塗布 (6.25 mg/匹/回) した結果、本物質塗布群の塗布部位表皮に 20 匹で角化亢進、13 匹で壊死がみられたが、投与に関連した腫瘍の発生はなかった<sup>15)</sup>。

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

経口曝露については、中・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた NOAEL 2,800 mg/kg/day (体重増加の抑制、肝臓の絶対及び相対重量の減少、腎臓の相対重量の増加) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 280 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

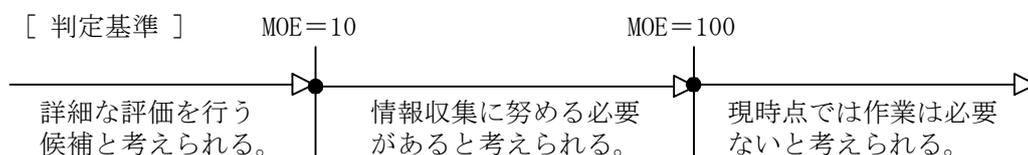
#### ② 健康リスクの初期評価結果

##### ○ 経口曝露

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	280 mg/kg/day ラット	—
	地下水	—	—		—



しかし、化管法に基づく 2018 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  $0.000082 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であったが、参考としてこれと無毒性量等  $280 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は  $340,000,000$  となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経由で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE が大きく変化することはないと考えられる。また、7 日間投与の試験結果から設定した無毒性量等であったが、慢性曝露の知見が得られ、無毒性量等が 2~3 桁低くなっても MOE は十分に大きい。

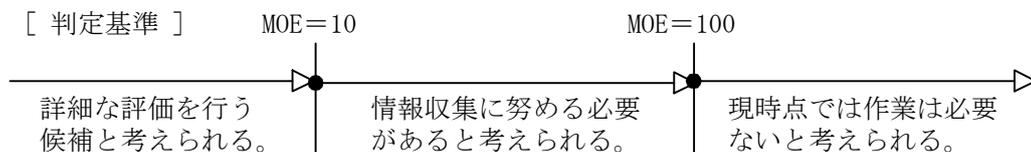
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

### ○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



しかし、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると  $930 \text{ mg}/\text{m}^3$  となるが、参考としてこれと化管法に基づく 2018 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  $0.082 \mu\text{g}/\text{m}^3$  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  $1,100,000$  となる。

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

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>10</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	1)-2
		○	18.5* <sup>1</sup>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		<b>121</b> * <sup>1</sup>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	2)
		○	500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)
	○		660	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	1)-2
	○		6,800	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	3)
甲殻類 等		○	<b>140</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)-1
	○		<b>13,400</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	1)-1
	○		14,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	3)
	○		24,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	3)
	○		38,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	1)-2
魚類	○		<b>&gt;69,600</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	1)-1
	○		>96,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	1)-2
	○		310,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	E	C	3)
	○		420,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	3)

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

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

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (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 1)-1 に基づき、試験時の実測濃度を用いて速度法により再計算した値

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

## 1) 藻類等

環境庁<sup>1)-1</sup> は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、0.10、0.20、0.40、0.80、1.60、3.20 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、<0.004 (対照区)、0.0185、0.0180、0.0209、0.0388、0.190、0.711 mg/L であった。試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 5.8~25.8%及び 4.4~19.2%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 (EC<sub>50</sub>) は 121 μg/L であった<sup>2)</sup>。

また、環境省<sup>1)-2</sup> 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) 及び OECD テストガイドライン No.201 (2006) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *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)、0.0032、0.010、0.032、0.10、0.32、1.0、3.2 mg/L (公比 約 3.2) であった。被験物質の初期実測濃度 (定量下限値未満の 3 濃度区は設定濃度とした) は、<0.08 (対照区)、0.0032、0.010、0.032、0.0918、0.264、0.947、3.01 mg/L であった。試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 83~95%及び 41~90%であった。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、初期実測濃度に基づき 10 μg/L であった。

## 2) 甲殻類等

環境庁<sup>1)-1</sup> 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)、2.7、4.8、8.6、15.4、27.8、50.0 mg/L (公比 1.8) であった。試験用水には、硬度 227 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の Elendt M4 培地が用いられた。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)、1.3、2.2、4.2、6.7、9.9、19.9 mg/L であった。曝露開始時には設定値の 35.3~50.0%、試験終了時には 36.3~51.9% であり、遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 13,400 µg/L であった。

また、環境庁<sup>1)</sup>は OECD テストガイドライン No.211 (1997 年 4 月提案) 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 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区)、1.1、2.1、4.3、8.5、17.0 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水には、硬度 223 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 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)、0.14、0.48、1.35、2.81、5.34 mg/L、であり、0、7、14 日後の換水時及び 2、9、16 日後の換水前において、それぞれ設定濃度の 12.7~34.9%、10.0~32.7% 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 140 µg/L であった。

### 3) 魚類

環境庁<sup>1)</sup>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)、100 mg/L (限度試験) であり、濃度区 (100 mg/L 区) は pH 調整しないものと pH 調整したものの 2 種類を調製した。試験溶液の調製には、硬度 30 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 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、<0.1 (対照区)、69.6 mg/L であり、試験開始時及び 24 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 69.8% 及び 69.4~73.1% であった。対照区と同様に、被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 69,600 µg/L 超とされた。

#### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

##### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	121 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	13,400 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	69,600 µg/L 超

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (藻類等の 121 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 1.2 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	10 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	140 µg/L

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

得られた毒性値 (藻類等の 10 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.1 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 0.1 µg/L を採用する。

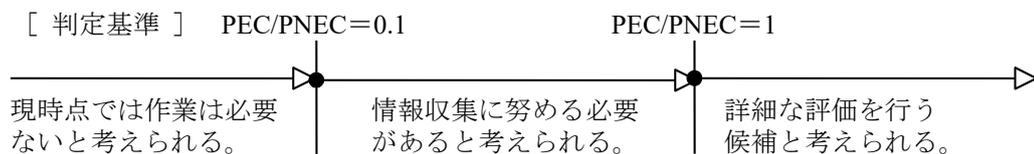
**(3) 生態リスクの初期評価結果**

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

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	0.1 µg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質について、化管法に基づく 2018 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 0.0020 µg/L となった。この値と PNEC を比較すると、0.02 であった。

したがって、総合的な判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 越後谷悦郎ら(監訳) (1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 454.
- 2) OECD High Production Volume Chemicals Program (2004) : SIDS Initial Assessment Report, TETRAETHYLENEPENTAMINE.
- 3) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD (Version 2013), CRC Press.
- 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: 215.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 6) K-1381 の分解度試験最終報告書. 化審法データベース (J-CHECK).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 8) 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.
- 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2020.07.28 現在).
- 12) シーエムシー出版 (2010) : 内外化学品資料 2010 年度版 E ファイル : E38-01 ~ E38-10. ; シーエムシー出版 (2012) : 内外化学品資料 2012 年度版 E ファイル : E38-01 ~ E38-10. ; シーエムシー出版 (2016) : 内外化学品資料 2016 年度版 E ファイル : E38-01 ~ E38-10. ; シーエムシー出版 (2018) : 内外化学品資料 2018 年度版 E ファイル : E38-01 ~ E38-10.
- 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・曝露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 14) 化学工業日報社(2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.

## (2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2020) : 平成 30 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 (2020) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 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 (2020) : 平成 30 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/todokedegaiH30/syosai.html>, 2020.03.19 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2021) : 令和 2 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry － Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 6) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) OECD (2001): SIDS initial assessment report for 13th SIAM. Tetraethylenepentamine. CAS No. 112-57-2. IUCLID data set.
- 2) IPCS (2008): International Chemical Safety Cards. 1718. Tetraethylenepentamine.
- 3) Union Carbide Corporation (1979): Chemical Hygiene Fellowship. Project Report No. 42-37. Cited in: OECD (2001): SIDS initial assessment report for 13th SIAM. Tetraethylenepentamine. CAS No. 112-57-2. IUCLID data set.
- 4) Greenman DL, Morrissey RL, Blakemore W, Crowell J, Siitonen P, Felton P, Allen R, Cronin G. (1996): Subchronic toxicity of triethylenetetramine dihydrochloride in B6C3F<sub>1</sub> mice and F344 rats. *Fundam Appl Toxicol.* 29: 185-193.
- 5) Kanerva L, Jolanki R, Estlander T. (1998): Occupational epoxy dermatitis with patch test reactions to multiple hardeners including tetraethylenepentamine. *Contact Dermatitis.* 38: 299-301.
- 6) 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.
- 7) Union carbide Corporation (1987): Tetraethylenepentamine – sample B. *Salmonella*/microsome (Ames) bacterial mutagenicity assay. Bushy Run Research Center. Project Report No. 50-37. NTIS/OTS0000630.
- 8) Leung HW. (1994): Evaluation of the genotoxic potential of alkyleneamines. *Mutat Res.* 320: 31-43.
- 9) Slesinski RS, Gaunt MW, Guzzie PJ, Hengler WC. (1980): Tetraethylenepentamine (TEPA). *In vitro* mutagenesis studies: 3-Test battery. Bushy Run Research Center. Project Report No. 43-95. NTIS/OTS0000630.
- 10) Slesinski RS, Guzzie PJ, Hengler WC, Wagner KJ. (1981): Tetraethylenepentamine - hearts cut (TEPA-HC). *In vitro* mutagenesis studies: 3-Test battery. Bushy Run Research Center. Project Report No. 44-2 NTIS/OTS0000630.
- 11) Slesinski RS, Guzzie PJ, Hengler WC, Wagner KJ. (1981): Tetraethylenepentamine treated with sodium borohydride (TEPA-NaBH<sub>4</sub>). *In vitro* mutagenesis studies: 3-Test battery. Bushy Run Research Center. Project Report No. 44-1. NTIS/OTS0000630.
- 12) Slesinski RS, Hengler WC, Wagner KJ. (1981): Tetraethylenepentamine – raney nickel treated (TEPA-RNT). *In vitro* mutagenesis studies. Bushy Run Research Center. Project Report No.

44-87. NTIS/OTS0000630.

- 13) Union carbide Corporation (1987): Tetraethylenepentamine – sample A. *In vitro* genotoxicity studies: Sister chromatid exchange assay. Bushy Run Research Center. Project Report No. 50-76. NTIS/OTS0534560.
- 14) Union carbide Corporation (1987): Tetraethylenepentamine (TEPA). *In vivo* mouse micronucleus study. Bushy Run Research Center. Project Report No. 50-48. NTIS/OTS0000630.
- 15) DePass LR, Fowler EH, Weil CS. (1987): Dermal oncogenicity studies on various ethyleneamines in male C3H mice. *Fundam Appl Toxicol.* 9: 807-811.

#### (4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省（庁）データ
  1. 環境庁 (1999) : 平成 10 年度 生態影響試験
  2. 環境省 (2012) : 平成 23 年度 生態影響試験
- 2) 国立環境研究所 (2020) : 平成 31 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 3) OECD High Production Volume Chemicals Program (2004) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, Tetraethylenepentamine

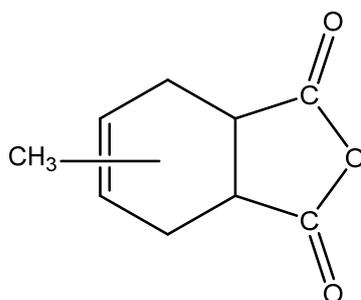
## [5] テトラヒドロメチル無水フタル酸

本初期評価では、テトラヒドロメチル無水フタル酸の評価を実施した。加水分解物であるテトラヒドロメチルフタル酸は本評価の範囲外とした。

### 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：テトラヒドロメチル無水フタル酸  
(別の呼称：メチルテトラヒドロ無水フタル酸、メチルテトラヒドロイソベンゾフラン-1,3-ジオン)  
CAS 番号：11070-44-3  
化審法官報公示整理番号：3-2451  
化管法政令番号：1-265  
RTECS 番号：NP6751200  
分子式：C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>  
分子量：166.17  
換算係数：1 ppm = 6.80 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)  
構造式<sup>a)</sup>：



注：a)テトラヒドロメチル無水フタル酸は、メチル基と二重結合の位置の違いによる異性体混合物

#### (2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体である<sup>1)</sup>。

融点	< -15°C <sup>2)</sup> 、< -100°C (760 mmHg) <sup>3)</sup>
沸点	290°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、295.3°C (760 mmHg) <sup>3)</sup>
密度	1.21 g/cm <sup>3</sup> (25°C) <sup>2)</sup> 、1.21 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>3)</sup>
蒸気圧	3.3×10 <sup>-3</sup> mmHg (=0.44 Pa) (25°C) (計算値) <sup>2)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	加水分解するため、モデル計算による推定は行わなかった
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	>1.0×10 <sup>4</sup> mg/L <sup>2)</sup>

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

## 生物分解性

好氣的分解

分解率\* : BOD 0%、TOC 0%、GC 100%

(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) <sup>4)</sup>

(備考 : \*被験物質は 4-メチル体、3-メチル体の混合物であるメチル-4-シクロヘキセン-1,2-ジカルボン酸無水物) <sup>4)</sup>

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数 :  $43 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN <sup>5)</sup>により計算)

半減期 : 1.5 ~ 15 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$  <sup>6)</sup>と仮定し計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数 :  $48 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN <sup>7)</sup>により計算)

半減期 : 8.0 ~ 48 分 (オゾン濃度を  $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$  <sup>6)</sup>と仮定し計算)

加水分解性

半減期 : 3.2 分 (pH=7、20°C) <sup>3)</sup>

半減期 : 2.9 分 (pH=7、25°C) <sup>3)</sup>

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

## (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 <sup>8)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2009	2010	2011	2012	2013
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	5,938 <sup>b)</sup>	7,000 <sup>c)</sup>	7,000 <sup>c)</sup>	7,000 <sup>c)</sup>	7,000 <sup>c)</sup>
年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	6,000 <sup>c)</sup>	8,000 <sup>c)</sup>	7,000 <sup>c)</sup>	8,000 <sup>c)</sup>	8,000 <sup>c)</sup>

注 : a) 2010 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、2009 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。

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

また、本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）の製造・輸入量区分は 100 t 以上である<sup>9)</sup>。

## ② 用途

本物質は、不飽和ポリエステル樹脂やアルキド樹脂などの合成樹脂の原料、エポキシ樹脂の硬化剤として使われている<sup>1)</sup>。テトラヒドロメチル無水フタル酸を硬化剤として用いたエポキシ樹脂は、発電機コイル、コンデンサーや発光ダイオードなどに使用されている<sup>1)</sup>。

## (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：265）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、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：1085）に指定されていた。

## 2. 曝露評価

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2018年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2)</sup>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 (2018 年度)

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)					移動量 (kg/年)	排出量 (kg/年)				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道		廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭			
全排出・移動量	828	0	0	0	0	122,242	-	-	-	-	828	-	828

業種等別排出量(割合)

業種	届出排出量 (kg/年)	割合 (%)	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	移動量 (kg/年)	割合 (%)
電気機械器具製造業	758	(91.6%)	0	0	0	0	0	34,055	(27.9%)
化学工業	38	(4.5%)	0	0	0	0	0	81,787	(66.9%)
輸送用機械器具製造業	32	(3.9%)	0	0	0	0	0	1,977	(1.6%)
鉄道車両・同部品製造業	0		0	0	0	0	0	3,800	(3.1%)
一般機械器具製造業	0		0	0	0	0	0	340	(0.3%)
医療用機械器具・医療用品製造業	0		0	0	0	0	0	190	(0.2%)
プラスチック製品製造業	0		0	0	0	0	0	93	(0.08%)

総排出量の構成比(%)

届出排出量	届出外
100%	-

本物質の2018年度における環境中への総排出量は約0.83 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120 tであった。届出排出量の主な排出源は、電気機械器具製造業(92%)であった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の媒体別分配割合の予測は、予測に必要な物理化学的性状が得られていないため、行わなかった。

### (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。

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

表 2.2 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
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

本物質について、実測データに基づく人に対する曝露量の推定を行うことはできなかった（表 2.3）。

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	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壌	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	大気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

吸入曝露については、表 2.3 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。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>3)</sup>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。なお、大気濃度の推定に当たっては、加水分解による濃度減少は考慮していない。

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

経口曝露量については、表 2.4 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、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。

本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の環境媒体を経由した経口曝露の可能性は低いと考えられる。

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

本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水からの曝露の可能性は低いと考えられる。

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

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

労働者（1人）に時間加重平均で  $11 \text{ mg/m}^3$  の本物質（異性体混合物）を8時間曝露し、24時間の尿中代謝物を分析した結果、3種類（異性体）のテトラヒドロメチルフタル酸が検出され、それらの尿中半減期は3～6時間であった。また、8時間の呼吸量を  $10 \text{ m}^3$  と仮定すると、吸入量の約70%がテトラヒドロメチルフタル酸として尿中に排出されていたと見積もられた<sup>1)</sup>。

$1.0 \sim 200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  の気中濃度の職場で8時間働く労働者14人を対象とした調査では、就労後のテトラヒドロメチルフタル酸の尿中濃度と作業時の本物質曝露濃度（時間加重平均）との間に有意な関連がみられた。また、 $84 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  の曝露であった労働者（1人）の尿中では、テトラヒドロメチルフタル酸の半減期は2.9時間であった<sup>2)</sup>。

#### (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<sup>3)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,140 $\mu\text{L/kg}$ (2,590 $\text{mg/kg}$ )
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	1,410 $\mu\text{L/kg}$ (1,710 $\text{mg/kg}$ )

本物質を吸入すると咳を生じる。皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血を生じる<sup>4)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラットに0、100、300、1,000  $\text{mg/kg/day}$  を2週間（7日/週）強制経口投与した予備試験の結果、1,000  $\text{mg/kg/day}$  群で雌雄各1匹が死亡し、体重増加抑制傾向、白血球数の増加と赤血球数の減少、総蛋白質及びアルブミンの減少、前胃粘膜の肥厚及び白色点、副腎重量の増加などを認め、前胃粘膜の肥厚は300  $\text{mg/kg/day}$  群でもみられた<sup>5)</sup>。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各12匹を1群とし、0、30、100、300  $\text{mg/kg/day}$  を交尾前14日から雄は交尾期間を通して49日間、雌は交尾、妊娠期間を通して哺育3日まで強制経口投与（7日/週）した。その結果、体重や血液に影響はなかったが、300  $\text{mg/kg/day}$  群の雄の血清で総コレステロール、尿素窒素の有意な減少とトリグリセライドの有意な増加がみられた。300  $\text{mg/kg/day}$  群の雄で副腎相対重量の有意な増加、雄の全数及び雌8匹で前胃の粘膜肥厚を認め、300  $\text{mg/kg/day}$  群の前胃では雌雄で扁平上皮過形成、粘膜下組織の肉芽腫性炎症、雄で扁平上皮の空胞化及び扁平上皮から粘膜下組織の水腫の発生率に有意な増加を認め、雌ではびらんもみられた<sup>5)</sup>。100  $\text{mg/kg/day}$  群の雄でも1匹の前胃で軽度の扁平上皮過形成がみられ、これに関連する前胃の組織変化を認めなかったことから、300  $\text{mg/kg/day}$  群でみられた変化につながる同質性の変化と判断された。この結果から、安全側の評価としてNOAELを雄で30  $\text{mg/kg/day}$ 、雌で100  $\text{mg/kg/day}$  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、0、30、100、300 mg/kg/day を交尾前 14 日から雄は交尾期間を通して 49 日間、雌は交尾、妊娠期間を通して哺育 3 日まで強制経口投与（7 日/週）した結果、性周期や黄体数、交尾率、着床数、受胎率に影響はなく、妊娠期間や産仔数、出産率、出生率、仔の体重や生存率にも影響はなかった。また、外表異常の発現もなかった<sup>5)</sup>。この結果から、父ラット及び母ラット、仔で NOAEL を 300 mg/kg/day 以上とする。

### ④ ヒトへの影響

ア) スウェーデンのプラスチック製造工場で働く 22 歳男性労働者の症例では、本物質を取り扱う部門に異動してから約 4 ヶ月後に鼻汁や鼻詰まりが生じるようになり、その後、胸部圧迫感、痰を伴う咳が生じるようになって、喘鳴を起こすこともあった。異動の 1 年 4 ヶ月後に実施した検査では、両肺でラ音を認め、皮膚プリックテスト及び放射性アレルギー吸着試験（RAST）の結果から、本物質に対する特異的 IgE 抗体介在性のアレルギーによる疾患と考えられた。なお、職場における本物質の時間加重平均濃度は 0.1 mg/m<sup>3</sup> であった<sup>6)</sup>。

イ) スウェーデンのプラスチック工場で本物質に曝露された労働者 144 人と非曝露の対照群 33 人を対象とした調査では、労働者群で作業時の目や鼻、咽頭の症状、喘息、乾性咳嗽の発生率、皮膚プリックテスト、特異的 IgE 抗体及び IgG 抗体の陽性率が有意に高かった。また、本物質の時間加重平均濃度をもとに労働者を高曝露群（20～150 µg/m<sup>3</sup>）と低曝露群（5～20 µg/m<sup>3</sup>）に分け、対照群を含めた 3 群で検討した結果、それらの発生率や陽性率には有意な増加傾向があった。高曝露群の肺機能やメサコリン反応性には有意差はなかった。さらに、高曝露群の IgE 陽性者は陰性者に比べて鼻汁、乾性咳嗽の発生率が有意に高く、IgG 陽性者も乾性咳嗽の発生率は有意に高かったが、非特異的気道過敏性の発生率は有意に低かった。その後、労働環境が改良されたことから、その 3 ヶ月後に高曝露群の 41 人について再調査したところ、曝露濃度が 1/10 に減少していたにもかかわらず、症状の改善はみられなかった。一方、非曝露部門に異動していた高曝露群の 5 人では、症状の訴えがなくなり、気道過敏性も低下しており、明らかな改善がみられた<sup>7)</sup>。

ウ) 国内のコンデンサー製造工場で本物質を取り扱う労働者の調査では、本物質に対する特異的 IgE の陽性率は非曝露の対照群で 0%（0/25 人）であったが、曝露群の在職者で 63%（46/73 人）、退職者で 68%（15/22 人）と高かった。曝露状況から在職者を継続的な連続曝露群（45 人）と短時間・低頻度の間欠曝露群（28 人）に分けて比較したところ、陽性率は連続曝露群で 58%、間欠曝露群で 71% であり、有意差はなかったことから、感作には本物質の短時間のピーク濃度が関与していた可能性が考えられた。喘息様の症状の訴えはなかったが、感作された労働者では連続曝露群で眼、鼻（くしゃみ、鼻汁、鼻詰まり）、間欠曝露群で鼻（くしゃみ、鼻汁）の訴えが有意に多く、それらの症状は特異的 IgE と有意に関連していたことから、IgE を介した発症メカニズムが示唆された<sup>8)</sup>。

エ) 国内のコンデンサー製造工場の調査では、組立工程及び検査工程の気中濃度の幾何平均値が 25.5~63.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった A 工場で特異的 IgE の陽性率は 64.9% (24/37 人)、4.93~5.49  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった B 工場で 65.5% (38/58 人) であり、気中濃度の幾何平均値には大きな差があったが、陽性率にはほぼ差がなかった。喘息様の症状の訴えはなかったが、感作された労働者では A 工場で鼻、B 工場で眼、鼻の症状の訴えが有意に多く、感作された労働者間で比べると眼、鼻の症状の訴えは A 工場で有意に多かった。眼、鼻の症状を訴えた A 工場 26 人、B 工場 20 人のうち、週 2 回以上の頻度で症状があった労働者の割合は B 工場の 15% (3/20 人) に対して A 工場は 73% (19/26 人) と有意に高かったが、本物質取り扱い時の発症は各 4 人で同程度であり、B 工場で 2 年以上前に症状があった 5 人で症状がなくなっていた。B 工場の気中濃度は最大でも 15~22  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲内にあり、A 工場の幾何平均値よりも低かったことから、大多数の労働者で職業性のアレルギー疾患の発症を防止するためには 15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える曝露は避けるべきと考えられた<sup>9)</sup>。

オ) 本物質やヘキサヒドロ無水フタル酸 (HHPA) を取り扱うドイツのエポキシ樹脂製造工場の調査では、109 人の労働者に実施した特異的 IgE 検査で 15 人が本物質及び HHPA に、1 人が HHPA のみに陽性反応を示した。また、呼吸器系症状の訴えがあった 13 人で実施した皮膚プリックテストでは 5 人が本物質及び HHPA に、2 人が HHPA のみに陽性反応を示した<sup>10)</sup>。この工場では、調査の約 5 ヶ月後に閉鎖系製造工程を導入し、HHPA の使用を止めるなどの対策が実施されたことから、4 年後に第 2 回目の調査を実施した。その結果、特異的 IgE 検査を行った 84 人の労働者のうち、第 1 回調査時の感作、非感作、不参加であった労働者群の 10 人中 10 人、47 人中 3 人、21 人中 5 人が本物質に対して陽性反応を示し、それぞれ 9 人、3 人、4 人が皮膚プリックテストで陽性反応を示した。一方、対策後に雇用された 6 人ではそれらの検査結果は陰性であり、誰も感作されておらず、症状等の訴えもなかった。また、84 人の呼吸機能検査では閉塞性又は拘束性の換気障害はみられず、肺機能は感作、非感作の労働者群で差はなく、第 1 回調査時の有症者では鼻炎や息切れなどの症状も軽減していた。なお、第 1 回調査時には気中濃度の測定ができなかったが<sup>11)</sup>、第 2 回調査では個人サンプラーによる本物質濃度の中央値は 13  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (4.7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満~35.7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) であり<sup>12)</sup>、感作労働者にとっては十分とは言えないものの、対策後に雇用された非感作の労働者では予防的な濃度と考えられた<sup>11)</sup>。一般環境では、労働現場のようなピーク濃度の曝露はないが、安全側の評価として対策後の最大値ではなく、中央値の 13  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (曝露状況で補正: 2.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) をとって NOAEL とする。

カ) スウェーデンのプラスチックバレル製造工場では本物質に未曝露の労働者を対象にして 1988 年から 1997 年にかけて実施した前向き調査では、45 人が調査に参加し、平均曝露期間は 40 ヶ月 (1~105 ヶ月)、本物質の気中濃度の平均値は 5.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (0~50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) であった。このうち特異的 IgE の陽性者は 4 人 (9%) で誘発までの平均期間は 7.3 ヶ月 (1~18 ヶ月)、特異的 IgG の陽性者は 3 人 (7%) で誘発までの平均期間は 4.0 ヶ月 (1~9 ヶ月) であった。また、1992 年から 1996 年にかけて別工場で実施した調査では、本物質に未曝露の 81 人が調査に参加し、平均曝露期間は 26 ヶ月 (2~38 ヶ月)、本物質の気中濃度の平均

値は  $10.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $9\sim 38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) であり、特異的 IgE の陽性者は 7 人 (9%) で誘発までの平均期間は 12.4 ヶ月 ( $4\sim 35$  ヶ月)、特異的 IgG の陽性者は 5 人 (6%) で誘発までの平均期間は 6.8 ヶ月 ( $1\sim 12$  ヶ月) であった。なお、どちらの工場もこの間に HHPA やメチルヘキサヒドロ無水フタル酸の使用実績はなく、それらの気中濃度は不検出 ( $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満) であった<sup>13)</sup>。

キ) 日本産業衛生学会は、本物質を気道感作性物質の第 1 群に分類している<sup>14)</sup>。

### (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及び大腸菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった<sup>15)</sup>。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なかったが、S9 添加で数的異常を誘発した<sup>16)</sup>。

*in vivo* 試験系については、知見が得られなかった。

##### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

##### ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

#### (4) 健康リスクの評価

##### ① 評価に用いる指標の設定

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

経口曝露については、中・長期毒性イ) に示した雄ラットの試験から得られた NOAEL 30 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 3.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、ヒトへの影響のオ) で示した NOAEL 2.6 µg/m<sup>3</sup> (鼻炎や息切れなど) が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

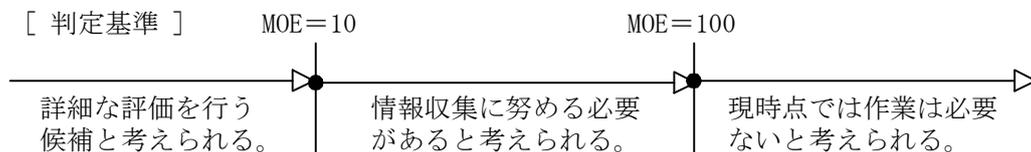
##### ② 健康リスクの初期評価結果

###### ○ 経口曝露

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	3.0 mg/kg/day ラット	—
	地下水	—	—		—



しかし、本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、人が環境媒体を経由して本物質を経口曝露する可能性はないと考えられる。

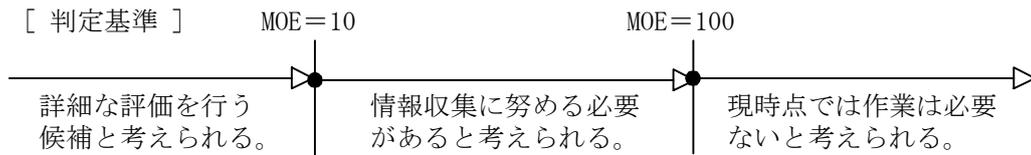
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

###### ○ 吸入曝露

吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	—	—	2.6 µg/m <sup>3</sup> ヒト	—
	室内空気	—	—		—



しかし、化管法に基づく 2018 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  $0.076 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であったが、これと無毒性量等  $2.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  から、参考として算出した MOE は 34 となる。

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

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

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。本物質の高い加水分解性から、本物質を被験物質とした毒性試験の結果は、加水分解物の毒性を示していると考えられる。

表 4.1 本物質を被験物質とした毒性試験結果\*1

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	32,000*2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	C	2)
	○		80,800*2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	C	2)
甲殻類 等		○	940*3	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	C	1)
	○		130,000*3	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	C	1)
魚類			>100,000*4	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	14	B	—	1)
	○		>100,000*4	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	C	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (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 本物質の高い加水分解性のため、被験物質をあらかじめ水中で溶解し、加水分解させた溶液を試験に用いた

\*2 文献 1) に基づき、設定濃度を用いて速度法により再計算した値

\*3 加水分解物の約 70%を占める主要な 1 分解成分を、本物質相当として分析した値に基づき算出

\*4 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) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

本物質は、毒性試験条件下（水中）では加水分解物として存在すると推測されるため、本物質の予測無影響濃度 (PNEC) は導出しなかった。

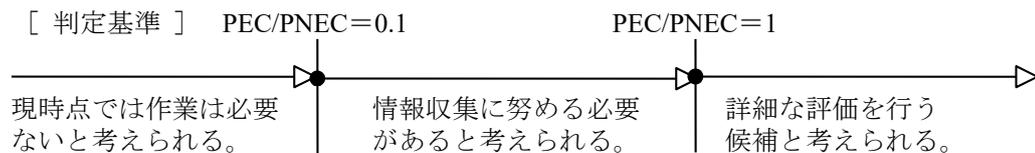
## (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られず、予測無影響濃度 (PNEC) も導出しなかったため、生態リスクの判定は行わなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	— μg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水質からの曝露の可能性は極めて低いと推察されるうえに、本物質が無水物の状態で公共用水域に存在することは考えにくいことから、総合的な判定も行わなかった。

表 4.1 は本物質の加水分解物の毒性を示していると考えられる。相対的に高い毒性を示すものとして、甲殻類の慢性毒性値 940 μg/L（オオミジンコの 21 日間の繁殖阻害に関する NOEC）が挙げられた。本物質の加水分解物の生態リスク評価については、必要があれば別途検討することとする。

## 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 (2005) : SIDS Initial Assessment Report, TETRAHYDROMETHYL-1,3-ISOBENZOFURANEDIONE.
- 3) European Chemicals Agency : Registered Substances, Tetrahydromethylphthalic anhydride , (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16034>, 2020.04.21 現在).
- 4) メチル-4-シクロヘキセン-1, 2-ジカルボン酸無水物の微生物による分解度試験.化審法データベース (J-CHECK) .
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 6) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.91.
- 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2020.07.28 現在).
- 9) 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).

## (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 (2020) : 平成30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 (2020) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, ([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 現在).
- 3) 経済産業省 (2019) : 経済産業省 - 低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Lindh CH, Jönsson BAG. (1994): Method for analysis of methyltetrahydrophthalic acid in urine using gas chromatography and selected ion monitoring. J Chromatogr B Biomed Appl. 660: 57-66.

- 2) Yokota K, Johyama Y, Kunitani Y, Michitsuji H, Yamada S. (2005): Methyltetrahydrophthalic acid in urine as an indicator of occupational exposure to methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health*. 78: 413-417.
- 3) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 4) IPCS (2008): International Chemical Safety Cards. 1645. Methyltetrahydrophthalic anhydride.
- 5) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチ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書. 5: 735-745.
- 6) Nielsen J, Welinder H, Skerfving S. (1989): Allergic airway disease caused by methyl tetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin. *Scand J Work Environ Health*. 15: 154-155.
- 7) Nielsen J, Welinder H, Horstmann V, Skerfving S. (1992): Allergy to methyltetrahydrophthalic anhydride in epoxy resin workers. *Br J Ind Med*. 49: 769-775.
- 8) Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Fujiki Y, Takeshita T, Morimoto K. (1997): Specific antibodies against methyltetrahydrophthalic anhydride and risk factors for sensitization in occupationally exposed subjects. *Scand J Work Environ Health*. 23: 214-220.
- 9) Yokota K, Johyama Y, Yamaguchi K, Takeshita T, Morimoto K. (1999): Exposure-response relationships in rhinitis and conjunctivitis caused by methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health*. 72: 14-18.
- 10) Drexler H, Weber A, Letzel S, Kraus G, Schaller KH, Lehnert G. (1994): Detection and clinical relevance of a type I allergy with occupational exposure to hexahydrophthalic anhydride and methyltetrahydrophthalic anhydride. *Int Arch Occup Environ Health*. 65: 279-283.
- 11) Drexler H, Schaller KH, Nielsen J, Weber A, Weihrauch M, Welinder H, Skerfving S. (1999): Efficacy of measures of hygiene in workers sensitised to acid anhydrides and the influence of selection bias on the results. *Occup Environ Med*. 56: 202-205.
- 12) Drexler H, Jönsson BAG, Göen T, Nielsen J, Lakemeyer M, Welinder H. (2000): Exposure assessment and sensitisation in workers exposed to organic acid anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health*. 73: 228-234.
- 13) Welinder H, Nielsen J, Rylander L, Ståhlbom B. (2001): A prospective study of the relationship between exposure and specific antibodies in workers exposed to organic acid anhydrides. *Allergy*. 56: 506-511.
- 14) 日本産業衛生学会 (2002): 許容濃度の暫定値 (2002 年度) の提案理由. メチルテトラヒドロ無水フタル酸. 産衛誌: 44: 167-170.
- 15) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチル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. 5: 747-753.
- 16) 化学物質点検推進連絡協議会 (1997): 1,3-イソベンゾフランジオン, テトラヒドロメチル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. 5: 755-759.

#### (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

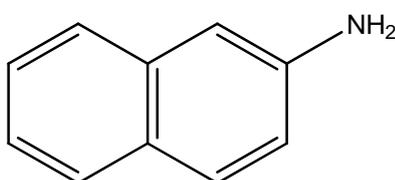
- 2) 国立環境研究所 (2021) : 令和 2 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

## [6] 2-ナフチルアミン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名：2-ナフチルアミン  
(別の呼称：β-ナフチルアミン)  
CAS 番号：91-59-8  
化審法官報公示整理番号：  
化管法政令番号：  
RTECS 番号：QM2100000  
分子式：C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N  
分子量：143.19  
換算係数：1ppm= 5.86 mg/m<sup>3</sup>(気体、25°C)  
構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は、白色ないし赤色の光沢のある葉状晶である<sup>1)</sup>。

融点	110°C <sup>2)</sup> 、111~113°C <sup>3),4)</sup>
沸点	306.2°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、306°C <sup>3)</sup> 、 306°C (760 mmHg) <sup>4)</sup>
密度	1.6414 g/cm <sup>3</sup> (98°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	2.56 × 10 <sup>-4</sup> mmHg (=0.0341 Pa) (25°C) <sup>4)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	2.28 <sup>4),5)</sup>
解離定数 (pKa)	4.16 (25°C) <sup>2),4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	189 mg/1,000g(20°C) <sup>2)</sup> 、189 mg/L <sup>6)</sup>

#### (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>
本物質の生分解性の情報は得られなかったため、1-ナフチルアミンの分解率を以下に示す。
分解率：BOD 0%、LC 3%
(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) <sup>7)</sup>
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：200 × 10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>8)</sup> により計算)

半減期：0.32～3.2 時間（OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$  分子/cm<sup>3</sup><sup>9)</sup>と仮定し計算）

#### 加水分解性

加水分解性の基を持たない<sup>10)</sup>

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：15 (BCFBAF<sup>11)</sup>により計算)

生物濃縮係数 (BCF)：1-ナフチルアミンの生物濃縮係数(BCF)を以下に示す。

13～26 (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.2 mg/L)<sup>12)</sup>

(12)～(15) (試験生物：コイ、試験期間：8 週間、試験濃度：0.02 mg/L)<sup>12)</sup>

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：2,500 (KOCWIN<sup>13)</sup>により計算)

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

本物質及びその塩は、労働安全衛生法において 1 重量%を超えて含有する物は原則として製造、輸入、使用等が禁止されている。

本物質はたばこ煙中に含まれており、たばこに含まれる化学物質の燃焼により生成する<sup>14)</sup>。

#### ② 用途

本物質はアゾ染料中間体として使用されていた<sup>15)</sup>。

なお、本物質を容易に生成するアゾ染料を含む家庭用品（おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手袋、くつした、中衣、外衣等の繊維製品、下着、手袋、中衣、外衣等の革製品）は、家庭用品に含まれる物質の人健康影響の観点から、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により 2016 年 4 月より販売・授与が禁止されている<sup>16)</sup>。規制対象家庭用品の規制対象部位は、通常の使用形態で直接肌に接触する部分のみ（例：コートの場合、襟元と袖口のみ）である。

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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	1.3	0.0	0.0	0.1
水 域	2.8	87.5	0.2	17
土 壤	95.5	0.0	99.7	80.5
底 質	0.4	12.5	0.0	2.4

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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定 年度	文 献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$	<u>&lt;0.00085</u>	<0.00085	<0.00085	<u>&lt;0.00085</u>	0.00085	0/14	全国	2018	2)
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<u>&lt;0.1</u>	<0.1	<0.1	<u>&lt;0.1</u>	0.1	0/18	大阪府	2018	3)
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	<u>&lt;0.1</u>	<0.1	<0.1	<u>&lt;0.1</u>	0.1	0/7	全国	2006	4)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定 年度	文 献
公共用水域・淡水 μg/L	<u>&lt;0.1</u>	<0.1	<0.1	<u>&lt;0.1</u>	0.1	0/54	全国	2006	4)
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/6	全国	1983	5)
公共用水域・海水 μg/L	<u>&lt;0.1</u>	<0.1	<0.1	<u>&lt;0.1</u>	0.1	0/17	全国	2006	4)
	<0.1	<0.1	<0.02	<0.1	0.02~0.1	0/10	全国	1983	5)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	<0.0007	<0.0007	<0.0003	<0.0007	0.0003~ 0.0007	0/12	全国	1985	6)
	<0.03	<0.03	<0.01	<0.03	0.01~ 0.03	0/6	全国	1983	5)
底質(公共用水域・海水) μg/g	<0.0007	<0.0007	<0.0003	0.0046	0.0003~ 0.0007	3/26	全国	1985	6)
	<0.04	<0.04	<0.0015	0.0055	0.0015~ 0.04	1/10	全国	1983	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。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

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

#### (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、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 m<sup>3</sup>、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	<b>0.00085 μg/m<sup>3</sup> 未満程度</b> (2018)	0.00026 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	限られた地域で 0.1 μg/L 未満程度(2018)	限られた地域で 0.004 μg/kg/day 未満程度
	地下水	過去のデータではあるが 0.1 μg/L 未満程度(2006)	過去のデータではあるが 0.004 μg/kg/day 未満程度
最 大 値	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.1 μg/L 未満程度(2006)	過去のデータではあるが 0.004 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	<b>0.00085 μg/m<sup>3</sup> 未満程度</b> (2018)	0.00026 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	飲料水	限られた地域で0.1µg/L未満程度(2018)	限られた地域で0.004 µg/kg/day未満程度
	地下水	過去のデータではあるが0.1 µg/L未満程度(2006)	過去のデータではあるが0.004 µg/kg/day未満程度
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが0.1 µg/L未満程度(2006)	過去のデータではあるが0.004 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0.00085 µg/m<sup>3</sup>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 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	< 0.00026	< 0.00026
	室内空気		
水 質	飲料水		
	参考値 <sup>a)</sup>	(< 0.004)	(< 0.004)
	地下水		
	参考値 <sup>b)</sup>	(< 0.004)	(< 0.004)
	公共用水域・淡水		
	参考値 <sup>b)</sup>	(< 0.004)	(< 0.004)
食 物			
土 壤			

注：1) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 括弧内の値は、調査時期や調査地域の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量

b) 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 2.4 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、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。なお、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0.004 µg/kg/day未満程度となった。

また、過去のデータではあるが地下水、公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量はともに0.004 µg/kg/day未満程度となった。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定できるデータは得られな

った。なお、過去のデータではあるが、公共用水域の淡水域、同海水域ともに 0.1 µg/L 未満程度であった。

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 [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	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 (2006)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	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 (2006)]

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 1.25 mg を腹腔内投与した結果、3 日間で投与した放射活性の 60～65% が尿中に、25～30% が糞中に排泄されたが、その大部分は 1 日後までの排泄であり、10～14 日後の排泄は 0.1%/日未満であった。また、胆管を結紮したラットでは尿中の放射活性が増加し、糞中の放射活性が減少したことから、本物質又は代謝物が腸肝循環することが示された。呼気中への  $^{14}\text{CO}_2$  の排泄はなかった。腎臓、膀胱、大腿骨では 10 週後も検出可能なレベルの放射活性がみられたが、29 週後にはほぼバックグラウンドレベルとなった<sup>1)</sup>。

ウサギに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 1 mg を腹腔内投与した結果、1 日間で投与した放射活性の 82% が尿中に、8% が糞中に排泄され、尿中への排泄は投与後 2 時間で 50% を超えたことから、2 時間で 22% であった上記ラットの試験結果と比べて尿中排泄は速やかであった。また、ウサギでも腸肝循環がみられたが、その量はラットに比べて少なかった<sup>2)</sup>。

$^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 0.1 mg をマウスに、1.5 mg をモルモットに、6 mg をイヌに腹腔内投与した結果、2 日間でマウスは投与した放射活性の 71～81% を尿中に、9～17% を糞中に、モルモットは 64～87% を尿中に、5～11% を糞中に、イヌは 74～86% を尿中に、1～3% を糞中に排泄した。また、ラット及びイヌの背部に塗布した結果、1 時間後には検出可能なレベルの放射活性が血液中にみられた<sup>3)</sup>。

本物質を投与したラット、ウサギ、イヌ、サルの尿中で 20 種類を超える代謝物が特定されており、それらの比率は動物種によって異なるが、2-アミノ-1-ナフチル硫酸塩が主要な尿中代謝物であった<sup>4,5)</sup>。

本物質はチトクローム P-450 (CYP1A2) を介した *N*-水酸化を受け<sup>6)</sup>、引き続いて水酸基の硫酸又はグルクロン酸との抱合、アミノ基の酢酸塩又は硫酸塩、グルクロン酸との抱合を受ける。また、本物質は膀胱のプロスタグランジン H 合成酵素のような過酸化酵素によって *N*-酸化や芳香環の酸化を受け、アレーン酸化物を生成する<sup>7,8)</sup>。*N*-水酸化を受けた中間代謝物は 2-アミノ-1-ナフトールや硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体を生成したり、DNA 付加体を生成する<sup>9)</sup>。また、DNA 付加体はプロスタグランジン H 合成酵素によっても生成され、2-イミノ-1-ナフトキノン中間体からも生成される<sup>8)</sup>。

#### (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<sup>10)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub> 727 mg/kg

本物質は気道、皮膚を刺激し、血液に影響を与えてメトヘモグロビンを生成することがある。膀胱に影響を与え、炎症、血尿を生じることがある。吸入や経口摂取すると唇や爪、皮膚のチアノーゼ、錯乱、眩暈、痙攣、頭痛、吐き気、意識喪失を生じる。皮膚からも吸収されてこれらの症状を生じる可能性がある<sup>11)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌 20 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day を 57 週間 (1 日/週) 強制経口投与し、100 週まで飼育した結果、300 mg/kg/day 群の 18 匹中 8 匹で膀胱の移行上皮過形成を認めたが、そのうち 4 匹では膀胱腫瘍の発生もみられた<sup>12)</sup>。

イ) BALB/c マウス雌 20 匹を 1 群とし、0、0.2%の濃度で餌に添加して 40 週間投与し、その後 15 週間飼育した結果、0.2%群の膀胱でび漫性の移行上皮過形成を 16 匹中 6 匹で認めたが、対照群 (17 匹) での発生はなかった。また、肝臓では 0.2%群の 7 匹で胆管線維症、14 匹で過形成結節、10 匹で肝細胞腺腫の発生もみられた<sup>13)</sup>。

## ③ 生殖・発生毒性

ア) 生殖・発生毒性に関して、知見は得られなかった。

## ④ ヒトへの影響

ア) ジョージア州の本物質製造工場で 1940 年から 1972 年に雇用された男性労働者 1,314 人の調査では、1992 年末までに 504 人が死亡しており、アメリカの男性人口から求めた標準化死亡比 (SMR) は血液凝固障害や紫斑病などの血液疾患で 8.3 (95%CI: 1.0~30.0)、アルコール中毒で 2.7 (95%CI: 1.2~5.1)、虚血性心疾患で 1.3 (95%CI: 1.1~1.5)、脳血管疾患で 2.2 (95%CI: 1.6~2.9)、塵肺などの呼吸器疾患で 2.4 (95%CI: 1.4~3.8)、肝硬変で 2.3 (95%CI: 1.5~3.4)と有意に高かった。なお、工場ではベンジジンを含む他の芳香族アミンの使用もあった<sup>14)</sup>。

イ) 本物質を製造・使用するペンシルベニア州の工場で 1940 年から 1981 年に雇用された男性労働者 374 人の調査では、1998 年末までに 74 人が死亡しており、同州の男性人口から求めた SMR は肝硬変 (4 人、SMR 5.7, 95%CI: 1.5~14.5) が有意に高かったが、アメリカの男性人口から求めた SMR 3.2 (95%CI: 0.9~8.2)には有意差がなかった<sup>15)</sup>。

## (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)	1	ヒトに対して発がん性を示す物質
EU	EU (2008)	1A	ヒトに対して発がん性を示すことが知られている物質
USA	EPA	—	
	ACGIH (1962)	A1	ヒトへの発がん性が確認された物質
	NTP (1980)		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 (1981)	第1群	ヒトに対して発がん性があると判断できる物質
ドイツ	DFG (1970)	1	ヒトに対してがんを引き起こす物質

## ② 発がん性の知見

### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発せず、S9 添加で誘発したが<sup>16~30)</sup>、誘発の程度は S9 調製に用いた動物種や組織によって大きく変化した<sup>16, 26, 27, 29)</sup>。S9 添加の大腸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<sup>25, 31, 32)</sup>。大腸菌では S9 添加の有無にかかわらず DNA 傷害を誘発した報告<sup>33)</sup>、しなかった報告<sup>34)</sup>、S9 添加でのみ誘発した報告<sup>35)</sup>があったが、枯草菌では S9 添加の有無にかかわらず DNA 傷害を誘発した<sup>36)</sup>。酵母では S9 添加で異数性<sup>37)</sup>、遺伝子変換<sup>38)</sup>を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった<sup>37, 38)</sup>。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た報告<sup>39)</sup>、誘発しなかった報告<sup>40)</sup>、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で誘発しなかった報告<sup>28)</sup>があり、S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発したが、S9 添加では誘発しなかった報告<sup>41)</sup>、S9 添加のヒト肺線維芽細胞 (HSC172) で遺伝子突然変異を誘発したが、無添加では誘発しなかった報告<sup>42)</sup>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) で細胞形質転換を誘発した<sup>43, 44)</sup>。S9 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、無添加で誘発しなかったが<sup>45)</sup>、S9 無添加のラット肝細胞 (RL<sub>1</sub>) では染色体異常を誘発した<sup>46)</sup>。S9 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を誘発したが、S9 無添加で誘発しなかった<sup>45, 47, 48)</sup>。S9 添加、無添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa)<sup>49)</sup>、S9 添加のヒト線維芽細胞 (初代培養)<sup>50)</sup>、ヒト線維芽細胞 (WI-38)<sup>51)</sup>で不定期 DNA 合成を誘発したが、S9 無添加のヒト線維芽細胞 (WI-38)<sup>51)</sup>で誘発しなかった。仔ウシ胸腺 DNA では S9 添加で DNA 付加体を生成し、S9 無添加で DNA 傷害を誘発した<sup>52)</sup>。

*in vivo* 試験系では、腹腔内投与したマウスの仔 (F<sub>1</sub>) で体細胞突然変異<sup>53)</sup>、ラットの肝臓で DNA 傷害を誘発したが<sup>54)</sup>、マウスの骨髄細胞で姉妹染色分体交換<sup>55)</sup>を誘発しなかった。腹腔内投与又は経口投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発した報告<sup>56, 57, 58)</sup>、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報告<sup>59, 60)</sup>があった。大腸菌を接種したマウスを用いた宿主経路試験では、腹腔内投与したマウスの腎臓、精巣で DNA 傷害を誘発したが、血液や肝臓、肺では誘発しなかった<sup>61)</sup>。

## ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌 25 匹に 300 mg/kg/day を 1 年間 (1 日/週) 強制経口投与し、その後 1 年間飼育した結果、17 匹中 5 匹 (5/17 匹) に膀胱腫瘍の発生を認め、最も早い発生は 57 週であった。対照群 (50 匹) では膀胱腫瘍の発生はなかった<sup>62)</sup>。

Wistar ラット雌 20 匹を 1 群とし、0、300 mg/kg/day を 57 週間 (1 日/週) 強制経口投与し、100 週まで飼育した結果、300 mg/kg/day 群の 8/18 匹の膀胱で移行上皮過形成を認め、そのうちの 4 匹で膀胱腫瘍 (移行上皮癌に類似) の発生を認めたが、対照群での発生はなかった<sup>12)</sup>。

IF マウス雄 13 匹、雌 12 匹に 400 mg/kg/day を 72 週間 (2 日/週) 強制経口投与した結果、雌雄各 5 匹の肝臓で胆管腫の発生を認めたが、対照群 (雄 6 匹、雌 5 匹) での発生はなかった。また、CBA マウス雄 9 匹、雌 14 匹に 240 mg/kg/day を 89 週間 (2 日/週) 強制経口投与した結果、雄の 6 匹、雌の 7 匹の肝臓で肝細胞癌の発生を認めたが、対照群 (雌雄各 7 匹) での発生はなかった<sup>63)</sup>。

BALB/c マウス雌 20 匹を 1 群とし、0、0.2%の濃度で餌に添加して 40 週間投与し、その後 15 週間飼育した結果、0.2%群の肝臓では 16 匹中 14 匹で過形成性結節、10 匹で腺腫、3 匹で肝細胞癌、7 匹で胆管線維症の発生を認めたが、対照群 (17 匹) の肝臓でそれら病変の発生はなかった。また、膀胱腫瘍の発生はどちらの群にもなかった<sup>13)</sup>。

A/J マウス雌雄各 16 匹を 1 群とし、0、25 mg/kg/day を 8 週間 (3 日/週) 強制経口投与し、その後 15 週間飼育して肺腫瘍の発生を調べた結果、25 mg/kg/day 群の雄で発生率は有意に高かった<sup>64)</sup>。

Syrian Golden ハムスター雄 29 匹、雌 30 匹を 1 群とし、0、10 mg/匹を 40 週間 (2 回/週) 強制経口投与し、その後自然死するまで飼育した結果、膀胱に腫瘍の発生はなく、その他の発がん作用もみられなかった。また、雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、0.1、1%の濃度で餌に添加して生涯にわたって投与した結果、0.1%群では雌 1 匹の膀胱上皮に増殖性病変がみられたが、乳頭腫様過形成と判定されるものであり、その他の発がん作用もみられなかった。しかし、1%群では雄の 10/23 匹、雌の 8/16 匹で膀胱腫瘍 (ほぼすべてが典型的な移行上皮癌) の発生を認め、そのうち雄は 45 週、雌は 49 週に死亡したものの発生が最も早かった。なお、1%群では雌雄各 1 匹で肝細胞癌の発生もみられたが、膀胱腫瘍以外の発生状況は自然発生の範囲内であった<sup>65)</sup>。

雑種犬雌 4 匹に 29~33 mg/kg/day を 2 年間混餌投与し、その後死亡又は瀕死となって屠殺するまで飼育した結果、4 匹すべてで投与開始から 9~18 ヶ月後の生検で膀胱腫瘍の発生を認めた。4 匹中 3 匹で病理組織学的検査を実施したところ、膀胱腫瘍は移行上皮癌であり、2 匹で肺、1 匹で腎臓への転移もみられた<sup>66)</sup>。

ビーグル犬雌雄 5~10 匹を 1 群とし、6.25、12.5、25、50 mg/kg/day をゼラチンカプセルに入れて 2~26 ヶ月間 (6 日/週) 経口投与し、経時的に屠殺しながら、投与開始から最大 30 ヶ月間飼育した結果、各群の膀胱で浸潤性移行上皮癌が 2/9、2/10、5/10、2/5 匹、浸潤性扁平上皮癌が 1/9、2/10、3/10、2/5 匹、乳頭状癌が 0/9、1/10、3/10、4/5 匹にみられたが、対照群 (4 匹) での発生はなかった<sup>67)</sup>。

雌イヌ (系統不明) 20 匹に 500~600 mg/day を毎日強制経口投与した結果、20~26 ヶ月

後に全数で膀胱癌の発生を認め、血尿も全数でみられた<sup>68)</sup>。

アカゲザル雌雄 24 匹に 6.25~400 mg/kg/day を 60 ヶ月間 (6 日/週) 強制経口投与した試験では、試験途中で低用量群は投与量を増やし、高用量群は減らして実施した。その結果、12 匹で膀胱腫瘍の発生を認め、その内訳は 6.25→12.5 mg/kg/day 群及び 50 mg/kg/day 群の各 1 匹で乳頭状癌、200 又は 200→100 mg/kg/day 群の 7 匹で移行上皮癌又は上皮内癌、50 mg/kg/day 群の 1 匹で乳頭腫、200→100 mg/kg/day 群の 2 匹で乳頭状腺腫であったが、対照群 (3 匹) では膀胱腫瘍の発生はなかった。なお、200 mg/kg/day を 33 ヶ月経口投与後に瀕死となって屠殺した雄の移行上皮癌の発生確認が最も早かった<sup>69)</sup>。

カリフォルニア州 EPA (1992) は、アカゲザルの膀胱腫瘍の発生状況をもとに、スロープファクターを  $1.8 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$  と算出した<sup>70)</sup>。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

イギリスの化学産業界では、1952 年 2 月 1 日までに 455 人の労働者が膀胱がんを発症しており、このうち、本物質のみの曝露であった労働者 59 人についてみると、26 人が膀胱がんによって死亡しており、曝露開始から平均で 16 年後であった。同国の男性人口から求めた期待値は 0.3 人であったことから、膀胱がんで死亡した労働者の数は有意に多かった<sup>71)</sup>。

本物質及びベンジジンを製造するオハイオ州の化学工場に 1938~1939 年に雇用された男性労働者 639 人の調査では、1965 年末までに 170 人が死亡しており、これらの物質に曝露された白人労働者 14 人が膀胱がんで死亡していた。これは 10 万人当たり 78 人の死亡となるが、同州の白人人口から求めた期待値 4.4 人を大きく上回っていた。なお、これらの物質に非曝露であった労働者の群で膀胱がんの発生はなかった<sup>72)</sup>。

1952 年に操業を開始したニュージャージー州の染料・樹脂製造工場の調査では、オハイオ州の別工場で本物質及びベンジジンの製造に従事していた元労働者 89 人が含まれていた。この 89 人についてみると、1985 年末までに 40 人が死亡していたが、アメリカの白人男性人口から求めた全死亡の SMR 0.18 (95%CI: 0.76~1.46) と有意な増加はなかった。しかし、全がん死亡者数 17 人の SMR は 2.0 (95%CI: 1.2~3.2) と有意に高く、これは膀胱がん (3 人)、腎臓がん (2 人)、中枢神経系がん (2 人) の死亡の SMR が有意に高いことによるものであった<sup>73)</sup>。

本物質及びベンジジンを製造・使用する大阪市内の 2 工場で 1945 年以降に初めて曝露を受け、1970 年末に生存が確認された男性労働者 794 人の調査で、1986 年末で観察終了した。全死亡者数は 84 人、尿路系腫瘍死亡数は 10 人で、大阪府人口から求めた尿路系腫瘍の SMR 12.2 は有意に高かった。しかし、本物質のみの曝露であった労働者 91 人では、全死亡者数は 19 人であり、全死亡やがん種別の SMR に有意差はなかった。観察死亡数が少なく統計学的有意差を認めていないが、尿路系腫瘍 (2 人、SMR 11.8) のみが 2.0 以上の SMR となった<sup>74)</sup>。

ポーランドのゴム製品製造工場で 1945 年から 1973 年に 3 ヶ月以上雇用された男性労働者 6,978 人の調査では、1985 年末で観察終了し、全がん死亡者数は 299 人、同国の男性人口から求めた全がん (299 人、SMR 1.1)、胆嚢がん (12 人、SMR 4.4)、気管・気管支・肺がん (101 人、SMR 1.4) の死亡者は有意に多かった。膀胱がん (10 人) の SMR は 1.2 で有意差はなかったが、本物質が使用されていた時期 (1945 年から 1953 年) に雇用された労

働者に限定（平均潜伏期間 23 年）すると、膀胱がん（6 人）の SMR は 2.8 と有意に高くなった<sup>75)</sup>。

モスクワのアニリン染料製造工場で 1930 年から 1975 年の間に本物質又はベンジジンに 1 ヶ月以上曝露された男性労働者 514 人、女性労働者 287 人の調査では、1989 年末までに男性 19 人、女性 5 人が膀胱がんを発症しており、モスクワの人口から求めた標準化罹患比 (SIR) は男性で 10.8、女性で 21.0 であり、いずれも有意に高かった。本物質の製造は 1930 年から開始し 1951 年に終了したことから、1951 年以前に雇用された労働者では、膀胱がん罹患患者数 9 人、SIR 18.9 (95%CI: 8.6~35.9) と有意に高く、また作業年数の増加に伴う SIR の上昇がみられた。一方、1951 年以降に雇用された労働者では膀胱がんリスクの低下がみられたものの、一般集団よりは高かった<sup>76)</sup>。

日本の染料工場で 1935 年から 1988 年に本物質に曝露された男性労働者 95 人の調査では、1992 年末までの全死亡者数は 20 人、全がん死亡者数は 11 人、日本の男性人口から求めた全死亡、全がん死亡の SMR は 0.6 (95%CI: 0.4~0.9)、1.1 (95%CI: 0.6~2.0) と有意差はなかった。しかし、死因別にみると、本物質の製造に従事した労働者で泌尿器がん 3 人の SMR 24.4 (95%CI: 5.0~71.4)、膀胱がん 3 人の SMR 48.4 (95%CI: 10.0~141.5) は有意に高かった。肝臓がんや肺がんでも SMR の上昇はみられたが、有意差はなかった。一方、本物質を使用していた労働者では、泌尿器がん、膀胱がんの発生はなかった<sup>77)</sup>。

ジョージア州の本物質製造工場で 1940 年から 1972 年に雇用された男性労働者 1,314 人の調査では、1992 年末までに 504 人が死亡しており、アメリカの男性人口から求めた SMR は肺がん (41 人、SMR 1.7, 95%CI: 1.2~2.3)、前立腺がん (11 人、SMR 2.1, 95%CI: 1.1~3.8) で有意に高かったが、同州の男性人口から求めた SMR は肺がん (SMR 1.4, 95%CI: 1.02~1.97) のみが有意に高かった。膀胱がん (3 人) のアメリカの男性人口から求めた SMR は 2.4 (95%CI: 0.5~7.0)、同州の男性人口から求めた SMR 2.4 (95%CI: 0.5~7.1)、ともに有意でなかったが、死亡診断書の原死因欄以外に膀胱がんの記載があった 5 人を含めると、膀胱がん 8 人の SMR は 5.6 (95%CI: 2.4~11.1) と有意に高くなった。なお、1979 年末の前回調査時点でみられた食道がんの SMR の有意な上昇は再確認できなかった<sup>14)</sup>。

本物質を製造・使用するペンシルベニア州の工場で 1940 年から 1981 年（同期間本物質製造、使用）に雇用された男性労働者 374 人の調査では、1998 年末までに 74 人が死亡しており、同州の男性人口から求めた SMR は呼吸器がん (12 人、SMR 3.9, 95%CI: 2.0~6.8)、膀胱がん (4 人、SMR 16.8, 95%CI: 4.6~43.1) で有意に高かった。また、本物質の高曝露群に限ってみると、3 人が膀胱がん死亡しており、SMR は 26.8 (95%CI: 5.5~78.3) とさらに上昇した<sup>15)</sup>。

イギリスのゴム製造工場では、本物質を不純物として含む酸化防止剤を 1949 年末まで使用していたことから、1946~1949 年に雇用された男性労働者 2,090 人をリスク群、1950~1960 年に雇用された男性労働者 3,038 人を非曝露群として調査した。その結果、1995 年末までにリスク群の 58 人、非曝露群の 39 人で膀胱がんの発生を認め、同国の男性人口から求めた SIR はリスク群で 1.7 (95%CI: 1.3~2.2)、非曝露群で 1.0 (95%CI: 0.72~1.4) であり、リスク群で有意に高かった。一方、膀胱がんによる死亡はリスク群で 16 人、非曝露群で 15 人であり、SMR については、0.97 (95%CI: 0.55~1.57)、0.94 (95%CI: 0.53~1.56) と、どちらの群にも有意差はなかった<sup>78)</sup>。



## ○ 吸入曝露

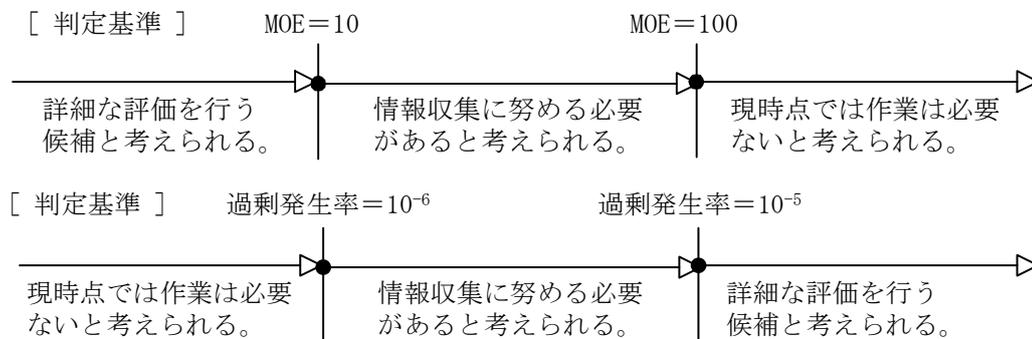
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、健康リスクの判定はできなかつた。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.00085 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	0.00085 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 <sub>05</sub>	EPI
吸入	環境大気	0.00085 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—



しかし、吸収率を 100%と仮定し、参考としてスロープファクターを吸入換算すると  $5.4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$  となり、予測最大曝露濃度の  $0.00085 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満程度に対するがん過剰発生率を算出すると  $4.6 \times 10^{-7}$  未満となる。

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

#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>157</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO(RATE)	3	A	A	2)
	○		<b>500</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO(RATE)	3	A	A	2)
甲殻類 等		○	<b>14</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	1)
	○		<b>835</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	1)
魚類	○		<b>3,890</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

**毒性値** (太字)：採用可能な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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、

LC<sub>50</sub> (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

毒性値の算出方法

RATE：生長速度から求める方法 (速度法)

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

##### 1) 藻類等

環境省<sup>1)</sup>は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Selenastrum capricornutum*) の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。設定試験濃

度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.0939、0.207、0.455、1.00、2.20 mg/L (公比 2.2) であった。試験溶液の調製には、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 102~106%及び 28.4~54.1%であった。毒性値の算出には実測濃度 (試験開始時及び終了時の幾何平均値) が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 500 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 157 µg/L であった<sup>2)</sup>。

## 2) 甲殻類等

環境省<sup>1)</sup>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。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.156、0.313、0.625、1.25、2.50、5.00 mg/L (公比 2.0) 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が、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が 100µL/L の濃度で用いられた。試験溶液の硬度は、38.6~40.0 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) であった。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、曝露開始時及び曝露終了時においてそれぞれ、設定濃度の 102~106%及び 94.1~106%であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 835 µg/L であった。

また、環境省<sup>1)</sup>は OECD テストガイドライン No.211 (1998) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (毎日換水) で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.00391、0.00781、0.0156、0.0313、0.0625 mg/L (公比 2.0) であった。試験用水の調製には、十分にエアレーションし、温度調節した脱塩素水道水が用いられ、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、0、7、14 日目の調製時及び換水後において設定濃度の 93.7~104%であり、1、8、15 日目の換水前において設定濃度の 73.6~93.0%であった。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度 (時間加重平均値) に基づき 14 µg/L であった。

## 3) 魚類

環境省<sup>1)</sup>は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (48 時間後換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、1.59、2.07、2.69、3.5、4.55、5.92、7.69、10.0 mg/L (公比 1.3) であった。試験溶液の調製には、十分にエアレーションし、温度調節した、硬度 46.9mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の脱塩素水道水が用いられ、助剤として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) が 100 µL/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、試験溶液調製時及び 48 時間後の換水前において、それぞれ設定濃度の 92~103%及び 90.6~98.0%であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度 (時間加重平均値) に基づき 3,890 µg/L であった。

### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	500 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	835 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	3,890 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値（藻類等の 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 5 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	157 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	14 µg/L

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

2つの毒性値の小さい方（甲殻類等の 14 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.14 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.14 µg/L を採用する。

**(3) 生態リスクの初期評価結果**

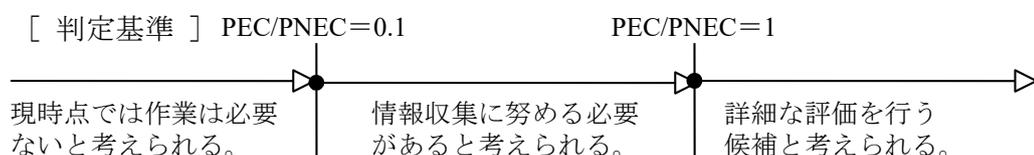
本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	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 (2006)]	0.14 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 0.1 µg/L 未満程度 (2006)]	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 (2006)]		—

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



なお、過去のデータではあるが、本物質の公共用水域・淡水及び公共用水域・海水ともに 0.1 µg/L 未満程度の報告があり、この値と PNEC との比は 0.7 未満となった。

したがって、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、環境中への排出量等の把握に努め、必要に応じて検出下限値を下げて環境中濃度に関する情報を充実させる必要があると考えられる。また、魚類の慢性毒性値に関する情報収集に努め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) 越後谷悦郎ら(監訳)(1986) : 実用化学辞典 朝倉書店 : 501.
- 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.1191.
- 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: 109.
- 5) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 68.
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 655.
- 7) 分解度試験報告書 (1-ナフチルアミン) .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) 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: 264-265.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) 濃縮度試験報告書 (1-ナフチルアミン) . 化審法データベース (J-CHECK) .
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 14) 喫煙の健康影響に関する検討会編 (2016) 喫煙と健康 喫煙の健康影響に関する検討会報告書 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000135586.html>, 2020.07.21 現在) .
- 15) 化学工業日報社 (2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.
- 16) 厚生労働省(2016) : 平成 28 年 4 月 1 日から家庭用品規制法における特定芳香族アミンを容易に生成するアゾ染料の規制が始まります。  
(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000114934.html>, 2020.08.26 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 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 大阪府 : 平成 30 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
- 4) 環境省水・大気環境局水環境課 (2008) : 平成 18 年度要調査項目測定結果.
- 5) 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.
- 6) 環境庁環境保健部保健調査室 (1986) : 昭和 60 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) Henson AF, Somerville AR, Farquharson ME, Goldblatt MW. (1954): Metabolism of bladder carcinogens; the metabolic path of 2-[8-<sup>14</sup>C]naphthylamine in the rat. *Biochem J.* 58: 383-389.
- 2) Somerville AR, Henson AF, Cooke ME, Farquharson ME, Goldblatt MW. (1956): Metabolism of bladder carcinogens. 2. The metabolic path of 2-[8-<sup>14</sup>C] naphthylamine in the rabbit and in the rat. *Biochem J.* 63: 290-294.
- 3) Goldblatt MW, Henson AF, Somerville AR. (1960): Metabolism of bladder carcinogens. 3. The metabolic path of 2-[8-<sup>14</sup>C]naphthylamine in several animal species. *Biochem J.* 77: 511-516.
- 4) Boyland E. (1958): The biochemistry of cancer of the bladder. *Br Med Bull.* 14: 153-158.
- 5) Boyland E, Manson D. (1966): The biochemistry of aromatic amines. The metabolism of 2-naphthylamine and 2-naphthylhydroxylamine derivatives. *Biochem J.* 101: 84-102.
- 6) Butler MA, Iwasaki M, Guengerich FP, Kadlubar FF. (1989): Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin *O*-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and *N*-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 86: 7696-7700.
- 7) Wise RW, Zenser TV, Kadlubar FF, Davis BB. (1984): Metabolic activation of carcinogenic aromatic amines by dog bladder and kidney prostaglandin H synthase. *Cancer Res.* 44: 1893-1897.
- 8) Yamazoe Y, Miller DW, Weis CC, Dooley KL, Zenser TV, Beland FA, Kadlubar FF. (1985): DNA adducts formed by ring-oxidation of the carcinogen 2-naphthylamine with prostaglandin H synthase *in vitro* and in the dog urothelium *in vivo*. *Carcinogenesis.* 6: 1379-1387.
- 9) Beland FA, Beranek DT, Dooley KL, Heflich RH, Kadlubar FF. (1983): Arylamine-DNA adducts *in vitro* and *in vivo*: their role in bacterial mutagenesis and urinary bladder carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 49: 125-134.
- 10) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 11) IPCS (2016): International Chemical Safety Cards. 0610. 2-Naphthylamine.
- 12) Hicks RM, Wright R, Wakefield JS. (1982): The induction of rat bladder cancer by 2-naphthylamine. *Br J Cancer.* 46: 646-661.
- 13) Yoshida M, Numoto S, Otsuka H. (1979): Histopathological changes induced in the urinary bladder and liver of female BALB/c mice treated simultaneously with 2-naphthylamine and cyclophosphamide. *Gann.* 70: 645-652.
- 14) Axtell CD, Ward EM, McCabe GP, Schulte PA, Stern FB, Glickman LT. (1998): Underlying and multiple cause mortality in a cohort of workers exposed to aromatic amines. *Am J Ind Med.* 34: 506-511.
- 15) Cassidy LD, Youk AO, Marsh GM. (2003): The Drake Health Registry Study: cause-specific mortality experience of workers potentially exposed to beta-naphthylamine. *Am J Ind Med.* 44: 282-290.

- 16) Baker RS, Bonin AM, Stupans I, Holder GM. (1980): Comparison of rat and guinea pig as sources of the S9 fraction in the *Salmonella*/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutat Res.* 71: 43-52.
- 17) Garner RC, Welch A, Pickering C. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 280-284.
- 18) Hubbard SA, Green MHL, Bridges BA, Wain AJ, Bridges JW. (1981): Fluctuation test with S9 and hepatocyte activation. *Progr Mutat Res.* 1: 361-370.
- 19) Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. (1981): Mutagen testing of a series of paired compounds with the Ames *Salmonella* testing system. *Progr Mutat Res.* 1: 298-301.
- 20) MacDonald DJ. (1981): *Salmonella*/microsome tests on 42 coded chemicals. *Progr Mutat Res.* 1: 285-297.
- 21) Nagao M, Takahashi Y. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 302-313.
- 22) Richold M, Jones E. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 314-322.
- 23) Rowland I, Severn B. (1981): Mutagenicity of carcinogens and noncarcinogens in the *Salmonella*/microsome test. *Progr Mutat Res.* 1: 323-332.
- 24) Simmon VF, Shepherd GF. (1981): Mutagenic activity of 42 coded compounds in the *Salmonella*/microsome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 333-342.
- 25) Venitt S, Crofton-Sleigh C. (1981): Mutagenicity of 42 coded compounds in a bacterial assay using *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Progr Mutat Res.* 1: 351-360.
- 26) Bock-Hennig BS, Ullrich D, Bock KW. (1982): Activating and inactivating reactions controlling 2-naphthylamine mutagenicity. *Arch Toxicol.* 50: 259-266.
- 27) Hix C, Oglesby L, MacNair P, Sieg M, Langenbach R. (1983): Bovine bladder and liver cell and homogenate-mediated mutagenesis of *Salmonella typhimurium* with aromatic amines. *Carcinogenesis.* 4: 1401-1407.
- 28) Oglesby LA, Hix C, Snow L, MacNair P, Seig M, Langenbach R. (1983): Bovine bladder urothelial cell activation of carcinogens to metabolites mutagenic to Chinese hamster V79 cells and *Salmonella typhimurium*. *Cancer Res.* 43: 5194-5199.
- 29) Phillipson CE, Ioannides C. (1983): Activation of aromatic amines to mutagens by various animal species including man. *Mutat Res.* 124: 325-336.
- 30) Flückiger-Isler S, Baumeister M, Braun K, Gervais V, Hasler-Nguyen N, Reimann R, Van Gompel J, Wunderlich HG, Engelhardt G. (2004): Assessment of the performance of the Ames II<sup>TM</sup> assay: a collaborative study with 19 coded compounds. *Mutat Res.* 558: 181-197.
- 31) Matsushima T, Takamoto Y, Shirai A, Sawamura M, Sugimura T. (1981): Reverse mutation test on 42 coded compounds with the *E. coli* WP2 system. *Progr Mutat Res.* 1: 387-395.
- 32) 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. *Progr Mutat Res.* 1: 396-413.

- 33) 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 recA*). *Progr Mutat Res.* 1: 199–209.
- 34) 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. *Progr Mutat Res.* 1: 195–198.
- 35) Green MHL. (1981): A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *Escherichia coli*. *Progr Mutat Res.* 1: 183–194.
- 36) Kada T. (1981): The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the *rec*-assay. *Progr Mutat Res.* 1: 175–182.
- 37) Parry JM, Sharp DC. (1981): Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. *Progr Mutat Res.* 1: 468–480.
- 38) Zimmermann FK, Scheel I. (1981): Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *Saccharomyces cerevisiae* by 42 coded chemicals. *Progr Mutat Res.* 1: 481–490.
- 39) Gupta RS, Singh B. (1982): Mutagenic responses of five independent genetic loci in CHO cells to a variety of mutagens. Development and characteristics of a mutagen screening system based on selection for multiple drug-resistant markers. *Mutat Res.* 94: 449–466.
- 40) Carver JH, Salazar EP, Knize MG, Wandres DL. (1981): Mutation induction at multiple gene loci in Chinese hamster ovary cells: The genetic activity of 15 coded carcinogens and noncarcinogens. *Progr Mutat Res.* 1: 594–601.
- 41) 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. *Progr Mutat Res.* 1: 580–593.
- 42) Gupta RS, Goldstein S. (1981): Mutagen testing in the human fibroblast diphtheria toxin resistance (HF Dip<sup>r</sup>) system. *Progr Mutat Res.* 1: 614–625.
- 43) Daniel MR, Dehnel JM. (1981): Cell transformation test with baby hamster kidney cells. *Progr Mutat Res.* 1: 626–637.
- 44) Styles JA. (1981): Activity of 42 coded compounds in the BHK-21 cell transformation test. *Progr Mutat Res.* 1: 638–646.
- 45) 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. *Progr Mutat Res.* 1: 551–559.
- 46) Dean BJ. (1981): Activity of 27 coded compounds in the RL<sub>1</sub> chromosome assay. *Progr Mutat Res.* 1: 570–579.
- 47) Evans EL, Mitchell AD. (1981): Effects of 20 coded chemicals on sister chromatid exchange frequencies in cultured Chinese hamster cells. *Progr Mutat Res.* 1: 538–550.
- 48) Perry PE, Thomson EJ. (1981): Evaluation of the sister chromatid exchange method in mammalian cells as a screening system for carcinogens. *Progr Mutat Res.* 1: 560–569.
- 49) Martin CN, McDermid AC. (1981): Testing of 42 coded compounds for their ability to induce unscheduled DNA repair synthesis in HeLa cells. *Progr Mutat Res.* 1: 533–537.
- 50) Agrelo C, Amos H. (1981): DNA repair in human fibroblasts. *Progr Mutat Res.* 1: 528–532.

- 51) Robinson DE, Mitchell AD. (1981): Unscheduled DNA synthesis response of human fibroblasts, WI-38 cells, to 20 coded chemicals. *Progr Mutat Res.* 1: 517-527.
- 52) Adams SP, Laws GM, Storer RD, DeLuca JG, Nichols WW. (1996): Detection of DNA damage induced by human carcinogens in acellular assays: potential application for determining genotoxic mechanisms. *Mutat Res.* 368: 235-248.
- 53) Chauhan PS, Neuhäuser-Klaus A, Ehling UH. (1983): Induction of presumed somatic gene mutations in mice by 2-naphthylamine. *Mutat Res.* 121: 267-272.
- 54) Parodi S, Taningher M, Russo P, Pala M, Tamaro M, Monti-Bragadin C. (1981): DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen aromatic amines and azo-derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Carcinogenesis.* 2: 1317-1326.
- 55) Paika IJ, Beauchesne MT, Randall M, Schreck RR, Latt SA. (1981): *In vivo* SCE analysis of 20 coded compounds. *Progr Mutat Res.* 1: 673-681.
- 56) Kirkhart B. (1981): Micronucleus test on 21 compounds. *Progr Mutat Res.* 1: 698-704.
- 57) Mirkova E, Ashby J. (1988): Activity of the human carcinogens benzidine and 2-naphthylamine in male mouse bone marrow micronucleus assays. *Mutagenesis.* 3: 437-439.
- 58) Mirkova E. (1990): Activity of the human carcinogens benzidine and 2-naphthylamine in triple- and single-dose mouse bone marrow micronucleus assays: results for a combined test protocol. *Mutat Res.* 234: 161-163.
- 59) Tsuchimoto T, Matter BE. (1981): Activity of coded compounds in the micronucleus test. *Progr Mutat Res.* 1: 705-711.
- 60) Salamone MF, Heddle JA, Katz M. (1981): Mutagenic activity of 41 compounds in the *in vivo* micronucleus assay. *Progr Mutat Res.* 1: 686-697.
- 61) Hellmér L, Bolcsfoldi G. (1992): An evaluation of the *E. coli* K-12 *uvrB/recA* DNA repair host-mediated assay. II. *In vivo* results for 36 compounds tested in the mouse. *Mutat Res.* 272: 161-173.
- 62) Hicks RM, Chowaniec J. (1977): The importance of synergy between weak carcinogens in the induction of bladder cancer in experimental animals and humans. *Cancer Res.* 37: 2943-2949.
- 63) Bonser GM, Clayson DB, Jull JW, Pyrah LN. (1952): The carcinogenic properties of 2-amino-1-naphthol hydrochloride and its parent amine 2-naphthylamine. *Br J Cancer.* 6: 412-424.
- 64) Stoner GD, Conran PB, Greisiger EA, Stober J, Morgan M, Pereira MA. (1986): Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 82: 19-31.
- 65) 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.
- 66) Harrison LH, Cox CE, Banks KW, Boyce WH. (1969): Distant metastases from beta-naphthylamine induced vesical tumors in dogs. *J Urol.* 102: 586-589.
- 67) Conzelman GM Jr, Moulton JE. (1972): Dose-response relationships of the bladder tumorigen 2-naphthylamine: a study in beagle dogs. *J Natl Cancer Inst.* 49: 193-205.

- 68) Rigotti E, Fontana D, Negri GL, Palestro G, Randone DF, Borgno M. (1977): Results of hyperthermia on the bladder carcinomas of the dog. *J Urol Nephrol.* 83: 175-184. (in French).
- 69) Conzelman GM Jr, Moulton JE, Flanders LE 3rd, Springer K, Crout DW. (1969): Induction of transitional cell carcinomas of the urinary bladder in monkeys fed 2-naphthylamine. *J Natl Cancer Inst.* 42: 825-836.
- 70) California Environmental Protection Agency (1992): Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens.
- 71) Case RA, Hosker ME, McDonald DB, Pearson JT. (1954): Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Part I. The role of aniline, benzidine, alpha-naphthylamine, and beta-naphthylamine. *Br J Ind Med.* 11: 75-104.
- 72) Mancuso TF, el-Attar AA. (1967): Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med.* 9: 277-285.
- 73) Delzell E, Macaluso M, Cole P. (1989): A follow-up study of workers at a dye and resin manufacturing plant. *J Occup Med.* 31: 273-278.
- 74) 森永謙二, 由谷聰至, 原一郎 (1990): ベンジジンおよびβナフチルアミン曝露者における癌死亡についての疫学調査. *日衛誌.* 45: 909-918.
- 75) Szeszenia-Dabrowska N, Wilczyńska U, Kaczmarek T, Szymczak W. (1991): Cancer mortality among male workers in the Polish rubber industry. *Pol J Occup Med Environ Health.* 4: 149-157.
- 76) Bulbulyan MA, Figs LW, Zahm SH, Savitskaya T, Goldfarb A, Astashevsky S, Zaridze D. (1995): Cancer incidence and mortality among beta-naphthylamine and benzidine dye workers in Moscow. *Int J Epidemiol.* 24: 266-275.
- 77) 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.
- 78) Veys CA. (2004): Bladder tumours in rubber workers: a factory study 1946-1995. *Occup Med.* 54: 322-329.

#### (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 (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

## [7] 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： 4-ヒドロキシ安息香酸プロピル

(別の呼称：パラオキシ安息香酸プロピル、プロピルパラベン)

CAS 番号：94-13-3

化審法官公示整理番号：3-1585 (ヒドロオキシ安息香酸アルキル (C=1~22))

化管法政令番号：

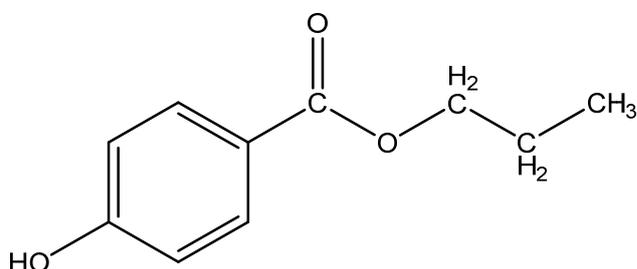
RTECS 番号：DH2800000

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

分子量：180.20

換算係数：1 ppm = 7.37 mg/m<sup>3</sup> (気体、25℃)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶又は白色の結晶性の粉末である<sup>1)</sup>。

融点	96.1℃ <sup>2)</sup> 、96~97℃ <sup>3), 4)</sup>
沸点	約 301℃ <sup>5)</sup>
密度	1.28 g/cm <sup>3</sup> (20℃) <sup>6)</sup>
蒸気圧	1.97×10 <sup>-5</sup> mmHg (=2.63×10 <sup>-3</sup> Pa) (33.7℃) <sup>5)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.01 (pH=7.5) <sup>7)</sup> 、3.04 <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	8.16 (25℃) <sup>5)</sup>
水溶性 (水溶解度)	400 mg/1,000g (25℃) <sup>2)</sup> 、463 mg/L (25℃) <sup>4)</sup> 、 332.3 ~ 500.0 mg/L (25℃) <sup>8)</sup>

#### (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：91.5%
(試験期間：4週間、被験物質濃度：20 mg/L、OECD 301F) <sup>9)</sup>
<u>嫌氣的分解</u>
分解率：18%
(試験期間：90日間、35℃、被験物質濃度：20 mg C/L、ISO11734) <sup>9)</sup>

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $14 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>10</sup>) により計算)

半減期：4.6 ～ 46 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>11)</sup>と仮定し計算)

## 生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：47 (BCFBAF<sup>12</sup>)により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：290 (KOCWIN<sup>13</sup>)により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

ヒドロキシ安息香酸アルキル (C=1～22) の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>14)</sup>。

表 1.1 ヒドロキシ安息香酸アルキル (C=1～22) の製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	6,000	5,000	4,000	4,000	4,000
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	5,000	4,000	4,000	4,000	

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

日本国内の食品添加物製造所を対象とした食品添加物の生産流通量調査に基づく本物質の食品向け出荷量を表 1.2 に示す<sup>15), 16), 17)</sup>。

表 1.2 食品向け出荷量の推移

年度	2010	2013	2016
食品向け出荷量(kg)	— <sup>a)</sup>	0	— <sup>a)</sup>

注：a) 製造会社数が 0

## ② 用途

本物質の主な用途は保存料とされ<sup>18)</sup>、医薬・医薬部外品添加物、食品添加物に用いられるとされている<sup>19)</sup>。

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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	0.5	0.0	0.0	0.2
水域	4.7	98.7	1.2	18.3
土壌	94.7	0.0	98.8	81.3
底質	0.1	1.2	0.0	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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文 献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物 <sup>c)</sup>	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文 献
公共用水域・淡水 μg/L	<b>&lt;0.014</b>	<0.014	<0.014	<b>0.016</b>	0.014	1/11	全国	2012	2)
	<0.0006	<0.0006	<0.0006	<0.0006	0.0006	0/4	埼玉県、 京都府、 徳島県	2012	3)
	0.0014	0.020	<0.0006	0.11	0.0006	2/6	埼玉県、 京都府、 徳島県	2011	3)
	0.0044	0.034	<0.0006	<u>0.18</u>	0.0006	7/13	埼玉県、 京都府、 徳島県	2010	4)
	<u>0.016</u>	0.048	<0.0008	0.15	0.0008	11/12	大阪府、 徳島県	2009	5)
	<0.014	<0.014	<0.014	<0.014	0.014	0/7	全国	2000	6)
公共用水域・海水 μg/L	<b>&lt;0.014</b>	<0.014	<0.014	<b>&lt;0.014</b>	0.014	0/5	全国	2012	2)
	<0.014	<0.014	<0.014	<0.014	0.014	0/4	全国	2000	6)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	< 0.0023	<0.0023	<0.0023	<0.0023	0.0023	0/7	全国	2000	6)
底質(公共用水域・海水) μg/g	< 0.0023	<0.0023	<0.0023	<0.0023	0.0023	0/4	全国	2000	6)
魚類(公共用水域・淡水) μg/g	<u>&lt; 0.0023</u>	<0.0023	<0.0023	<u>&lt;0.0023</u>	0.0023	0/6	全国	2000	6)
魚類(公共用水域・海水) μg/g	< 0.0023	<0.0023	<0.0023	<0.0023	0.0023	0/4	全国	2000	6)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

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) 2016、2012、2007年度に全国7機関でマーケットバスケット方式調査用加工食品群の第1～8群(第1群：調味嗜好飲料、第2群：穀類、第3群：いも類・豆類・種実類、第4群：魚介類・肉類・卵類、第5群：油脂類・乳類、第6群：砂糖類・菓子類、第7群：果実類・野菜類・海藻類、第8群：特定保健食品(2007年度調査のみ測定))の含有量を測定した結果、含有量はすべての加工食品群で定量下限値未満であった<sup>7),8)</sup>。また、2007年度に限られた地域を調査対象として実施されたマーケットバスケット方式による14食品群の食品添加物一日摂取量調査では、すべての食品群で定量下限値(0.1 μg/g)未満との報告がある<sup>10)</sup>。本物質は保存料として食品に添加される可能性があるため、マーケットバスケット方式の調査結果は、環境に由来する経口曝露量の算出には採用しない。

#### (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2.3)。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 m<sup>3</sup>、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		

	媒体	濃度	一日曝露量
平均	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	0.014 µg/L 未満程度(2012)(限られた地域で0.016 µg/L 程度(2009))	<b>0.00056 µg/kg/day 未満程度</b> (限られた地域で 0.00064 µg/kg/day 程度の報告がある)
均	食物	データは得られなかった (魚類:過去のデータではあるが 0.0023 µg/g 未満程度(2000))	データは得られなかった (魚介類:過去のデータではあるが 0.003 µg/kg/day 未満程度)
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気		
	一般環境大気	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	0.016 µg/L 程度(2012) (限られた地域で0.18 µg/L 程度(2010))	<b>0.00064 µg/kg/day 程度</b> (限られた地域で0.0072 µg/kg/day 程度の報告がある)
食物	データは得られなかった (魚類:過去のデータではあるが 0.0023 µg/g 未満程度(2000))	データは得られなかった (魚介類:過去のデータではあるが 0.003 µg/kg/day 未満程度)	
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった

注: 1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

2) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告<sup>11)</sup>の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気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	<b>≤ 0.00056</b>	<b>0.00064</b>
	参考値 <sup>a)</sup>	(0.00064)	(0.0072)
食物			
	参考値 (魚介類) <sup>b)</sup>	(<0.003)	(<0.003)
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、算出方法、調査時期や調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量

b) 魚介類 (魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量) から推定した曝露量

経口曝露量については表 2.4 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 0.00056  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満程度、予測最大曝露量は 0.00064  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は最大で 0.0072  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度となった。

また、食物からの経口曝露量については、本物質は保存料として食品に添加される可能性があるためマーケットバスケット方式の調査結果は環境に由来する経口曝露量の算出には採用せず、参考として魚類の実測データから算出する。過去のデータではあるが魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量 (65.1 g/人/day) によって推定した食物 (魚介類) からの経口曝露量は 0.003  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満となり、限られた地域の公共用水域・淡水と食物 (魚介類) から求めた経口曝露量の参考値は最大で 0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  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 0.016  $\mu\text{g}/\text{L}$  程度、同海水域では概ね 0.014  $\mu\text{g}/\text{L}$  未満程度となった。なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.18  $\mu\text{g}/\text{L}$  程度の報告がある。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.014 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2012) [限られた地域で 0.016 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある(2009)]	0.016 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2012) [限られた地域で 0.18 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度の報告がある(2010)]
海 水	概ね 0.014 $\mu\text{g}/\text{L}$ 未満 (2012)	概ね 0.014 $\mu\text{g}/\text{L}$ 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。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、血漿中の放射活性は 0.5 時間後にピークを示した後に急速に減少し、12 時間後にはかろうじて定量できる程度にまで減少した。168 時間で投与した放射活性の 84% が尿中、1.2% が糞中に排泄され、飼育ケージに 7.5%、体内に 0.1% 以下の放射活性があり、糞尿中排泄のほぼすべてが 24 時間以内の排泄であった。0.5~8 時間後の血漿からは *p*-ヒドロキシ安息香酸が検出されたただけであった。雌ラットに同用量を投与した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった<sup>1)</sup>。

雄ラットの背部に  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 100 mg/kg を 6 時間塗布した結果、血漿中の放射活性は 8 時間後にピークを示した後に減少し、12 時間後にかろうじて定量できる程度まで減少した。168 時間で投与した放射活性の 17% が尿中、1.0% が糞中に排泄され、飼育ケージに 6.6%、体内に 21% の放射活性があり、糞尿中排泄の大部分が 48 時間以内の排泄であった。0.5~8 時間後の血漿からは *p*-ヒドロキシ安息香酸が検出されたただけであった。雌ラットに同用量を塗布した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった<sup>1)</sup>。

ラットに 100 mg/kg を単回強制経口投与した結果、*p*-ヒドロキシ安息香酸は 30 分後には尿中に現れ、90 分後までの尿中に投与量の 67~75% が *p*-ヒドロキシ安息香酸、10~12.5% が *p*-ヒドロキシ馬尿酸、8~10% がグルクロン酸誘導体として排泄されたが、未変化の本物質は尿中から検出されなかった<sup>2)</sup>。

ウサギに 400、800 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間の尿中に *p*-ヒドロキシ安息香酸、*p*-ヒドロキシ馬尿酸、*p*-カルボキシフェニルグルクロン酸抱合体が主要な代謝物として排泄され、少量の *p*-ヒドロキシベンゾイルグルクロン酸抱合体、*p*-カルボキシフェニル硫酸抱合体の排泄もあったが、未変化の本物質は 1% 未満とわずかであった<sup>3)</sup>。

ヒトでは、ボランティアに重水素でラベルした本物質 0.6 mg/kg を経口投与した結果、血液中の本物質や代謝物は 2 時間以内にピーク濃度に達した後に 0.9~2.9 時間の半減期で消失した。尿中には 72 時間で投与量の 0.04% が本物質の未変化体、8.5% がグルクロン酸又は硫酸との抱合体、23% が *p*-ヒドロキシ馬尿酸、7.0% が *p*-ヒドロキシ安息香酸として排泄され、72 時間以降の排泄は検出されなかった<sup>4)</sup>。

ヒトの皮膚（表皮）と本物質を 0.1、0.4、2% 含有する乳剤を用いた *in vitro* 透過試験では、透過係数 ( $K_p$ ) は  $0.54 \times 10^{-4} \sim 0.91 \times 10^{-4}$  cm/h の範囲にあり、含有量による差はなかった。一方、ヒトよりも 3 倍厚かったヘアレスマウスの皮膚（表皮+真皮）では  $K_p$  は  $1.52 \times 10^{-4} \sim 1.76 \times 10^{-4}$  cm/h の範囲にあり、ヒトの 2~3 倍大きかったが、共に透過性は中程度と判定される値であった<sup>5)</sup>。

本物質はシャンプーやスキンケアなどの日用品、化粧品、医薬品などの防腐剤として広く使用されており、メチル体と組み合わせて使用されることが多い<sup>6~9)</sup>。国内外の調査では 65% 以上の被験者の尿中から本物質が検出され、その平均濃度は男性に比べて女性で有意に高く、メチル体の約 1/120~1/3 の範囲内であった<sup>10~17)</sup>。中国の大学生 196 人の調査では、本物質を含むパラベン類及び代謝物の血液中濃度は尿中濃度と有意な正の相関関係にあり、尿中の各濃度よりも少なくとも一桁低かった。また、尿中濃度をもとにメチル体、エチル体、本物質の摂取

量を見積もると、それらの中央値は女性で 53.7、8.65、5.22  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、男性で 8.41、0.85、2.57  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  となり、いずれも女性の摂取量は男性よりも有意に多かったが<sup>18)</sup>、本物質の男女差はメチル体やエチル体に比べて小さかった。

## (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<sup>19)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	6,332 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	6,000 mg/kg

0.03%の本物質溶液を口に含むと、数分後に舌の麻痺や感覚の鈍化を起こしたと報告されている<sup>20)</sup>。

### ② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、2、8%の濃度で餌に添加して 96 週間投与した結果、8%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた以外には、一般状態や剖検並びに病理組織学的な変化は認められなかった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は 0、900~1,200、5,500~5,900  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  であった<sup>21)</sup>。この結果から、NOAEL を 900~1,200  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とする。

イ) 雑種のイヌ 1~3 匹を 1 群とし、0、500、1,000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  の用量で餌に添加（6 日/週）して 313~394 日間投与した結果、一般状態や臓器の外観、組織に影響はいずれの群にもなかった<sup>21)</sup>。この結果から、NOAEL を 1,000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以上（曝露状況補正：857  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ ）とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、62.5、250、1,000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  を生後 21 日から生後 40 日まで強制経口投与した結果、1,000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  群で副腎相対重量の有意な増加と子宮筋層の有意な肥厚を認めた<sup>22)</sup>。この結果から、NOAEL を 250  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  とする。

エ) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、100、300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  を 4 週間（7 日/週）強制経口投与した結果、体重への影響はなかったが、100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以上の群で肝臓相対重量の有意な増加を認め、100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以上の群の血清で ALT、AST、ALP、LDH、尿素、尿素/クレアチニン比、エストラジオールの有意な上昇と総タンパク、アルブミン、テストステロン、テストステロン/エストラジオール比の有意な低下、300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  群でクレアチニンの有意な増加とグロブリンの有意な低下がみられた。また、100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以上の群の肝臓及び精巣でグルタチオン、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼの有意な低下とマロンジアルデヒド、総一酸化窒素の有意な増加を認め、酸化/抗酸化バランスの変化による酸化ストレスが示唆された。肝臓及び精巣の組織検査では、100  $\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$  以上の群の肝臓で中心

静脈や門脈、同様毛細血管の拡張やうっ血、胆管増生、炎症細胞浸潤を伴った肝細胞壊死、重度の肝細胞空胞化、精巣で重度の精子形成停止、巨細胞を伴った好酸性塊で閉塞した精細管、血管のうっ血やライディッヒ細胞の軽度減少などの変化がみられた<sup>23)</sup>。この結果から、LOAELを100 mg/kg/dayとする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、10、100、1,000 mg/kg/day を生後 4 日から生後 90 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で腹部膨満と投与直後の流涎の発生率に増加を認めたが、どちらも大量投与に対する適応反射と考えられた。生存率や体重への影響はなく、むしろ 1,000 群の雄の体重は高い傾向にあった。血液、血液生化学、尿の検査結果にも投与に関連した影響はなかった<sup>24)</sup>。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、0.01、0.1、1%の濃度で餌に添加して生後 19~21 日から 4 週間投与した結果、1%群で体重増加の有意な抑制を認めた。生殖器官の重量に影響はなかったが、0.01%以上の群の精巣、0.1%以上の群の精巣上体尾で精子数の有意な減少を認め、血清のテストステロン濃度は 1%群で有意に低かった。なお、摂餌量から求めた各群の用量は 0、12.4、125、1,290 mg/kg/day であった<sup>25)</sup>。この結果から、LOAEL は 0.01% (12.4 mg/kg/day) となるが、その後に実施された下記イ) の試験では最高用量 (1,000 mg/kg/day) でも精子への影響はなかった。

イ) Wistar ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、3、10、100、1,000 mg/kg/day を生後 21 日から 8 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群で過度の流涎が時折みられた以外には各群の体重や包皮分離日、生殖器官の重量や組織、精巣上体の精子数や運動性、血漿の性ホルモン濃度 (テストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン) に影響はなかった<sup>26)</sup>。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、0、62.5、250、1,000 mg/kg/day を生後 21 日から生後 40 日まで強制経口投与した結果、各群の膻開口日、性周期に影響はなかった<sup>22)</sup>。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 25 匹を 1 群とし、0、10、100、1,000 mg/kg/day を生後 4 日から生後 90 日まで強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌の膻開口日は有意に早く、このため、膻開口日の体重は有意に低かったが、性周期に影響はなかった。雄では包皮分離日に有意差はなかったが、1,000 mg/kg/day 群の体重は高い傾向にあったことから、包皮分離日の体重は 1,000 mg/kg/day 群で有意に高かった。投与期間終了後に各群の雌雄各 10 匹を屠殺して生殖器官を調べた結果、1,000 mg/kg/day 群の雌で子宮相対重量の有意な増加を認めた以外には、雌雄の生殖器の重量や組織に影響はなかった。また、残りの各群の雌雄各 15 匹については未処置の雌雄と交尾させた結果、交尾率や受胎率、黄体数、着床数、出生仔数等の繁殖成績に影響はなかった<sup>24)</sup>。この結果から、NOAEL を雄で 1,000 mg/kg/day

以上、雌で 100 mg/kg/day とする。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 男女各 25 人のボランティアの皮膚に本物質の 12% 溶液を 1 日おきに 10 回 (4~8 時間/回) 塗布した結果、刺激作用はみられなかった。また、3 週間後に再度塗布した結果、感作反応はみられなかった<sup>21)</sup>。

イ) 91 人の接触皮膚炎患者に対するパッチテストの結果、1 人が本物質の 0.1、1、5% 溶液、1 人が 1、5% 溶液、他の 1 人が 5% 溶液に対して陽性反応を示したが、3 人全員がエチル体、メチル体、ブチル体にも陽性反応を示し、そのうち 1 人は 4-ヒドロキシ安息香酸にも陽性反応を示したことから、交差感作が示唆された<sup>27)</sup>。

ウ) 下肢の静脈瘤処置のために特殊な包帯 (Varicosan bandage) を使用した女性がアレルギー性接触皮膚炎を発症した症例では、包帯に含まれた本物質又はメチル体による感作と考えられた<sup>28)</sup>。

エ) 歯科医院に通院中の下顎第三大臼歯 (親知らず) の埋伏歯患者 45 人を対象にしたドライソケット (抜歯創治癒異常) の二重盲検試験では、本物質及びソルビトール、吸収性ゲンブンを各 33 mg、ステアリン酸マグネシウムを 1 mg 含有した錠剤を手術後の抜歯創に適用した群 (24 人) でドライソケットの発生はなく、副作用なしで有効性が確認された<sup>29)</sup>。

オ) 不妊治療で通院していたボストンの夫婦 194 組の夫を対象とした調査では、92% の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と血清の性ホルモン濃度、精子の濃度や運動性、形態などの質、精子の DNA 傷害との間に関連はみられなかった<sup>30)</sup>。また、東京の婦人科クリニックに不妊治療で通院していた夫婦 42 組の夫を対象とした調査でも、93% の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と精液の量、精子の濃度や運動性との間に関連はみられなかった<sup>31)</sup>。

南スペインの男子大学生 215 人を対象とした調査では、60% の学生の尿中から本物質が検出されたが、尿中の本物質濃度と精液の量、精子の濃度や運動性、形態、性ホルモン濃度との間に関連はみられなかった<sup>32)</sup>。

カ) 中国湖北省の乳児コホートの中から、武漢市に住む 1,006 組の母子を無作為抽出した調査では、出産前に母親から採取した尿中の本物質濃度と出生時の体重、身長との関係を検討した結果、有意な関連はみられず、男児 (527 人)、女児 (479 人) に分けて検討しても有意な関連はなかった<sup>33)</sup>。また、プエルトルコの妊婦 922 人を対象とした調査では、妊娠期の尿中の本物質濃度は早産のオッズ比の低下 (0.64, 95%CI: 0.44~0.94)、低出生体重児 (SGA) のオッズ比の低下 (0.61, 95%CI: 0.41~0.91) と関連していた<sup>34)</sup>。

キ) ドイツの母子コホートの調査では、妊娠 34 週時に採取した母親 (622 人) の尿中の本物質濃度と子供 (629 人) の 1~8 歳時における肥満度との間に関連はみられず、小児期の肥満に影響するという証拠はなかった<sup>35)</sup>。

### (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<sup>36~39)</sup>、大腸菌<sup>38)</sup>、酵母<sup>36)</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、大腸菌で DNA 傷害<sup>38)</sup>を誘発した。S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)<sup>40)</sup>、サル腎細胞 (Vero)<sup>41)</sup>、ヒト皮膚線維芽細胞 (HDF)<sup>42)</sup>で DNA 傷害を誘発し、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)<sup>40)</sup>で染色体異常、姉妹染色分体交換を誘発したが、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)<sup>43)</sup>で染色体異常を誘発しなかった。

*in vivo* 試験系では、経口投与したショウジョウバエ<sup>44)</sup>で体細胞突然変異及び体細胞組換えを誘発せず、マウスの骨髄細胞<sup>38)</sup>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

Wistar ラット雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、2、8%の濃度で餌に添加して 96 週間投与した結果、投与に関連した腫瘍の発生はなかった<sup>21)</sup>。

Fischer 344 ラット雄に膀胱発がん物質の *N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン (BBN) を 0、0.05%の濃度で飲水に添加して 4 週間投与し、その 3 日後から 0、3%の濃度で本物質を餌に添加して 36 週間投与した二段階発がん性試験では、BBN+本物質投与群 (20 匹/群) の膀胱上皮で乳頭状又は結節性の過形成、乳頭腫、移行上皮癌の発生がみられたが、それらの発生率に有意な増加はなく、本物質のみの投与群 (10 匹/群) ではそれらの病変の発生もなかった。また、5 匹を 1 群として 0、3%の濃度で本物質を餌に添加して 4 週間投与した後に実施した BrdU の取り込みによる細胞増殖活性の検査でも、膀胱上皮の BrdU 陽性細胞率に有意な増加はなかった<sup>45)</sup>。

## ○ ヒトに関する発がん性の知見

アメリカで1996年8月1日から1997年7月31日までの1年間に乳がんと診断された患者711人と対照598人による症例対照研究では、本物質の尿中濃度の五分位数で5群に分け、第1五分位群に対する乳がんのオッズ比を求めると、年齢や学歴、閉経、ホルモン補充療法の有無、初潮年齢、経産歴、乳がん家族歴、肥満度、飲酒で調整した第5五分位群のオッズ比は1.31 (95%CI: 0.90~1.90)であったが、トレンド検定のオッズ比は1.06 (95%CI: 1.00~1.13)であり、わずかだが有意な増加傾向にあった。一方、全死因及び乳がん死亡の調整後ハザード比は第5五分位群で0.77(95%CI: 0.52~1.13)、0.87(95%CI: 0.45~1.65)であり、有意差はなかったものの1を下回った<sup>46)</sup>。

## (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) に示したラットの試験から得られた LOAEL 100 mg/kg/day (ALT や AST 等の上昇、肝臓組織への影響) 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1.0 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

### ② 健康リスクの初期評価結果

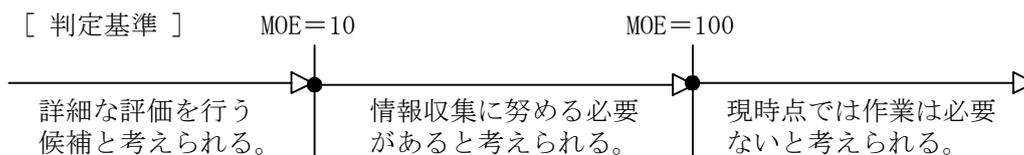
#### ○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は0.00056 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は0.00064 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等1.0 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160,000 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1.0 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00056 µg/kg/day 未満程度	0.00064 µg/kg/day 程度			160,000



また、食物からの曝露量は設定されていないが、限られた地域の公共用水域・淡水と魚類を摂取すると仮定した場合の最大曝露量  $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満から、参考として MOE を算出すると 10,000 超となる。

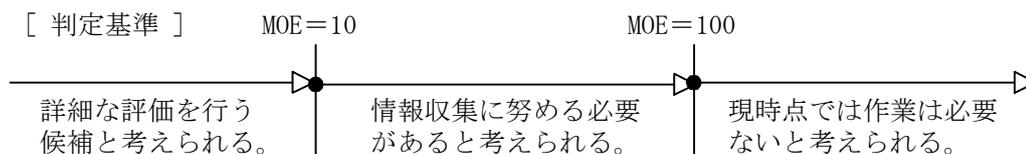
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

### ○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



しかし、本物質の蒸気圧は低く、媒体別分配割合の予測結果では大気へ排出された場合でも大気への分配はほとんどなかった。また、本物質の使用状況や尿中濃度等を考慮すると、本物質の曝露濃度がメチル体の曝露濃度を大きく上回ることはないと考えられる。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  $3.3 \text{ mg}/\text{m}^3$  となるが、参考としてこれとメチル体 (第 18 巻参照) の予測最大曝露濃度  $0.0027 \mu\text{g}/\text{m}^3$  未満程度、高排出事業所近傍の大気中濃度推定値の最大値  $0.013 \mu\text{g}/\text{m}^3$  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 はそれぞれ 120,000 超、25,000 となり、MOE は 100 よりも十分に大きい。

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

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>2,100</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
		○	5,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	B	B	1)-103220
	○		<b>15,000</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO	3	B	B	1)-103220
	○		16,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
甲殻類等		○	<b>5</b>	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)-2019255
	○		<b>114</b>	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ (雄)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)-2019255
		○	250	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	3)-2
	○		357	<i>Tigriopus japonicus</i>	シオダマリ ミジンコ (雌)	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)-2019255
		○	2,500	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼ ミジンコ	NOEC REP	7	B	C	2)-2019034
	○		7,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	C	C	2)-2019252
	○		12,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-152617
魚類	○		<b>6,400</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	3)-3
	○		9,700	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-152617
その他	○		9,700	<i>Tetrahymena thermophila</i>	テトラヒメナ属	EC <sub>50</sub> POP	1	C	C	2)-2019252
	○		<b>12,300</b>	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-158949

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

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (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)

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

## 1) 藻類等

Madsen ら<sup>1)-103220</sup> は国際標準化機構 ISO の試験方法 (ISO 8692, 1989) に準拠して、緑藻 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.5、1.0、2.0、5.0、10、20、50 mg/L (公比 約 2) であった。生長阻害に関する 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 15,000 µg/L であった。

また、OECD テストガイドライン No.201 及び EU の試験方法 (EU Method C.3) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>3)-1</sup>。設定試験濃度は 0 (対照区)、2.1、4.6、10、21、46 mg/L (公比 2.1) であった。試験培地は、AAP 培地 (硬度 15 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、0 時間時に設定濃度の 95~98%、72 hr には設定濃度の 79~98% であった。測定法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 2,100 µg/L であった。

## 2) 甲殻類等

Kang ら<sup>2)-2019255</sup> はシオダマリミジンコ *Tigriopus japonicus* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎半分容量換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、100、200、300、400、500 µg/L であった。試験用水には塩分 30 の人工海水が用いられた。雄について、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 114 µg/L であった。

また、Kang ら<sup>2)-2019255</sup> は、シオダマリミジンコ *Tigriopus japonicus* の 21 日間繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎半分容量換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.05、0.5、5、50 µg/L (公比 10) であった。試験用水には塩分 30 の人工海水が用いられた。繁殖阻害 (累積産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 5 µg/L であった。公比が 10 であるため最大許容濃度 (MATC : LOEC と NOEC の幾何平均値) を算出すると、15.8 µg/L であった。

## 3) 魚類

OECD テストガイドライン No.203 及び EU の試験方法 (EU Method C.1) に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>3)-3)</sup>。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、1.0、2.2、4.6、10、22 mg/L (公比 2.2) であった。試験溶液の調製には、硬度 125 mmol/L の人工調製水が用いられた。被験物質の実測濃度は、0 時間時に設定濃度の 103~104%、96 時間後には設定濃度の 53~65% であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 6,400 µg/L であった。

## 4) その他の生物

Li<sup>1)-158949</sup> は、ナミウズムシ *Dugesia japonica* 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 濃度区以上 (0.25~125 mg/L) であった。試験用水には ISO の試験方法 (ISO 6341, 1982) に従った再調整水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 12,300 µg/L であった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	15,000 µg/L
甲殻類等	<i>Tigriopus japonicus</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	114 µg/L
魚類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	6,400 µg/L
その他	<i>Dugesia japonica</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	12,300 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類等の 114 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 1.1 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	2,100 µg/L
甲殻類等	<i>Tigriopus japonicus</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	5 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方 (甲殻類等の 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 0.05 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.05 µg/L を採用する。

## (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で 0.014  $\mu\text{g/L}$  未満程度、海水域では概ね 0.014  $\mu\text{g/L}$  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 0.016  $\mu\text{g/L}$  程度、海水域では概ね 0.014  $\mu\text{g/L}$  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、淡水域で 0.3、海水域では 0.3 未満であった。

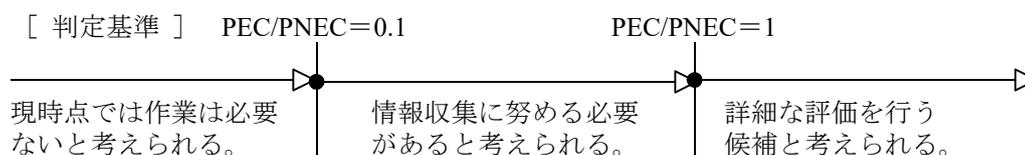
生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.014 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2012) [限られた地域で 0.016 $\mu\text{g/L}$ 程度の報告がある(2009)]	0.016 $\mu\text{g/L}$ 程度(2012) [限られた地域で 0.18 $\mu\text{g/L}$ 程度の報告がある (2010)]	0.05 $\mu\text{g/L}$	0.3
公共用水域・海水	概ね 0.014 $\mu\text{g/L}$ 未満(2012)	概ね 0.014 $\mu\text{g/L}$ 未満(2012)		<0.3

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



なお、限られた地域を調査対象とした公共用水域・淡水において最大 0.18  $\mu\text{g/L}$  程度の報告があり、この値と PNEC の比は 3.6 となる。

したがって、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、魚類の慢性毒性及び排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省：第十七改正日本薬局方  
(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>,  
2020.05.12 現在) .
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),  
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and  
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1456.
- 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:118 .
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, Propyl 4-hydroxybenzoate ,  
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13890>, 2020.04.21 現在).
- 6) Giordano, F., et al.(1999) : Physical Properties of Parabens and their mixtures: Solubility in water,  
Thermal Behaviour, and Crystal Structures, Journal of Pharmaceutical Sciences, 88:1210-1216.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,  
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 73.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca  
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 689.
- 9) The Danish Ministry of Environment and Energy (2001) : Environmental and Health Assessment  
of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products.
- 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) 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html),  
2020.07.28 現在).
- 15) 佐藤恭子(2013)：食品添加物の規格の向上と使用実態に関する研究. 平成 24 年度 食品  
添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究. 13-30.
- 16) 佐藤恭子(2017)：香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究.平成 28 年度 食品  
添加物の安全性確保のための研究. 21-76.
- 17) 佐藤恭子(2019)：香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究.平成 30 年度 食  
品添加物の安全性確保のための研究. 19-36.
- 18) 化学工業日報社 (2020)：17120 の化学商品.
- 19) 化学工業日報社 (2018)：実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年版.

## (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2013) : 平成 24 年度化学物質環境実態調査.
- 3) Ikumi Tamura, Yusuke Yasuda, Kei-ichiro Kagota, Saori Yoneda, Norihide Nakada, Vimal Kumar, Yutaka Kameda, Kumiko Kimura, Norihisa Tatarazako, Hiroshi Yamamoto (2017) : Contribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) to whole toxicity of water samples collected in effluent-dominated urban streams. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 144:338-350.
- 4) Kumiko Kimura, Yutaka Kameda, Hiroshi Yamamoto, Norihide Nakada, Ikumi Tamura, Motonobu Miyazaki, Shigeki Masunaga (2014) : Occurrence of preservatives and antimicrobials in Japanese rivers. *Chemosphere*. 107:393–399.
- 5) Hiroshi Yamamoto, Ikumi Tamura, Yoshiko Hirata, Jun Kato, Keiichiro Kagota, Shota Katsuki, Atsushi Yamamoto, Yoshihiro Kagami, Norihisa Tatarazako (2011) : Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Science of The Total Environment*. 410-411:102-111.
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2002) : 平成 12 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 7) 厚生労働省 : 平成 28 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について.
- 8) 厚生労働省 : 平成 24 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について.
- 9) 厚生労働省 : 平成 19 年度マーケットバスケット方式による保存料及び着色料の摂取量調査の結果について.
- 10) 貞升友紀, 前潔, 藤原卓士, 鈴木敬子, 新藤哲也, 中里光男(2009) : 東京都民の食事からの食品添加物一日摂取量調査 (安息香酸, ソルビン酸, パラオキシ安息香酸エステル類, アスパルテーム, サッカリン及びアセスルファミカリウムについて) 東京都健康安全研究センター研究年報 60:147-153.
- 11) 厚生労働省 (2020) : 平成 30 年国民健康・栄養調査報告.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Aubert N, Ameller T, Legrand JJ. (2012): Systemic exposure to parabens: pharmacokinetics, tissue distribution, excretion balance and plasma metabolites of [<sup>14</sup>C]-methyl-, propyl- and butylparaben in rats after oral, topical or subcutaneous administration. *Food Chem Toxicol*. 50: 445-454.
- 2) Derache R, Gourdon J. (1963): Metabolism of a food preservative: parahydroxybenzoic acid and its esters. *Food Cosmet Toxicol*. 1: 189-195. (in French).
- 3) Tsukamoto H, Terada S. (1964): Metabolism of drugs. XLVII. Metabolic fate of *p*-hydroxybenzoic acid and its derivatives in rabbit. *Chem Pharm Bull*. 12: 765-769.
- 4) Shin MY, Shin C, Choi JW, Lee J, Lee S, Kim S. (2019): Pharmacokinetic profile of propyl paraben in humans after oral administration. *Environ Int*. 130: 104917.

- 5) Seo JE, Kim S, Kim BH. (2017): *In vitro* skin absorption tests of three types of parabens using a Franz diffusion cell. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 27: 320-325.
- 6) 徳永裕司, 竹内織恵, 高 玲華, 内野 正, 安藤正典 (2003): 市販化粧水中のフェノキシエタノールおよびパラベン類の分析法に関する研究. *国立衛研報*. 121: 25-29.
- 7) Cosmetic Ingredient Review Expert Panel (2008): Final amended report on the safety assessment of methylparaben, ethylparaben, propylparaben, isopropylparaben, butylparaben, isobutylparaben, and benzylparaben as used in cosmetic products. *Int J Toxicol*. 27 (Suppl. 4):1-82.
- 8) 高畑 薫, 宮崎 奉之, 石田 裕, 岡田 早苗 (2009): 市販口紅中のパラベン類およびフェノキシエタノール含有量とその摂取量の推定. *日本食生活学会誌*. 20: 143-150.
- 9) Cowan-Ellsberry CE, Robison SH (2009): Refining aggregate exposure: example using parabens. *Regul Toxicol Pharmacol*. 55: 321-329.
- 10) Calafat AM, Ye X, Wong LY, Bishop AM, Needham LL. (2010): Urinary concentrations of four parabens in the U.S. population: NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect*. 118: 679-685.
- 11) Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K. (2013): Characteristic profiles of urinary *p*-hydroxybenzoic acid and its esters (parabens) in children and adults from the United States and China. *Environ Sci Technol*. 47: 2069-2076.
- 12) Kang HS, Kyung MS, Ko A, Park JH, Hwang MS, Kwon JE, Suh JH, Lee HS, Moon GI, Hong JH, Hwang IG. (2016): Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. *Environ Res*. 146: 245-251.
- 13) 環境省環境保健部環境リスク評価室 (2017): 日本人における化学物質のばく露量について - 化学物質の人へのばく露量モニタリング調査 (2011~) -. [https://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja\\_full.pdf](https://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja_full.pdf) (2019.11.12 現在)
- 14) Smarr MM, Sundaram R, Honda M, Kannan K, Louis GM. (2017): Urinary concentrations of parabens and other antimicrobial chemicals and their association with couples' fecundity. *Environ Health Perspect*. 125: 730-736.
- 15) Statistics Canada (2018): Health Fact Sheet. Paraben concentrations in Canadians, 2014 and 2015.
- 16) Nishihama Y, Ameda R, Yoshinaga J, Konishi S, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraishi H, Imai H. (2018): Inter- and intra-individual variation in urinary concentrations of parabens in male and female Japanese subjects. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 53: 73-78.
- 17) Husøy T, Andreassen M, Hjertholm H, Carlsen MH, Norberg N, Sprong C, Papadopoulou E, Sakhi AK, Sabaredzovic A, Dirven HAAM. (2019): The Norwegian biomonitoring study from the EU project EuroMix: Levels of phenols and phthalates in 24-hour urine samples and exposure sources from food and personal care products. *Environ Int*. 132: 105103.
- 18) Zhang H, Quan Q, Li X, Sun W, Zhu K, Wang X, Sun X, Zhan M, Xu W, Lu L, Fan J, Gao Y. (2020): Occurrence of parabens and their metabolites in the paired urine and blood samples from Chinese university students: implications on human exposure. *Environ Res*. 183: 109288.
- 19) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 20) Bubnoff MV, Schnell D, Vogt-Moykoff J. (1957): Studies on the pharmacology of benzoic acid, parachlorobenzoic acid, parahydroxybenzoic acid, and its esters. *Arzneimittel-Forschung*. 7: 340-344. (in German).

- 21) Matthews C, Davidson J, Bauer E, Morrison JL, Richardson AP. (1956): *p*-Hydroxybenzoic acid esters as preservatives II. Acute and chronic toxicity in dogs, rats, and mice. *J Am Pharm Assoc.* 45: 260-267.
- 22) Vo TT, Yoo YM, Choi KC, Jeung EB. (2010): Potential estrogenic effect(s) of parabens at the prepubertal stage of a postnatal female rat model. *Reprod Toxicol.* 29: 306-316.
- 23) Salem AM, Said MM, Badawi MM, Abd Rabo MM. (2013): Subchronic toxicity of propyl paraben in adult male rats. *Egypt J Biochem Mol Biol.* 31: 1-20.
- 24) Sivaraman L, Pouliot L, Wang B, Brodie T, Graziano M, Mc Nerney ME. (2018): Safety assessment of propylparaben in juvenile rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 92: 370-381.
- 25) Oishi S. (2002): Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem Toxicol.* 40: 1807-1813.
- 26) Gazin V, Marsden E, Marguerite F. (2013): Oral propylparaben administration to juvenile male Wistar rats did not induce toxicity in reproductive organs. *Toxicol Sci.* 136: 392-401.
- 27) Wuepper KD. (1967): Paraben contact dermatitis. *JAMA.* 202: 579-581.
- 28) Lindner K, Cramer HJ, Köhler R. (1989): Do Varicosan bandages really rarely cause contact eczema? Case report of allergic contact dermatitis caused by propyl hydroxybenzoate following the use of Varicosan bandages. *Dermatol Monatsschr.* 175: 655-657. (in German).
- 29) Ritzau M, Swangsilpa K. (1977): The prophylactic use of propylic ester of *p*-hydrobenzoic acid on alveolitis sicca dolorosa. A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 43: 32-37.
- 30) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. (2011): Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect.* 119: 252-257.
- 31) Nishihama Y, Toshima H, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Yoneyama M, Nakajima D, Shiraishi H, Tokuoka S. (2017): Paraben exposure and semen quality of Japanese male partners of subfertile couples. *Environ Health Prev Med.* 22: 5.
- 32) Adoamnei E, Mendiola J, Moñino-García M, Vela-Soria F, Iribarne-Durán LM, Fernández MF, Olea N, Jørgensen N, Swan SH, Torres-Cantero AM. (2018): Urinary concentrations of parabens and reproductive parameters in young men. *Sci Total Environ.* 621: 201-209.
- 33) Wu C, Huo W, Li Y, Zhang B, Wan Y, Zheng T, Zhou A, Chen Z, Qian M, Zhu Y, Jiang Y, Liu H, Hu J, Chen X, Xu B, Xia W, Xu S. (2017): Maternal urinary paraben levels and offspring size at birth from a Chinese birth cohort. *Chemosphere.* 172: 29-36.
- 34) Aker A, Ferguson KK, Rosario ZY, Mukherjee B, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD. (2019): The associations between prenatal exposure to triclocarban, phenols and parabens with gestational age and birth weight in northern Puerto Rico. *Environ Res.* 169 :41-51.
- 35) Leppert B, Strunz S, Seiwert B, Schlittenbauer L, Schlichting R, Pfeiffer C, Röder S, Bauer M, Borte M, Stangl GI, Schöneberg T, Schulz A, Karkossa I, Rolle-Kampeczyk UE, Thürmann L, von Bergen M, Escher BI, Junge KM, Reemtsma T, Lehmann I, Polte T. (2020): Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development. *Nat Commun.* 11: 561.
- 36) Litton Bionetics Inc. (1975): Mutagenic evaluation of compound FDA 73-68, propyl paraben (USP). LBI Project #2468. NTIS/PB245498.

- 37) McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. (1975): Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. Proc Natl Acad Sci USA. 72: 5135-5139.
- 38) Odashima S. (1976): The cooperative development in Japan of methods for screening chemicals for carcinogenicity. IARC Sci Publ. 12: 61-79.
- 39) 賀田 恒夫, 石館 基 監修(1980): 環境変異原データ集 1. サイエンティスト社.
- 40) Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K. (2008): Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. Mutat Res. 649: 114-125.
- 41) Pérez Martín JM, Peropadre A, Herrero O, Fernández Freire P, Labrador V, Hazen MJ. (2010): Oxidative DNA damage contributes to the toxic activity of propylparaben in mammalian cells. Mutat Res. 702: 86-91.
- 42) Carvalho CM, Menezes PF, Letenski GC, Praes CE, Feferman IH, Lorencini M. (2012): *In vitro* induction of apoptosis, necrosis and genotoxicity by cosmetic preservatives: application of flow cytometry as a complementary analysis by NRU. Int J Cosmet Sci. 34: 176-182.
- 43) 石館 基, 林 真, 沢田 稔, 松岡 厚子, 吉川 邦衛, 大野 昌子, 中館 正弘 (1978): 医薬品類の細胞毒性－培養細胞に対する染色体異常誘発性について. 衛生試験所報告. 96: 55-61.
- 44) Ayar A, Uysal H. (2013): Genotoxic and safety assessment of 2 parabens in somatic cells of *in vivo Drosophila melanogaster*. Turk J Biol. 37: 683-688.
- 45) Kurata Y, Fukushima S, Hasegawa R, Hirose M, Shibata M, Shirai T, Ito N. (1990): Structure-activity relations in promotion of rat urinary bladder carcinogenesis by phenolic antioxidants. Jpn J Cancer Res. 81: 754-759.
- 46) Parada H Jr, Gammon MD, Ettore HL, Chen J, Calafat AM, Neugut AI, Santella RM, Wolff MS, Teitelbaum SL. (2019): Urinary concentrations of environmental phenols and their associations with breast cancer incidence and mortality following breast cancer. Environ Int. 130: 104890.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) US EPA 「ECOTOX」

103220 : Madsen,T., H.B. Boyd, D. Mylen, A.R. Pedersen, G.I. Petersen, and F. Simonsen (2001): Environmental and Health Assessment of Substances in Household Detergents and Cosmetic Detergent Products. Ministry of the Environ.and Energy, Danish EPA, Environ.Proj.No.615:235 p.

152617 : Dobbins,L.L., S. Usenko, R.A. Brain, and B.W. Brooks (2009): Probabilistic Ecological Hazard Assessment of Parabens Using *Daphnia magna* and *Pimephales promelas*. Environ. Toxicol. Chem.28(12): 2744-2753.

158949 : Li,M.H. (2012): Acute Toxicity of Benzophenone-Type UV Filters and Paraben Preservatives to Freshwater Planarian, *Dugesia japonica*. Toxicol. Environ. Chem.94(3): 566-573.

##### 2) その他

2019034 : Terasaki, M., R. Abe, M. Makino, and N.Tatarazako (2015): Chronic Toxicity of Parabens and Their Chlorinated By-Products in *Ceriodaphnia dubia*. Environ. Toxicol. 30(6) : 664-673.

- 2019252 : Bazin, I. , A. Gadat, E. Touraud, and B. Roig (2010): Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) in the Environment: Data for Environmental Toxicity Assessment. In: D. Fatta-Kassinos, K. Bester, and K. Kummerer (Eds.), *Xenobiotics in the Urban Water Cycle: Mass Flows, Environmental Processes, Mitigation and Treatment Strategies*, Springer Science + Business Media, B.V. : 245-257.
- 2019255 : Kang, H.M., M.S. Kim, U.K. Hwang C.B. Jeong, and J.S. Lee (2019): Effects of Methylparaben, Ethylparaben, and Propylparaben on Life Parameters and Sex Ratio in the Marine Copepod *Tigriopus japonicus*. *Chemosphere* 226: 388-394.
- 3) European Chemicals Agency : Registered Substances, Propyl 4-hydroxybenzoate ,  
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/13890>,  
2020.09.26 現在).
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2019).
  2. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2019).
  3. Short-term toxicity to fish.001 Key Experimental result (2012).

## [8] 2-フェニルフェノール

### 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-フェニルフェノール

(別の呼称：*o*-フェニルフェノール、OPP)

CAS 番号：90-43-7

化審法官報公示整理番号：4-19 (フェニルフェノール)

化管法政令番号：1-346

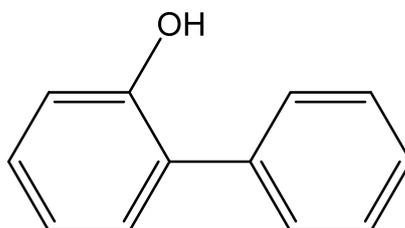
RTECS 番号：DV5775000

分子式：C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O

分子量：170.21

換算係数：1 ppm = 6.96 mg/m<sup>3</sup> (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<sup>1)</sup>。

融点	57.6°C <sup>2)</sup> 、55.5~57.5°C <sup>3)</sup> 、57°C <sup>4)</sup> 、56°C <sup>5)</sup> 、56.7°C <sup>6)</sup>
沸点	281°C (760mmHg) <sup>2)</sup> 、280~284°C <sup>3)</sup> 、286°C (760mmHg) <sup>4)</sup> 、275°C <sup>5)</sup> 、287°C <sup>6)</sup>
密度	1.213 g/cm <sup>3</sup> (25°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	5×10 <sup>-4</sup> mmHg (=0.07 Pa) (20°C) <sup>5)</sup> 、3.56×10 <sup>-3</sup> mmHg (=0.474 Pa) (20°C) <sup>6)</sup> 、6.80×10 <sup>-3</sup> mmHg (=0.906 Pa) (25°C) <sup>6)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.09 <sup>4)、7)</sup> 、3.18 (22.5°C) <sup>6)</sup> 、2.5 (25°C、pH=7) <sup>6)</sup>
解離定数 (pKa)	10.01 (25°C) <sup>2)</sup> 、9.5 (20°C) <sup>6)</sup>
水溶性 (水溶解度)	700 mg/1,000g (25°C) <sup>2)</sup> 、700 mg/L (25°C) <sup>4)、5)、8)</sup> 、200 mg/L (20°C) <sup>5)</sup> 、166.6 mg/L (25°C) <sup>8)</sup> 、620 mg/L (20°C) <sup>6)</sup>

#### (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<sup>9)</sup>)

分解率：BOD 66% (平均値)、TOC 90% (平均値)、HPLC 100% (平均値)

(試験期間：2週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100mg/L)<sup>10)</sup>

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $27 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>11</sup>) により計算)

半減期：2.3 ～ 23 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>12</sup>) と仮定し計算)

加水分解性

分解率：< 10% (pH=7、50°C、5 日間)<sup>6)</sup>

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：51 (BCFBAF<sup>13</sup>) により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：6,700 (KOCWIN<sup>14</sup>) により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

フェニルフェノール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<sup>15)</sup>。

表 1.1 フェニルフェノールの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	3,000	5,000	1,000 未満	2,000	2,000
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	1,000	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	3,000	

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。

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。

*o*-、*p*-フェニルフェノールとしての 2006 年と 2013 年の生産量はそれぞれ 600～800 t と推定され<sup>16), 17)</sup>、このうち *p*-フェニルフェノールが約 70%を占めているものとみられる<sup>16), 17)</sup>。

日本国内の食品添加物製造所を対象とした食品添加物の生産流通量調査に基づく本物質の食品向け出荷量を表 1.2 に示す<sup>18), 19), 20)</sup>。

表 1.2 食品向け出荷量の推移

年度	2010	2013	2016
食品向け出荷量(kg)	— <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup>	— <sup>a)</sup>

注：a) 製造会社数が 0

b) オルトフェニルフェノール類(オルトフェニルフェノール及びオルトフェニルフェノールナトリウム)として

また、本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）の製造・輸入量区分は 100 t 以上である<sup>2)</sup>。

## ② 用途

本物質は、シロアリ防除剤、殺菌剤、防腐剤や防かび剤として使われるほか、合成繊維の染色キャリアや合成樹脂、可塑剤、染料や界面活性剤などの原料として使われる<sup>1)</sup>。また、輸入かんきつ類の防かび目的で食品添加物に認可されている<sup>1)</sup>。

## (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：346）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：1088）に指定されていた。

## 2. 曝露評価

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2018年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2), 3)</sup>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（2018 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	38	0	0	0	1,700	186,354	1,806	10	-	-	38	1,816	1,854

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)						
下水道業							1,806				届出	届出外	
化学工業	38	0	0	0	0	186,354	(100%)				2%	98%	
繊維工業	0	0	0	0	1,700	0							
殺虫剤								10					
								(100%)					

本物質の2018年度における環境中への総排出量は約1.9tとなり、そのうち届出排出量は0.038tで全体の2%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。この他に下水道への移動量が1.7t、廃棄物への移動量が約190tであった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「平成30年度PRTR届出外排出量の推計方法等の詳細」<sup>3)</sup>をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

なお、届出外排出量の推計において殺虫剤に係る排出量は、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	39
水域	1,805
土壌	10

## (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<sup>4)</sup>を用いて予測した。予測の対象地域は、2018 年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった愛知県（大気への排出量 0.0032 t、公共用水域への排出量 1.8 t）、大気への排出量が最大であった福島県（大気への排出量 0.036 t）、土壌への排出量が最大であった東京都（土壌への排出量 0.0012 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
	愛知県	福島県	愛知県	東京都
大気	0.0	0.3	0.0	0.0
水域	25.9	5.2	25.9	14.7
土壌	0.6	80.6	0.6	44.5
底質	73.5	13.9	73.5	40.8

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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>									
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物 <sup>c)</sup>	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	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.008	0/2	北海道 石川県	1999	5)
公共用水域・海水	μg/L	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.008	0/8	全国	1999	5)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
底質(公共用水域・淡水) µg/g	<0.0068	<0.0068	<0.0068	<0.0068	0.0068	0/4	全国	1999	5)
底質(公共用水域・海水) µg/g	<0.0068	<0.0068	<0.0068	<0.0068	0.0068	0/8	全国	1999	5)
魚類(公共用水域・淡水) µg/g	<u>&lt;0.0032</u>	<0.0032	<0.0032	<u>0.0054</u>	0.0032	1/4	全国	1999	5)
魚類(公共用水域・海水) µg/g	<0.0032	<0.0032	<0.0032	<0.0032	0.0032	0/7	全国	1999	5)

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

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) 2017、2013、2008、2004年度に全国7機関でマーケットバスケット方式調査用加工食品群の第1～8群（第1群：調味嗜好飲料、第2群：穀類、第3群：いも類・豆類・種実類、第4群：魚介類・肉類・卵類、第5群：油脂類・乳類、第6群：砂糖類・菓子類、第7群：果実類・野菜類・海藻類、第8群：特定保健食品（2008年度調査のみ測定））の含有量を測定した結果、含有量はすべての加工食品群で定量下限値未満であった<sup>6), 7), 8), 9)</sup>。本物質は防かび剤として食品に添加される可能性があるため、マーケットバスケット方式の調査結果は、環境に由来する経口曝露量の算出には採用しない。

#### (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、飲水量及び食事をそれぞれ 15 m<sup>3</sup>、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 過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満の報告がある(1999)	データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.00032 µg/kg/day 未満の報告がある(1999)
	食 物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが概ね 0.0032 µg/g 未満(1999))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが概ね 0.0042 µg/kg/day 未満)
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	最大値	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった
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 過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満の報告がある(1999)	データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.00032 µg/kg/day 未満の報告がある(1999)
食 物		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
	土 壤	(魚類：過去のデータではあるが概ね 0.0054 µg/g(1999))	(魚介類：過去のデータではあるが概ね 0.0070 µg/kg/day)
		データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告<sup>10)</sup>の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>11)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.013 µg/m<sup>3</sup> 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		
		地下水		
	公共用水域・淡水	参考値 <sup>a)</sup>	(<0.00032)	(<0.00032)
		食物	参考値 (魚介類) <sup>b)</sup>	(<0.0042)
土 壤				

注：1) 不等号 (<) を付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す。

2) 括弧内の値は、算出方法、調査時期や調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 過去 (10 年以上前) の調査結果に基づく曝露量

b) 魚介類 (魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量) から推定した曝露量

経口曝露量については表 2.6 に示すとおり飲料水、地下水、食物、公共用水域・淡水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。

また、食物からの経口曝露量については、本物質は防かび剤として食品に添加される可能性があるためマーケットバスケット方式の調査結果は環境に由来する経口曝露量の算出には採用せず、参考として魚類の実測データから算出する。過去のデータではあるが、公共用水域・淡水の実測データから求めた経口曝露量は 0.00032 µg/kg/day 未満、魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量 (65.1 g/人/day) によって推定した食物 (魚介類) からの経口曝露量は 0.0070 µg/kg/day となり、公共用水域・淡水と食物 (魚介類) から求めた経口曝露量の参考値は最大で 0.0073 µg/kg/day 未満となった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>a</sup>を全国河道構造データベースの平水流量<sup>12)</sup>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 34 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 1.4 µg/kg/day となった。

<sup>a</sup> 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 (95%)<sup>3)</sup> をそのまま採用した。

## (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）を設定できるデータは得られなかった。なお、過去のデータではあるが、公共用水域・淡水域では 0.008 µg/L 未満の報告があり、同海水域では 0.008 µg/L 未満程度であった。

化管法に基づく 2018 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<sup>a</sup>を全国河道構造データベースの平水流量<sup>12)</sup>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 34 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満の報告がある(1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満の報告がある(1999)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満程度(1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満程度(1999)]

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。  
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 28 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間で投与した放射活性の 89% が尿中に排泄され、そのほとんどが 12 時間以内の排泄であったが、糞中からは不検出であった。尿中放射活性の 82% が本物質の硫酸抱合体 (OPP-S)、6.9% が本物質のグルクロン酸抱合体 (OPP-G) であり、この他に 1.8% が 2-フェニルヒドロキノンの硫酸抱合体 (PHQ-S)、3.1% がグルクロン酸抱合体 (PHQ-G)、3.0% が 2,4'-ジヒドロキシビフェニルの硫酸抱合体 (DHB-S)、3.0% が未同定の極性代謝物 (#1) であり、遊離の本物質や PHQ は検出されなかった。雌ラットに 27 mg/kg を投与した場合もほぼ同様の結果であり、性差はなかった<sup>1)</sup>。

雄マウスに  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 15 mg/kg を単回強制経口投与した結果、48 時間で投与した放射活性の 84% が尿中に、11% が糞中に排泄され、尿中排泄量のほとんどが 12 時間以内の排泄であった。尿中放射活性の 57% が OPP-S、29% が OPP-G であり、この他に 7.5% が PHQ-S、4.0% が PHQ-G、2.0% が未同定の極性代謝物 (#2) であり、DHB-S や #1、遊離の本物質は検出されなかった。一方、800 mg/kg の投与では 48 時間で 98% が尿中に、6.3% が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 12 時間以内の排泄であったが、15 mg/kg 投与時と比べて尿中の OPP-S は 21% と大きく減少し、OPP-G は 61% と大きく増加したことから、高用量では本物質の硫酸抱合による代謝経路が飽和していたと考えられた。その他の代謝物は 15 mg/kg/day 投与時とほぼ同様の割合であった<sup>1)</sup>。

ヒトでは、男性ボランティアの前腕部に  $^{14}\text{C}$  でラベルした本物質 0.006 mg/kg を 8 時間塗布した結果、48 時間で投与した放射活性の 42% が尿中に、0.5% が糞中に排泄され、尿中排泄量の大部分が 12 時間以内の排泄であった。尿中放射活性の 69% が OPP-S、3.5% が OPP-G であり、この他に 14.5% が PHQ-G、12.5% が DHB-S、0.5% が遊離の本物質であったが、PHQ-S や極性代謝物 (#1, 2) は検出されなかった<sup>1)</sup>。

雄ラットに 56、282、556、924 mg/kg/day を餌経由で 12~13 週間投与し、夜間を中心とした約 18 時間に採取した尿に含まれる代謝物を分析した結果、56 mg/kg/day 群では遊離の本物質と PHQ がそれぞれ 2.1%、1.5% 検出されたこと以外は、上記 28 mg/kg の単回投与時とほぼ同じ代謝物の組成であった。投与量の増加 (56 → 924 mg/kg/day) に伴って PHQ-S は 2.7% → 14.3%、PHQ-G は 3.4% → 19.6%、OPP-G は 6.4 → 31.2% にそれぞれ増加したが、OPP-S は 80.9% → 33.3% へと大きく減少したことから、上記マウスと同様にラットでも本物質の硫酸抱合による代謝経路は高用量で飽和すると考えられた。遊離の PHQ は尿の保存中に 2-フェニル-1,4-ベンゾキノ (PBQ) に酸化されることがあるため、PHQ に還元して測定したことから実際には PHQ (+PBQ) 量を意味するが、投与量の増加に伴う組成の変化は 1.5% → 0.6% であり、尿中濃度も 282 mg/kg/day 以上の群で同程度で用量依存性はなかった<sup>1, 2)</sup>。PBQ には DNA 傷害性があるため、本物質やそのナトリウム (Na) 塩を投与した雄ラットに誘発された膀胱腫瘍の原因物質ではないかと考えられていたが<sup>3~7)</sup>、尿中の PHQ (+PBQ) 量<sup>1, 2)</sup> と各群の膀胱上皮で本物質に関連した DNA 付加体が検出されなかったことから<sup>2)</sup>、細胞毒性と過形成により誘発されるものと考えられた<sup>2)</sup>。

## (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

## ① 急性毒性

表 3.1 2-フェニルフェノールの急性毒性<sup>8)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,000 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	2,700 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,050 mg/kg
マウス	経口	LDLo	1,500 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	1,050 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	3,500 mg/kg
ネコ	経口	LD <sub>50</sub>	500 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	> 949 mg/m <sup>3</sup> (1hr)
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	> 36 mg/m <sup>3</sup> (4hr)
ラット	経皮	LD <sub>50</sub>	> 2,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	> 5,000 mg/kg

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

表 3.2 2-フェニルフェノールの Na 塩の急性毒性<sup>8)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	591 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	656 mg/kg
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,650 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	683 mg/kg
ネコ	経口	LD <sub>50</sub>	500 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	>1,331 mg/m <sup>3</sup>

本物質は眼を重度に刺激し、皮膚、気道を刺激する。吸入すると咳、咽頭痛を生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると充血、痛みを生じる。経口摂取では急性症状はない<sup>9)</sup>。

## ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.156、0.313、0.625、1.25、2.5%の濃度（本物質換算）で本物質の Na 塩を餌に添加して 13 週間投与した結果、2.5%群の雄 2 匹、雌 1 匹が死亡し、1.25%以上の群の雄及び 2.5%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、1.25%群の雌でも 8 週まで体重増加の有意な抑制がみられた。2.5%群の雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン濃度、1.25%以上の群の雌でヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量の有意な減少を認め、軽度の貧血傾向にあったが、血液生化学検査では影響は認められなかった。0.313%以上の群の雄及び 1.25%以上の群の雌の肝臓、0.625%以上の群の雄及び 2.5%群の雌の腎臓、1.25%以上の群の雄の膀胱、2.5%群の雌雄の副腎で相対重量の有意な増加を認め、1.25%以上の群の膀胱で粘膜の増殖性変化、2.5%群の腎臓で炎症性変化がみられた。なお、摂餌量から求めた本物質の用量は雄で 0、182、391、761、1,669、2,798 mg/kg/day、雌で 0、202、411、803、1,650、3,014 mg/kg/day であった<sup>10)</sup>。この結果から、NOAEL を雄で 0.156%（182 mg/kg/day）、雌で 0.625%（803 mg/kg/day）とする。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス各 10 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1、2、4%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して 13 週間投与した結果、1%以上の群の雄及び 4%群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、4%群の雌雄は 1 週目から、2%群の雄は 9 週目から一貫して低かった。血液に影響はなかったが、4%群の雌雄で尿の pH 上昇がみられ、2%群の雌及び 4%群の雌雄で尿比重は有意に低かった。1%群の雌及び 2%群の雌雄で肝臓絶対重量、0.5%以上の群の雌及び 1%以上の群の雄で肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、脾臓、腎臓、生殖器の絶対重量は 4%群の雌雄で有意に低かったものの、それらの相対重量に有意差はなかった。肝臓や肺、腎臓などの組織に影響はなかった。なお、摂餌量から求めた本物質の用量は雄で 0、414、730、1,581、3,259、5,375 mg/kg/day、雌で 0、558、1,021、1,926、4,294、6,349 mg/kg/day であった<sup>11)</sup>。この結果から、NOAEL を雄で 0.5% (730 mg/kg/day、本物質換算 647 mg/kg/day)、雌で 0.25% (558 mg/kg/day、本物質換算 494 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 46~50 匹を 1 群とし、雄に 0、0.08、0.4、0.8%、雌に 0、0.08、0.4、1%の濃度で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、0.8%群の雄で生存率がやや低下し、0.4%以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。眼や血液、血液生化学的検査結果に一貫した変化はなかったが、0.8%群の雄で 18~24 ヶ月後に血尿の発生率増加がみられ、0.8%群の雄で肝臓、肺、脾臓の絶対及び相対重量の有意な減少と精巣の絶対及び相対重量の有意な増加、1%群の雌で脾臓の絶対重量の有意な増加がみられた。組織への影響は雌雄の腎臓、雄の膀胱でみられ、0.8%群の雄の腎臓で嚢胞、膀胱で過形成、うっ血、出血、鉍質沈着、壊死、結石の発生率に有意な増加を認めた。雌では、1%群の腎臓で剖検時に表面の陥凹形成が有意にみられ、嚢胞、乳頭の鉍質沈着、梗塞、過形成、急性炎症、膀胱で過形成の発生率に有意な増加を認めた。なお、摂餌量から求めた用量は雄で 0、39、200、402 mg/kg/day、雌で 0、49、248、647 mg/kg/day であった<sup>12,13)</sup>。この結果から、NOAEL を 0.08% (雄 39 mg/kg/day、雌 49 mg/kg/day) とする。

エ) B6C3F<sub>1</sub> マウス各 50 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000 mg/kg/day の用量で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、一般状態や生存率、血液、尿に影響はなかったが、500 mg/kg/day 以上の群の雌及び 1,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制、500 mg/kg/day 以上の群の雄の血清で ALP の有意な上昇を認めた。肝臓では、250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝細胞肥大と好酸性増加による小葉像明瞭化、500 mg/kg/day 以上の群の雌雄で絶対重量の増加、雄で好酸性変異肝細胞巣の発生率増加に有意差を認めた。なお、250 mg/kg/day 群及び 1,000 mg/kg/day 群の雄の肝臓、250 mg/kg/day 以上の群の雄の尿細管で空胞化の有意な減少もみられた<sup>14,15)</sup>。この結果から、LOAEL を 250 mg/kg/day とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌 11~20 匹を 1 群とし、0、150、300、600、1,200 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、1,200 mg/kg/day 群の 10/11 匹が 3~9 日後に死亡し、300 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。着床数に影響はなかったが、600 mg/kg/day 以上の群で胎仔の死亡率は有意に高く、胎仔の体重は有意に低かった。変異

や奇形の発生率増加はいずれの群にもなかった<sup>16)</sup>。この結果から、NOAEL を母ラットで 150 mg/kg/day、胎仔で 300 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 35 匹を 1 群とし、0、36、125、457 mg/kg/day の用量で餌に添加して実施した二世世代試験では、457 mg/kg/day 群の親 (F<sub>0</sub>) 及び仔 (F<sub>1</sub>) の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めたが、妊娠・授乳期の体重増加に影響はなく、一般状態や生殖関連の指標にも影響はなかった。457 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> では生後 14、21 日の体重が有意に低かった。457 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の雄で腎臓相対重量の有意な増加を認め、125 mg/kg/day 以上の群の F<sub>0</sub> 雄の腎臓や膀胱で結石、125 mg/kg/day 以上の群の F<sub>0</sub> 雌雄及び 457 mg/kg/day 群の F<sub>1</sub> 雄の膀胱で移行上皮過形成の発生率が有意に高かった<sup>17)</sup>。この結果から、NOAEL を親で 36mg/kg/day、仔で 125 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 25~27 匹を 1 群とし、0、100、300、700 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、700 mg/kg/day 群では妊娠 6 日から妊娠 9 日の体重増加が有意に抑制され、肝臓の絶対重量は有意に減少したが、相対重量に有意差はなかった。着床数や吸収胚数、生存胎仔数、胎仔の体重や性比、頭腎長などに影響はなく、奇形の発生率増加もなかったが、700 mg/kg/day 群の胎仔で胸骨分節及び頭蓋骨の骨化遅延の発生率は有意に高かった<sup>18, 19)</sup>。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 300 mg/kg/day とする。

エ) ICR マウス雌 20~21 匹を 1 群とし、0、1,450、1,740、2,100 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、1,740 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、2,100 mg/kg/day 群の 16 匹、1,740 mg/kg/day 群の 7 匹、1,450 mg/kg/day 群の 4 匹が死亡し、肝臓相対重量は 1,450 mg/kg/day 以上の群で有意に増加した。黄体数や着床数、生存胎仔数などに影響はなかったが、胎仔では 1,450 mg/kg/day 以上の群で体重が有意に低く、1,450 mg/kg/day 以上の群で頸肋、1,740 mg/kg/day 以上の群で胸骨核の縮小・分裂、後肢趾骨の骨化遅延、2,100 mg/kg/day 群で前肢指骨、椎骨の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた。1,450、1,740 mg/kg/day 群で外表奇形（口蓋裂、開眼、外脳症）の総発生率は有意に高かったが、骨格系や内臓系の奇形発生率に増加はなかった。一方、同様にして本物質の Na 塩 0、100、200、400 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、100 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、400 mg/kg/day 群の 16 匹、200 mg/kg/day 群の 4 匹が死亡し、肝臓、心臓、脾臓の絶対重量が有意に減少した。黄体数や着床数、生存胎仔数などに影響はなかったが、胎仔では 100 mg/kg/day 以上の群で体重が有意に低く、100 mg/kg/day 以上の群で前肢趾骨の骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた。400 mg/kg/day 群で胸骨核の縮小・分裂の発生率は有意に高かったが、腰肋の発生率は有意に低かった。奇形の発生率に増加はなかった<sup>20)</sup>。これらの結果から、いずれも最低用量段階が母マウス、胎仔で LOAEL となるが、母マウスに対する毒性は Na 塩の方が強かった。

オ) New Zealand White ウサギ雌 16 匹を 1 群とし、0、25、100、250 mg/kg/day を妊娠 7 日から妊娠 19 日まで強制経口投与したところ、生存胎仔がいた母ウサギは 250 mg/kg/day 群で

10匹と少なかったことから、対照群2匹、250 mg/kg/day 群8匹を追加して同様に処置し、得られた結果を合わせて検討した。その結果、250 mg/kg/day 群で血便と糞量減少、活動低下、顔面汚れ、後肢の活動低下がみられ、0、25 mg/kg/day 群の各2匹、100 mg/kg/day 群の1匹、250 mg/kg/day 群の5匹が死亡したが、250 mg/kg/day 群の5匹中4匹については剖検で胃粘膜の潰瘍と出血、腸管で溶血、消化不良を認めたことから、投与に関連した死亡と考えられた。体重や肝臓、腎臓の重量に影響はなかったが、250 mg/kg/day 群の腎臓で炎症を伴った尿細管変性の発生率に有意な増加を認めた。黄体数や着床数、胎仔の生存数等に影響はなく、奇形や変異の発生率増加もなかった<sup>21, 22)</sup>。この結果から、著者らはNOAELを母ウサギで100 mg/kg/day、胎仔で250 mg/kg/dayとしていたが、データを再検討した結果、各群の着床後胚死亡の発生率は12.2、16.7、19.2、18.3%であり、100 mg/kg/day以上の群で有意に高かった<sup>23)</sup>。この結果から、NOAELを母ウサギで100 mg/kg/day、胎仔で25 mg/kg/dayとする。

#### ④ ヒトへの影響

ア) 男女各100人のボランティアの背中に塗布して実施したパッチテストでは、ゴマ油に溶解した本物質の5%溶液は皮膚刺激も感作も誘発しなかった。しかし、本物質のNa塩は1、5%の水溶液で明瞭な皮膚刺激を生じ、0.5%溶液でも軽度の刺激があったが、0.1%溶液では刺激も感作も生じなかった<sup>24)</sup>。

イ) 本物質やそのp体を製造する化学工場の調査では、ここ数年間に16人が白斑黒皮症を発症しており、発赤、腫脹、軽度のびらん、落屑を伴う接触性皮膚炎を起こした後に、炎症部位で色素脱失、その周辺で色素沈着を起こした。炎症が一旦終わった後、色素脱失及び色素沈着を発生するまでの期間は2~4週間であった。このうち3人で実施したパッチテストでは1人が本物質で陽性であり、p体では3人全員が陰性であった<sup>25)</sup>。

ウ) ドイツ皮膚科情報ネットワーク (IVDK) が収集したパッチテストの試験結果をみると、1990年から1994年の間に本物質の1%溶液で11,593人のパッチテストが実施されており、そのうち40人(0.3%)で陽性反応がみられたが、64人では刺激反応はみられたものの、感作については曖昧な結果であった<sup>26)</sup>。

エ) 本物質を含む市販の消毒剤600 mLを自殺目的で飲み込み、致死量に近い本物質を摂取した39歳女性の症例では、肝臓及び腎臓の機能障害、急性呼吸窮迫症候群とその後の重度肺線維症を伴った重度の肺損傷がみられ、開胸肺生検でび慢性肺胞傷害(DAD)を認めた。女性は34日後に退院したが、その後も在宅酸素療法が必要であった<sup>27)</sup>。

### (3) 発がん性

#### ① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない (Na 塩は 2B: ヒトに対して発がん性があるかも知れない)
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、本物質又はその Na 塩は代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌<sup>28~33)</sup>、大腸菌<sup>28, 30, 31, 32)</sup> で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、ネズミチフス菌<sup>34, 35)</sup>、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)<sup>35)</sup>、ヒト線維芽細胞 (RSa)<sup>36)</sup> で弱い誘発を認めた報告もあった。S9 無添加の大腸菌で DNA 傷害を誘発したが<sup>34)</sup>、枯草菌で誘発しなかった<sup>37, 38)</sup>。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<sup>30, 33)</sup>。姉妹染色分体交換については、S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で誘発した報告<sup>35, 39)</sup>、誘発しなかった報告<sup>40)</sup>、S9 添加で誘発した報告<sup>41)</sup>、誘発しなかった報告<sup>35)</sup>があった。染色体異常についても S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で誘発した報告<sup>39)</sup>、誘発しなかった報告<sup>35, 42, 43)</sup>、S9 添加で誘発した報告<sup>41)</sup>、誘発しなかった報告<sup>35)</sup>があった。

*in vivo* 試験系では、本物質又はその Na 塩は経口投与したラット<sup>44)</sup> 及びマウス<sup>16, 45)</sup> で優性致死突然変異、ラット宿主経路法のネズミチフス菌及び大腸菌<sup>46, 47)</sup>、マウス宿主経路法のネズミチフス菌<sup>38)</sup> で遺伝子突然変異を誘発しなかった。経口投与したラット<sup>38, 43)</sup>、マウス<sup>43)</sup> の骨髓細胞で染色体異常、ラットの骨髓細胞で小核<sup>48)</sup> を誘発しなかったが、ラットの膀胱上皮で小核<sup>48, 49)</sup>、細胞形質転換<sup>50)</sup> を誘発した。膀胱内投与したラットの膀胱上皮<sup>51)</sup>、経口投与したラットの胃、肝臓<sup>52)</sup>、骨髓<sup>53)</sup>、マウスの骨髓<sup>53, 54)</sup> で DNA 傷害を誘発しなかったが、経口投与したラットの膀胱上皮<sup>55)</sup>、ラット及びマウスの胃、大腸、膀胱の粘膜、肝臓、腎臓、肺で DNA 傷害を誘発した<sup>53, 54)</sup>。しかし、それらの誘発の量-反応関係は非線形 (non-linear) であり、いずれも高用量を投与した場合にのみ誘発がみられた。また、Na 塩の 3 ヶ月間混餌投与後に DNA 傷害の量反応関係を調べた試験では、DNA 傷害誘発の閾値は餌中濃度で 0.5% と考えられた<sup>55)</sup>。

### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雄に 0、2% の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して投与した結果、50 週間後の 2% 群の膀胱で 36 匹中 31 匹で乳頭状又は結節状の過形成、19 匹で乳頭腫、14 匹

で移行上皮癌の発生を認めたが、対照群 11 匹の膀胱でそれらの発生はなかった<sup>50)</sup>。

Fischer 344 ラット雄 20~24 匹を 1 群とし、0、0.625、1.25、2.5%の濃度（0、269、531、1,140 mg/kg/day）で餌に添加して 91 週間投与した結果、各群の 0/24、0/20、23/24、4/23 匹の膀胱で腫瘍の発生を認めた<sup>56)</sup>。一方、雄 20~21 匹を 1 群とし、本物質の Na 塩を 0、0.125、0.25、0.5、1、2、4%の濃度（0、62、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day）で餌に添加して 91 週間投与した結果、0.5%以上の各群の 1/21、7/21、20/21、17/20 匹の膀胱で腫瘍の発生を認めた<sup>57)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、0.7、2%、雌に 0、0.5、1%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して 104 週間投与し、さらに 2 週間飼育した結果、各群の雄の 0、2、47 匹、雌の 0、1、4 匹で膀胱に腫瘍の発生がみられた。また、雌雄各 25 匹を 1 群とし、雄に 0、0.25、0.7、2%、雌に 0、0.25、0.5、1%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して 104 週間投与し、その後死亡するまで飼育した結果、膀胱腫瘍の発生は各群の雄の 0、0、3、23 匹、雌の 0、0、0、2 匹にみられた。腫瘍の大部分は移行上皮癌であった<sup>58)</sup>。

Fischer 344 ラット雌雄各 46~50 匹を 1 群とし、雄に 0、0.08、0.4、0.8%、雌に 0、0.08、0.4、1%の濃度（雄 0、39、200、402 mg/kg/day、雌 0、49、248、647 mg/kg/day）で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、0.8%群の雄の膀胱で乳頭腫、移行上皮癌、乳頭腫+癌の発生率に有意な増加を認めたが、雄の膀胱ではそれらの発生率よりも高い頻度で過形成の発生がみられた。雌の膀胱で腫瘍の発生はなかった<sup>12, 13)</sup>。

Fischer 344 ラット雄 50 匹を 1 群とし、0、0.25、0.5、1、1.5、2%の濃度で本物質の Na 塩を餌に添加して 104 週間投与し、さらに 8 週間飼育した結果、膀胱では 1%以上の群で移行上皮過形成、1.5%以上の群で結石、移行上皮癌、乳頭腫+癌の発生率が用量に依存して有意に増加した。腎臓では 1.5%以上の群で腎盂過形成、2%群で鉍質沈着の発生率は有意に増加したが、腎細胞癌や移行上皮癌の発生はいずれの群にもなかった。また、2%濃度で添加した餌を 12、24、52 週間投与した後に 112 週まで飼育した群を加えて比較すると、52 週間投与群の膀胱で過形成や腫瘍の発生率は有意に増加し、104 週間投与群ではさらに増加していた。腎臓の過形成は 52 週間投与で有意に増加し、その発生率は平衡状態に達していた。なお、著者らは膀胱腫瘍の発生状況のデータに数理モデル（Weibull モデル）を適合させて  $10^{-6}$  のリスクレベルに対応する餌中濃度を 0.0144%と見積もっている<sup>59)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、本物質の Na 塩を 0、0.5、1、2%の濃度（雄 0、530、1,280、2,700 mg/kg/day、雌 0、750、1,370、2,980 mg/kg/day）で餌に添加して 96 週間投与し、さらに 8 週間飼育した結果、1%以上の群の雄の肝臓で肝細胞癌の発生率に有意な増加がみられたが、対照群の発生率が過去に実施した発がん試験における対照群の平均発生率の 1/2 以下と低かったために生じた有意差であり、本物質の投与によるものではないと考えられた。雌では、0.5%以上の群で子宮の血管腫、平滑筋肉腫の発生率が有意に低かった。また、雌雄の膀胱で腫瘍の発生はなかった<sup>60)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000 mg/kg/day の用量で餌に添加して 24 ヶ月間投与した結果、500 mg/kg 以上の群の雄の肝臓で腺腫、腺腫+肝細胞癌+肝芽腫の発生率に有意な増加を認めた。雌では腫瘍の発生率に増加はなかった<sup>14, 15)</sup>。

CD-1 マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.05 mg/匹の用量で発がん物質の 7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン（DMBA）を背部に単回塗布し、その 1 週間後から同部位に 0、

55.5 mg/匹の本物質を102週間(3回/週)塗布した二段階発がん試験では、本物質のみを塗布した群で塗布部位に腫瘍の発生はなく、腎臓や膀胱、肝臓などでも腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。また、DMBA+本物質群とDMBA群の腫瘍発生率はほぼ同じであり、本物質には腫瘍発生の促進効果も抑制効果もなかった<sup>35)</sup>。この結果から、NTP(1986)はマウスの雌雄で発がん性の証拠はないと結論した<sup>35)</sup>。

## ○ 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、IARCは本物質のNa塩を2B(ヒトに対して発がん性があるかも知れない)に分類している<sup>61)</sup>。一方、FAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR 1999)は、IARCの分類はリスク評価ではなくハザードの特定に基づいたものであるとした上で、雄ラットの膀胱、雄マウスの肝臓で認めた腫瘍については、雄のラット及びマウスに固有の閾値を有する現象であると考えられるとし<sup>62)</sup>、JMPRやWHO飲料水ガイドラインでは、本物質がヒトに対して発がんリスクをもたらす可能性は低いと結論している<sup>62,63)</sup>。

## (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実験動物で発がん性を示唆する結果が得られているが、雄のラット及びマウスに固有の閾値のある現象と考えられており、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<sup>64)</sup>に示したウサギの試験から得られたNOAEL 25 mg/kg/day(着床後胚死亡の増加)が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

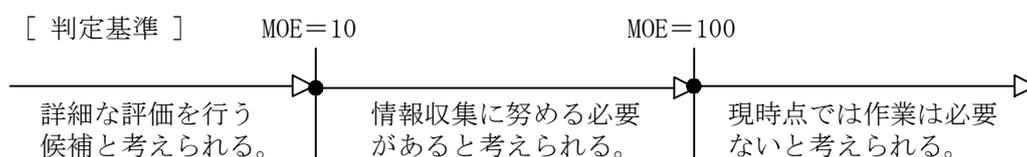
### ② 健康リスクの初期評価結果

#### ○ 経口曝露

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOEの算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	25 mg/kg/day	ウサギ	—
	地下水	—	—			—



しかし、過去のデータ（1999年）であり、食物からの曝露量は設定されていないが、公共用水域・淡水と魚類を摂取すると仮定した場合の最大曝露量は  $0.0073 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  未満であり、参考としてこれと無毒性量等  $25 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$  から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE（Margin of Exposure）は 340,000 超となり、Na 塩の発がん性を考慮してさらに 5 で除しても 68,000 超となる。また、化管法に基づく 2018 年度の下水道への移動量をもとに推定した排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は  $1.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であったが、これから算出した MOE は 1,800 となり、Na 塩の発がん性を考慮してさらに 5 で除しても 360 となる。

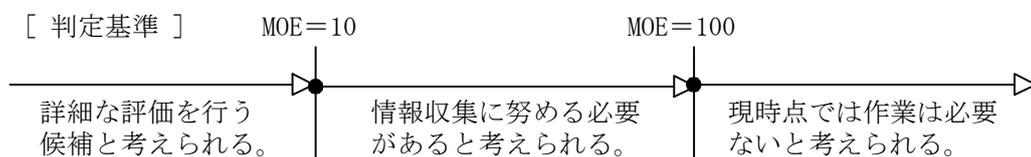
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

### ○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

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



しかし、吸収率を 100% と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると  $83 \text{ mg}/\text{m}^3$  となるが、参考としてこれと化管法に基づく 2018 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  $0.013 \mu\text{g}/\text{m}^3$  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 640,000 となり、Na 塩の発がん性を考慮してさらに 5 で除しても 130,000 となる。

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

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	2-フェニルフェノール 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.	被験 物質
藻類等	○		10	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	3	C	C	1)-178295	
	○		150	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	3	C	C	1)-178295	
	○		200	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	3	C	C	1)-178295	
		○	<b>350</b>	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-14484	
		○	468	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	B	4)-1	
		○	681	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)	Na塩
	○		<b>3,570</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	B	4)-1	
	○		3,670	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	3)	Na塩
	○		5,000	<i>Chlorella vulgaris</i>	トレボウクシア藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	1)-14484	
甲殻類等		○	<b>9</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	4)-3	
	○		<b>320</b>	<i>Americamysis bahia</i>	アミ科	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	5)-1	Na塩
		○	531	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	2)	Na塩
	○		1,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-846	
	○		2,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	4)-2	
	○		2,870	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)	Na塩

生物群	急性	慢性	2-フェニルフェノール 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.	被験 物質
	○		2,710	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-19263	
魚 類	○		<b>2,600</b>	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	5)-2	Na 塩
	○		2,950	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-19263	
	○		4,500	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	4)-4	
	○		4,690	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-15031	
	○		6,210	<i>Pimephales promelas</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)	Na塩
その他	○		<b>4,480</b>	<i>Lymnaea stagnalis</i>	モノアラガイ 科	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-19263	
	○		10,900	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	EC <sub>50</sub> POP	4	B	B	1)-12955	

**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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (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

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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

## 1) 藻類等

OECD テストガイドライン No.201 及び EPA の試験方法 (EPA OPPTS 850.5400) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>4)</sup>。設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 mg a.i /L (公比 2) であった。被験物質の実測濃度は、72 時間後に設定濃度の 85~94%であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は 3,570 μg/L であった。

また、Romas ら<sup>1)-14484</sup>は OECD テストガイドライン No.201 (1984) に準拠し、トレボウクシア藻類 *Chlorella vulgaris* (= *Chlorella pyrenoidosa*) の生長阻害試験を実施した。試験培地には Miller's 溶液が用いられ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区 (公比 2) であった。被験物質の実測濃度は、試験期間を通して設定濃度の 44~100% であり、毒性値は実測濃度に基づき算出された。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 350 µg/L であった。

## 2) 甲殻類等

米国 EPA の試験方法 (OPPTS 850.1035) の草案及び米国 FIFRA ガイドライン (72-3) に準拠して、アミ科 *Americamysis bahia* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>5)-1</sup>。被験物質として、2-フェニルフェノールナトリウムが用いられた。試験は断続的流水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.13、0.22、0.36、0.60、1.0 mg/L (2-フェニルフェノール当たり、公比約 1.66) であった。試験用水には、塩分 20~22 の人工海水が用いられた。被験物質の実測濃度 (算術平均値) は、(対照区)、0.071、0.16、0.25、0.44、0.80 mg/L (2-フェニルフェノール当たり) であり、設定濃度の 55~80% であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 320 µg/L (2-フェニルフェノール当たり) 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<sup>4)-3</sup>。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)、0.01、0.03、0.1 mg/L (公比 3) 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は、(対照区)、0.009、0.022、0.07 mg/L 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、実測濃度に基づき 9 µg/L であった。

## 3) 魚類

米国 EPA の試験方法 (OPPTS 850.1075) の草案に準拠して、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>5)-2</sup>。被験物質として、2-フェニルフェノールナトリウムが用いられた。試験は断続的流水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、1.0、1.7、2.9、4.8、8.0 mg/L (2-フェニルフェノール当たり、公比約 1.7) であった。試験用水には、深さ 100 m からの地下水が用いられた。被験物質の実測濃度 (算術平均値) は、(対照区)、0.68、1.1、2.1、3.8、6.6 mg/L (2-フェニルフェノール当たり) であり、設定濃度の 67~83% であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 2,600 µg/L (2-フェニルフェノール当たり) であった。

## 4) その他の生物

Ramos ら<sup>1)-19263</sup>は OECD テストガイドライン No.203 (1992) の記載に従って、モノアラガイ科 *Lymnaea stagnalis* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区 (公比 2) であった。試験用水には水道水が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 4,480 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 (2-フェニルフェノール当たり)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	3,570 µg/L
甲殻類等	<i>Americamysis bahia</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	320 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	2,600 µg/L
その他	<i>Lymnaea stagnalis</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	4,480 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値 (甲殻類等の 320 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 3.2 µg/L が得られた。

慢性毒性値 (2-フェニルフェノール当たり)

藻類等	<i>Chlorella vulgaris</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	350 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	9 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値 (甲殻類等の 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 0.09 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、甲殻類等の慢性毒性値から得られた 0.09 µg/L を採用する。

### (3) 生態リスクの初期評価結果

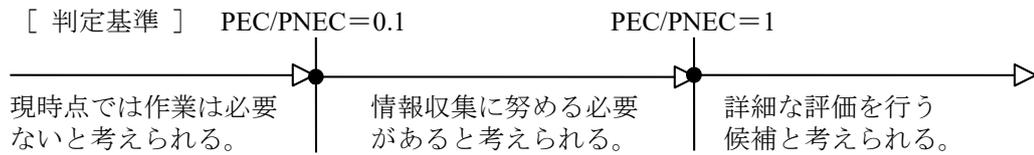
本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満の報告がある (1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満の報告がある (1999)]	0.09 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 0.008 µg/L 未満程度(1999)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.008 µg/L 未満程度(1999)]		—

注 : 1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



なお、本物質について過去のデータではあるが、淡水域では最大  $0.008 \mu\text{g/L}$  未満の報告があり、同海水域では最大  $0.008 \mu\text{g/L}$  未満程度であった。この値と PNEC の比は  $0.09$  未満となる。

また、化管法に基づく 2018 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  $34 \mu\text{g/L}$  であり、この値と PNEC の比は  $378$  となる。

以上より、総合的な判定としては、本物質について情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2012) : 化学物質ファクトシート -2012 年版-,  
(<http://www.env.go.jp/chemi/communication/factsheet.html>).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013),  
CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and  
Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1357.
- 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: 106.
- 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 : Registered Substances, Biphenyl-2-ol,  
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/2168>, 2020.04.21 現在).
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants,  
Washington DC, ACS Professional Reference Book: 97.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca  
Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 865.
- 9) 通産省公報 (1980.12.25).
- 10) 分解度試験報告書.化審法データベース (J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) :  
Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington  
DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 ([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2020.07.28 現在).
- 16) シーエムシー出版(2007) : 2008 年版ファインケミカル年鑑 : 429-430.
- 17) シーエムシー出版(2014) : 2015 年版ファインケミカル年鑑 : 411-412.
- 18) 佐藤恭子(2013) : 食品添加物の規格の向上と使用実態に関する研究. 平成 24 年度 食品  
添加物の規格の向上と使用実態の把握等に関する研究. 13-30.
- 19) 佐藤恭子(2017) : 香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究.平成 28 年度 食品  
添加物の安全性確保のための研究. 21-76.
- 20) 佐藤恭子(2019) : 香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究.平成 30 年度 食  
品添加物の安全性確保のための研究. 19-36.
- 21) 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).

## (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 (2020)：平成30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 (2020)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 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 (2020)：平成30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/todokedegaiH30/syosai.html>, 2020.03.19 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2021)：令和2年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2001)：平成11年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 厚生労働省：平成29年度マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防かび剤等の摂取量調査の結果について.
- 7) 厚生労働省：平成25年度マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防かび剤等の摂取量調査の結果について.
- 8) 厚生労働省：平成20年度マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防ばい剤、プロピレングリコール及びリン化合物の摂取量調査の結果について.
- 9) 厚生労働省：平成16年度マーケットバスケット方式による酸化防止剤、防ばい剤、リン化合物、プロピレングリコールの摂取量調査の結果について.
- 10) 厚生労働省 (2020)：平成30年国民健康・栄養調査報告.
- 11) 経済産業省 (2019)：経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 12) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bartels MJ, McNett DA, Timchalk C, Mendrala AL, Christenson WR, Sangha GK, Brzak KA, Shabrang SN. (1998): Comparative metabolism of *ortho*-phenylphenol in mouse, rat and man. *Xenobiotica*. 28: 579-594.
- 2) Smith RA, Christenson WR, Bartels MJ, Arnold LL, St. John MK, Cano M, Garland EM, Lake SG, Wahle BS, McNett DA, Cohen SM. (1998): Urinary physiologic and chemical metabolic effects on the urothelial cytotoxicity and potential DNA adducts of *o*-phenylphenol in male rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 150: 402-413.

- 3) Nakao T, Ushiyama K, Kabashima J, Nagai F, Nakagawa A, Ohno T, Ichikawa H, Kobayashi H, Hiraga K. (1983): The metabolic profile of sodium *o*-phenylphenate after subchronic oral administration to rats. *Food Chem Toxicol.* 21: 325-329.
- 4) Sato M, Tanaka A, Tsuchiya T, Yamaha T, Nakaura S, Tanaka S. (1988): Excretion, distribution and metabolic fate of sodium *o*-phenylphenate and *o*-phenylphenol in the rat. *J Food Hyg Soc Japan.* 29: 7-12.
- 5) Morimoto K, Sato M, Fukuoka M, Hasegawa R, Takahashi T, Tsuchiya T, Tanaka A, Takahashi A, Hayashi Y. (1989): Correlation between the DNA damage in urinary bladder epithelium and the urinary 2-phenyl-1,4-benzoquinone levels from F344 rats fed sodium *o*-phenylphenate in the diet. *Carcinogenesis.* 10: 1823-1827.
- 6) Kolachana P, Subrahmanyam VV, Eastmond DA, Smith MT. (1991): Metabolism of phenylhydroquinone by prostaglandin (H) synthase: possible implications in *o*-phenylphenol carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 12: 145-149.
- 7) Horvath E, Levay G, Pongracz K, Bodell WJ. (1992): Peroxidative activation of *o*-phenylhydroquinone leads to the formation of DNA adducts in HL-60 cells. *Carcinogenesis.* 13: 1937-1939.
- 8) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 9) IPCS (2013): International Chemical Safety Cards. 0669. *o*-phenylphenol.
- 10) 井口 重孝, 高橋 博, 藤井 孝, 福森 信隆, 三栗谷 久敏, 多田 幸恵, 湯澤 勝廣, 平賀 興吾 (1984): オルトフェニルフェノール (OPP) のラットを用いた亜慢性毒性試験. *東京衛研年報.* 35: 407-415.
- 11) Shibata M, Hagiwara A, Tamano S, Fukushima S, Ito N. (1985): Subchronic toxicity study of sodium *o*-phenylphenate in mice. *Toxicol Lett.* 25: 239-246.
- 12) Wahle BS, Christenson WR. (1996): Technical grade *ortho*-phenylphenol: A combined chronic toxicity/ oncogenicity study in the rat. Unpublished study conducted by Bayer Corporation. Study ID 92-272-SC. (MRID 43954301).
- 13) Wahle BS, Christenson WR, Lake SG, Elcock LE, Moore KD, Sangha GK, Thyssen JH. (1997): Technical grade *ortho*-phenylphenol: A combined chronic toxicity/oncogenicity testing study in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 36: 341.
- 14) Quast JF, McGuirk RJ. (1995): *Ortho*-phenylphenol: Two-year dietary chronic toxicity/oncogenicity study in B6C3F<sub>1</sub> mice. Unpublished study conducted by DOW Chemical Co. Study ID: K-001024-047. (MRID 43545501). Cited in: California Environmental Protection Agency (2007): *Ortho*-phenylphenol (OPP) and sodium *ortho*-phenylphenate (SOPP) risk characterization document. Dietary exposure.
- 15) Quast JF, McGuirk RJ, Kociba RJ. (1997): Results of a two-year dietary toxicity/oncogenicity study of *ortho*-phenylphenol (OPP) in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Fundam Appl Toxicol.* 36: 341.
- 16) Kaneda M, Teramoto S, Shingu A, Shirasu Y. (1978): Teratogenicity and dominant lethal studies with *o*-phenylphenol. *J Pestic Sci.* 3: 365-370.

- 17) Eigenberg DA. (1990): Two-generation dietary reproduction study in rats using *ortho*-phenylphenol. Revised report. (MRID #40976501 and CDFA RECORD #072405). NTIS/OTS0540066.
- 18) Dow Chemical Company (1978): The effects of orally administered orthophenylphenol on rat embryonal and fetal development. NTIS/OTS0534638.
- 19) John JA, Murray FJ, Rao KS, Schwetz BA. (1981): Teratological evaluation of orthophenylphenol in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1: 282-285.
- 20) 小縣 昭夫, 安藤 弘, 久保 喜一, 平賀 興吾 (1978): オルトフェニルフェノールおよびそのナトリウム塩のマウスを用いる催奇形性試験. *東京衛研年報.* 29: 89-96.
- 21) Dow Chemical Company (1991): *Ortho*-phenylphenol: gavage teratology study in New Zealand white rabbits. Final Report. NTIS/OTS0540413.
- 22) Zablony CL, Breslin WJ, Kociba J. (1992): Developmental toxicity of *ortho*-phenylphenol (OPP) in New Zealand white rabbits. *Toxicologist.* 12: 103.
- 23) Kwok ESC, Silva M. (2013): Re-evaluation of developmental and reproductive toxicity of *ortho*-phenylphenol (OPP) and sodium *ortho*-phenylphenate (SOPP). *Cell Develop Biol.* 2: 123.
- 24) Hodge HC, Maynard EA, Blanchet HJ Jr, Spencer HC, Rowe VK. (1952): Toxicological studies of orthophenylphenol (Dowicide 1). *J Pharmacol Exp Ther.* 104: 202-210.
- 25) 西谷 宣雄, 原 一郎 (1971): フェニルフェノールによる白斑黒皮症の症例. *産業医学.* 13: 218-219.
- 26) Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. (1998): Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br J Dermatol.* 138: 467-476.
- 27) Cheng SL, Wang HC, Yang PC. (2005): Acute respiratory distress syndrome and lung fibrosis after ingestion of a high dose of *ortho*-phenylphenol. *J Formos Med Assoc.* 104: 585-587.
- 28) Cline JC, McMahon RE. (1977): Detection of chemical mutagens: Use of concentration gradient plates in a high capacity screen. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 16: 523-533.
- 29) Kawachi T, Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T. (1980): Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ.* 27: 323-330.
- 30) Probst GS, McMahon RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB. (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: A comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. *Environ Mutag.* 3: 11-32.
- 31) 小嶋 昭江, 藤田 博, 平賀 興吾 (1983): オルトフェニルフェノール (OPP) の微生物系における突然変異誘起性について. *東京衛研年報.* 34: 319-324.
- 32) 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.
- 33) Reitz RH, Fox TR, Quast JF, Hermann EA, Watanabe PG. (1983): Molecular mechanisms involved in the toxicity of orthophenylphenol and its sodium salt. *Chem -Biol Interactions.* 43: 99-119.
- 34) Nishioka J, Ogasawara H. (1978): Mutagenicity testing for diphenyl derivatives in bacterial systems. *Mutat Res.* 54: 248-249.
- 35) NTP (1986): Toxicology and carcinogenesis studies of *ortho*-phenylphenol (CAS No. 93-43-7)

- alone and with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (CAS No. 57-97-6) in Swiss CD-1 mice (dermal studies). TRS- 301.
- 36) Suzuki H, Suzuki N, Sasaki M, Hiraga K. (1985): Orthophenylphenol mutagenicity in a human cell strain. *Mutat Res.* 156: 123-127.
- 37) 小嶋 昭江, 平賀 興吾 (1978): 柑きつ類カビ防止剤の微生物系における突然変異誘起性について. *東京衛研年報.* 29: 83-85.
- 38) Shirasu Y, Moriya M, Kato K, Tezuka H, Henmi R, Shingu A, Kaneda M, Teramoto S. (1978): Mutagenicity testing on *o*-phenylphenol. *Mutat Res.* 54: 227.
- 39) Tayama-Nawai S, Yoshida S, Nakao T, Hiraga K. (1984): Induction of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges in CHO-K1 cells by *o*-phenylphenol. *Mutat Res.* 141: 95-99.
- 40) 縄井 寿美子, 吉田 誠二, 中尾 順子, 平賀 興吾 (1979): 姉妹染色分体交換 (SCE) による変異原物質の検索 (第2報) 防ばい剤2種の SCE 誘発性. *東京衛研年報.* 30: 51-53.
- 41) Tayama S, Kamiya N, Nakagawa Y. (1989): Genotoxic effects of *o*-phenylphenol metabolites in CHO-K1 cells. *Mutat Res.* 223: 23-33.
- 42) 吉田 誠二, 益淵 正典, 平賀 興吾 (1978): 培養細胞における防かび剤の細胞遺伝学的研究. *東京衛研年報.* 29: 86-88.
- 43) 吉田 誠二, 縄井 寿美子, 平賀 興吾 (1979): オルトフェニルフェノールナトリウムの細胞遺伝学的研究. *東京衛研年報.* 30: 44-47.
- 44) 小縣 昭夫, 安藤 弘, 久保 喜一, 平賀 興吾 (1980): オルトフェニルフェノールナトリウムのラットにおける長期投与優性致死試験. *東京衛研年報.* 31: 17-19.
- 45) 小縣 昭夫, 吉田 誠二, 縄井 寿美子, 安藤 弘, 久保 喜一, 平賀 興吾, 益淵 正典 (1978): オルトフェニルフェノールナトリウムのマウスにおける長期投与優性致死試験. *東京衛研年報.* 29: 99-103.
- 46) 藤田 博, 小嶋 昭江, 平賀 興吾 (1983): オルトフェニルフェノールナトリウム (OPP-Na) の宿主経路試験. *東京衛研年報.* 34: 315-318.
- 47) 藤田 博, 小嶋 昭江, 佐々木 美枝子, 平賀 興吾 (1984): オルトフェニルフェノールナトリウム (OPP-Na) の添加飼料を与えたラットにおける宿主経路試験. *東京衛研年報.* 35: 431-435.
- 48) Balakrishnan S, Eastmond DA. (2006): Micronuclei and cell proliferation as early biological markers of *ortho*-phenylphenol-induced changes in the bladder of male F344 rats. *Food Chem Toxicol.* 44: 1340-1347.
- 49) Balakrishnan S, Uppala PT, Rupa DS, Hasegawa L, Eastmond DA. (2002): Detection of micronuclei, cell proliferation and hyperdiploidy in bladder epithelial cells of rats treated with *o*-phenylphenol. *Mutagenesis.* 17: 89-93.
- 50) Honma Y, Kakizoe T, Komatsu H, Nijima T, Sugimura T. (1983): Increased agglutinability of bladder epithelial cells by concanavalin A in rats fed several biphenyl derivatives. *J Cancer Res Clin Oncol.* 106: 176-178.
- 51) Morimoto K, Fukuoka M, Hasegawa R, Tanaka A, Takahashi A, Hayashi Y. (1987): DNA damage in urinary bladder epithelium of male F344 rats treated with 2-phenyl-1,4-benzoquinone, one of the non-conjugated urinary metabolites of sodium *o*-phenylphenate. *Jpn J Cancer Res.*

- (Gann). 78: 1027-1030.
- 52) De Boeck M, van der Leede B, De Vlieger K, Geys H, Vynckier A, Van Gompel J. (2015): Evaluation of *p*-phenylenediamine, *o*-phenylphenol sodium salt, and 2,4-diaminotoluene in the rat comet assay as part of the Japanese Center for the Validation of Alternative Methods (JaCVAM)-initiated international validation study of *in vivo* rat alkaline comet assay. *Mutat Res.* 786-788: 151-157.
- 53) Sekihashi K, Yamamoto A, Matsumura Y, Ueno S, Watanabe-Akanuma M, Kassie F, Knasmüller S, Tsuda S, Sasaki YF. (2002): Comparative investigation of multiple organs of mice and rats in the comet assay. *Mutat Res.* 517: 53-75.
- 54) Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Yoshida K, Nishidata E, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S. (1997): *In vivo* genotoxicity of *ortho*-phenylphenol, biphenyl, and thiabendazole detected in multiple mouse organs by the alkaline single cell gel electrophoresis assay. *Mutat Res.* 395: 189-198.
- 55) Morimoto K, Sato M, Fukuoka M, Hasegawa R, Takahashi T, Tsuchiya T, Tanaka A, Takahashi A, Hayashi Y. (1989): Correlation between the DNA damage in urinary bladder epithelium and the urinary 2-phenyl-1,4-benzoquinone levels from F344 rats fed sodium *o*-phenylphenate in the diet. *Carcinogenesis.* 10: 1823-1827.
- 56) Hiraga K, Fujii T. (1984): Induction of tumours of the urinary bladder in F344 rats by dietary administration of *o*-phenylphenol. *Food Chem Toxicol.* 22: 865-870.
- 57) Hiraga K, Fujii T. (1981): Induction of tumours of the urinary system in F344 rats by dietary administration of sodium *o*-phenylphenate. *Food Cosmet Toxicol.* 19: 303-310.
- 58) Fujii T, Hiraga K. (1985): Carcinogenicity testing of sodium orthophenylphenate in F344 rats. *J Saitama med School.* 12: 277-287.
- 59) Niho N, Shibutani M, Toyoda K, Sato H, Hirose A, Imaida K, Takahashi M, Hayashi Y, Hirose M. (2002): Dose- and time-response studies of sodium *o*-phenylphenate urinary bladder carcinogenicity in rats. *Food Chem Toxicol.* 40: 715-722.
- 60) Hagiwara A, Shibata M, Hirose M, Fukushima S, Ito N. (1984): Long-term toxicity and carcinogenicity study of sodium *o*-phenylphenate in B6C3F<sub>1</sub> mice. *Food Chem Toxicol.* 22: 809-814.
- 61) IARC (1999): *Ortho*-phenylphenol and its sodium salt. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 73. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. 451-480.
- 62) JMPR (1999): Pesticide residues in food - 1999. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. FAO plant production and protection paper, 153.
- 63) WHO (2003): 2-Phenylphenol and its sodium salt in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization (WHO/SDE/WSH/03.04/69).

## (4) 生態リスクの初期評価

## 1) US EPA 「ECOTOX」

846 : Kühn, R., M. Pattard, K.D. Pernak, and A. Winter (1989): Results of the Harmful Effects of Selected Water Pollutants (Anilines, Phenols, Aliphatic Compounds) to *Daphnia magna*. Water Res. 23(4):495-499.

12955 : Otsuka, K., H. Yoshikawa, A. Sugitani, and M. Kawai (1988): Effect of Diphenyl, o-Phenylphenol and 2-(4-Thiazoyl) Benzimidazole on Growth of *Tetrahymena pyriformis*. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 41(2):282-285.

14484 : Ramos, E.U., W.H.J. Vaes, P. Mayer, and J.L.M. Hermens (1999): Algal Growth Inhibition of *Chlorella pyrenoidosa* by Polar Narcotic Pollutants: Toxic Cell Concentrations and QSAR Modeling. Aquat. Toxicol. 46(1):1-10.

15031 : Broderius, S.J., M.D. Kahl, and M.D. Hoglund (1995): Use of Joint Toxic Response to Define the Primary Mode of Toxic Action for Diverse Industrial Organic Chemicals. Environ. Toxicol. Chem. 14(9): 1591-1605.

19263 : Ramos, E.U., C. Vermeer, W.H.J. Vaes, and J.L.M. Hermens (1998): Acute Toxicity of Polar Narcotics to Three Aquatic Species (*Daphnia magna*, *Poecilia reticulata* and *Lymnaea stagnalis*) and Its Relation to Hydrophobicity. Chemosphere 37(4):633-650.

178295 : Murray, D., B. Jefferson, P. Jarvis, and S.A. Parsons (2010): Inhibition of Three Algae Species Using Chemicals Released from Barley Straw. Environ. Technol. 31(4): 455-466.

## 2) 環境省 (2004) : 平成 15 年度 生態影響試験

## 3) 国立環境研究所 (2021) : 令和 2 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書

## 4) European Chemicals Agency : Registered Substances, Biphenyl-2-ol,

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/2168>, 2020.09.26 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2002).

2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1985).

3. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2001).

4. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (1990).

## 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, Sodium 2-biphenylate,

(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/25682>, 2020.10.27 現在)

1. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 003 Supporting Experimental result (2006).

2. Short-term toxicity to fish. 001 Weight of evidence Experimental result (2006).

[9] *p-tert*-ブチル安息香酸

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： *p-tert*-ブチル安息香酸

(別の呼称： *4-tert*-ブチル安息香酸)

CAS 番号： 98-73-7

化審法官公示整理番号： 3-1338 (アルキル (C = 3 ~ 7) 安息香酸)

化管法政令番号：

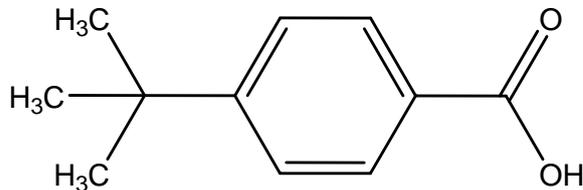
RTECS 番号： DG4708000

分子式： C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

分子量： 178.23

換算係数： 1 ppm = 7.29 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色結晶または結晶性粉末である<sup>1)</sup>。

融点	164°C <sup>2)</sup> 、166°C <sup>3)</sup> 、165~167°C <sup>4)</sup>
沸点	280°C (分解) <sup>4)</sup>
密度	比重：1.14 (20°C) <sup>3)</sup> 、比重：1.142 (20°C) <sup>4)</sup>
蒸気圧	< 8×10 <sup>-3</sup> mmHg (<1 Pa) (20°C) <sup>3)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.85 (pH=2.0) <sup>5)</sup> 、3.4 (21°C) <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	4.38 (25°C) <sup>2)</sup> 、4.36 (25°C) <sup>4)</sup>
水溶性 (水溶解度)	300 mg/L (20°C) <sup>3)</sup> 、1.26×10 <sup>4</sup> mg/L (20°C、pH=7) <sup>4)</sup> 、47.1 mg/L (20°C、pH=4.3) <sup>4)</sup>

(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 4% (平均値)、HPLC 13% (平均値)

(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)<sup>6)</sup>

(備考：(汚泥+被験物質) 系の生分解傾向のみられた 1 点においてピバル酸が生成了。) <sup>6)</sup>

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：2.6×10<sup>-12</sup> cm<sup>3</sup>/(分子・sec) (AOPWIN<sup>7)</sup> により計算)

半減期：2.0 ～ 20 日 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$  分子/cm<sup>3</sup><sup>8)</sup> と仮定し、一日を 12 時間として計算)

#### 加水分解性

加水分解の基を持たない<sup>4)</sup>

生物濃縮性 (濃縮性が無い又は低いと判断される化学物質<sup>9)</sup>)

生物濃縮係数 (BCF) :

1.1～2.0 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.5 mg/L)<sup>10)</sup>

< 4.6 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.05 mg/L)<sup>10)</sup>

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 110 (KOCWIN<sup>11)</sup> により計算)

### (4) 製造輸入量及び用途

#### ① 生産量・輸入量等

アルキル (C=3～7) 安息香酸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<sup>12)</sup>。

表 1.1 アルキル (C=3～7) 安息香酸の製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	6,000	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	1,000 未満	1,000	1,000	1,000	

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

本物質の 2009 年から 2011 年における生産量は 6,000 t (推定値)<sup>13)</sup>であり、2013 年における生産量は 700 t である<sup>14)</sup>。

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

本物質は、紫外線吸収剤(4-*tert*-ブチル-4'-メキシジベンゾイルメタン)の光分解により生成する<sup>15)</sup>ほか、殺ダニ剤(シエノピラフェン、シフルメトフェン)の分解生成物の一つに挙げられている<sup>16)</sup>。

#### ② 用途

本物質の主な用途は、塗料用樹脂改質剤、防錆剤、塩化ビニル安定剤とされている<sup>1)</sup>。

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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	46.6	0.3	0.1	2.2
水域	15.1	98.6	4.4	23.4
土壌	38.2	0.3	95.5	74.2
底質	0.1	0.7	0.0	0.2

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

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$ <b>0.0063</b>	0.0085	<0.00021	<b>0.017</b>	0.00021	14/15	全国	2018	2)
室内空気 <sup>b)</sup>	$\mu\text{g}/\text{m}^3$								
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$								
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$								
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$								
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$ <b>0.054</b> <0.2	0.088 <0.2	<0.018 <0.2	<b>0.21</b> 0.3	0.018 0.2	8/10 1/6	全国 全国	2018 1996	2) 3)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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	<b>0.077</b>	0.097	0.021	<b>0.21</b>	0.018	8/8	2018	2)
		<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2	0/5	1996	3)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.02	<0.02	<0.02	0.027	0.02	2/6	1996	3)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.02	<0.02	<0.02	0.033	0.02	2/5	1996	3)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.005	0/9	1986	4)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<u>&lt;0.005</u>	<0.005	<0.005	<u>0.024</u>	0.005	2/25	1986	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。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

#### (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 m<sup>3</sup>、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	<b>0.0063 μg/m<sup>3</sup>程度</b> (2018)	0.0019 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
均	公共用水域・淡水	0.054 μg/L 程度(2018)	<b>0.0022 μg/kg/day 程度</b>
	食物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.005 μg/g 未満程度(1986))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.0065 μg/kg/day 未満程度)
	土壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気		
	一般環境大気	<b>0.017 μg/m<sup>3</sup>程度</b> (2018)	0.0051 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
値	公共用水域・淡水	0.21 μg/L 程度(2018)	<b>0.0084 μg/kg/day 程度</b>
	食物	データは得られなかった (魚類：過去のデータではあるが 0.024 μg/g 程度(1986))	データは得られなかった (魚介類：過去のデータではあるが 0.031 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

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量

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。

2) 魚介類からの一日曝露量の推定には、国民健康・栄養調査報告<sup>5)</sup>の平均一日摂取量を用いている。

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり一般環境大気の実測データから平均曝露濃度 0.0063  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度、予測最大曝露濃度 0.017  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  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	0.0019	0.0051
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<b>0.0022</b>	<b>0.0084</b>
食 物			
	参考値（魚介類） <sup>a)</sup>	(<0.0065)	(0.031)
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、調査媒体の観点から参考値としたものを示す。

a) 魚介類（魚類中濃度と魚介類の平均一日摂取量）から推定した曝露量

経口曝露については、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 0.0022  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度、予測最大曝露量 0.0084  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度となった。

また、食物のデータが得られていないため、参考として魚類中濃度の最大値 (0.024  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) とそれらの平均一日摂取量 (魚介類 65.1 g/人/day) によって推定した食物からの経口曝露量は、過去のデータではあるが、0.031  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度となった。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量を加えると、0.039  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  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、同海水域ともに 0.21  $\mu\text{g}/\text{L}$  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	0.054 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2018)	0.21 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2018)
海 水	0.077 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2018)	0.21 $\mu\text{g}/\text{L}$ 程度(2018)

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

本物質の吸収に関する知見は得られなかったが、急性毒性試験の結果から、経口、吸入、経皮のいずれの経路でも吸収されると考えられる。

ラットに0、25、100 mg/kg/dayの本物質を5日間経口投与した結果、用量に依存した本物質の尿中排泄を認め、グルクロン酸抱合体として尿中に排泄されていたものと考えられた。また、量的には少ないが、その他の代謝物ピークもみられたことから、ブチル基の酸化による代謝経路も考えられた<sup>1)</sup>。

#### (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<sup>2)</sup>

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	473 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	568 mg/kg
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	>1,900 mg/m <sup>3</sup> (4hr)
ラット	経皮	LD <sub>50</sub>	300 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	>900 mg/kg

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。なお、経口投与したラットでは、過度の流涎、尾の跳ね上がり、後肢の伸展、誘発痙攣、喘ぎ呼吸がみられて死亡し、死因は呼吸不全と思われた。死亡したラットの剖検では内臓のうっ血がみられただけであったが、生存ラットでは精細管の精上皮細胞変性、精巣の萎縮がみられた<sup>3)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Carworth Farm ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.01、0.0316、0.1、0.316、1%の濃度で餌に添加して 90 日間投与した結果、1%群の雄 9 匹、雌の全数が死亡した。0.316%群でも雄 8 匹、雌 3 匹が死亡又は瀕死となって屠殺したが、同群の雄 1 匹、雌 2 匹で血尿、雌雄各 1 匹で後肢の麻痺、3 匹で円背姿勢がみられ、90 日目には 0.1%群の雌 1 匹でも後肢の麻痺がみられた。0.0316%以上の群の雄及び 0.1%以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、1%群の生存した 1 匹の雄で赤血球数の有意な減少、0.1%以上の群の雌雄で血清尿素窒素の有意な増加がみられた。0.01%以上の群の雌雄で肝臓、0.0316%以上の群の雄及び 0.01%、0.1%群の雌で腎臓の相対重量の有意な増加、0.0316%以上の群の雄で精巣の相対重量の有意な減少がみられた。死亡又は屠殺した高用量群では、肉眼的には尿管閉塞による尿管の水腫性拡張と水腎症がみられ、病理組織学的には肝臓類洞におけるうっ血と小葉中心性の肝細胞脂肪変性、尿細管壊死、腎乳頭壊死並びに水腎症が認められた。また、0.01%以上の群の雌雄の腎臓で尿細管及び腎乳頭の壊死、雄の精巣で精上皮の脱落による萎縮を

認めた<sup>3)</sup>。最終体重から求めた0~0.1%群の投与量は雄で0、6、21、75 mg/kg/day、雌で0、8、27、89 mg/kg/dayであった。この結果から、LOAELを0.01% (雄6 mg/kg/day、雌8 mg/kg/day) とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各8匹を1群とし、0、12.5、106、525 mg/m<sup>3</sup>の本物質(空気動学的質量中央粒径MMAD 0、4.1、3.6、4.3 μm)を4日間(6時間/日)吸入させた後に雄は3日間、雌は4日間曝露を休止し、その後3日間吸入させた結果、106 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、106 mg/m<sup>3</sup>群の雄2匹、雌1匹、525 mg/m<sup>3</sup>群の雄7匹、雌3匹が死亡した。12.5 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌及び106 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄で肝臓、106 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄及び525 mg/m<sup>3</sup>群の雌で腎臓の相対重量の有意な増加、106 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄で精巣相対重量の有意な減少を認め、肝臓では106 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄で肝細胞の空胞化、雄でうっ血、525 mg/m<sup>3</sup>群の雌雄で有糸分裂細胞の増加がみられた。腎臓では12.5 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄で尿細管上皮の好酸性の減弱を特徴とした多巢性・両側性の皮質尿細管変性、106 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄で空胞化、精巣では106 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄で巨細胞出現を伴う精上皮変性などの発生率に増加がみられた。この他、106 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄の脊髄で重度の多発性白質軟化がみられ、前肢神経障害の臨床症状と関連していた<sup>4)</sup>。この結果から、LOAELを12.5 mg/m<sup>3</sup>(曝露状況で補正:2 mg/m<sup>3</sup>)とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各8匹を1群とし、0、1.5、4.7、15.7 mg/m<sup>3</sup>の本物質(MMAD 0、3.2、3.9、3.9 μm)を鼻部に28日間(6時間/日、5日/週)曝露して吸入させた結果、15.7 mg/m<sup>3</sup>群の雌で肝臓重量の有意な増加を認めた以外には、体重や一般状態、剖検や病理組織学的検査で変化は認められなかった。しかし、曝露期間終了後に実施した機能観察総合検査(FOB)では15.7 mg/m<sup>3</sup>群の雄で活動度の有意な低下を認め、立ち上がり回数は減少、振戦の発生頻度は増加し、顔面の被毛汚染や脱毛もやや増加傾向にあった。また、運動場所にいる間の覚醒状態の低下及び排尿/排便回数が減少する雄の数は4.7 mg/m<sup>3</sup>以上の群で増加した<sup>5)</sup>。この結果から、NOAELを雄で1.5 mg/m<sup>3</sup>(曝露状況で補正:0.27 mg/m<sup>3</sup>)、雌で4.7 mg/m<sup>3</sup>(曝露状況で補正:0.84 mg/m<sup>3</sup>)とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Carworth Farm ラット雄10匹を1群とし、0、0.01、0.0316、0.1、0.316、1%の濃度で餌に添加して90日間投与した結果、0.0316%以上の群の雄で精巣相対重量の有意な減少を認め、精細管上皮の破壊による精巣の萎縮が0.01%以上の群でみられた<sup>3)</sup>。最終体重から求めた0~0.1%群の投与量は0、6、21、75 mg/kg/dayであった。

イ) Wistar ラット雄10匹を1群とし、0、0.002、0.01、0.05%の濃度で餌に添加して70日間投与し、未処置の雌(雄1匹に対し雌2匹)と交尾・出産させた試験では、一般状態に影響はなかったが、0.05%群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、0.01%群の雄1匹、0.05%群の雄10匹ではいずれの雌も妊娠しなかった。このため、受胎能を認めなかった0.01%群の雄1匹、0.05%群の雄10匹を通常の餌でさらに70日間飼育し、未処置の雌と交尾・出産させた結果、すべての雄で受胎能の回復を認めた。妊娠、出産、出生仔への影響はなかつ

たが、回復試験終了後の 0.05%群の雄では精巣重量が 0.01%群の 88%と低下を認め、10 匹中 7 匹の精細管で精上皮の軽度な傷害が散見された。各群の摂餌量から求めた投与量は 0、1.6、7.9、41 mg/kg/day であった<sup>6)</sup>。この結果から、NOAEL を 0.01% (7.9 mg/kg/day) とする。

ウ) Fischer 344 ラット雄 8 匹を 1 群とし、0、12.5、106、525 mg/m<sup>3</sup>の本物質（空気動力学的質量中央粒径 MMAD 0、4.1、3.6、4.3 μm）を 4 日間（6 時間/日）吸入させ、3 日間の曝露休止後に 3 日間吸入させた結果、106 mg/m<sup>3</sup>群の 2 匹、525 mg/m<sup>3</sup>群の 7 匹が死亡し、精巣重量は 106 mg/m<sup>3</sup>以上の群、精巣の精子数は 12.5 mg/m<sup>3</sup>以上の群で有意に減少した。106 mg/m<sup>3</sup>以上の群で精細管内後期精子細胞の消失と多核巨細胞の出現、精上皮の減少がみられ、525 mg/m<sup>3</sup>群の精巣ではセルトリ細胞が残存するだけ（セルトリ精細管）で、精細管内には僅かな精原細胞しかなかった<sup>4,7)</sup>。

#### ④ ヒトへの影響

ア) アメリカの化学工場で本物質に曝露された 90 人の男性労働者を対象にして精巣機能への影響を調べた調査では、精巣毒性があると考えられる化学物質への曝露履歴がない 103 人の男性労働者を対照群として実施した。その結果、精巣機能への影響はみられず、本物質の曝露が不妊を引き起こしたという証拠もなかった。また、肝臓や腎臓の機能、赤血球の生成にも影響はなかった<sup>8,9)</sup>。

その後、232 人の対照群データが新たに得られたことから、それらを加えて再検討した結果、精子過少症に該当する労働者の割合は曝露群で有意に高くなった。しかし、精子過少症の曝露群労働者について泌尿器科の臨床データを調べると、精子減少を誘発する疾患の既往歴が複数の労働者にみられ、既往歴のあった労働者の 1 人を除外するだけで有意差はなくなったことから、精巣機能に対する明らかな影響はなかったと考えられた<sup>10)</sup>。

### (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<sup>11,12</sup>、大腸菌<sup>12</sup>で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 添加のチャイニーズハムスター肺細胞（V79）で小核を誘発したが、S9 無添加では誘発しなかった<sup>13</sup>。

*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<sup>14</sup>。

### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

### ○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

## (4) 健康リスクの評価

### ① 評価に用いる指標の設定

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

経口曝露については、中・長期毒性ア) に示したラットの試験から得られた LOAEL 6 mg/kg/day（肝臓相対重量の増加、尿細管及び腎乳頭の壊死、精巣萎縮）を LOAEL であるために 10 で除し、さらに慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.06 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・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 1.5 mg/m<sup>3</sup>（覚醒状態の低下及び排尿/排便回数の減少）を曝露状況で補正して 0.27 mg/m<sup>3</sup> とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.027 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

### ② 健康リスクの初期評価結果

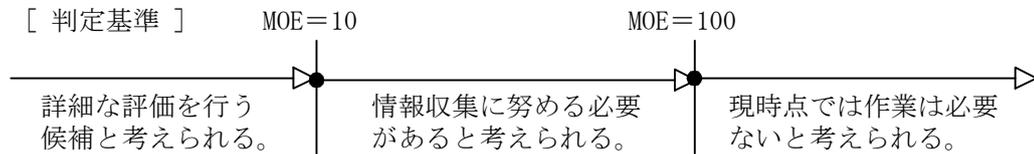
#### ○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は 0.0022 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.0084 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.06 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 710 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.06 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0022 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度	0.0084 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度			710



また、食物からの曝露量は得られていないが、公共用水域・淡水と魚類を摂取すると仮定した場合の最大曝露量 0.039  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  程度から、参考として MOE を算出すると 150 となる。  
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

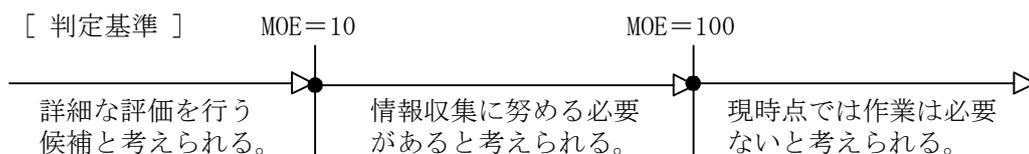
### ○ 吸入曝露

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は 0.0063  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度、予測最大曝露濃度は 0.017  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  程度であった。無毒性量等 0.027  $\text{mg}/\text{m}^3$  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 160 となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	0.0063 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.017 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.027 $\text{mg}/\text{m}^3$	ラット	160
	室内空気	—	—			—



また、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

## 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>21,000</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
	○		<b>&gt;94,000</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	B	3)-1
甲殻類 等	○		24,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	E	C	4)
魚類	○		4,000	<i>Carassius auratus</i>	キンギョ	LC <sub>50</sub> MOR	4 (pH 5.0)	B	C	1)-623
	○		<b><u>33,000</u></b>	<i>Carassius auratus</i>	キンギョ	LC <sub>50</sub> MOR	4 (pH 7.0)	B	B	1)-623
	○		70,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)- 2008047
	○		92,000	<i>Cyprinus carpio</i>	コイ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	2)- 2016011
	○		320,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	E	C	4)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

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

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

A : 試験は信頼できる、B : 試験はある程度信頼できる、C : 試験の信頼性は低い、D : 信頼性の判定不可、  
E : 信頼性は低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 : 毒性値はある程度採用できる、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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

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

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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

### 1) 藻類等

OECD テストガイドライン No.201 (1984) 及び EEC (EU) の試験方法 (Directive 92/69/EEC, C.3) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>3)-1</sup>。設定試験濃度区は 0 (対照区) 及び 5 濃度区であり、HEPES バッファーにより試験溶液は適当な pH を維持した。被験物質の実測濃度は、(対照区)、4.2、9.5、21、43、94 mg/L であった。最高濃度区においても 50% の阻害は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、94,000 µg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、21,000 µg/L であった。

### 2) 魚類

Bridie ら<sup>1)-623</sup> は、米国 APHA の試験方法 (1971) に従って、キンギョ *Carassius auratus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式 (曝気あり) で実施され、試験用水には、硬度 282 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の水道水が用いられた。pH7.0 の時、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 33,000 µg/L であった。

#### (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

##### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	94,000 µg/L 超
魚類	<i>Carassius auratus</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	33,000 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群 (藻類等及び魚類) 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 (魚類の 33,000 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 33 µg/L が得られた。

##### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	21,000 µg/L
-----	---------------------------------	-------------------	-------------

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

得られた値 (藻類等の 21,000 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 210 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の急性毒性値から得られた 33 µg/L を採用する。

## (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.054  $\mu\text{g/L}$  程度、海水域では 0.077  $\mu\text{g/L}$  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、海水域ともに 0.21  $\mu\text{g/L}$  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 0.006 であった。

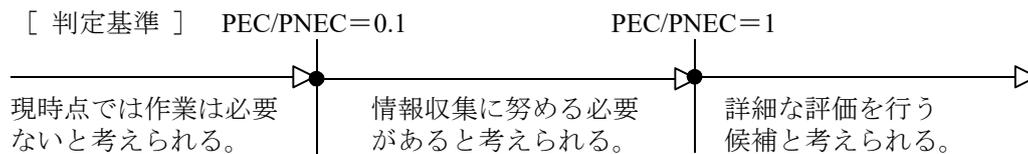
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。また、総合的な判定としても、新たな情報を収集する必要性は低いと考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.054 $\mu\text{g/L}$ 程度(2018)	0.21 $\mu\text{g/L}$ 程度(2018)	33 $\mu\text{g/L}$	0.006
公共用水域・海水	0.077 $\mu\text{g/L}$ 程度(2018)	0.21 $\mu\text{g/L}$ 程度(2018)		0.006

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



## 5. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 4) European Commission (2009) : European Union Risk Assessment Report 4-TERT-BUTYLBENZOIC ACID.
- 5) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 87.
- 6) *p-tert*-ブチル安息香酸 (被験物質番号 k-1034) の微生物による分解度試験. 化審法データベース (J-CHECK).
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 8) 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.
- 9) 通産省公報 (1990.12.28).
- 10) *p-tert*-ブチル安息香酸 (被験物質番号 k-1034) のコイにおける濃縮度試験. 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 : 化学物質等の製造輸入数量  
([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), 2020.07.28 現在).
- 13) 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品.
- 14) シーエムシー出版(2014) : 2015 年版ファインケミカル年鑑 : 419~421.
- 15) European Union (2008) : European Union Risk Assessment Report, 4-*tert*-butylbenzoic acid.
- 16) 高梨啓和, 浜崎賢太, 加藤雄介, 中島常憲, 大木章, 近藤貴志, 亀屋隆志, 松下拓 (2013) : 水環境中で生成する農薬変化体の文献研究. 水環境学会誌. 36(2):29-38.

## (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 (2019) : 平成 30 年度化学物質環境実態調査.

- 3) 環境庁環境保健部環境安全課 (1998) : 平成 8 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 4) 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.
- 5) 厚生労働省 (2020) : 平成 30 年国民健康・栄養調査報告.

### (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Anonymous (1982): Identification of *p-tert*-butylbenzoic acid as an urinary metabolite of *p-tert*-butyltoluene, *p-tert*-butylbenzaldehyde in rats. NTIS/OTS0510312.
- 2) RTECS<sup>®</sup>: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 3) Hunter CG, Chambers PL, Stevenson DE. (1965): Studies on the oral toxicity of *p-tert*-butyl benzoic acid in rats. Food Cosmet Toxicol. 3: 289-298.
- 4) Shell Oil Company (1982): Seven day dust inhalation study in rats with para-tertiary butyl benzoic acid (ptBBA). Protocol No. WTP-162. NTIS/OTS0505458.
- 5) HRC (1995): Huntingdon Research Centre on behalf of BG Chemie. *p-t*-Butylbenzoic acid (BG No. 54. unpublished report) – 28 day repeat dose inhalation neurotoxicity study in rats (snout only exposure). Cited in: EU (2009): European Union risk assessment report. 4-*tert*-butylbenzoic acid.
- 6) Hoechst Pharma Research Toxicology and Pathology (1987): Fertility test on male Wistar rats with oral administration of *p-t*-butyl benzoic acid. Report No. 86.1472. NTIS/OTS0514371.
- 7) Lu CC, Cagen SZ, Darmer KI Jr., Patterson DR. (1987): Testicular effects induced by dermal or inhalation exposure to *para-tertiary* butyl benzoic acid (ptBBA) in Fischer 344 rats. J Am Coll Toxicol. 6: 233-243.
- 8) Whorton D, Milby TH, Lassiter DV, Obrinsky AD, Marshall S. (1980): Testicular function among *para-tertiary* butyl benzoic acid (*p-TBBA*) exposed workers. NTIS/OTS00000810.
- 9) Whorton MD, Stubbs HA, Obrinsky A, Milby TH. (1981): Testicular function of men occupationally exposed to *para-tertiary* butyl benzoic acid. Scand J Work Environ Health. 7: 204-213.
- 10) Shell Oil Company (1982): EPA's request for additional information on Shell's pTBBA 8 (e) submission - your request for an analysis of the Martinez study using EHA's expanded control group. NTIS/OTS0505458.
- 11) Hoechst AG (1978): Report Nr. 45/78. Cited in: Shell chemical corporation (1986): *p-tert*-butylbenzoic acid for the formulation of corrosion inhibitors with cover letter dated 112486. NTIS/OTS0513232.
- 12) 社団法人日本化学物質安全・情報センター編集・発行 (2005): 労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集 補遺 3 版.
- 13) RCC-CCR (2007): Study number 1102100. *In vitro* micronucleus test in Chinese hamster V79 cells with *p-tert*-butylbenzoic acid. Cited in: EU (2009): European Union risk assessment report. 4-*tert*-butylbenzoic acid.
- 14) RCC-CCR (2000): Project 587600. Chromosomal aberration assay in bone marrow cells of the rat after oral application of No. 54 *p-tert*-butyl benzoic acid (ptBBA). Cited in: EU (2009): European Union risk assessment report. 4-*tert*-butylbenzoic acid.

## (4) 生態リスクの初期評価

## 1) U.S.EPA 「ECOTOX」

623 : Bridie, A.L., C.J.M. Wolff, and M. Winter (1979): The Acute Toxicity of Some Petrochemicals to Goldfish. *Water Res.* 13(7):623-626.

## 2)その他

2008047 : Yoshioka, Y., and Y. Ose (1993): A Quantitative Structure-activity Relationship Study and Ecotoxicological Risk Quotient for the Protection from Chemical Pollution. *Environmental Toxicology and Water Quality* 8(1): 87-101.

2016011 : 通商産業省 (1990): *p-t*-ブチル安息香酸 (被験物質番号 K-1034) のコイにおける濃縮度試験.

3) European Chemicals Agency : Registered Substance, 4-*tert*-butylbenzoic acid.

(<http://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/12153> 2020.05.07 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria.001 Key Experimental result (2006).

4) European Union (2008) : European Union Risk Assessment Report, 4-*tert*-butylbenzoic acid.

## [10] 無水マレイン酸

本初期評価では、無水マレイン酸の評価を実施した。加水分解物であるマレイン酸は本評価の対象外とした。

### 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：無水マレイン酸

(別の呼称：2,5-フランジオン)

CAS 番号：108-31-6

化審法官報公示整理番号：2-1101

化管法政令番号：1-414

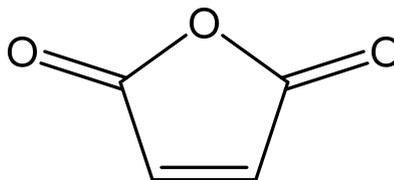
RTECS 番号：ON3675000

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

分子量：98.06

換算係数：1 ppm = 4.01 mg/m<sup>3</sup> (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、水に溶けやすい物質である<sup>1)</sup>。

融点	52.56°C <sup>2)</sup> 、52.8°C <sup>3),4)</sup> 、53°C <sup>5)</sup> 、51.2~53.1°C <sup>6)</sup>
沸点	202°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、202.0°C (760 mmHg) <sup>3),4)</sup> 、200°C <sup>5)</sup> 、202°C (昇華) <sup>5)</sup> 、185°C (760 mmHg) <sup>6)</sup>
密度	1.314 g/cm <sup>3</sup> (60°C) <sup>2)</sup> 、1.48 g/cm <sup>3</sup> <sup>3)</sup> 、 比重：0.93 (20°C) <sup>5)</sup>
蒸気圧	5 × 10 <sup>-5</sup> mmHg (=7 × 10 <sup>-3</sup> Pa) (20°C) <sup>5)</sup> 、 0.113 mmHg (=15.1 Pa) (22°C) <sup>6)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-2.61 (19.7~19.9°C) <sup>6)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	4.07 × 10 <sup>5</sup> mg/L (20°C、pH=7) <sup>6)</sup>

#### (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 (分解性の良好な物質<sup>7)</sup>)

分解率：BOD 54.8%、TOC 85.0%、UV-VIS 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)<sup>8)</sup>

## 化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $1.5 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>9)</sup>

半減期：3.7 ~ 37 日 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup>と仮定し、1 日を 12 時間として計算)

オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $0.18 \times 10^{-17} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>11)</sup>により計算)

半減期：1.5 ~ 9.2 日 (オゾン濃度を  $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup>と仮定し、1 日を 12 時間として計算)

加水分解性

無水マレイン酸は加水分解によりマレイン酸になる<sup>6)</sup>。

水中半減期：22 秒 (25.1°C、pH=7)<sup>12)</sup>

大気中では相対湿度 96%で 21 時間後に完全に加水分解されるが、相対湿度 50%以下では加水分解されない<sup>13)</sup>

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：加水分解するため、モデルによる推計は行わなかった

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

本物質の経済産業省生産動態統計に基づく生産量の推移を表 1.1 に示す<sup>14)</sup>。

表 1.1 生産量の推移

年	2010	2011	2012	2013	2014
生産量 (t) <sup>a)</sup>	91,919	88,734	75,949	83,887	86,420
年	2015	2016	2017	2018	2019
生産量 (t) <sup>a)</sup>	85,397	87,809	89,749	90,142	82,418

注：a) 生産量は国内の自工場で実際に生産された数量を示す (仕掛中の半製品は除く)。

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 1.2 に示す<sup>15)</sup>。

表 1.2 製造・輸入数量の推移

年度	2009	2010	2011	2012	2013
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	69,769 <sup>b)</sup>	70,000 <sup>c)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>	40,000 <sup>c)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>
年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>	50,000 <sup>c)</sup>	30,000 <sup>c)</sup>	40,000 <sup>c)</sup>

注：a) 2010 年度以降の製造・輸入数量の届出要領は、2009 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。

本物質の輸出量<sup>16)</sup>、輸入量<sup>16)</sup>の推移を表 1.3 に示す。

表 1.3 輸出量・輸入量の推移

年	2010	2011	2012	2013	2014
輸出量 (t) <sup>a)</sup>	5,608	3,511	2,811	5,451	4,901
輸入量 (t) <sup>a)</sup>	403	1,583	1,551	2,170	815
年	2015	2016	2017	2018	2019
輸出量 (t) <sup>a)</sup>	4,641	5,538	4,188	1,731	1,646
輸入量 (t) <sup>a)</sup>	292	422	567	836	2,421

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]統計品別表より。

本物質の化学物質排出把握管理促進法(化管法)の製造・輸入量区分は 100 t 以上である<sup>17)</sup>。

## ② 用途

本物質は、不飽和ポリエステル樹脂の原料や樹脂改質剤として使われているほか、清酒などの調味料に使われるコハク酸や食品用酸味料に使われるフマル酸、リンゴ酸の原料、界面活性剤、可塑剤、農薬などの原料や農薬の補助剤としても使われている<sup>1)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

無水マレイン酸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：414)に指定されている。

無水マレイン酸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、無水マレイン酸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：1053)に指定されていた。

## 2. 曝露評価

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2018年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2), 3)</sup>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（2018 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	3,504	7	0	0	136	53,791	100	1,663	-	-	3,511	1,763	5,274

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)					
化学工業	2,896 (82.6%)	7 (100%)	0	0	136 (100%)	53,430 (99.3%)	0				届出	届出外
プラスチック製品製造業	608 (17.4%)	0	0	0	0	329 (0.6%)	0				67%	33%
下水道業							99 (99.0%)					
窯業・土石製品製造業	0	0	0	0	0	25 (0.05%)	0					
農業製造業	0	0	0	0	0	7 (0.01%)						
農業								1,663 (100%)				

本物質の2018年度における環境中への総排出量は約5.3tとなり、そのうち届出排出量は約3.5tで全体の67%であった。届出排出量のうち約3.5tが大気へ、0.007tが公共用水域へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約0.14t、廃棄物への移動量が約54t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(83%)であり、公共用水域への排出は化学工業のみであった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「平成30年度PRTR届出外排出量の推計方法等の詳細」<sup>3)</sup>をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

なお、届出外排出量の推計において農薬に係る排出量は、防疫用のくん蒸剤を除き、全量が土壌への排出と仮定している。また、本物質を含む農薬は、水で希釈した後に散布している<sup>4)</sup>。本物質の高い加水分解性を踏まえると水域と土壌への推定排出量の全量が加水分解物（マレイン酸）になっていると考えられる。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	3,504
水域	105
土壌	1,663

## (2) 媒体別分配割合の予測

本物質の媒体別分配割合の予測は、予測に必要な物理化学的性状が得られていないため、行わなかった。

## (3) 各媒体中の存在量の概要

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

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

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>								
室内空気	μg/m <sup>3</sup>								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

本物質について、実測データに基づく人に対する曝露量の推定を行うことはできなかった（表 2.4）。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量	
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
		データは得られなかった	データは得られなかった	
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった	
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった	
	最 大 値	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
			データは得られなかった	データは得られなかった
		水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった
データは得られなかった			データは得られなかった	
データは得られなかった			データは得られなかった	
食 物		データは得られなかった	データは得られなかった	
土 壤		データは得られなかった	データは得られなかった	

吸入曝露については、表 2.4 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2018 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<sup>5)</sup>を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で  $0.27 \mu\text{g}/\text{m}^3$  となった。なお、大気濃度の推定に当たっては、加水分解による濃度減少は考慮していない。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体	平均曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )	予測最大曝露量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )
大 気	一般環境大気	
	室内空気	
水 質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	
食 物		
土 壤		

経口曝露量については、表 2.5 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び

土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。

本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の環境媒体を経由した経口曝露の可能性は低いと考えられる。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。

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

本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水からの曝露の可能性は低いと考えられる。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった	データは得られなかった
海 水	データは得られなかった	データは得られなかった

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

本物質は加水分解を受けてマレイン酸になるが、その半減期は 25.1°C の水中で 22 秒と見積もられることから<sup>1)</sup>、体内に取り込まれた本物質は速やかにマレイン酸に代謝され、排泄されると考えられる。

イヌに本物質 60 mg/kg/day を餌に混ぜて 90 日間投与した結果、血漿中のマレイン酸は 55 日目までに定常状態 (1.8~3.7 µg/L) に達していたと見積もられた<sup>2)</sup>。

#### (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<sup>3)</sup>

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	400 mg/kg
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	465 mg/kg
モルモット	経口	LD <sub>50</sub>	390 mg/kg
ウサギ	経口	LD <sub>50</sub>	875 mg/kg
モルモット	経皮	LD <sub>50</sub>	> 20,000 mg/kg
ウサギ	経皮	LD <sub>50</sub>	2,620 mg/kg

表 3.2 マレイン酸の急性毒性<sup>3)</sup> (参考)

動物種	経路	致死量、中毒量等	
マウス	経口	LD <sub>50</sub>	2,400 mg/kg

本物質は眼、皮膚、気道を重度に刺激する。吸入すると灼熱感、咳、咽頭痛、息切れを生じ、喘息様反応を引き起こすことがある。経口摂取すると吐き気、腹痛、灼熱感、嘔吐、下痢を生じ、皮膚に付くと皮膚の乾燥、発赤、痛み、眼に入ると充血、痛み、熱傷を生じる<sup>4)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、20、40、100、250、600 mg/kg/day の用量で本物質を餌に添加して 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、100 mg/kg/day 以上の群の雄及び 600 mg/kg/day 群の雌の腎臓で腫大や褪色、尿細管のび慢性拡張、尿細管上皮細胞の肥大や変性、再生の発生率に増加を認め、250 mg/kg/day 以上の群の雄及び 600 mg/kg/day 群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加もみられた。さらに、600 mg/kg/day 群の雌雄で軽度のタンパク尿、雄で肝臓相対重量の有意な増加もみられた<sup>5)</sup>。この結果から、NOAEL を 40 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 50 匹を 1 群とし、0、250、600 mg/kg/day の用量で本物質を餌に添加して 183 日間投与した結果、一般状態や体重に影響はなかったが、250 mg/kg/day 以上の群で腎臓及び肝臓の絶対・相対重量の有意な増加を認め、腎臓の腫大や褪色、尿細管上

皮細胞の変性、肥大、再生が用量に依存してみられた。また、肝臓では肝細胞の空胞化を伴う肝細胞肥大もみられた<sup>6)</sup>。この結果から、LOAELを250 mg/kg/dayとする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雄10匹、雌20匹を1群とし、0、20、55、150 mg/kg/dayを交尾前80日から強制経口投与した2世代試験では、親世代(F<sub>0</sub>)の20 mg/kg/day以上の群で呼吸時にラ音が散見され、仔世代(F<sub>1</sub>)でも同様にラ音が散見されたが、その頻度と程度は用量依存的に増加した。F<sub>0</sub>の150 mg/kg/day群の雌雄で体重増加の抑制と死亡率の増加に有意差を認め、腎臓では腎皮質の壊死が雄の60%、雌の15%にみられた。F<sub>1</sub>でも、150 mg/kg/day群の雄で体重増加の抑制と死亡率の増加を認め、150 mg/kg/day群の雌は42週までに全数が死亡したが、そのほとんどの死因が強制経口投与時の傷害によるものであった。20、55 mg/kg/day群の雌では腎臓の絶対重量に有意な増加がみられたが、相対重量の増加はみられず、組織学的変化もなかった<sup>7,8)</sup>。この結果から、NOAELを55 mg/kg/dayとする。

エ) ビーグル犬の雌雄4匹を1群とし、0、20、40、60 mg/kg/dayの用量で本物質を餌に添加して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、60 mg/kg/day群の雄でヘマトクリット値の有意な減少を認め、ヘモグロビン濃度の減少傾向もみられた。臓器の重量や組織に影響はなかった<sup>9)</sup>。この結果から、NOAELを雄で40 mg/kg/day、雌で60 mg/kg/day以上とする。

オ) Fischer 344 ラット雌雄各123~126匹を1群とし、0、10、32、100 mg/kg/dayの用量で餌に添加して2年間投与した結果、雄の32 mg/kg/day群で38~75週、100 mg/kg/day群で19~75週に体重増加の有意な抑制を認め、雌でも32 mg/kg/day以上の群で散発的に抑制傾向がみられた。6ヶ月後の検査時に雄の100 mg/kg/day群で赤血球数、100 mg/kg/day群でヘマトクリット値の有意な減少がみられ、貧血が示唆されたが、その後の12、18、24ヶ月後の検査では有意差はなかった。また、臓器の重量や組織にも影響はなかった。なお、白内障が対照群を含む雌雄の全数にみられたが、その程度には用量依存性がなく、照明設備の制御トラブルで飼育室が常時点灯となっていた期間(故障時期不明)があったことから、それに起因した変化と考えられた<sup>10)</sup>。この結果から、NOAELを雄で10 mg/kg/day、雌で100 mg/kg/day以上とする。

カ) 参考としてマレイン酸を経口投与した試験結果を示す。Osborne-Mendel ラット雄12匹を1群とし、0、0.5、1.0、1.5% (0、250、500、750 mg/kg/day程度)の濃度でマレイン酸を餌に添加して2年間投与した結果、1%以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、0.5%以上の群の生存率は有意に低かった。また、1%群の3匹、1.5%群の4匹の尿細管上皮細胞で肥大や不規則化がみられ、1.5%群の肝臓は委縮傾向にあったが、動脈の限局性石灰化はむしろ軽い傾向にあった<sup>11)</sup>。この結果から、LOAELを0.5% (250 mg/kg/day程度)とする。

キ) Sprague-Dawley ラット雌雄各10匹を1群とし、0、12、32、86 mg/m<sup>3</sup>を4週間(6時間/日、5日/週)吸入した結果、12 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌雄で眼、鼻の刺激、血様流涙及び鼻汁、12 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雄及び32 mg/m<sup>3</sup>以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認めた。また、

雌雄の 12 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の鼻甲介、32 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の気管で上皮の過形成、粘膜の炎症性浸潤、86 mg/m<sup>3</sup> 群の肺で泡状マクロファージ出現、気管支上皮の過形成、脾臓でリンパ組織の過形成などを認めた。この結果から、LOAEL を 12 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 2.1 mg/m<sup>3</sup>) とする<sup>12)</sup>。

ク) Sprague-Dawley ラット及び Engle ハムスターの雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、1、3、10 mg/m<sup>3</sup> を 6 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、いずれも 1 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄で眼、鼻の刺激がみられ、10 mg/m<sup>3</sup> 群のラットの雌雄で鼻汁や眼漏、くしゃみ、ハムスターの雌雄で鼻汁や顕著なあえぎ呼吸を認めた。ラットでは 10 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、3 mg/m<sup>3</sup> 群の雌でも 3 ヶ月までは有意な抑制がみられたが、ハムスターでは体重への影響はなかった。生存率、血液、血液生化学、尿への影響はなく、眼の異常もなかったが、ラットでは 3 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌で下垂体、副腎の相対重量増加、雄で甲状腺の相対重量減少に有意差があった。組織への影響は主に鼻部に限られ、ラットの雌雄では 1 mg/m<sup>3</sup> 以上の群で粘膜上皮の過形成、10 mg/m<sup>3</sup> 群で扁平上皮化生、ハムスターでは 3 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌で粘膜上皮の過形成、10 mg/m<sup>3</sup> 群の雌雄で扁平上皮化生の発生が半数以上にみられ、この他にラットでは、10 mg/m<sup>3</sup> 群の雌の脾臓でヘモジデリン沈着の増加もみられた<sup>13,14)</sup>。なお、対照群を含む全群の鼻腔で炎症性変化がみられ、ラットでは好中球及び好酸球の粘膜上皮浸潤、ハムスターでは好中球の粘膜下浸潤の程度が曝露濃度に依存して増強したとあったが<sup>14)</sup>、具体的な発生状況の記載はなかった。各群の平均曝露濃度は 0、1.1、3.3、9.8 mg/m<sup>3</sup> であった<sup>13)</sup> が、本物質とマレイン酸を区別して測定できる分析方法でなかったことから、それらの合計値であった可能性が考えられた<sup>14)</sup>。しかし、本物質は相対湿度 96% の大気中では 21 時間で完全に加水分解されるが、相対湿度 50% の大気中では加水分解されないことから<sup>15)</sup>、マレイン酸の曝露はなかったものと考えられる。この結果から、1.1 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 0.20 mg/m<sup>3</sup>) をラットで LOAEL、ハムスターで NOAEL とする。

ケ) アカゲザル雌雄各 3 匹を 1 群とし、0、1、3、10 mg/m<sup>3</sup> を 6 ヶ月間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、1 mg/m<sup>3</sup> 以上の群の雌雄で眼、鼻の刺激がみられ、10 mg/m<sup>3</sup> 群で鼻汁、咳とくしゃみを伴う軽度のあえぎ呼吸を認めたが、体重や生存率、血液、血液生化学、尿、肺機能への影響はなく、眼の異常もなかった<sup>13,14)</sup>。なお、対照群を含む全群の鼻腔で粘膜又は粘膜下にごく軽度の好中球浸潤がみられたとあったが<sup>14)</sup>、具体的な発生状況の記載はなかった。各群の平均曝露濃度は 0、1.1、3.3、9.8 mg/m<sup>3</sup> であったが<sup>13)</sup>、本物質とマレイン酸を区別して測定できる分析方法でなかったことから、それらの合計値であった可能性が考えられた<sup>14)</sup>。しかし、本物質は相対湿度 96% の大気中では 21 時間で完全に加水分解されるが、相対湿度 50% の大気中では加水分解されないことから<sup>15)</sup>、マレイン酸の曝露はなかったものと考えられる。この結果から、NOAEL を 9.8 mg/m<sup>3</sup> (曝露状況で補正: 1.8 mg/m<sup>3</sup>) 以上とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹、雌 20 匹を 1 群とし、0、20、55、150 mg/kg/day を交尾前 80 日から強制経口投与した 2 世代試験では、各群の雌雄で繁殖成績に影響はなかった<sup>7,8)</sup>。この結果から、NOAEL を 150 mg/kg/day 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、30、90、140 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、30 mg/kg/day 以上の群で一過性の体重増加の軽度抑制がみられ、胎仔の体重は 30、140 mg/kg/day 群で有意に低かったが、対照群の胎仔体重が通常よりも高値であったことによる有意差と考えられた。黄体数や着床数、吸収胚数、同腹仔数、生存胎仔の数などに影響はなく、奇形や変異の発生率増加もなかった<sup>8,16)</sup>。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 140 mg/kg/day 以上とする。

### ④ ヒトへの影響

ア) 本物質の臭気閾値（気中濃度）は 0.32 ppm（1.3 mg/m<sup>3</sup>）である<sup>17)</sup>。

イ) 本物質を原料の一部に使用する印刷工場の調査では、労働者 265 人中 189 人（71%）で軽い眼痛、流涙、眼のかすみ等がみられ、そのうち 17 人にはび慢性表在性角膜炎様の変化がみられた。また、印刷現場での明らかな特有の臭気と眼、鼻咽頭のごく軽い刺激から、4.4 mg/m<sup>3</sup> 以上の濃度であったと考えられた<sup>18)</sup>。

ウ) 液状エポキシ樹脂と本物質を用いる工程で蒸気を吸入あるいは皮膚に接触したため感作性皮膚炎が生じたプラスチック工場の労働者のパッチテストでは液状エポキシ樹脂で陽性反応がみられたが、本物質では陰性であった。また、同じ作業を行っていた 11 人と樹脂に接触のない 2 人のパッチテストでも、1 人にエポキシ樹脂のみで陽性反応がみられた<sup>19)</sup>。

エ) プラスチック製造工場で本物質に曝露した 34 歳の男性労働者の症例では、この職場に異動して約 1 か月後に咳、鼻炎、息苦しさ、喘鳴がみられるようになり、曝露の数分以内に症状が現れ、朝のシフト時に多かった。曝露時の本物質濃度は 0.83 mg/m<sup>3</sup> であったが、1.36 mg/m<sup>3</sup> の無水フタル酸にも同時に曝露されていた。このため、0.83 mg/m<sup>3</sup> の本物質で 14 分間曝露の感作性気管支誘発試験を行ったところ、2 分後に咳、鼻炎、流涙がみられ、8 分後にはラ音が両肺で生じ、最大呼気流量は徐々に低下して 20 分後には試験前の 55% になったが、無水フタル酸の誘発試験では、喘息発作は起こらなかった<sup>20)</sup>。

オ) 57 歳の男性労働者の症例では、1950 年代に本物質の試験製造に携わった直後に喘鳴と息切れが現れたことから職場を変更し、その後は症状が消滅していたが、約 30 年後に再び分析業務で本物質を間欠的に曝露したところ、喘鳴と息切れが再発した。症状は休日に好転し、職場に戻ると悪化することを繰り返し、重度の溶血性貧血となって入院した。特異的 IgE 抗体検査、クームズ試験ともに本物質で陽性であったことから、本物質の曝露が原因と考えられた<sup>21)</sup>。しかし、この症例報告には異論もあり、喘息は職業的なものではなく、さ

らに、本物質の曝露が溶血性貧血と関連するという証拠も不十分と反論されている<sup>22)</sup>。

カ) 本物質によると考えられる職業性の呼吸器症状を発症したアトピー性皮膚炎の労働者(2人)に対して実施した本物質の誘発試験により、二相型の喘息発作を起こした症例が報告されているが<sup>23)</sup>、曝露濃度は不明であった。

キ) 日本産業衛生学会は、本物質を気道感作性物質の第2群、皮膚感作性物質の第2群に分類している<sup>24)</sup>。

### (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 (1999)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

#### 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<sup>25, 26, 27)</sup>、枯草菌で DNA 組換<sup>28)</sup> を誘発しなかった。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で数的異常を誘発しなかったが、構造異常を誘発した<sup>29)</sup>。

*in vivo* 試験系では、吸入曝露したラットの骨髓細胞で小核を誘発しなかった<sup>30)</sup>。

なお、参考として示すと、マレイン酸、マレイン酸ナトリウム塩、マレイン酸二ナトリウム塩は *in vitro* 試験系のネズミチフス菌で 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<sup>31, 32)</sup>。

##### ○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 123~126 匹を 1 群とし、0、10、32、100 mg/kg/day の用量で餌に添加して 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<sup>10)</sup>。

Wistar ラット雄 5 匹を 1 群とし、0、1 mg を右側腹部に 61 週間 (2 回/週) 皮下投与した

後に 106 週まで飼育した結果、生存していた 3 匹中 2 匹で投与部位に線維肉腫を認め、最初の発生は 80 週後にみられた<sup>33,34)</sup>。

なお、参考として示すと、マレイン酸二ナトリウムを上記と同様にして皮下投与した試験では、106 週まで生存していた 3 匹中 2 匹で自然発生が疑われる甲状腺癌がみられたが、投与部位に腫瘍の発生はなかった<sup>33,34)</sup>。また、Osborne-Mendel ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、0.5、1.0、1.5% (0、250、500、750 mg/kg/day 程度) の濃度でマレイン酸を餌に添加して 2 年間投与した結果、いずれの群にも腫瘍の発生増加はなかった<sup>11)</sup>。

## ○ 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 NOAEL 10 mg/kg/day (体重増加の抑制) 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・長期毒性ク) に示したラットの試験から得られた LOAEL 1.1 mg/m<sup>3</sup> (鼻部粘膜上皮の過形成) を曝露状況で補正して 0.20 mg/m<sup>3</sup> とし、LOAEL であるために 10 で除し、さらに慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.0020 mg/m<sup>3</sup> が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

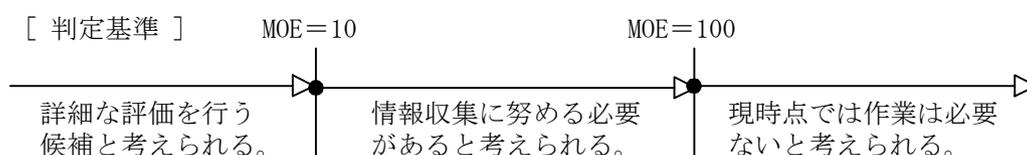
### ② 健康リスクの初期評価結果

#### ○ 経口曝露

経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	10 mg/kg/day ラット	—
	地下水	—	—		—



しかし、本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、人が環境媒体を経由して本物質を経口曝露する可能性はないと考えられる。

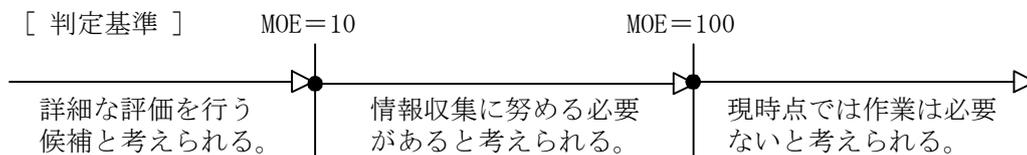
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

### ○ 吸入曝露

吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.4 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	0.0020 mg/m <sup>3</sup>	ラット	—
	室内空気	—	—			—



しかし、化管法に基づく 2018 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 0.27  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.0020  $\text{mg}/\text{m}^3$  から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 0.7 となる。

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

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

#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。本物質の高い加水分解性から、本物質を被験物質とした毒性試験の結果は、加水分解物であるマレイン酸の毒性を示していると考えられる。

表 4.1 本物質（無水マレイン酸）を被験物質とした毒性値の概要

生物群	急性	慢性	無水マレイン酸の毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	150,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	C	2)-2
	○		>150,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	B	C	2)-2
甲殻類等		○	10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	2)-5
	○		88,000* <sup>1</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	C	C	1)-707
	○		330,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	C	C	2)-4
	○		5,600,000* <sup>2</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	B	C	1)-707
魚類	○		75,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	C	2)-7
	○		75,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	C	2)-6
	○		138,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	TLm MOR	2	B	C	1)-922
	○		230,000	<i>Gambusia affinis</i>	カダヤシ	TLm MOR	4	C	C	1)-508
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

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

**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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (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 pH は未調整

\*2 pH を中性付近に調整

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

本物質は、毒性試験条件下 (水中) では加水分解物として存在すると推測されるため、本物質の予測無影響濃度 (PNEC) は導出しなかった。

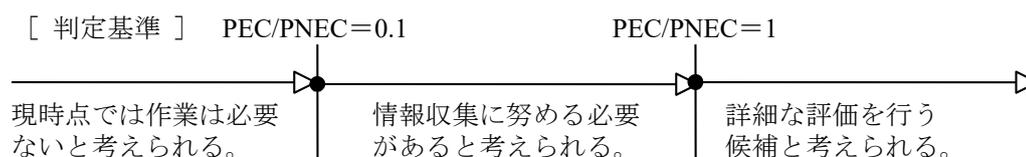
## (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られず、予測無影響濃度 (PNEC) も導出しなかったため、生態リスクの判定は行わなかった。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	—	—
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	μg/L	—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質の高い加水分解性や PRTR データ等を踏まえると、本物質の水質からの曝露の可能性は極めて低いと推察されるうえに、本物質が無水物の状態で公共用水域に存在することは考えにくいことから、総合的な判定も行わなかった。

表 4.3 は本物質の加水分解物であるマレイン酸を被験物質とした、水生生物に対する毒性試験結果の概要を示したものである。無水マレイン酸と加水分解物であるマレイン酸の毒性値は、同程度であると推察された。マレイン酸の生態リスク評価については、必要があれば別途検討することとする。

表 4.3 加水分解物（マレイン酸）を被験物質とした毒性値の概要（参考）

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]	文献 No.
藻類等			11,800	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO (RATE)	3	2)-1
	○		74,350	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	2)-1
甲殻類 等	○		42,810* <sup>1</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	2)-3
	○		93,800* <sup>2</sup>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	2)-3
	○		316,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	1)-2193
魚類	○		5,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	1)-901
	○		106,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC <sub>50</sub> MOR	2	1)-10936
その他			—	—	—	—	—	—

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、  
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 は未調整

\*2 pH を中性付近に調整

## 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: 1059.
- 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: 185.
- 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) OECD High Production Volume Chemicals Program (2007) : SIDS Initial Assessment Report,.  
Maleic anhydride and maleic acid.
- 7) 通産省公報 (1975.08.27) .
- 8) 無水マレイン酸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, PhysProp, EPI Suite. <sup>TM</sup> 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, AOPWIN<sup>TM</sup> v.1.91.
- 12) Bunton, C.A., Fuller, N.A., Perry, S.G. and Shiner, V.J.Jr. (1963) :The hydrolysis of carboxylic  
anhydrides. Part III. Reactions in initially neutral solution. Journal of the Chemical Society.:  
2918-2926.
- 13) Rosenfeld, J.M. and Murphy, C.B. (1967) : Hydrolysis study of organic acid anhydrides by  
differential thermal analysis II.Talanta, 14: 91-96.
- 14) 経済産業省 : 経済産業省生産動態統計年報 化学工業統計編 ([https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08\\_seidou.html#menu5](https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/result/ichiran/08_seidou.html#menu5), 2020.05.12 現在).
- 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](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2020.07.28 現在).
- 16) 財務省 : 貿易統計(<http://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2020.05.12 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>, 2008.11.06 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 (2020) : 平成 30 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 (2020) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 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 (2020) : 平成 30 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/todokedegaiH30/syosai.html>, 2020.03.19 現在).
- 4) クミアイ農薬総覧 2020.
- 5) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry – Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.

## (3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bunton CA, Fuller NA, Perry SG, Shiner VJ. (1963): 542. The hydrolysis of carboxylic anhydrides. Part III. Reactions in initially neutral solution. J. Chem. Soc. 1963: 2918-2926.
- 2) Braun W, Hermann E, Blau G. (1975): Plasma levels of maleic anhydride in dogs fed 60 mg/kg/day for 90 days. NTIS/OTS0206649.
- 3) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 4) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 0799. Maleic anhydride.
- 5) Dow Chemical Company (1975): Maleic anhydride: results of a 90-day dietary feeding study in rats. NTIS/OTS0206649.
- 6) Dow Chemical Company (1977): A supplemental toxicological study of maleic anhydride incorporated in the diet of male rats for 183 days. NTIS/OTS0206649.
- 7) Monsanto Company (1982): Three generation reproduction study in rats (modified to a two generation study). NTIS/OTS0206655.
- 8) Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Rodwell DE, Schardein JL. (1986): Teratology and multigeneration reproduction studies with maleic anhydride in rats. Fundam Appl Toxicol. 7: 359-366.
- 9) Dow Chemical Company (1975): 90-day dietary feeding studies on maleic anhydride in beagle dogs. NTIS/OTS 0206649.
- 10) Chemical Industry Institute of Toxicology (1983): Chronic dietary administration of maleic anhydride. NTIS/OTS0206651.
- 11) Fitzhugh OG, Nelson AA. (1947): The comparative chronic toxicities of fumaric, tartaric, oxalic, and maleic acids. J Am Pharm Assoc. 36: 217-219.
- 12) Monsanto Company (1982): Four-week inhalation study in rats. NTIS/OTS0206655.

- 13) Monsanto Company (1982): Six-month multispecies inhalation toxicity study (IRD-77-109). NTIS/OTS0206655.
- 14) Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE. (1988): A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fundam Appl Toxicol.* 10: 517-524.
- 15) Rosenfeld JM, Murphy CB. (1967): Hydrolysis study of organic acid anhydrides by differential thermal analysis--II. Maleic anhydride and trimellitic anhydride. *Talanta.* 14: 91-96.
- 16) Monsanto Company (1982): Teratogenic study of maleic anhydride in rats. NTIS/OTS0206655.
- 17) Amooore JE, Hautala E. (1983): Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol.* 3: 272-290.
- 18) 田中 茂 (1956): 無水マレイン酸による眼障碍. *労働科学.* 32: 117-126.
- 19) 落合 孝則, 内山 敬司, 佐久間 康一 (1978): エポキシ樹脂による感作性皮膚炎の一例. *産業医学.* 20: 66.
- 20) Lee HS, Wang YT, Cheong TH, Tan KT, Chee BE, Narendran K. (1991): Occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med.* 48: 283-285.
- 21) Gannon PF, Sherwood Burge P, Hewlett C, Tee RD. (1992): Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med.* 49: 142-143.
- 22) Jackson J, Jones AH. (1993): Haemolytic anaemia in a case of occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med.* 50: 191-192.
- 23) Durham SR, Graneek BJ, Hawkins R, Newman Taylor AJ. (1987): The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J Allergy Clin Immunol.* 79: 398-406.
- 24) 日本産業衛生学会 (2000): 許容濃度の暫定値 (2000 年度) の提案理由. 無水マレイン酸. *産衛誌.* 42: 164-166.
- 25) Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K. (1981): Chromosomal aberration tests *in vitro* as a primary screening tool for environmental mutagens and/or carcinogens. *GANN Monogr Cancer Res.* 27: 95-108.
- 26) Monsanto Company (1982): Mutagenicity plate assay: maleic anhydride. NTIS/OTS0206655.
- 27) 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.
- 28) Kawachi T, Yahagi T, Kada T, Tazima Y, Ishidate M, Sasaki M, Sugiyama T. (1980): Cooperative programme on short-term assays for carcinogenicity in Japan. *IARC Sci Publ.* 27: 323-330.
- 29) 祖父尼 俊雄 監修 (1999): 染色体異常試験データ集. 改訂 1998 年版. p.309-310.
- 30) Monsanto Company (1983): *In vivo* bone marrow chromosome study in rats (inhalation exposure). NTIS/OTS0206655.
- 31) Sayato Y, Nakamuro K, Ueno H. (1987): Mutagenicity of products formed by ozonation of naphthoresorcinol in aqueous solutions. *Mutat Res.* 189: 217-222.
- 32) Lake RS, DeVito GL, Szot RJ, Schwartz E. (1988): Nonmutagenicity of maleic acid and its sodium salts in salmonella assays. *Mutat Res.* 207: 1-5.
- 33) Dickens F, Jones HE. (1961): Carcinogenic activity of a series of reactive lactones and related

substances. Br J Cancer. 15: 85-100.

- 34) Dickens F, Jones HE. (1963): Further studies on the carcinogenic and growth-inhibitory activity of lactones and related substances. Br J Cancer. 17: 100-108.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) US 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.

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.

901 : Bender, M.E. (1969): The Toxicity of the Hydrolysis and Breakdown Products of Malathion to the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*, Rafinesque). Water Res. 3(8):571-582.

922 : Turnbull, H., J.G. Demann, and R.F. Weston (1954): Toxicity of Various Refinery Materials to Fresh Water Fish. Ind.Eng.Chem. 46(2):324-333.

2193 : Randall, T.L., and P.V. Knopp (1980): Detoxification of Specific Organic Substances by Wet Oxidation. J.Water Pollut.Control Fed. 52(8):2117-2130.

10936 : Knie, J., A. Halke, I. Juhnke, and W. Schiller (1983): Results of Studies on Chemical Substances with Four Biotests. (Ergebnisse Der Untersuch-ungen Von Chemischen Stoffen Mit Vier Biotests). Dtsch.Gewaesserkd.Mitt. 27(3):77-79.

##### 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, Maleic anhydride.

(<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15798>, 2019.12.18 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Read –across (2010).
2. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 002 Supporting Experimental result (2002).
3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Read –across (2010).
4. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 003 Supporting Experimental result (1982).
5. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1988).
6. Short-term toxicity to fish 001 Key Experimental result (1982).
7. Short-term toxicity to fish. 002 Key Experimental result (1982).

[11] 2-メトキシ-5-メチルアニリン

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：2-メトキシ-5-メチルアニリン

(別の呼称：*p*-クレシジン、1-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゼン、5-メチル-*o*-アニシジン、6-メトキシ-*m*-トルイジン)

CAS 番号：120-71-8

化審法官報公示整理番号：3-614 (メトキシトルイジン)

化管法政令番号：1-451

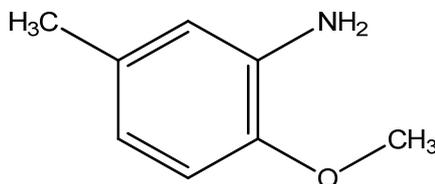
RTECS 番号：BZ6720000

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO

分子量：137.18

換算係数：1ppm= 5.61 mg/m<sup>3</sup>(気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、無色又は白色の固体である<sup>1)</sup>。

融点	53°C <sup>2)</sup> 、52~54°C <sup>3)</sup> 、49.8°C (約 760 mmHg) <sup>4)</sup>
沸点	235°C (760 mmHg) <sup>2),3)</sup>
密度	1.04 g/cm <sup>3</sup> (20°C) (計算値) <sup>4)</sup>
蒸気圧	0.011 mmHg (=1.4 Pa) (25°C) <sup>5)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	1.74 <sup>3)</sup> 、1.65 (23°C、pH≒7) <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	3,000 mg/L (20°C、pH≒7) <sup>4)</sup>

(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 (分解性が良好でないと判断される物質<sup>6)</sup>)

分解率：BOD 0.7%、TOC (-)\*%、GC 0.7%

(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)<sup>7)</sup>

(備考：\*分解度が負の値になったため (-) と表記した。)<sup>7)</sup>

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $200 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>8)</sup> により計算)

半減期：0.32～3.2 時間 (OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>9)</sup> と仮定し計算)

加水分解性

半減期：約 2.76 年 (pH=7.01、水温 25℃)<sup>4)</sup>

生物濃縮性 (濃縮性がない又は低いと判断される物質<sup>6)</sup>)

生物濃縮係数 (BCF)：

<2.5～4.6 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：2,000  $\mu\text{g/L}$ )<sup>10)</sup>

\*～<2.5 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：200  $\mu\text{g/L}$ )<sup>10)</sup>

(備考：\*検出せず。)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：74 (KOCWIN<sup>11)</sup> により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

メトキシトルイジンの化審法に基づき公表された、一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す<sup>12)</sup>。

表 1.1 メトキシトルイジンの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>				
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	

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まない値を示す。

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 2003 年、2004 年の生産量はそれぞれ 500t (推定)<sup>13),14)</sup>である。

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 1t 以上 100 t 未満である<sup>15)</sup>。

## ② 用途

本物質は、エオサミン B、コクシニン B やジアミノファストバイオレット BBN など各種染料の原料として使われている<sup>1)</sup>。

本物質を容易に生成するアゾ染料を含む家庭用品 (おしめ、おしめカバー、下着、寝衣、手

袋、くつした、中衣、外衣等の繊維製品、下着、手袋、中衣、外衣等の革製品)は、家庭用品に含まれる物質の人健康影響の観点から、有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律により 2016 年 4 月より販売・授与が禁止されている<sup>16)</sup>。なお、規制対象家庭用品の規制対象部位は、通常の使用形態で直接肌に接触する部分のみ(例：コートの場合、襟元と袖口のみ)である。

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

### (1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された 2018 年度の届出排出量<sup>1)</sup>、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体<sup>2)</sup>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（2018 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道		廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭			
全排出・移動量	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	0	-	0

業種等別排出量(割合)				総排出量の構成比(%)			
届出事業所無し							
				届出	届出外		
				0%	-		

本物質の 2018 年度における環境中への総排出量は 0 t であった。

### (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 Model<sup>3)</sup>により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 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	11.3	0.0	0.0	0.1
水域	10.8	99.4	6.4	26.6
土壌	77.9	0.0	93.6	73.2
底質	0.1	0.5	0.0	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 2.3 に示す。

表 2.3 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査地域	測定年度	文献	
一般環境大気	μg/m <sup>3</sup>	<b>&lt;0.0014</b>	<0.0014	<0.0014	<b>&lt;0.0014</b>	0.0014	0/14	全国	2018	4)
室内空気	μg/m <sup>3</sup>									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<u>&lt;0.1</u>	<0.1	<0.1	<u>&lt;0.1</u>	0.1	0/18	大阪府	2018	5)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u>&lt;0.032</u>	<0.032	<0.032	<u>0.052</u>	0.032	1/3	茨城県、 愛知県、 大阪府	2005	6)
		<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	0.6	0/5	全国	1985	7)
公共用水域・海水	μg/L	<u>&lt;0.032</u>	<0.032	<0.032	<u>&lt;0.032</u>	0.032	0/5	福岡県、 山口県	2005	6)
		<0.6	<0.6	<0.6	<0.6	0.6	0/4	東京都、 広島県	1985	7)
底質(公共用水域・淡水) μg/g		<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.006	0/2	大阪府、 和歌山県	2005	6)
		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/5	全国	1985	7)
底質(公共用水域・海水) μg/g		<0.006	<0.006	<0.006	<0.006	0.006	0/4	全国	2005	6)
		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	0.03	0/4	東京都、 広島県	1985	7)
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。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

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

## (4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、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 m<sup>3</sup>、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	<b>0.0014 µg/m<sup>3</sup>未満程度</b> (2018)	0.00042 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	限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが概ね 0.032 µg/L 未満(2005)	過去のデータではあるが概ね 0.0013 µg/kg/day 未満
	食物	データは得られなかった	データは得られなかった
最大値	大気		
	一般環境大気	<b>0.0014 µg/m<sup>3</sup>未満程度</b> (2018)	0.00042 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	限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが概ね 0.052 µg/L(2005)	過去のデータではあるが概ね 0.0021 µg/kg/day
	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 0.0014 µg/m<sup>3</sup> 未満程度となった。

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	< 0.00042	< 0.00042
	室内空気		
水質	飲料水	参考値 <sup>a)</sup>	(< 0.004)
			(< 0.004)
	地下水		
	公共用水域・淡水	参考値 <sup>b)</sup>	(< 0.0013)
食物			
土壌			

注：1) 不等号 (<) 付した値は、曝露量の算出に用いた測定濃度が「検出下限値未満」とされたものであることを示す

2) 括弧内の値は、調査時期や調査地域の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量

b) 過去（10年以上前）の調査結果に基づく曝露量

経口曝露については、表 2.5 に示すとおり飲料水、地下水、公共用水域・淡水、食物及び土壌の実測データが得られていないため、平均曝露量、予測最大曝露量ともに設定できなかった。なお、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 0.004 µg/kg/day 未満程度となった。

また、過去のデータではあるが、公共用水域・淡水の実測データから求めた予測最大曝露量は概ね 0.0021 µg/kg/day となった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

本物質は濃縮性がない又は低いと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

#### (5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータは得られなかった。なお、過去のデータではあるが公共用水域の淡水域では概ね 0.052 µg/L、同海水域では概ね 0.032 µg/L 未満となった。

一方、化管法に基づく 2018 年度の公共用水域への届出排出量は 0 kg のため、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.032 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2005)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.052 $\mu\text{g/L}$ (2005)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.032 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2005)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが概ね 0.032 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2005)]

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 健康リスクの初期評価

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

#### (1) 体内動態、代謝

本物質の体内動態、代謝に関して、知見は得られなかった。

なお、本物質をラットの鼻腔上皮とともに培養するとホルムアルデヒドの生成がみられ<sup>1)</sup>、その生成量は肝臓ホモジネートとともに培養した時よりも1.5倍多かった<sup>2)</sup>。本物質の発がん性試験では、鼻腔で腫瘍の発生が報告されているが<sup>3)</sup>、これは鼻腔で本物質から生成されたホルムアルデヒドによる影響であった可能性が考えられた<sup>1,2)</sup>。

#### (2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

##### ① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD <sub>50</sub>	1,450 mg/kg <sup>4)</sup>
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	220 mg/m <sup>3</sup> (1hr) <sup>5)</sup>
ラット	吸入	LC <sub>50</sub>	380 mg/m <sup>3</sup> (1hr) <sup>5)</sup>

注：( ) 内の時間は曝露時間を示す。

本物質を吸入すると咳を生じ、眼に入ると発赤を生じる<sup>6)</sup>。

吸入曝露によるラットの急性毒性試験では、嗜眠、呼吸困難、流涙、紅涙、鼻漏、暗色尿、鎮静が曝露時にみられ、剖検では肺、胸腺からの出血があった<sup>5)</sup>。また、強制経口投与したマウスでは、メトヘモグロビンの有意な増加がみられた<sup>7)</sup>。

##### ② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、1、3%の濃度で餌に添加して 8 週間投与して実施した予備試験の結果、雄ラットの 3%群を除く曝露群で死亡率の増加がみられた<sup>3)</sup>。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 104 週間投与した結果、1%群の雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、0.5%群の雄及び 0.5%以上の群の雌の体重も 2 年目は一貫して低かった。1%群の雌雄で生存率の有意な低下を認め、投与量と死亡率には有意な正の相関がみられた。雌雄の膀胱では、0.5%群で過形成と腫瘍の発生率増加がみられ、1%群では腫瘍の発生率は大きく増加したが、過形成は 1~2 匹にみられる程度であった。また、1%群の雌雄の鼻腔で過形成の発生率に増加がみられた<sup>3)</sup>。なお、投与量は雄で 0、198、396 mg/kg/day、雌で 0、245、491 mg/kg/day と見積もられた<sup>8)</sup>。この結果から、LOAEL を 0.5% (雄 198 mg/kg/day、雌 245 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 104 週間投与を

計画した試験では、1%群の雌雄で体重減少などの強い毒性がみられ、22週から0、0.15、0.3%に減量して投与を継続したが、0.5→0.15%以上の群の雌雄の体重は試験期間を通して一貫して低く、投与量と死亡率には有意な正の関連がみられ、1→0.3%群の雄は92週で全数死亡した。0.5→0.15%以上の群の雌雄では膀胱腫瘍の発生率が有意に高く、腫瘍によって圧迫された尿管の閉塞を原因とした水腎症が多くみられた。一方、膀胱腫瘍の発生がなかったマウスの膀胱では上皮過形成、核の濃染や不整を特徴とした異形成がみられた。この他に0.5→0.15%群の雌で骨髄線維症、脾臓萎縮の発生率増加がみられたが、用量依存性のない変化であった<sup>3)</sup>。なお、投与濃度の時間加重平均は雄で0、0.22、0.46%、雌で0、0.22、0.44%であり<sup>3)</sup>、投与量は雄で0、260、552 mg/kg/day、雌で0、281、563 mg/kg/dayと見積もられた<sup>8)</sup>。この結果から、LOAELを0.5→0.15%（雄260 mg/kg/day、雌281 mg/kg/day）とする。

### ③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各50匹を1群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して104週間投与した結果、1%群の雄で精細管変性の発生率に増加がみられた<sup>3)</sup>。

イ) B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各50匹を1群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して21週間投与した後22週から0、0.15、0.3%に減量して合計で92～104週間投与した結果、0.5→0.15%群の雌の子宮で嚢胞性過形成の発生率に増加がみられたが、1→0.3%群の雌では1匹に認めただけであった<sup>3)</sup>。

### ④ ヒトへの影響

ア) 1970年代にアメリカの産業界から寄せられた報告では、本物質を製造し、取り扱う工場の労働者で、本物質の曝露に関連した健康影響はみられなかった<sup>3)</sup>。

## (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	—
	ACGIH	—
	NTP (1981)	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 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる群B 物質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG (1992)	2 ヒトに対して発がん性があると考えられる物質

## ② 発がん性の知見

### ○ 遺伝子傷害性に関する知見

*in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加又は無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発した報告<sup>9,10)</sup>がある一方で、S9 無添加では誘発しなかった報告<sup>11)</sup>、S9 添加の有無にかかわらず誘発しなかった報告<sup>12)</sup>もあり、大腸菌では明瞭な結果が得られなかった<sup>9)</sup>。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<sup>13,14)</sup>が、S9 無添加のラッシュャー白血病ウイルスに感染させたラット胚細胞 (2FR450)<sup>15)</sup>、ウシパピローマウイルス DNA を感染させたマウス胚細胞 (C3H/10T1/2)<sup>16)</sup>で形質転換を誘発した。

*in vivo* 試験系では、経口投与したマウスの膀胱で DNA 傷害を誘発したが、肝臓や肺、腎臓、脳、骨髄、胃、大腸で誘発しなかった<sup>17)</sup>。経口投与、腹腔内投与したラットの肝臓、腎臓、脾臓、膀胱で DNA 一本鎖切断を誘発しなかった<sup>7)</sup>。経口投与<sup>7,18)</sup>、腹腔内投与<sup>7)</sup>したマウスの骨髄細胞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、0.5、1%の濃度で餌に添加して 104 週間投与した結果、0.5%以上の群の雌雄の膀胱で移行上皮の癌や乳頭腫を含む膀胱腫瘍、1%群の雌雄の鼻腔で嗅神経芽細胞腫の発生率に有意な増加を認めた。なお、0.5%群の雄で肝臓腫瘍、精巣間細胞腫、雌で子宮内膜間質部ポリープ、副腎皮質腺腫の発生率に有意な増加がみられたが、1%群の発生率に有意な変化はなかった<sup>3)</sup>。その後、鼻腔の腫瘍を形態学的に再検討した結果、1%群の雄ではほぼすべてが腺癌、雌では腺癌が全体の 1/2、扁平上皮癌、腺腫又は乳頭腫が各 1/4 の割合であり、腺癌の分化度は低かった。一部の腺癌及び扁平上皮癌は嗅脳や大脳へ浸潤していた<sup>19)</sup>。なお、投与量は雄で 0、198、396 mg/kg/day、雌で 0、245、491 mg/kg/day と見積もられた<sup>8)</sup>。

B6C3F<sub>1</sub> マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、0.5、1%の濃度で餌に添加して 104 週間の投与を計画した試験では、1%群の雌雄で体重減少などの強い毒性がみられ、22 週から 0.15、0.3%に減量して投与を継続したが、1→0.3%群の雄は 92 週で全数死亡した。0.5→0.15%以上の群の雌雄の膀胱で移行上皮癌+扁平上皮癌、雌で肝細胞癌、肝細胞癌+腺腫の発生率に有意な

増加を認めた。また、鼻腔で嗅神経芽細胞腫の発生はなかったが、本物質投与群の雄2匹で肉腫、1匹で腺癌、雌1匹で扁平上皮癌がみられ<sup>3)</sup>、マウスの鼻腔腫瘍は極めてまれなことから、それらは投与に関連したものと考えられた。なお、投与量は雄で0、260、552 mg/kg/day、雌で0、281、563 mg/kg/dayと見積もられた<sup>8)</sup>。

これらの結果から、NCI (1979) は、本物質は Fischer 344 ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウスに対して発がん性を有すると結論した<sup>3)</sup>。

A/St マウス雌雄各10匹を1群として0、25、50、100 mg/kgを8週間(3回/週)腹腔内投与、A/J マウス雄30匹を1群として0、120、300、600 mg/kgを8週間(3回/週)腹腔内投与し、その後16週間飼育して肺腫瘍の発生を調べた試験では、いずれも肺腫瘍の発生率に有意な増加はなかった<sup>20)</sup>。

カリフォルニア州 EPA (1992) は、雌の B6C3F<sub>1</sub> マウスの膀胱腫瘍の発生状況をもとに、スロープファクターを 0.15 (mg/kg/day)<sup>-1</sup>と算出した<sup>21)</sup>。

## ○ 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に関する知見が得られているが、生殖・発生毒性については十分な知見が得られていない。発がん性についてはヒトでは十分な知見が得られず、発がん性の有無について判断できない。しかし、ラット及びマウスを用いた経口投与の発がん性試験では、雌雄の膀胱で低用量群から用量依存的に腫瘍の発生を認めており、発がんリスクについてもリスク評価の対象とすることが必要と考えられたことから、発がんリスクについても検討する。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性イ)のラットの試験から得られた LOAEL 198 mg/kg/day (体重増加の抑制、膀胱の上皮過形成)を LOAEL であるために10で除した 20 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 20 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、雌マウスの試験結果(膀胱腫瘍)から求めた 0.15 (mg/kg/day)<sup>-1</sup>を採用する。

一方、吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクの設定ができなかった。

### ② 健康リスクの初期評価結果

#### ○ 経口曝露

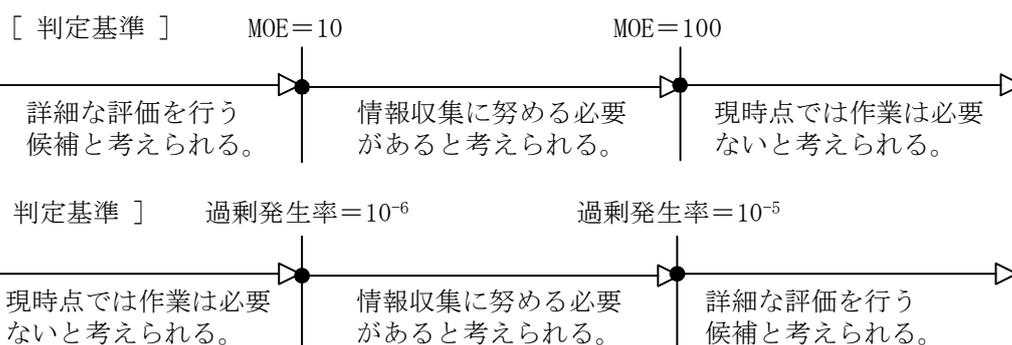
経口曝露については、曝露量が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等	MOE
経口	飲料水	—	—	20 mg/kg/day ラット	—
	公共用水域・淡水	—	—		—

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 <sub>05</sub>	EPI
経口	飲料水	—	0.15 (mg/kg/day) <sup>-1</sup>	—	—	—
	公共用水域・淡水	—		—		—



しかし、限られた地域の飲料水のデータから算出した最大曝露量は 0.004 μg/kg/day 未満程度であったが、参考としてこれと無毒性量等 20 mg/kg/day から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 100,000 超となり、スロープファクターの 0.15 (mg/kg/day)<sup>-1</sup> から算出したがん過剰発生率は 6.0×10<sup>-7</sup> 未満となる。また、過去のデータ (2005 年) にはあるが、公共用水域・淡水のデータから算出した最大曝露量 0.0021 μg/kg/day から算出すると MOE は 190,000、がん過剰発生率は 3.2×10<sup>-7</sup> となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定されることから、その曝露量を加えても MOE やがん過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。

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

### ○ 吸入曝露

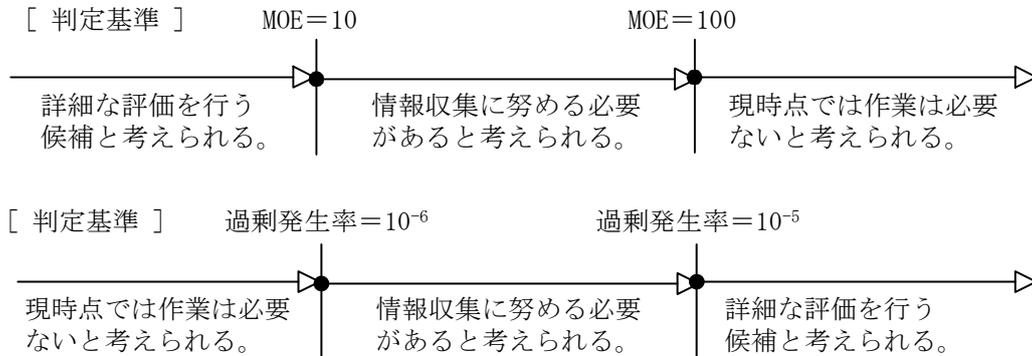
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等	MOE
吸入	環境大気	0.0014 μg/m <sup>3</sup> 未満程度	0.0014 μg/m <sup>3</sup> 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 <sub>05</sub>	EPI
吸入	環境大気	0.0014 µg/m <sup>3</sup> 未満程度	—	—	—	—
	室内空気	—		—		—



しかし、吸収率を 100%と仮定し、経口曝露の無毒性量等を吸入曝露の無毒性量等に換算すると 67 mg/m<sup>3</sup>となるが、参考としてこれと予測最大曝露濃度の 0.0014 µg/m<sup>3</sup>未満程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 960,000 超となる。また、発がん性については、参考としてスロープファクターを吸入換算すると 4.5×10<sup>-5</sup> (µg/m<sup>3</sup>)<sup>-1</sup> となり、予測最大曝露濃度に対するがん過剰発生率を算出すると 6.3×10<sup>-8</sup>未満となる。

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

#### 4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

##### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると、表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等			—	—	—	—	—	—	—	—
甲殻類 等			—	—	—	—	—	—	—	—
魚 類	○		12,270	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	D	C	2)-1
	○		170,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	TLm MOR	2	D	C	1)-2015001
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

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

LC<sub>50</sub>(Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、TLm(Median Tolerance Limit)：半数生存限界濃度

影響内容

MOR (Mortality)：死亡

評価の結果、採用可能とされた知見は得られなかったため、参考として QSAR 予測値及び QSAR クラスを構成する参照物質の毒性値について整理した。

##### (2) QSAR 予測値等を用いた考察

初期評価において、予測無影響濃度 (PNEC) の導出は、原則として生態毒性に関する試験等によって得られた実験値を用いることとしており、QSAR (定量的構造活性相関) 等による予測値の活用については、当面専門家判断による総合的な判定への根拠の一つとし、評価事例を積み重ねた後に、QSAR 等予測値の評価への扱いを再度検討することとしている。

本物質については、4. (1) において藻類等、甲殻類等及び魚類のいずれにおいても実験値から採用可能な知見が得られなかったため、藻類、甲殻類及び魚類について QSAR 等による毒性予測

を行い、考察を加えて総合的な評価の参考にすることとした。

### 1) QSAR 予測値

QSAR モデルとして、国内外の規制部局等で用いられており、利用実績の多い ECOSAR<sup>3)-1, 3)-2</sup>、KATE<sup>3)-3, 3)-4</sup>、TIMES<sup>3)-5</sup> を用いることとした。これら 3 つのモデルは化学物質の特徴的な部分構造等に基づき複数の QSAR クラス（分類）を定義している。各 QSAR クラスには、部分構造等の定義に当てはまり、かつ生態毒性試験の実験結果（実験値）を有する既存の化学物質が参照物質として割り当てられている。そして、各 QSAR クラスにおいて、参照物質のデータを用いて、毒性値を被説明変数、主に log Kow を説明変数とした回帰分析による毒性予測を行っている。本検討においては、各モデルにおいて、本物質の部分構造により分類され、かつ適用領域内であると判定された QSAR クラスを考察の対象とした。

本物質の毒性予測値については、回帰式の当てはまりの良さを指標としての決定係数 ( $R^2$ ) が 0.70 以上、かつ毒性試験データ数 (n) が 5 以上（以下、指標という。）の QSAR 式による予測値（表 4.2）を参考にすることとした。

表 4.2 QSAR を用いた毒性予測結果の概要（KOWWIN による推定値 logKow=1.70 を用いた予測）

生物群	急性	慢性	QSAR 予測値 [μg/L]	エンドポイント / 影響内容	QSAR モデル	QSAR クラス	統計値 $R^2$	統計値 n
藻類			—	—	—	—	—	—
甲殻類			—	—	—	—	—	—
魚類	○		31,436	LC <sub>50</sub> MOR	ECOSAR1.11	Anilines (Unhindered)	0.71	49
	○		59,000	LC <sub>50</sub> MOR	KATE2011	amines aromatic or phenols5	0.77	24
	○		91,000	LC <sub>50</sub> MOR	KATE2020	CNOS_X amine aromatic lesstoxic	0.78	19

#### QSAR 予測値

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR) プログラムとして、国内外の規制部局等で用いられており、利用実績の多い ECOSAR、KATE、TIMES を用いた。各 QSAR クラスの適用範囲外である場合や QSAR 式の  $R^2$  が 0.70 未満の場合、n が 5 未満の場合、専門家判断により利用できないとされた場合には、それらの予測値は掲載していない。

#### エンドポイント

LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度

#### 影響内容

MOR (Mortality) : 死亡

$R^2$  : QSAR 式の決定係数

n : 毒性試験データ数

### ① 藻類

藻類について、指標を満足する QSAR 式は得られなかった（表 4.2）。

## ② 甲殻類

甲殻類について、指標を満足する QSAR 式は得られなかった (表 4.2)。

## ③ 魚類

魚類の急性毒性について、指標を満足する QSAR 式より、予測値として 31,436~91,000  $\mu\text{g/L}$  が得られた (表 4.2)。慢性毒性については、指標を満足する QSAR 式が得られなかった (表 4.2)。

## 2) QSAR クラスを構成している参照物質とその毒性値

藻類、甲殻類の急性毒性・慢性毒性、及び魚類の慢性毒性においては、指標を満足する QSAR 式が得られなかったため、さらに、本物質 (2-メトキシ-5-メチルアニリン) と QSAR クラスを構成する参照物質との類似性と毒性情報、及び類似物質に対するこれまで初期評価を行った毒性値による考察を行った。

本物質が分類された QSAR クラスを構成する参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第 1 級アミン (-NH<sub>2</sub>) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質との log Kow の差が 1 以内 (log Kow=0.7~2.7) である参照物質の毒性値 (同じ参照物質に対して複数の毒性試験結果がある場合はその最小値)、及び初期評価において予測無影響濃度 (PNEC) の算出時に参照された毒性値を転載した (表 4.3~表 4.7)。これらの情報から、本物質の毒性の特徴について考察を行った。

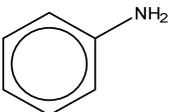
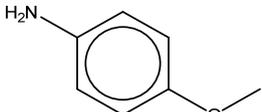
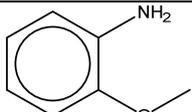
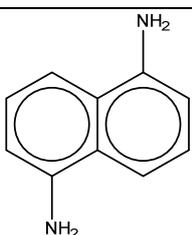
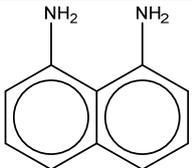
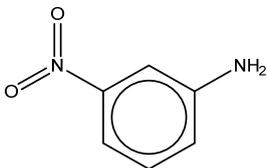
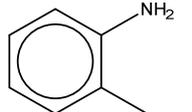
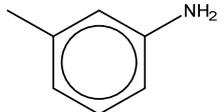
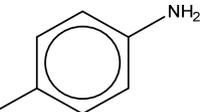
## ① 藻類

藻類の急性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第 1 級アミン (-NH<sub>2</sub>) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質と logKow の差が 1 以内の物質は 28 物質であった (表 4.3)。これら参照物質個々の毒性値の信頼性が明らかでないことから、これまでの初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値、すなわち初期評価において信頼性評価を行った毒性値のみを用いることとした。上記 28 物質のうち、初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値を有する物質は 18 物質であった (表 4.3 太字箇所)。これら 18 物質の毒性値には非常に大きな幅があった(160~41,400  $\mu\text{g/L}$ )。18 物質のうち、本物質 (2-メトキシ-5-メチルアニリン) とメトキシ基やメチル基がベンゼン環の同じ位置に直接付加した構造を持ち構造類似性が比較的高い 2,5-ジメチルアニリンや *o*-アニシジンの毒性値がそれぞれ 29,000、>30,000  $\mu\text{g/L}$  と比較的大きい一方で、同じ QSAR クラスの中でも、アミン以外の基が付加していない、あるいはハロゲン基が付加しているなど、構造的類似性が比較的低いと考えられるアニリンや 2-ナフチルアミン、3,4-ジクロロアニリンの毒性値はそれぞれ 160、500、450  $\mu\text{g/L}$  と比較的小さかった。しかしながら、これらの構造類似性が低いと考えられた物質群を別のクラスとして扱うための十分な根拠を得るためには、さらなる検討が必要と考えられた。そこで、本物質に対する考察では 18 物質を同じ物質群として扱い、カテゴリーアプローチにおけるリードアクロス (類推) の手法を参考にして、不等号を除いた上で幾何平均値を求めたところ、幾何平均値は 7,263  $\mu\text{g/L}$  であった。

藻類の慢性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、急性毒性の場合と同様に本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる物質を選択すると 27 物質であった (表 4.4)。

その中で、初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値を有する物質は 19 物質であった (表 4.4 太字箇所)。これら 19 物質の毒性値について、上記の急性毒性の場合と同様の理由から、リードアクロスの手法を参考に、不等号を除いた上で幾何平均値 (最小値～最大値) を求めると 2,146  $\mu\text{g/L}$  (157～32,000  $\mu\text{g/L}$ ) であった。

表 4.3 藻類の急性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7～2.7) とその毒性値 [ $\mu\text{g/L}$ ]

CAS 番号	物質名	logKow	藻類急性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』で PNEC 算出時に参照された毒性値 (掲載巻)	
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
62-53-3	アニリン	1.1		110,000	160 (1 巻)	
104-94-9	<i>p</i> -アニシジン	1.2		13,000	11,600 (3 巻)	
90-04-0	<i>o</i> -アニシジン	1.2		21,000	>30,000 (19 巻)	
2243-62-1	1,5-ジアミノナフタレン	1.3		2,100	—	
479-27-6	1,8-ナフタレンジアミン	1.3		180	—	
99-09-2	<i>m</i> -ニトロアニリン	1.3/ 1.5		15,000	—	
95-53-4	<i>o</i> -トルイジン	1.4/ 1.6	120,000		3,900 (1 巻)	
108-44-1	<i>m</i> -トルイジン	1.6		1,600	—	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジン	1.6		10,000	23,900 (5 巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	藻類急性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
95-51-2	<i>o</i> -クロロアニリン	1.7		13,000	27,600 (9巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロアニリン	1.7		1,500	3830 (5巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロアニリン	1.7		10,000	16,900 (3巻)	
95-78-3	2,5-ジメチルアニリン	1.9/ 2.2	30,000		29,000 (8巻)	
51963-82-7	2,5-ジエトキシ-4-(4-モルホリニル)アニリン	2		7,400	—	
96-96-8	4-メトキシ-2-ニトロアニリン	2.1		12,000	—	
87-59-2	2,3-ジメチルアニリン	2.2	41,000		41,400 (7巻)	
101-80-4	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	2.2		28,000	21,700 (15巻)	
95-64-7	3,4-ジメチルアニリン	2.2		4,600	8,590 (7巻)	
101-77-9	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	2.2		12,000	11,600 (10巻)	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	2.2		22,000	29,100 (7巻)	

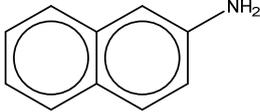
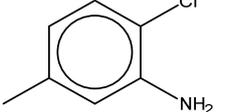
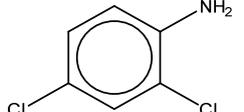
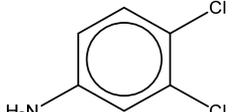
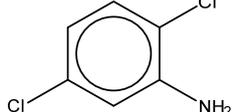
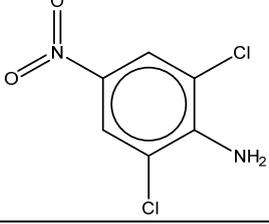
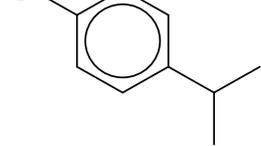
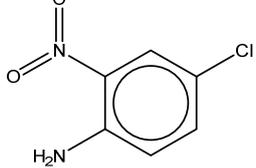
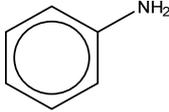
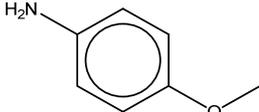
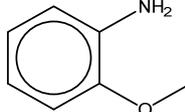
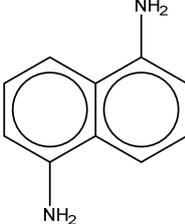
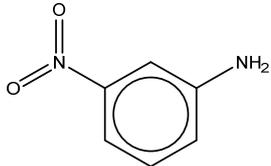
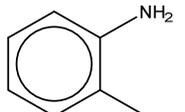
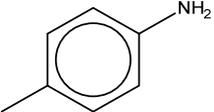
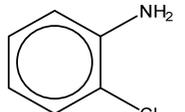
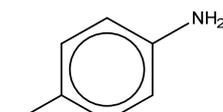
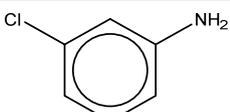
CAS 番号	物質名	logKow	藻類急性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
91-59-8	2-ナフチルアミン	2.3		430	500 (19 巻)	
95-81-8	2-クロロ-5-メチルアニリン	2.3	4,900	2,200	—	
554-00-7	2,4-ジクロロアニリン	2.4		4,800	3,380 (14 巻)	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4		2,700	450 (13 巻)	
95-82-9	2,5-ジクロロアニリン	2.4		3,800	5,940 (14 巻)	
99-30-9	2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリン	2.4		1,300	—	
99-88-7	4-イソプロピルアニリン	2.5		18,000	—	
89-63-4	4-クロロ-2-ニトロアニリン	2.7		8,500	—	

表 4.4 藻類の慢性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [µg/L]

CAS 番号	物質名	logKow	藻類慢性毒性		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス			
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
62-53-3	アニリン	1.1		8,000	500 (1巻)	
104-94-9	<i>p</i> -アニシジン	1.2		2,300	2,350 (3巻)	
90-04-0	<i>o</i> -アニシジン	1.2	7,500	7,500	7,500 (19巻)	
2243-62-1	1,5-ジアミノナフタレン	1.3		340	—	
99-09-2	<i>m</i> -ニトロアニリン	1.3/ 1.5		6,300	—	
95-53-4	<i>o</i> -トルイジン	1.4/ 1.6	6,400		2,910 (1巻)	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジン	1.6		3,100	3,120 (5巻)	
95-51-2	<i>o</i> -クロロアニリン	1.7		3,200	3,200 (9巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロアニリン	1.7		320	320 (5巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロアニリン	1.7		1,000	1,000(3巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	藻類慢性毒性		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス			
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
87-62-7	2,6-ジメチルアニリン	1.8/ 2.2	32,000		32,000 (7 巻)	
95-78-3	2,5-ジメチルアニリン	1.9/ 2.2	2,000		2,000 (8 巻)	
51963-82-7	2,5-ジエトキシ-4-(4-モルホリニル)アニリン	2		870	—	
96-96-8	4-メトキシ-2-ニトロアニリン	2.1		470	—	
87-59-2	2,3-ジメチルアニリン	2.2	4,300		4,320 (7 巻)	
101-80-4	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	2.2		3,900	<3,750 (15 巻)	
95-64-7	3,4-ジメチルアニリン	2.2		2,900	2,940 (7 巻)	
101-77-9	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	2.2		930	1,830 (10 巻)	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	2.2		5,800	5,800 (7 巻)	
91-59-8	2-ナフチルアミン	2.3		98	157 (19 巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	藻類慢性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
95-81-8	2-クロロ-5-メチルアニリン	2.3	500	500	—	
554-00-7	2,4-ジクロロアニリン	2.4	2,000	310	2,040 (14巻)	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4		630	1,250 (13巻)	
95-82-9	2,5-ジクロロアニリン	2.4		640	1,890 (14巻)	
99-30-9	2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリン	2.4		120	—	
99-88-7	4-イソプロピルアニリン	2.5		1,100	—	
89-63-4	4-クロロ-2-ニトロアニリン	2.7		2,100	—	

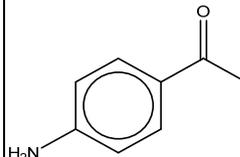
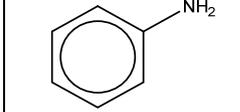
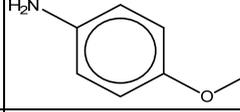
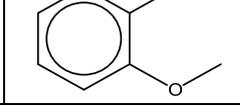
## ② 甲殻類

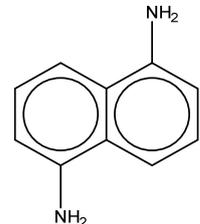
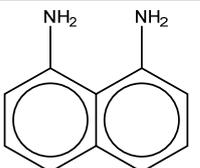
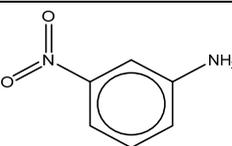
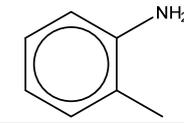
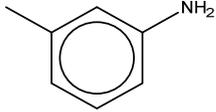
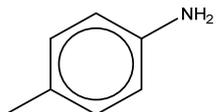
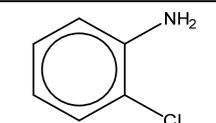
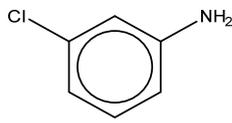
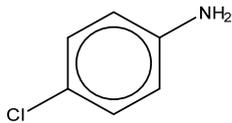
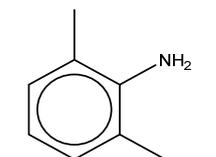
甲殻類の急性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第1級アミン (-NH<sub>2</sub>) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質と log Kow の差が1以内の物質は39物質であった(表4.5)。これら参照物質個々の毒性値の信頼性が明らかでないことから、これまで初期評価を行った毒性値のみを用いることとした。上記39物質のうち、初期評価においてPNEC算出時に参照された毒性値を有する物質は21物質であった(表4.5太字箇所)。これら21物質の毒性値には非常に大きな幅があった(54~20,000 μg/L)。21物質のうち、本物質(2-メトキシ-5-メチルアニリン)との構造類似性が比較的高い2,5-ジメチ

ルアニリンや *o*-アニシジンの毒性値がそれぞれ 18,000、2,180  $\mu\text{g/L}$  と比較的大きい一方で、同じ QSAR クラスの中でも構造的類似性が比較的低いと考えられるアニリンや2-ナフチルアミン、3,4-ジクロロアニリンの毒性値はそれぞれ 80、835、54  $\mu\text{g/L}$  と比較的小さかった。しかしながら、これらの構造類似性が低いと考えられた物質群を別のクラスとして扱うための十分な根拠を得るためには、さらなる検討が必要と考えられた。そこで、本物質に対する考察では 21 物質を同じ物質群として扱い、カテゴリーアプローチにおけるリードアクロスの手法を参考にして、不等号を除いた上で幾何平均値を求めたところ、幾何平均値は 1,225  $\mu\text{g/L}$  であった。

甲殻類の慢性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、急性毒性の場合と同様に本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる物質を選択すると 22 物質であった (表 4.6)。その中で、初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値を有する物質は 18 物質であった (表 4.6 太字箇所)。これら 18 物質の毒性値も非常に大きな幅があった(2.5~2,230  $\mu\text{g/L}$ )。急性毒性と同様、本物質と構造類似性が高い 2,5-ジメチルアニリンや *o*-アニシジンの毒性値がそれぞれ 96、250  $\mu\text{g/L}$  と比較的大きい一方で、同じ QSAR クラスの中でも構造的類似性は低いと考えられるアニリンや2-ナフチルアミン、3,4-ジクロロアニリンの毒性値はそれぞれ 4、14、2.5  $\mu\text{g/L}$  (18 物質の最小値) と比較的小さかった。上記の急性毒性の場合と同様の理由から、リードアクロスの手法を参考にして、不等号を除いた上で幾何平均値を求めると 22  $\mu\text{g/L}$  となった。

表 4.5 甲殻類の急性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [ $\mu\text{g/L}$ ]

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』で PNEC 算出時に参照された毒性値 (掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lessotoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
99-92-3	4-アミノアセトフェノン	0.8				5,000	—	
62-53-3	アニリン	1.1				100	80 (1巻)	
104-94-9	<i>p</i> -アニシジン	1.2			4,100	1,900	180 (3巻)	
90-04-0	<i>o</i> -アニシジン	1.2	23,000	23,000	23,000	23,000	2,180 (19巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
2243-62-1	1,5-ジアミノナフタレン	1.3				3,800	—	
479-27-6	1,8-ナフタレンジアミン	1.3				170	—	
99-09-2	<i>m</i> -ニトロアニリン	1.3/ 1.5	9,100			980	—	
95-53-4	<i>o</i> -トルイジン	1.4/ 1.6	16,000	16,000	16,000		15,600 (1巻)	
108-44-1	<i>m</i> -トルイジン	1.6				150	730 (5巻)	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジン	1.6			1,300	1,300	1,260 (5巻)	
95-51-2	<i>o</i> -クロロアニリン	1.7				1,800	450 (9巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロアニリン	1.7				350	350 (3巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロアニリン	1.7				310	314 (5巻)	
87-62-7	2,6-ジメチルアニリン	1.8/ 2.2	20,000	20,000	20,000		20,000 (7巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
95-78-3	2,5-ジメチルアニリン	1.9/ 2.2	18,000	18,000	18,000	18,000 (8巻)		
92-87-5	ベンジジン	1.9			600	—		
97-50-7	5-クロロ-2,4-ジメトキシアニリン	1.9			1,620	—		
98-16-8	3-アミノ-ベンゾトリフルオリド	2			2,700	—		
615-36-1	o-ブロモアニリン	2			3,000	—		
51963-82-7	2,5-ジエトキシ-4-(4-モルホリニル)アニリン	2		18,000	18,000	—		
589-16-2	p-エチルアニリン	2.1			2,000	—		
96-96-8	4-メトキシ-2-ニトロアニリン	2.1		4,400	4,400	—		
87-59-2	2,3-ジメチルアニリン	2.2		8,900	8,900	8,900 (7巻)		
101-80-4	4,4'-ジアミノジフェニルエーテル	2.2			990	920 (15巻)		
95-64-7	3,4-ジメチルアニリン	2.2			1,100	1,090 (7巻)		

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
101-77-9	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	2.2				400	2,470 (10 巻)	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	2.2			2,200	2,200	2,200 (7 巻)	
95-74-9	3-クロロ-4-メチルアニリン	2.3				620	—	
91-59-8	2-ナフチルアミン	2.3				840	835 (19 巻)	
95-81-8	2-クロロ-5-メチルアニリン	2.3		3,600	3,600	3,600	—	
134-20-3	2-アミノ安息香酸メチル	2.3				18,200	—	
554-00-7	2,4-ジクロロアニリン	2.4		4,200		2,700	500 (14 巻)	
608-31-1	2,6-ジクロロアニリン	2.4				1,400	—	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4				550	54 (13 巻)	
95-82-9	2,5-ジクロロアニリン	2.4				1,800	1,810 (14 巻)	

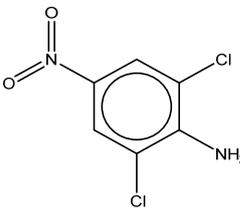
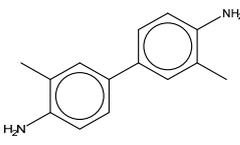
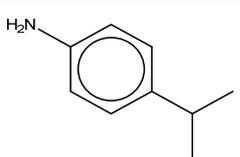
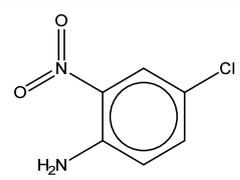
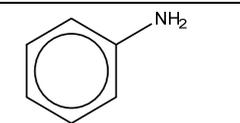
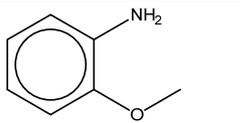
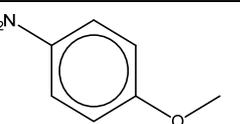
CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類急性毒性				『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス					
			KATE2011 Amines aromatic or phenols5	KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 CNOS_X amine aromatic lesstoxic	ECOSAR v.2.0 Anilines (Unhindered)		
99-30-9	2,6-ジクロロ-4-ニトロアニリン	2.4				2,100	—	
119-93-7	o-トリジン	2.5	4,500				4,500 (17 巻)	
99-88-7	4-イソプロピルアニリン	2.5			1,500	1,500	—	
89-63-4	4-クロロ-2-ニトロアニリン	2.7				4,200	—	

表 4.6 甲殻類の慢性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [µg/L]

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類慢性毒性			『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス				
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 N_X amine aliphatic NH2=1	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
62-53-3	アニリン	1.1			6.3	4 (1 巻)	
90-04-0	o-アニシジン	1.2	250	250	250	250 (19 巻)	
104-94-9	p-アニシジン	1.2		130	130	125 (3 巻)	

CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類慢性毒性			『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス				
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 N_X amine aliphatic NH2=1	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
99-09-2	<i>m</i> -ニトロ アニリン	1.3/ 1.5		120	120	—	
95-53-4	<i>o</i> -トルイジ ン	1.4/ 1.6	13	13		12.6 (1 巻)	
108-44-1	<i>m</i> -トルイ ジン	1.6			10	—	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジ ン	1.6		11	11	11.1 (5 巻)	
95-51-2	<i>o</i> -クロロア ニリン	1.7			32	32 (9 巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロ アニリン	1.7			3.2	3.2 (3 巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロア ニリン	1.7			3.2	3.2 (5 巻)	
95-78-3	2,5-ジメチ ルアニリ ン	1.9/ 2.2	96	96		96 (8 巻)	
87-59-2	2,3-ジメチ ルアニリ ン	2.2	91	91		100 (7 巻)	
87-62-7	2,6-ジメチ ルアニリ ン	2.2	2,200	2,200		2,230 (7 巻)	
95-64-7	3,4-ジメチ ルアニリ ン	2.2		9.5	9.5	9.5 (7 巻)	

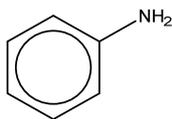
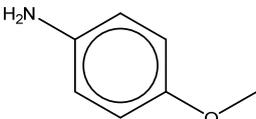
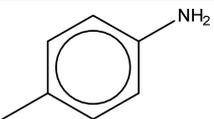
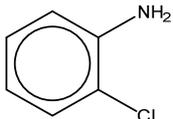
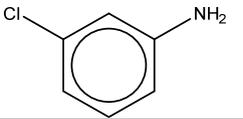
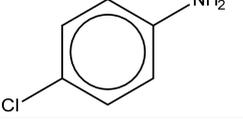
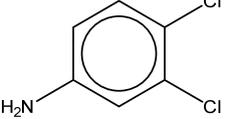
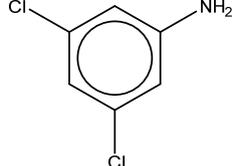
CAS 番号	物質名	logKow	甲殻類慢性毒性			『化学物質の環境リスク初期評価』でPNEC算出時に参照された毒性値(掲載巻)	構造式
			QSAR クラス				
			KATE2020 CN_X amine unreactive aromatic w/o NO2, SO2 w/o-C	KATE2020 N_X amine aliphatic NH2=1	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
101-77-9	4,4'-ジアミノジフェニルメタン	2.2			10	5.25 (10 巻)	
108-69-0	3,5-ジメチルアニリン	2.2		30	30	30 (7 巻)	
91-59-8	2-ナフチルアミン	2.3			14	14 (19 巻)	
95-81-8	2-クロロ-5-メチルアニリン	2.3	3	3	3	—	
554-00-7	2,4-ジクロロアニリン	2.4	16	16	16	5 (14 巻)	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4		5	5	2.5 (13 巻)	
95-82-9	2,5-ジクロロアニリン	2.4			32	32 (14 巻)	
99-88-7	4-イソプロピルアニリン	2.5		5.1	7	—	

### ③ 魚類

指標を満足する QSAR 式が得られなかった慢性毒性について、QSAR クラスを構成している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第 1 級アミン (-NH<sub>2</sub>) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質と log Kow の差が 1 以内の物質は 8 物質であった (表 4.7)。これら参照物質個々の毒性値の信頼性が明らかでないことから、これまで初期評価を行った毒性値のみを用いた。上記 8 物質のうち、初期評価において PNEC 算出時に参照された毒性値を有する物質は 4 物質であった (表 4.7 太字箇所)。これら 4 物質の毒性値には非常に大きな幅があった (<2~1,900 µg/L)。藻類、甲殻類の場合とは異なり、魚類慢性においては本物質 (2-メトキシ

シ-5-メチルアニリン) との構造類似性が比較的高い 2,5-ジメチルアニリンや *o*-アニシジンのような化学物質の毒性情報は得られなかった。一方、藻類、甲殻類の場合と同様、QSAR クラスの中でも構造的類似性が比較的低いと考えられるアニリンや 3,4-ジクロロアニリンの毒性値はそれぞれ 430、<2 µg/L と比較的小さかった。しかしながら、これらの構造類似性が低いと考えられた物質群を別のクラスとして扱うための十分な根拠を得るためには、さらなる検討が必要と考えられた。そこで、本物質に対する考察では 4 物質を同じ物質群として扱い、カテゴリアプローチにおけるリードアクロスの手法を参考にして、不等号を除いた上で幾何平均値を求めたところ、幾何平均値は 201 µg/L であった。

表 4.7 魚類の慢性毒性 QSAR クラスの参照物質 (log Kow=0.7~2.7) とその毒性値 [µg/L]

CAS 番号	物質名	logKow	魚類慢性毒性			構造式
			QSAR クラス		『化学物質の環境リスク初期評価』で PNEC 算出時に参照された毒性値 (掲載巻)	
			KATE2020 CNO_X unreactive (Fish chronic), excl. (CnosX w/o n+)	ECOSAR v2.0 Anilines (Unhindered)		
62-53-3	アニリン	1.1		569	430 (1 巻)	
104-94-9	<i>p</i> -アニシジン	1.2	560	819	—	
106-49-0	<i>p</i> -トルイジン	1.6	600	848	—	
95-51-2	<i>o</i> -クロロアニリン	1.7		2,700	1,900 (9 巻)	
108-42-9	<i>m</i> -クロロアニリン	1.7		1,000	1,000 (3 巻)	
106-47-8	<i>p</i> -クロロアニリン	1.7		141	—	
95-76-1	3,4-ジクロロアニリン	2.4		1.4	<2 (13 巻)	
626-43-7	3,5-ジクロロアニリン	2.4		320	—	

### (3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

本物質については、本初期評価に採用可能な有害性情報が得られず、予測無影響濃度(PNEC)を設定できなかった。

### (4) 生態リスクの初期評価結果

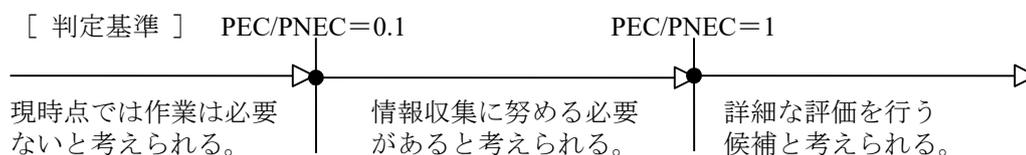
本物質については、予測無影響濃度 (PNEC) を導出できず、予測環境中濃度 (PEC) も設定できなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

表 4.8 生態リスクの判定結果

水質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった [過去のデータではあるが、 概ね0.032 µg/L未満 (2005)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 概ね0.052 µg/L (2005)]	—	—
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、 概ね 0.032 µg/L 未満 (2005)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 概ね 0.032 µg/L 未満 (2005)]		—

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



初期評価に利用可能な藻類等、甲殻類等及び魚類の実験値が得られなかったため、藻類、甲殻類及び魚類に対する QSAR 等による毒性予測を、総合的判定への参考として試みた。

QSAR を用いた予測として、参考にすることとした QSAR 式の指標 ( $R^2$  が 0.70 以上かつ  $n$  が 5 以上) を満足したのは魚類急性毒性の QSAR 式のみであり、QSAR 予測結果の最小値は 31,436 µg/L であった。この値は、信頼性の判定不可とされた魚類の実験値 (表 4.1) から得られた最小毒性値 12,270 µg/L と同程度であった。

QSAR 予測値を、仮に実験値と代替可能とした場合、魚類急性毒性予測値 31,436 µg/L を 1 生物群の信頼できる本物質の実験値が得られた場合と同じアセスメント係数 1,000 で除すると 31 µg/L となる。

次に、参考にすることとした指標を満足する QSAR 式を得ることができなかった藻類 (急性・慢性)、甲殻類 (急性・慢性) 及び魚類 (慢性) の毒性について、QSAR クラスを構成する参照物

質の類似性と毒性情報をもとに考察を行った。

3 生物群の QSAR クラスを構成する参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が高いと考えられる、第 1 級アミン (-NH<sub>2</sub>) がベンゼン環に直接付加した構造を持ち、本物質との log Kow の差が 1 以内の物質を選定した。これら参照物質個々の毒性値の信頼性が明らかでないことから、これまでの初期評価において信頼性評価を行った毒性値のみを用い、カテゴリーアプローチにおけるリードアクロス (類推) の手法を参考に類似物質群の毒性の幾何平均値を求めた。その結果、藻類と甲殻類の急性毒性はそれぞれ 7,263、1,225 µg/L、藻類、甲殻類、魚類の慢性毒性はそれぞれ、2,146、22、201 µg/L となり、甲殻類の慢性毒性値が最小値となることが推察された。甲殻類慢性毒性値の幾何平均値 22 µg/L を仮に 3 生物群の信頼できる本物質の知見が得られた場合と同じアセスメント係数 10 で除すると 2.2 µg/L となる。

曝露評価によると、化管法に基づく 2018 年度の環境中への総排出量は 0 kg であり、公共用水域の水質濃度は高くないと考えられる。また、過去のデータではあるが、淡水域で概ね 0.052 µg/L、海水域で概ね 0.032 µg/L 未満という濃度が得られている。

QSAR 予測値の最小値をアセスメント係数で除した 31 µg/L と過去の環境中濃度との比は、淡水域で 0.002、海水域で 0.001 未満であった。

また、QSAR クラスを構成する類似参照物質の幾何平均値の最小値である甲殻類慢性毒性値 22 µg/L をアセスメント係数で除した 2.2 µg/L と、過去の環境中濃度との比は、淡水域で 0.02、海水域で 0.01 未満であった。

以上、QSAR 予測値等と過去の環境中濃度との比の試算は 0.1 未満であったものの、特に甲殻類慢性毒性において、類似物質として参照した物質の一部に毒性の比較的高い物質も存在し、既存の情報から総合的に PEC/PNEC 比が 0.1 以上となる可能性が十分に低いと判断することは難しい。そのため、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

なお、本評価においては、指標を満たす QSAR 式が得られなかった場合について、試行的に QSAR クラスに使用されている参照物質を用いて毒性の考察を行った。類似物質等を利用した毒性値の推定手法については、QSAR 予測値を用いた推定手法とともに、今後さらに知見を重ねていく必要がある。

## 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) 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: 235.
- 4) European Chemicals Agency : Registered Substances, 6-methoxy-m-toluidine, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14512/1>, 2020.4.21 現在).
- 5) ICSC (2005) : ICSC 1180. para-Cresidine.
- 6) 通産省公報 (1977.12.1).
- 7) 1-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゼン (*p*-クレシジン) 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) 1-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゼンの濃縮度試験成績報告書, 化審法データベース (J-CHECK) .
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 経済産業省 : 化学物質等の製造輸入数量  
([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), 2020.07.28 現在).
- 13) 化学工業日報社(2005) : 14705 の化学商品.
- 14) 化学工業日報社(2006) : 14906 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 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).
- 16) 厚生労働省(2016) : 平成 28 年 4 月 1 日から家庭用品規制法における特定芳香族アミンを容易に生成するアゾ染料の規制が始まります。  
(<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000114934.html>, 2020.08.26 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 (2020)：平成 30 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 (2020)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国,  
([https://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka\\_csv.html](https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html), 2020.03.19 現在).
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2019)：平成 30 年度化学物質環境実態調査。
- 5) 大阪府：平成 30 年度大阪府水道水中微量有機物質調査結果。
- 6) 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結果。
- 7) 環境庁環境保健部保健調査室 (1986)：昭和 60 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) Dahl AR, Hadley WM. (1983): The relationship between nasal cancer and formaldehyde production by the action of nasal cytochrome P-450-dependent monooxygenase. *Toxicol Lett.* 18(Suppl. 1): 137.
- 2) Dahl AR. (1986): The role of nasal xenobiotic metabolism in toxicology. *Curr Top Pulm Pharmacol Toxicol.* 1: 143-164.
- 3) National Cancer Institute (1979): Bioassay of *p*-cresidine for possible carcinogenicity. CAS No. 120-71-8. NCI-CG-TR-142.
- 4) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 5) Huntingdon Research Center (1977): Determination of the one-hour LC<sub>50</sub> for *p*-cresidine (MASO). Project No. 63226-2. NTIS/OTS0571101.
- 6) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 1180. *para*-Cresidine.
- 7) Ashby J, Lefevre PA, Tinwell H, Brunborg G, Schmeizer P, Pool-Zobel B, Shanu-Wilson R, Holme JA, Soderlund EJ, Gulati D, Wojciechowski JP. (1991): The non-genotoxicity to rodents of the potent rodent bladder carcinogens *o*-anisidine and *p*-cresidine. *Mutat Res.* 250: 115-133.
- 8) Gold LS, Sawyer CB, Magaw R, Backman GM, de Veciana M, Levinson R, Hooper NK, Havender WR, Bernstein L, Peto R, Pike MC, Ames BN. (1984): A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays. *Environ Health Perspect.* 58: 9-319.
- 9) Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF. (1985): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: II. Testing of carcinogens and noncarcinogens in *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*. *Environ Mutagen.* 7(Suppl. 5): 1-248.

- 10) Klopman G, Frierson MR, Rosenkranz HS. (1985): Computer analysis of toxicological data bases: mutagenicity of aromatic amines in *Salmonella* tester strains. *Environ Mutagen.* 7: 625-644.
- 11) 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.
- 12) Shimizu H, Takemura N. (1983): Mutagenicity of some aniline derivatives. *Proceedings of the 11th International Congress on Occupational Health in the Chemical Industry.* pp. 497-506. Cited in: Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Niwa K, Mori H, Hashida C, Shimizu H. (1988): The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. *Mutat Res.* 206: 183-191.
- 13) Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Niwa K, Mori H, Hashida C, Shimizu H. (1988): The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. *Mutat Res.* 206: 183-191.
- 14) Williams GM, Mori H, McQueen CA. (1989): Structure-activity relationships in the rat hepatocyte DNA-repair test for 300 chemicals. *Mutat Res.* 221: 263-286.
- 15) Traul KA, Takayama K, Kachevsky V, Hink RJ, Wolff JS. (1981): A rapid *in vitro* assay for carcinogenicity of chemical substances in mammalian cells utilizing an attachment-independence endpoint. 2 - Assay validation. *J Appl Toxicol.* 1: 190-195.
- 16) Kowalski LA, Assi KP, Wee RK, Madden Z. (2001): *In vitro* prediction of carcinogenicity using a bovine papillomavirus DNA--carrying C3H/10T1/2 cell line (T1). II: Results from the testing of 100 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 37: 231-240.
- 17) Sasaki YF, Nishidate E, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S, Susa N, Furukawa Y, Ueno S. (1998): Organ-specific genotoxicity of the potent rodent bladder carcinogens *o*-anisidine and *p*-cresidine. *Mutat Res.* 412: 155-160.
- 18) Delker DA, Yano BL, Gollapudi BB. (2000): Evaluation of cytotoxicity, cell proliferation, and genotoxicity induced by *p*-cresidine in hetero- and nullizygous transgenic p53 mice. *Toxicol Sci.* 55: 361-369.
- 19) Reznik G, Reznik-Schüller HM, Hayden DW, Russfield A, Murthy AS. (1981): Morphology of nasal cavity neoplasms in F344 rats after chronic feeding of *p*-cresidine, and intermediate of dyes and pigments. *Anticancer Res.* 1: 279-286.
- 20) Maronpot RR, Shimkin MB, Witschi HP, Smith LH, Cline JM. (1986): Strain A mouse pulmonary tumor test results for chemicals previously tested in the National Cancer Institute carcinogenicity tests. *J Natl Cancer Inst.* 76: 1101-1112.
- 21) California Environmental Protection Agency (1992): Expedited cancer potency values and proposed regulatory levels for certain proposition 65 carcinogens.

#### (4) 生態リスクの初期評価

##### 1) その他

2015001 : 通商産業省 (1977) : 1-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゼンの濃縮度試験成績報告書.

- 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, 6-methoxy-m-toluidine.,  
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14512>, 2020.8.26 現在)  
1. Short-term Toxicity to fish. 001 Supporting Experimental result. (1989).

3) QSAR モデル

1. U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v1.11.
2. U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.0.
3. 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2011.
4. 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2020.
5. Laboratory of Mathematical Chemistry, University "Prof. Dr. Asen Zlatarov, TIMES v2.27.15.

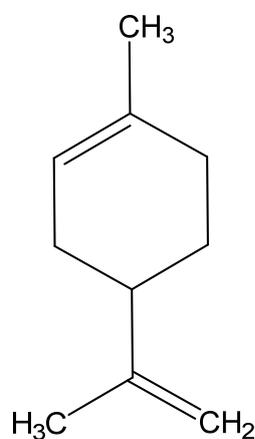
(Ⅱ) 化学物質の生態リスク初期評価  
(4物質：追加実施分)の結果

# [1] (R)-4-イソプロペニル-1-メチルシクロヘキサ-1-エン

## 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：(R)-4-イソプロペニル-1-メチルシクロヘキサ-1-エン  
 (別の呼称：d-リモネン)  
 CAS 番号：5989-27-5  
 化審法官報公示整理番号：3-2245 (リモネン)、7-988 (ジペンテン)  
 8-498 (dl-リモネン)  
 化管法政令番号：  
 RTECS 番号：GW6360000  
 分子式：C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>  
 分子量：136.23  
 換算係数：1 ppm = 5.57 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)  
 構造式：



### (2) 物理化学的性状

本物質は柑橘臭をもつ無色液体である<sup>1)</sup>。

融点	-74.0°C <sup>2)</sup> 、-74.3°C <sup>3)</sup>
沸点	177.6°C (760 mmHg) <sup>2)</sup> 、176°C (760 mmHg) <sup>3)</sup>
密度	0.8411 g/cm <sup>3</sup> (20°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	2.08 mmHg (= 277 Pa) (25°C) <sup>2)</sup> 、 1.98 mmHg (= 264 Pa) (25°C) <sup>3)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.38 <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	20 mg/1,000g (25°C) <sup>2)</sup> 、13.8 mg/L (25°C) <sup>3)</sup> 、 13.77 mg/L (25°C) <sup>5)</sup> 、5.69 mg/L (20°C、pH= 5) <sup>6)</sup>

### (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\*)<sup>7)</sup>

分解率\*：BOD 73 % (平均値)、GC 100%、TOC 68% (平均値)・

(試験期間：2週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)<sup>8)</sup>

(備考：\*リモネンの分解度試験結果。TOCは理論DOC量を基準として算出した参考値)

#### 化学分解性

##### OHラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $170 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>9)</sup>

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

##### オゾンとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $6.4 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>9)</sup>

半減期：6.0 ～ 36 分 (オゾン濃度を  $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ <sup>10)</sup>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： $1.2 \times 10^{-11} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (測定値)<sup>9)</sup>

半減期：4.0 分 (硝酸ラジカル濃度を  $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ <sup>11)</sup>と仮定し計算)

#### 加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる<sup>12)</sup>。

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：360 (BCFBAF<sup>13)</sup>により計算)

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1,100 (KOCWIN<sup>14)</sup>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<sup>15)</sup>。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2012	2013	2014	2015
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	14,613	5,974	4,298	582

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。

本物質の農薬原体としての国内生産量・輸入量・出荷量の推移を表 1.2 に示す<sup>16)</sup>。

表 1.2 農薬原体としての国内生産量・輸入量・出荷量の推移

農薬年度	2013	2014	2015	2016	2017	2018
国内生産量(kL)	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)	- a)
輸入量(kL)	42.5	28.3	14.0	11.0	- a)	- a)
出荷量(kL) <sup>b),c)</sup>	18.19	12.1	11.38	9.49	3.51	1.18

注：a) 不明もしくは出荷、生産がないもの

b) 製剤としての値を、製剤原体含有率を用いて原体当りに換算した値

c) 出荷に輸出分は含まない

リモネン（化審法官報公示整理番号：3-2245）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 1.3 に示す<sup>15)</sup>。

表 1.3 リモネンの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	9,000	7,000	1,000 未満	X <sup>b)</sup>	— <sup>c)</sup>
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	— <sup>c)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	

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。

リモネンおよびジペンテンの香料用としての生産量の推移を表 1.4 に示す<sup>17)</sup>。

表 1.4 リモネンおよびジペンテンの香料用としての生産量の推移

年	2009	2010	2011	2012	2013
生産量(t)	40	40	40	40	40
年	2014	2015	2016	2017	2018
生産量(t)	40	40	40	40	40

ジペンテン（化審法官報公示整理番号：7-988）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 1.5 に示す<sup>15)</sup>。

表 1.5 ジペンテンの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	1,000 未満	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>
年度	2015	2016	2017	2018	
製造・輸入数量(t) <sup>a)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	X <sup>b)</sup>	

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。

dl-リモネン（化審法官報公示整理番号：8-498）の化審法に基づき公表された一般化学物質としての 2015 年度の製造・輸入数量は、届出事業者が 2 社以下のため公表されていない<sup>15)</sup>。

## ② 用途

本物質の主な用途は、食品添加物（香料）、溶剤とされている<sup>18)</sup>。また、除草剤（樹木等、宅地・公園・駐車場・運動場等緑地管理用）として用いられ、10%、70%乳剤がある<sup>19)</sup>。

*d*-リモネンは、柑橘類の果皮に多く含まれ、その香りを構成する物質の一つである<sup>20)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

本物質は、農薬取締法の登録農薬である。

本物質は、生態影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

また本物質は、化学物質審査規制法の優先評価化学物質（通し番号 130）に指定されていたが、届出られていた製造・輸入数量が本来化審法の対象とならない天然物をそのまま抽出した物質であることがわかり、2016年度（平成28年度）製造・輸入数量の届出実績では届出実績がなかったため、2018年（平成30年）3月に取り消された。

## 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水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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	99.4	1.2	1.5	2.4
水域	0.1	93.4	0.2	39.5
土壌	0.5	0.0	98.4	55.8
底質	0.0	5.4	0.0	2.3

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

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	0.0013	0.0055	0.0004	0.076	0.0005	28/40	全国	2018	2)
	<b>0.0026</b>	0.013	<0.0005	<b>0.16</b>	0.0005	30/39	全国	2017	3)
	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/16	奈良県	2011	4)
公共用水域・海水 μg/L	<b>0.00063</b>	0.0012	<0.0005	<b>0.0054</b>	0.0005	4/7	全国	2018	2)
	<0.0005	0.00061	<0.0005	0.0015	0.0005	4/8	全国	2017	3)
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 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	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) 検出下限値の欄の斜体で示されている値は、定量下限値として報告されている値を示す。

#### (4) 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 0.16 µg/L 程度、同海水域では 0.0054 µg/L 程度となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0026 µg/L 程度(2017)	0.16 µg/L 程度(2017)
海 水	0.00063 µg/L 程度(2018)	0.0054 µg/L 程度(2018)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

### 3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

#### (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類/和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>50</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	B	2)-2
	○		<b>150</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	B	2)-2
			174	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>10</sub> GRO (RATE)	3	A	—	2)-1
	○		320	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	2)-1
甲殻類 等		○	<b>80</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)-5
	○		<b>307</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	A	A	2)-3
	○		360	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	2)-4
	○		421	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM (試験2)	2	B	B	1)-97161
	○		924	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC <sub>50</sub> MOR (試験1)	2	B	B	1)-97161
魚類	○		<b>702</b>	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	1)-3217
	○		720	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノー	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-97161
その他	○		19,840	<i>Aedes albopictus</i>	ヒトスジシマカ	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	C	1)-160152
	○		27,000	<i>Aedes aegypti</i>	ネッタイシマカ	LC <sub>50</sub> MOR	1	D	C	1)-160337
	○		35,990	<i>Aedes albopictus</i>	ヒトスジシマカ	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	C	1)-160143

**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

EC<sub>10</sub> (10% Effective Concentration)：10%影響濃度、EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、  
LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

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

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

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

### 1) 藻類等

OECD テストガイドライン No.201 及び ISO の試験方法 (ISO 8692) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>2)-2)</sup>。設定試験濃度は、飽和溶液の 0 (対照区)、7、10、16、24、35、53、80% 溶液 (公比約 1.6) であった。被験物質の実測濃度は、<0.010 (対照区)、0.05、0.08、0.12、0.17 mg/L であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 150 µg/L、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 50 µg/L であった。

### 2) 甲殻類等

OECD テストガイドライン No.202 及び 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<sup>2)-3)</sup>。試験は半止水式 (24 時間後換水、密閉容器使用) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.2、0.3、0.4、0.6、0.8、1.2 mg/L (公比約 1.5) であった。被験物質の実測濃度は、(対照区)、0.221、0.263、0.369、0.523、0.659、1.014 mg/L であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 307 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<sup>2)-5)</sup>。試験は半止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、2.5、4.0、6.5、10、16%飽和溶液 (公比約 1.6) であった。試験用水として Elendt M7 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は 0 (対照区)、23、50、80、173、363 µg/L であった。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 80 µg/L であった。

### 3) 魚類

Geiger ら<sup>1)-3217)</sup> は、ファットヘッドミノ *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (50.4 倍容量換水/日) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、372、744、1,120、1,490、1,860 µg/L であった。試験用水には、硬度 46.3 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) のスペリオル湖水又は脱塩素水道水が用いられた。回収率で補正した被験物質の実測濃度は、<28.7 (対照区)、178、386、595、928、1,102 µg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 702 µg/L

であった。

## (2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

### 急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	150 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> (遊泳阻害)	307 µg/L
魚類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	702 µg/L

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (藻類等の 150 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 1.5 µg/L が得られた。

### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	50 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	80 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方 (藻類等の 50 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 0.5 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 0.5 µg/L を採用する。

## (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度でみると淡水域で 0.0026 µg/L 程度、海水域では 0.00063 µg/L 程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.16 µg/L 程度、海水域では 0.0054 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 0.32、海水域では 0.01 となる。

生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。総合的な判定としても同様である。

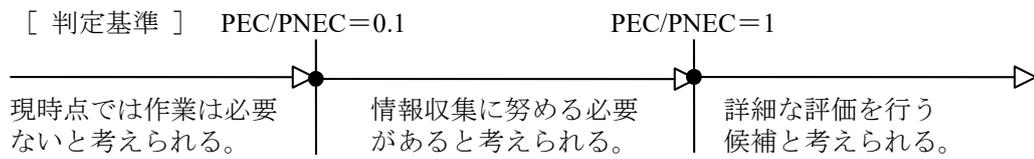
本物質については、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。また、魚類の慢性毒性値に関する情報収集に努める必要があると考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0026 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2017)	0.16 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2017)	0.5 $\mu\text{g/L}$	0.32
公共用水域・海水	0.00063 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2018)	0.0054 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2018)		0.01

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



## 4. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 平成 24 年度第 5 回水産動植物登録保留基準設定検討会(2013) : 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料 d-リモネン  
(<https://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html#list04-ta>, 2019.10.10 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD (Version 2013), CRC Press.
- 3) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers:810.
- 4) 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).
- 5) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press:715.
- 6) European Chemicals Agency : Registered Substances, (R)-p-mentha-1,8-diene,  
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15256>, 2020.04.21 現在).
- 7) 通産省公報 (1980.12.25) .
- 8) 分解度試験報告書.化審法データベース (J-CHECK) .
- 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) 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) Lyman WJ et al. (1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc: 7-4, 7-5, 15-1~15-29[Hazardous Substances Data Bank  
(<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2020.05.12 現在) ].
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 15) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量  
([http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/kasinhou/information/volume\\_index.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html), 2020.07.28 現在).
- 16) 一般社団法人 日本植物防疫協会(2016) : 農薬要覧 2016 ; 一般社団法人 日本植物防疫協会(2019) : 農薬要覧 2019.
- 17) 化学工業日報社(2011) : 15911 の化学商品 ; 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ;

- 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ;  
 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品.  
 18) 化学工業日報社(2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.  
 19) 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品.  
 20) 秋葉光雄 (2014) リモネンの化学と有効利用-技術資料集 シーエムシー出版.

## (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省水・大気環境局水環境課 (2019) : 平成 30 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 3) 環境省水・大気環境局水環境課 (2018) : 平成 29 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 4) 荒堀康史, 兎本文昭 (2012) : 水中のリモネン系・石油系溶剤分析方法の検討及び河川水・廃水の実態調査. 平成 23 年度奈良県保健環境研究センター年報 46:41-45.

## (3) 生態リスクの初期評価

- 1) US EPA 「ECOTOX」  
 3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990): Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 5. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI 5:332 p.  
 97161 : Broderius, S., D. Hammermeister, C. Russom, D. Barnidge, D. Brooke, G. Elonen, M. Høglund, M. Kahl, G. Mielke, and J. Th (1990): Toxicity of Eight Terpenes to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Daphnids (*Daphnia magna*), and Algae (*Selanastrum capricornutum*).. Manuscript: ASCI Corporation and the U.S.EPA Environmental Research Laboratory-Duluth, MN :57 p.  
 160143 : Giatropoulos,A., D.P. Papachristos, A. Kimbaris, G. Koliopoulos, M.G. Polissiou, N. Emmanouel, and A. Michaelakis (2012): Evaluation of Bioefficacy of Three Citrus Essential Oils Against the Dengue Vector *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Correlation to Their Components Enantiomeric Distribution. Parasitol. Res.111(6): 2253-2263.  
 160152 : Liu,X.C., H.W. Dong, L. Zhou, S.S. Du, and Z.L. Liu (2013): Essential Oil Composition and Larvicidal Activity of *Toddalia asiatica* Roots Against the Mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). Parasitol. Res.112:1197-1203.  
 160337 : Santos,S.R.L., M.A. Melo, A.V. Cardoso, R.L.C. Santos, D.P. De Sousa, and S.C.H. Cavalcanti (2011): Structure-Activity Relationships of Larvicidal Monoterpenes and Derivatives Against *Aedes aegypti* Linn. Chemosphere84(1): 150-153.
- 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, (R)-p-mentha-1,8-diene.  
 (<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15256>, 2020.09.25 現在)  
  1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2013).
  2. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 002 Key Experimental result (2015).
  3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2013).

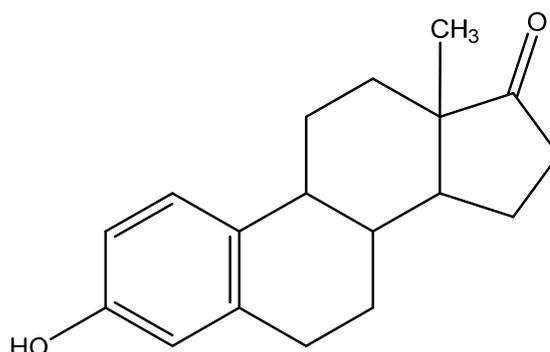
4. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 003 Supporting Experimental result (2007) .
5. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2016).

## [2] エストロン

### 1. 物質に関する基本的事項

#### (1) 分子式・分子量・構造式

物質名： エストロン  
CAS 番号： 53-16-7  
化審法官報公示整理番号： 9-2145 (1,3,5(10)エストラトリエン-3-オール-17-オン)  
化管法政令番号：  
RTECS 番号： KG8575000  
分子式： C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>  
分子量： 270.37  
換算係数： 1 ppm = 11.06 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)  
構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶である<sup>1)</sup>。

融点	260.2°C <sup>2)</sup> 、254.5~256°C <sup>3)</sup> 、251~254°C <sup>5)</sup> 、262.4°C <sup>7)</sup>
沸点	154°C (760 mmHg) <sup>5)</sup>
密度	1.236 g/cm <sup>3</sup> (25°C) <sup>2)</sup>
蒸気圧	<7.5 × 10 <sup>-6</sup> mmHg (<0.001 Pa) (25°C) <sup>7)</sup>
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.13 <sup>4),5)</sup> 、2.6 (25°C、pH = 7) <sup>7)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.30 mg/1,000g (25°C) <sup>2)</sup> 、30 mg/L (25°C) <sup>3)</sup> 、0.8 mg/L (25°C) <sup>5),6)</sup> 、0.76 mg/L (20°C) <sup>7)</sup>

#### (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

CO<sub>2</sub> 発生量：約 37% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：約 10mg/L)<sup>7)</sup>

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 × 10<sup>-12</sup> cm<sup>3</sup>/(分子・sec) (AOPWIN<sup>8)</sup> により計算)

半減期：0.51 ～ 5.1 時間（OH ラジカル濃度を  $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$  分子/cm<sup>3</sup> と仮定<sup>9)</sup>し  
計算）

#### 加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しない<sup>10)</sup>。

#### 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：54 (BCFBAF<sup>11)</sup> により計算)

#### 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：24,000 (KOCWIN<sup>12)</sup> 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・輸入量等の情報は得られなかった。

本物質は卵胞ホルモン（エストロゲン）の一種である。人畜由来のエストロゲンは、浄化槽、下水処理場の放流水や畜舎排水に含まれるとされ、エストロゲンはグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体として人から排泄された後、下水管渠流下過程や生物処理過程で脱抱合し、遊離状態のエストロゲンを生成するとされている<sup>13)</sup>。

医薬品としての卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤の生産金額の推移を表 1.1 に示す<sup>14)</sup>。

表 1.1 卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤の生産金額の推移<sup>a)</sup>

年	2009	2010	2011	2012	2013
生産金額(百万円) <sup>b)</sup>	12,095	10,532	10,364	8,898	9,264
年	2014	2015	2016	2017	2018
生産金額(百万円) <sup>b)</sup>	6,233	7,012	6,816	5,201	5,684

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) 各製造所において調査期間に製造された最終製品の生産金額であり、生産数量に製造販売業者販売価格（消費税額を含む）を乗じた金額となっている。

#### ② 用途

本物質の主な用途は、医薬（卵胞ホルモン）、医薬部外品添加物（薬用石けん、化粧品等）とされている<sup>15)</sup>。

- (5) 環境施策上の位置付け  
特になし。

## 2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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	0.4	0.0	0.0	0.0
水域	0.6	82.2	0.2	3.2
土壌	98.9	0.1	99.8	96.1
底質	0.1	17.8	0.0	0.7

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 2.2.1、2.2.2 に示す。

表 2.2.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	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	<b>0.00021</b>	0.00066	<0.000046	0.0073	0.000046	26/39	全国	2019	2)
				<b>0.0077</b>		20/34	全国	2018	3)
				0.005		18/31	全国	2017	4)
				0.0041		7/9	全国	2016	5)
				0.0054		11/17	全国	2016	6)
				0.0057		14/17	全国	2015	7)
				0.0075		18/21	全国	2014	8)
				0.0027		34/42	全国	2013	9)
				0.01651		36/49	全国	2012	10)
				0.00773		54/61	全国	2011	11)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献				
	0.00067	0.0015	<0.00011	0.0098	0.00011	41/48	全国	2010	12)				
				0.0254		27/51	全国	2009	13)				
				0.0192		30/57	全国	2008	14)				
				0.0167		34/69	全国	2007	15)				
				0.02		25/75	全国	2006	16)				
				0.014		24/62	全国	2005	17)				
				0.0057		5/6	全国	2005	18)				
				0.0064		18/68	全国	2004	19)				
				0.0081		20/57	全国	2003	20)				
				0.00051		0.0017	<0.0005	0.03	0.0005	19/52	全国	2002	21)
				<0.0005		<0.0005	<0.0005	0.0042	0.0005	16/117	全国	2001	22)
				0.0068		0.0068	0.0068	0.0068	0.0005	1/1	東京都	2001	22) <sup>b)</sup>
				0.0017		0.0042	<0.0005	0.014	0.0005	5/7	東京都	2001	22) <sup>c)</sup>
				0.003		0.0067	<0.0005	0.019	0.0005	8/10	東京都	2001	22) <sup>d)</sup>
				0.00056		0.0013	<0.0005	0.0054	0.0005	5/14	全国	2000	23)
0.0037	0.0083	<0.0005	0.028	0.0005	34/39	東京都、 京都府	2000	23) <sup>d)</sup>					
0.0024	0.0051	<0.0005	0.022	0.0005	26/31	東京都、 京都府	2000	23) <sup>e)</sup>					
公共用水域・海水	μg/L	<b>0.000066</b>	0.00011	<0.000046	<b>0.00025</b>	0.000046	3/6	全国	2016	6)			
		0.00012	0.0004	<0.00011	0.0014	0.00011	1/4	全国	2005	18)			
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.000071	0.00016	<0.00005	0.00059	0.00005	6/13	全国	2001	22)			
		0.000084	0.00021	<0.00005	0.00092	0.00005	8/14	全国	2000	23)			
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) 降雨時調査
- c) 処理場なし
- d) 流入実態調査

表 2.2.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 <sup>a)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<i>0.001</i>	0/7	岡山市	2019	24)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<i>0.001</i>	0/7	岡山市	2018	24)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<i>0.001</i>	0/7	岡山市	2017	24)
	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	0.004	0/5	山口県	2017	26)
	0.00040	0.00082	<0.00011	0.0018	0.00011	5/7	愛知県	2016	25)
	0.00012	0.00023	<0.00011	0.00076	0.00011	4/7	愛知県	2015	25)
	0.0069	0.0070	0.0060	0.0079		2/2	東京都	2014	27)
	<0.0003	<0.0003	<0.0003	<0.0003	0.0003	0/2	旭川市	2013	28)
	0.0084	0.0090	0.0059	0.012		2/2	東京都	2013	27)
	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001	1/7	岡山市	2013	24)
	0.0006	0.0006	0.0006	0.0006	— <sup>b)</sup>	2/2	旭川市	2012	29)
	0.00086	0.0014	0.00041	0.004	— <sup>b)</sup>	4/4	川崎市	2012	30)
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/6	岡山市	2012	24)
				ND		1/1	長崎県	2012	27)
	0.0014	0.0033	0.0006	0.011	— <sup>b)</sup>	4/4	川崎市	2011	30)
	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.001	2/6	岡山市	2011	24)
	0.0011	0.0017	0.0005	0.0049	— <sup>b)</sup>	4/4	川崎市	2010	30)
0.0027	0.0058	0.0011	0.019	— <sup>b)</sup>	4/4	川崎市	2009	30)	
公共用水域・海水 μg/L	<0.004	<0.004	<0.004	0.006 <sup>c)</sup>	0.004	1/3	山口県	2017	26)
	<0.00011	0.00012	<0.00011	0.00025	0.00011	1/3	愛知県	2016	25)
	<0.00011	0.00013	<0.00011	0.00020	0.00011	2/3	愛知県	2015	25)
	0.0014	0.0014	0.0014	0.0014		1/1	長崎県	2013	27)
	0.00091	0.00095	0.00064	0.0013	— <sup>b)</sup>	3/3	川崎市	2009	30)
底質(公共用水域・淡水) μg/g	0.00041	0.00062	<0.0002	0.0013	0.0002	4/5	山口県	2017	26)
底質(公共用水域・海水) μg/g	0.0016	0.0017	0.0011	0.0027	0.0002	3/3	山口県	2017	26)

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) 公表されていない

c) 調査内容の詳細が公表されていないため、曝露の推定に採用していない。

#### (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 0.0077 μg/L 程度、海水域では 0.00025 μg/L 程度となった。

なお、公共用水域の淡水域で 0.0077 μg/L が検出された地点の上流には、下水処理場が存在していた。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00021 $\mu\text{g/L}$ 程度(2016)	0.0077 $\mu\text{g/L}$ 程度(2018)
海 水	0.000066 $\mu\text{g/L}$ 程度(2016)	0.00025 $\mu\text{g/L}$ 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. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類 /和名	エンドポイント /影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	<b>570</b> *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)-1
	○		<b>&gt;570</b> *1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	3	A	A	2)-1
甲殻類等		○	<b>&gt;=100</b>	<i>Tisbe battagliai</i>	イソミジンコ属	NOEC REP	21	B	B	1)-20631
	○		<b>&gt;1,000</b>	<i>Acartia tonsa</i>	アカルチア属	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-66691
	○		<b>&gt;1,500</b> *1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	2)-2
魚類		○	<b><u>0.047</u></b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	NOEC REP (F1世代の産卵数 / 受精卵数)	27週間	B	B	3)
		○	0.05	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ(胚)	NOEC REP (ふ化率)	90	B	B	1)-170200
		○	0.089	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	NOEC REP / GRO (F0世代の受精卵数 / 受精率 F1世代の産卵数 / 受精率 F1世代の雌の全長 / F1世代の雌の湿重量)	19週間	B	B	4)
		○	0.484	<i>Oryzias javanicus</i>	ジャワメダカ(胚)	NOEC REP (受精卵数 / 受精率 / 放卵数)	~ふ化後 239	B	B	1)-96003
		○	<b>&gt;1,186</b>	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)-3
その他	○		<b>&gt;50,000</b>	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC <sub>50</sub> MOR	2	B	B	1)-166299

**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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、  
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、  
REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

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毒性の有無を調べる試験) より得られた値

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

### 1) 藻類等

OECD テストガイドライン No.201 (2006) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験が、GLP 試験として実施された<sup>2)-1)</sup>。設定試験濃度は、0 (対照区)、100 mg/L (濾液の 0.1%、1.0%、10%希釈液も含む、限度試験) であった。被験物質の実測濃度は、時間加重平均で 0.57 mg/L であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。被験物質曝露による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 (EC<sub>50</sub>) は 570 µg/L 超、速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 570 µg/L とされた。

### 2) 甲殻類等

Andersen ら<sup>1)-66691</sup> は、ISO の標準方法 (Draft ISO/DIS 14669,1997) に準拠し、アカルチア属 *Acartia tonsa* の成体を用いて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 6~8 濃度区 (公比 2) であった。試験用水の調製には、試験用水として人工海水 (塩分 18) が、助剤として 0.1 mL/L 以下のアセトンが用いられた。1.0 mg/L まで影響は見られず、48 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 1,000 µg/L 超とされた。

また、Hutchinson ら<sup>1)-20631</sup> は、イソミジンコ属 *Tisbe battagliai* の 21 日間繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (週 3 回、80%換水) で実施され、0 (対照区、助剤対照区)、0.1、1.0、10.0、100 µg/L (公比 10) であった。試験用水には 0.2 mm フィルターで濾過した天然海水が、2 時間の曝気後に用いられた。最高濃度区においても死亡や繁殖は見られず、21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100 µg/L 以上とされた。

### 3) 魚類

OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された<sup>2)-3)</sup>。試験は半止水式 (毎日換水、穏やかな曝気あり) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、25、50、100 mg/L (公比 2) であった。試験溶液の調製には、硬度 235 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 換算) の ISO 基準に従った人工調製水が用いられた。被験物質の実測濃度は、0 時間時に設定濃度の 1.21~1.52%、24 時間後には設定濃度の 0.78~1.08%であった。被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、実測濃度に基づき 1,186 µg/L 超とされた。

また、環境省<sup>3)</sup>はメダカ *Oryzias latipes* の12週齢から2世代後までの27週間多世代毒性試験を実施した。試験は流水式 (5倍用量以上換水/日) で行われ、設定試験濃度は0 (対照区)、6,25、12.5、25、50、100 ng/L (公比2) であった。被験物質の実測濃度は、ND (対照区)、5.75、11.4、24.0、47.1、91.4 ng/Lであった。繁殖阻害 (F1世代の産卵数又は受精卵数) に関する27週間無影響濃度 (NOEC) は0.047 µg/Lであった。

#### 4) その他の生物

Li<sup>1)-166299</sup> は、ナミウズムシ *Dugesia japonica* 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、5、20、30、50 mg/L であった。試験用水には ISO の試験方法 (ISO 6341, 1982) に従った再調整水が、溶解助剤として0.1% (v/v) のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。最高濃度においても影響が見られず、96時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 50,000 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

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC <sub>50</sub> (生長阻害)	570 µg/L 超
甲殻類等	<i>Acartia tonsa</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	1,000 µg/L 超
魚類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	1,186 µg/L 超
その他	<i>Dugesia japonica</i>	48 時間 LC <sub>50</sub>	50,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

得られた毒性値は全て限度試験及び限度試験相当の試験の結果であるため、急性毒性値に基づく PNEC は導出しなかった。

##### 慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	570 µg/L
甲殻類等	<i>Tisbe battagliai</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	100 µg/L 以上
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	27 週間 NOEC (繁殖阻害)	0.047 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等及び魚類) 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、最も小さい値 (魚類の 0.047 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 0.0047 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、魚類の慢性毒性値から得られた 0.0047 µg/L を採用する。

### (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.00021  $\mu\text{g/L}$  程度、海水域では 0.000066  $\mu\text{g/L}$  程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.0077  $\mu\text{g/L}$  程度、海水域では 0.00025  $\mu\text{g/L}$  程度であった。

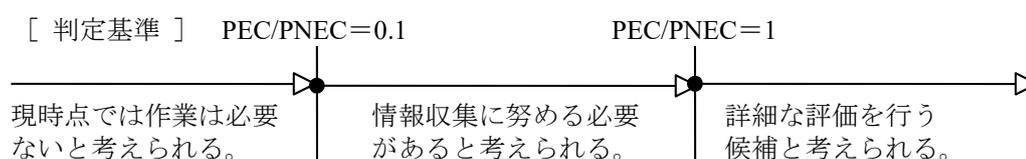
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 1.6、海水域では 0.05 となった。

したがって、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられた。総合的な判定も同様とした。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00021 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2016)	0.0077 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2018)	0.0047 $\mu\text{g/L}$	1.6
公共用水域・海水	0.000066 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2016)	0.00025 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2016)		0.05

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す  
2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



## 4. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 6 共立出版 : 877.
- 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: 687.
- 4) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 157.
- 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: 12.
- 6) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 1171.
- 7) European Chemicals Agency : Registered Substances, Estrone, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/1910>, 2020.04.21 現在).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) Lyman WJ et al. (1990) : Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc: 7-4, 7-5, 8-12.[Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2020.05.12 現在) ].
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 茂木守, 野尻喜好, 細野繁雄, 河村清史 (2007): 都市河川流域におけるエストロゲン様汚染の把握と評価. 環境化学 17(3):421-434.
- 14) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2020.04.28 現在).
- 15) 化学工業日報社(2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.

## (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2020) : 平成 31 年全国一級河川の水質状況詳細版.
- 3) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2019) : 平成 30 年全国一級河川の水質状況詳細版.
- 4) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2017) : 平成 28 年全国一級河川の水質状況詳細版.

- 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) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2017) : 平成 28 年全国一級河川の水質状況詳細版.
- 7) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2016) : 平成 27 年全国一級河川の水質状況詳細版.
- 8) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2015) : 平成 26 年全国一級河川の水質状況.
- 9) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2014) : 平成 25 年全国一級河川の水質状況.
- 10) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2013) : 平成 24 年全国一級河川の水質状況.
- 11) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2012) : 平成 23 年全国一級河川の水質状況.
- 12) 国土交通省水管理・国土保全局河川環境課 (2011) : 平成 22 年全国一級河川の水質状況.
- 13) 国土交通省河川局河川環境課 (2010) : 平成 21 年度全国一級河川における微量化学物質に関する実態調査の結果について (ダイオキシン類、内分泌かく乱化学物質) .
- 14) 国土交通省河川局河川環境課 (2009) : 平成 20 年度全国一級河川における微量化学物質に関する実態調査の結果について (ダイオキシン類、内分泌かく乱化学物質) .
- 15) 国土交通省河川局河川環境課 (2008) : 平成 19 年度全国一級河川における微量化学物質に関する実態調査の結果について (ダイオキシン類、内分泌かく乱化学物質) .
- 16) 国土交通省河川局河川環境課 (2007) : 平成 18 年度全国一級河川における微量化学物質に関する実態調査の結果について (ダイオキシン類、内分泌かく乱化学物質) .
- 17) 国土交通省河川局河川環境課 (2006) : 平成 17 年度全国一級河川における微量化学物質に関する実態調査の結果について (ダイオキシン類、内分泌かく乱化学物質) .
- 18) 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.
- 19) 国土交通省河川局河川環境課 (2005) : 平成 16 年度全国一級河川における微量化学物質に関する実態調査の結果について (ダイオキシン類、内分泌かく乱化学物質) .
- 20) 国土交通省河川局河川環境課 (2004) : 平成 15 年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果.
- 21) 国土交通省河川局河川環境課 (2003) : 平成 14 年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果.
- 22) 国土交通省河川局河川環境課 (2002) : 平成 13 年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果.
- 23) 国土交通省河川局河川環境課 (2001) : 平成 12 年度水環境における内分泌攪乱化学物質に関する実態調査結果.
- 24) 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/kankyoku/kankyouhozen/kankyouhozen\\_00178.html](http://www.city.okayama.jp/kankyoku/kankyouhozen/kankyouhozen_00178.html), 2020.7.17 現在).
- 25) 愛知県 : 内分泌かく乱化学物質等調査結果.  
(<https://www.pref.aichi.jp/soshiki/kankyokatsudo/0000007079.html>, 2020.7.17 現在).
- 26) 山口県 : 平成 29 年度環境ホルモン実態調査結果.  
(<http://www.pref.yamaguchi.lg.jp/cms/a15500/chemi-substance/end.html>, 2019.1.16 現在).

- 27) Jing Song , Masaki Nagae, Yuji Takao, Kiyoshi Soyano (2020) : Field survey of environmental estrogen pollution in the coastal area of Tokyo Bay and Nagasaki City using the Japanese common goby *Acanthogobius flavimanus*. *Environmental Pollution* 258: 113673.
- 28) 旭川市 (2014) : 旭川市環境白書「測定データ編」平成 26 (2014) 年度版.
- 29) 旭川市 (2013) : 旭川市環境白書「測定データ編」平成 25 (2013) 年度版.
- 30) 川崎市 : 川崎市化学物質環境実態調査結果.  
(<http://www.city.kawasaki.jp/kurashi/category/29-1-3-3-1-0-0-0-0-0-0.html>, 2019.1.24 現在).

### (3) 生態リスクの初期評価

#### 1) US EPA 「ECOTOX」

20631 : Hutchinson, T.H., N.A. Pounds, M. Hampel, and T.D. Williams (1999): Impact of Natural and Synthetic Steroids on the Survival, Development and Reproduction of Marine Copepods (*Tisbe battagliai*). *Sci.Total Environ.* 233:167-179.

66691 : Andersen, H.R., L. Wollenberger, B. Halling-Sorensen, and K.O. Kusk (2001): Development of Copepod Nauplii to Copepodites - A Parameter for Chronic Toxicity Including Endocrine Disruption. *Environ.Toxicol.Chem.* 20(12):2821-2829.

96003 : Imai, S., J. Koyama, and K. Fujii (2007): Effects of Estrone on Full Life Cycle of Java Medaka (*Oryzias javanicus*), a New Marine Test Fish. *Environ.Toxicol.Chem.* 26(4):726-731.

166299 : Li,M.H. (2013): Acute Toxicity of Industrial Endocrine-Disrupting Chemicals, Natural and Synthetic Sex Hormones to the Freshwater Planarian, *Dugesia japonica*. *Toxicol. Environ. Chem.*95(6): 984-991.

170200 : Lei,B., Y. Wen, X. Wang, J. Zha, W. Li, Z. Wang, Y. Sun, J. Kang, and Y. Wang (2013): Effects of Estrone on the Early Life Stages and Expression of Vitellogenin and Estrogen Receptor Genes of Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Chemosphere*93(6): 1104-1110.

#### 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, Estrone.

(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/1910>, 2020.5.12 現在)

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2011).

2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1997).

3. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (2016).

#### 3) 環境省 (2013) : 平成 24 年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法開発に係る業務報告書.

#### 4) 環境省 (2019) : 平成 29・30 年度化学物質の内分泌かく乱作用に関する第二段階生物試験 (エストロン) 実施業務報告書 (平成 30 年度分) .

### [3] スルファジアジン

#### 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：スルファジアジン

CAS 番号：68-35-9

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

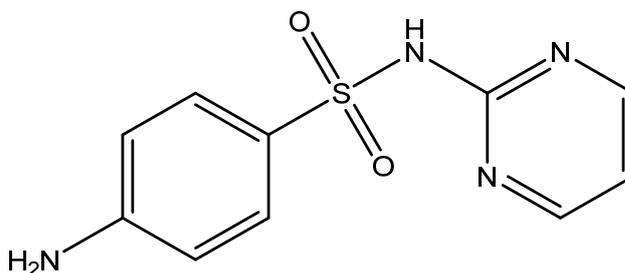
RTECS 番号：WP1925000

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：250.28

換算係数：1 ppm = 10.24 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



##### (2) 物理化学的性状

本物質は白色または微黄色の結晶性粉末である<sup>1)</sup>。

融点	261°C <sup>2)</sup> 、252~256°C <sup>3),4)</sup>
沸点	428.00°C(MPBVPWIN <sup>5)</sup> により計算)
密度	
蒸気圧	5.26 × 10 <sup>-9</sup> mmHg (=7.02 × 10 <sup>-7</sup> Pa) (25°C) (MPBVPWIN <sup>5)</sup> により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-0.09 <sup>4),6)</sup>
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	77.0 mg/L(25°C) <sup>4),7)</sup> 、45.40 ~ 150.0 mg/L(20°C) <sup>7)</sup>

##### (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
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：28 × 10 <sup>-12</sup> cm <sup>3</sup> /(分子・sec) (AOPWIN <sup>8)</sup> により計算)
半減期：2.3 ~ 23 時間 (OH ラジカル濃度を 3 × 10 <sup>6</sup> ~ 3 × 10 <sup>5</sup> 分子/cm <sup>3</sup> と仮定 <sup>9)</sup> し計算)

加水分解性

加水分解性の情報は得られなかった。

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF) : 3.2 (BCFBAF<sup>10</sup>) により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 74 (KOCWIN<sup>11</sup>) により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

本物質のヒトへの医薬品としての生産量等の情報は得られなかった。

本物質の動物用医薬品としての販売量（原末換算）の推移を表 1.1 に、対象動物別推定割合を表 1.2 に示す<sup>12)</sup>。

表 1.1 動物用医薬品としての販売量の推移<sup>a)</sup>

年	2009	2010	2011	2012	2013
販売量(t) <sup>b)</sup>	0.13	0.12	0.12	0.12	0.080
年	2014	2015	2016	2017	2018
販売量(t) <sup>b)</sup>	0.056	0.050	0.050	0.047	0.047

注：a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 投与経路別の販売量（原末換算量）を集計。

表 1.2 動物用医薬品としての販売量と対象動物別推定割合

年	投与経路	販売量 <sup>a)</sup> (t)	対象動物別推定割合 (%)
			犬・猫
2009	経口	0.070	100
	注射	0.056	100
2010	経口	0.068	100
	注射	0.050	100
2011	経口	0.065	100
	注射	0.051	100
2012	経口	0.068	100
	注射	0.050	100
2013	経口	0.034	100
	注射	0.046	100
2014	経口	0	0
	注射	0.056	100

年	投与経路	販売量 <sup>a)</sup> (t)	対象動物別推定割合 (%)
			犬・猫
2015	経口	0	0
	注射	0.050	100
2016	経口	0	0
	注射	0.050	100
2017	注射	0.047	100
2018	注射	0.047	100

注：a) 原末換算量

## ② 用途

本物質の主な用途は、医薬（化膿性疾患用サルファ剤）、動物薬（抗菌剤）とされている<sup>13)</sup>。また、本物質の適応菌種はブドウ球菌属、大腸菌で、適応症は表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染とされている<sup>14)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

特になし。

## 2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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	11.8	99.4	10.7	16
土壌	88.1	0.0	89.2	83.9
底質	0.1	0.6	0.1	0.1

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

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<b>&lt;0.005</b>	<0.005	<0.005	<b>0.029</b>	0.005	1/13	全国	2014	2)
	<0.014	<0.014	<0.014	<0.014	0.014	0/31	福岡市	2014	3)
	<0.014	<0.014	<0.014	<0.014	0.014	0/31	福岡市	2013	4)
公共用水域・海水 μg/L	<b>&lt;0.005</b>	<0.005	<0.005	<b>&lt;0.005</b>	0.005	0/3	神奈川県、 岡山県、 福岡県	2014	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

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

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

#### (4) 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 0.029 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.005 µg/L 未満となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.005 µg/L 未満程度(2014)	0.029 µg/L 程度(2014)
海 水	概ね 0.005 µg/L 未満(2014)	概ね 0.005 µg/L 未満(2014)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

## 3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	スルファジアジン 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.	被験 物質
藻類等		○	<b>10</b>	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	NOEC GRO (AUG)	4	B	B	1)-165845	
	○		70	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC <sub>50</sub> GRO (RATE)	7	D	C	1)-153881	
		○	100	<i>Isochrysis galbana</i>	プリムネシウ ム藻類	NOEC GRO (AUG)	4	B	B	1)-165845	
	○		<b>110</b>	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	4	B	B	1)-165845	
	○		1,440	<i>Isochrysis galbana</i>	プリムネシウ ム藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	4	B	B	1)-165845	
甲殻類 等	○		<b>25,000</b>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	3)- 2019081	Na 塩
	○		>50,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-173798	
	○		>50,000	<i>Gammarus pulex</i>	ヨコエビ属	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-173798	
	○		>50,000	<i>Asellus aquaticus</i>	ミズムシ科	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-173798	
	○		88,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	D	C	1)-10197	
魚 類	○		<b>&gt;96,000</b> *1	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	A	A	2)	
その他	○		<b>&gt;50,000</b>	<i>Dugesia gonocephala</i>	ナミウズムシ	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-173798	
	○		<b>&gt;50,000</b>	<i>Caenorhabditis elegans</i>	カンセンチュウ 科	EC <sub>50</sub> IMM	1	B	B	1)-173798	
	○		<b>&gt;50,000</b>	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	EC <sub>50</sub> IMM	1	B	B	1)-173798	
	○		<b>&gt;50,000</b>	<i>Tubifex tubifex</i>	イトミミズ亜科	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-173798	

生物群	急性	慢性	スルファジアジン 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.	被験 物質
	○		>50,000	<i>Radix ovata</i>	モノアラガイ科	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-173798	
	○		>50,000	<i>Amphinemura sulcicollis</i>	カワゲラ目	EC <sub>50</sub> IMM	4	B	B	1)-173798	

**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

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (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

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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

### 1) 藻類等

De Orte ら<sup>1)-165845</sup> は、ISO の試験方法 (ISO 10253) に従って、珪藻類 *Phaeodactylum tricornutum* の生長阻害試験を実施した。試験培地には、ALGAL 培地で強化した滅菌自然海水が用いられた。面積法による 96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 110 μg/L であった。面積法による 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 10 μg/L であった。

### 2) 甲殻類等

Gotholdt ら<sup>3)-2019081</sup> は、ISO の試験方法 (ISO 6341) 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。被験物質として、スルファジアジンナトリウムが用いられた。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は 0 (対照区) 及び 6 濃度区 (5~50 mg/L) であった。試験用水には Elendt M7 培地が用いられた。pH6 の時、遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 25,000 μg/L (スルファジアジン当たり) であった。

### 3) 魚類

環境省<sup>2)</sup>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、令和元年 7 月改正) 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 (24 時間毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、100 mg/L (限度試験) であった。試験用水には硬度 50 mg/L (CaCO<sub>3</sub> 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、<0.1 (対照区)、96 mg/L であり、調製時及び換水直前において、それぞれ設定濃度の 94.3~95.2%及び 92.6~102%であった。被験物質による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 96,000 µg/L 超とされた。

#### 4) その他の生物

Bundschuh ら<sup>1)-173798</sup>は、ナミウズムシ *Dugesia gonocephala* の成体を用いて急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区 (0~50 mg/L) であった。試験用水は、採集地点の自然水を濾過したものと同量の脱塩素水道水を混合して調製した。最高濃度区においても影響は見られず、遊泳阻害に関する 96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 50,000 µg/L 超とされた。

またBundschuhら<sup>1)-173798</sup>は、カンセンチュウ科 *Caenorhabditis elegans* の第4齢虫を用いて急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区 (0~50 mg/L) であった。最高濃度区においても影響は見られず、遊泳阻害に関する24時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 50,000 µg/L 超とされた。

またBundschuhら<sup>1)-173798</sup>は、米国ASTMの試験方法 (E 1440, 1998)に従って、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* の新生個体 (0~2時間齢) を用いて急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区 (0~50 mg/L) であった。最高濃度区においても影響は見られず、遊泳阻害に関する24時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 50,000 µg/L 超とされた。

またBundschuhら<sup>1)-173798</sup>は、イトミミズ亜科 *Tubifex tubifex* の成体を用いて急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区 (0~50 mg/L) であった。試験用水は、採集地点の自然水を濾過したものと同量の脱塩素水道水を混合して作製した。最高濃度区においても影響は見られず、遊泳阻害に関する 96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 50,000 µg/L 超とされた。

またBundschuhら<sup>1)-173798</sup>は、モノアラガイ属 *Radix ovata* の成体を用いて急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区 (0~50 mg/L) であった。試験用水は、採集地点の自然水を濾過したものと同量の脱塩素水道水を混合して作製した。最高濃度区においても影響は見られず、遊泳阻害に関する 96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 50,000 µg/L 超とされた。

またBundschuhら<sup>1)-173798</sup>は、カワゲラ目 *Amphinemura sulcicollis* の成体を用いて急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区 (0~50 mg/L) であった。試験用水は、採集地点の自然水を濾過したものと同量の脱塩素水道水を混合して作製した。最高濃度区においても影響は見られず、遊泳阻害に関する96時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 50,000 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（スルファジアジン当たり）

藻類等	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	96 時間 EC <sub>50</sub> （生長阻害）	110 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC <sub>50</sub> （遊泳阻害）	25,000 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC <sub>50</sub>	96,000 µg/L 超
その他	<i>Dugesia gonocephala</i> 他	96 時間 EC <sub>50</sub> （遊泳阻害）	50,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物及び限度試験から得られた魚類の毒性値を除き、小さい方の値（藻類等の 110 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 1.1µg/L が得られた。

慢性毒性値（スルファジアジン当たり）

藻類等	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	96 時間 NOEC（生長阻害）	10 µg/L
-----	----------------------------------	------------------	---------

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

得られた毒性値（藻類等の 10 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.1 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 0.1 µg/L を採用する。

**(3) 生態リスクの初期評価結果**

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.005 µg/L 未満程度、海水域では概ね 0.005 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) は、淡水域で 0.029 µg/L 程度、海水域では概ね 0.005 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、淡水域で 0.3、海水域では 0.05 未満となる。

生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。総合的な判定としても同様である。

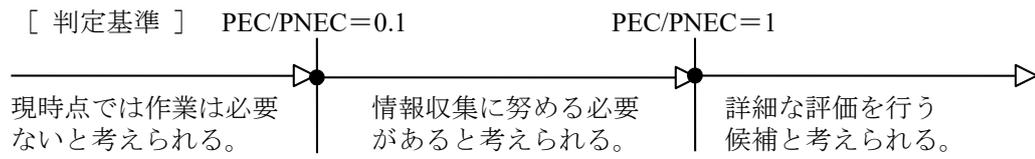
本物質については、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。また、甲殻類や魚類の慢性毒性値に関する情報収集に努める必要があると考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.005 µg/L 未満程度 (2014)	0.029 µg/L 程度 (2014)	0.1 µg/L	0.3
公共用水域・海水	概ね0.005 µg/L未満 (2014)	概ね0.005 µg/L未満 (2014)		<0.05

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

## 2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



## 4. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学大辞典編集委員(1963) : 化学大辞典 (縮刷版) 5 共立出版 : 210.
- 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: 1646.
- 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: 44.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 69.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 664.
- 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) 動物用医薬品検査所 : 動物用医薬品等販売高年報  
(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2020.04.28 現在).
- 13) 化学工業日報社 (2018) : 実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.
- 14) (一財)日本医薬情報センター (2019) : 日本の医薬品構造式集 2019.

## (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 平成 26 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 豊福星洋, 山下紗矢香, 松尾友香 (2015) : 福岡市内河川における動物用医薬品の実態調査 (Ⅱ) . 福岡市保健環境研究所報. 40:67-70.
- 4) 豊福星洋, 宇野映介, 戸渡寛法, 松尾友香 (2014) : 福岡市内河川における動物用医薬品の実態調査. 福岡市保健環境研究所報. 39:59-62.

## (3) 生態リスクの初期評価

- 1) US EPA 「ECOTOX」  
10197 : Muller, H.G. (1982): Sensitivity of *Daphnia magna* Straus Against Eight Chemotherapeutic Agents and Two Dyes. Bull.Environ.Contam.Toxicol. 28(1):1-2.

- 153881 : Bialk-Bielinska,A., S. Stolte, J. Arning, U. Uebers, A. Boschen, P. Stepnowski, and M. Matzke (2011): Ecotoxicity Evaluation of Selected Sulfonamides. *Chemosphere* 85(6) : 928-933.
- 165845 : De Orte,M.R., C. Carballeira, I.G. Viana, and A. Carballeira (2013): Assessing the Toxicity of Chemical Compounds Associated with Marine Land-Based Fish Farms: The Use of Mini-Scale Microalgal Toxicity Tests. *Chem. Ecol.*29(6): 554-563.
- 173798 : Bundschuh,M., T. Hahn, B. Ehrlich, S. Holtge, R. Kreuzig, and R. Schulz (2016): Acute Toxicity and Environmental Risks of Five Veterinary Pharmaceuticals for Aquatic Macroinvertebrates. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*96(2): 139-143.
- 2) 環境省 (2020) : 令和元年度医薬品等の生態影響に係る魚類急性毒性試験 (スルファジアジン他 1 物質) 実施業務報告
- 3) その他
- 2019081 : Anskjaer, G.G., C. Rendal, and K.Ole Kusk (2013) : Effect of pH on the Toxicity and Bioconcentration of Sulfadiazine on *Daphnia magna*. *Chemosphere* 91(8) : 1183-1188.

## [4] リンコマイシン

### 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：リンコマイシン

CAS 番号：154-21-2

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

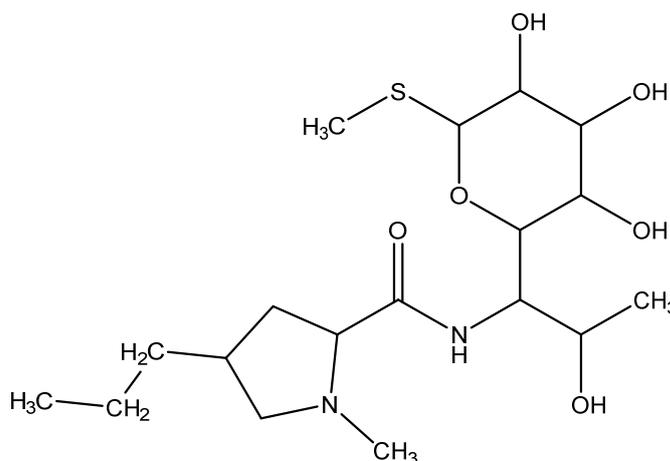
RTECS 番号：RH6314000

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S

分子量：406.54

換算係数：1 ppm = 16.63 mg/m<sup>3</sup> (気体、25°C)

構造式：



#### (2) 物理化学的性状

本物質の塩酸塩水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である<sup>1)</sup>。

融点	262.24°C (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により計算)
沸点	606.28°C (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により計算)
密度	
蒸気圧	$1.34 \times 10^{-17}$ mmHg (= $1.79 \times 10^{-15}$ Pa) (25°C) (MPBVPWIN <sup>2)</sup> により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.20 <sup>3)</sup> 、0.56 <sup>4)</sup>
解離定数 (pKa)	7.60 (水和物) <sup>5)</sup>
水溶性 (水溶解度)	水にわずかに溶ける <sup>5)</sup> 、92.19 mg/L (25°C) (WSKOWWIN <sup>6)</sup> により計算)

#### (3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

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： $280 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$  (AOPWIN<sup>7)</sup> により計算)

半減期：0.23 ~ 2.3 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<sup>8)</sup>し計算)

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中で加水分解しない<sup>9)</sup>。

## 生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBFAF<sup>10)</sup> により計算)

## 土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：69 (KOCWIN<sup>11)</sup> により計算)

## (4) 製造輸入量及び用途

## ① 生産量・輸入量等

本物質のヒトへの医薬品としての生産量等の情報は得られなかった。

本物質の動物用医薬品としての販売量の推移を表 1.1 に、対象動物別推定割合を表 1.2 に示す<sup>12)</sup>。

表 1.1 動物用医薬品としての販売量の推移<sup>a)</sup>

年	2009	2010	2011	2012	2013
販売量(t) <sup>b)</sup>	40.1	40.9	35.4	37.8	34.3
年	2014	2015	2016	2017	2018
販売量(t) <sup>b)</sup>	38.1	25.2	19.9	23.0	20.8

注：a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 塩酸リンコマイシンと塩酸リンコマイシン水和物の販売量（原末換算量）をリンコマイシンに換算した値の合計。

表 1.2 動物用医薬品としての販売量と対象動物別推定割合

年	成分名	投与経路	販売量 <sup>a)</sup> (t)	対象動物別推定割合 (%)			
				豚	肉用鶏	犬・猫	水産用(海水)
2009	塩酸リンコマイシン	経口	43	80.5	4.4	0.4	14.7
		注射	0.30	98.3	0	1.7	0
2010	塩酸リンコマイシン	経口	44	80.9	5.7	0.5	12.9
		注射	0.34	98.4	0	1.6	0
2011	塩酸リンコマイシン	経口	38	84.9	5.2	0	9.9
		注射	0.31	98.8	0	1.2	0

年	成分名	投与経路	販売量 <sup>a)</sup> (t)	対象動物別推定割合 (%)			
				豚	肉用鶏	犬・猫	水産用(海水)
2012	塩酸リンコマイシン	経口	3.3	72.1	0	0	27.9
		注射	0.17	100	0	0	0
	塩酸リンコマイシン水和物	経口	39	78.7	12.8	0	8.5
		注射	0.12	100	0	0	0
2013	塩酸リンコマイシン	経口	0.70	0	0	0	100
	塩酸リンコマイシン水和物	経口	38	90.0	3.8	0	6.1
		注射	0.32	100	0	0	0
2014	塩酸リンコマイシン	経口	0.96	0	0	0	100
	塩酸リンコマイシン水和物	経口	42	83.8	2.9	0	13.4
		注射	0.30	100	0	0	0
2015	塩酸リンコマイシン	経口	1.3	0	0	0	100
	塩酸リンコマイシン水和物	経口	27	84.8	2.0	0	13.2
		注射	0.30	100	0	0	0
2016	塩酸リンコマイシン	経口	21	68.8	2.6	0	28.6
		注射	0.32	100	0	0	0
2017	塩酸リンコマイシン	経口	25	74.5	2.4	0	23.1
		注射	0.31	100	0	0	0
2018	塩酸リンコマイシン	経口	22	71.0	2.6	0	26.4
		注射	0.28	100	0	0	0

注：a) 原末換算量

## ② 用途

本物質は抗生物質（医薬、動物薬）である<sup>13),14)</sup>。適応菌種は、レンサ球菌、肺炎球菌、赤痢菌などで、適応症はリンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、肺炎、感染性腸炎などとされている<sup>15)</sup>。

## (5) 環境施策上の位置付け

特になし。

## 2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

### (1) 環境中への排出量

本物質は化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

### (2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model<sup>1)</sup>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	12.4	99.4	11.3	16.8
土壌	87.5	0.0	88.6	83.1
底質	0.1	0.6	0.1	0.1

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

### (3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2 に示す。

表 2.2 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<b>&lt;0.005</b>	0.0051	<0.005	<b>0.017</b>	0.005	5/13	全国	2014	2)
	—	—	<0.00020	0.0053	0.00020~ 0.00052	—/31	福岡市	2014	3)
	<b>&lt;0.0010</b>	0.0017	<0.0010	<b>0.025</b>	0.0010	8/31	福岡市	2013	4)
	<0.0010	0.0012	<0.0010	0.012	0.0010	8/31	福岡市	2012	4)
	—	—	—	0.0065 <sup>c)</sup>	— <sup>d)</sup>	3/14	埼玉県、 京都府、 徳島県	2011~ 2012	5)
公共用水域・海水 μg/L	<b>&lt;0.005</b>	<0.005	<0.005	<b>&lt;0.005<sup>e)</sup></b>	0.005	0/4	全国	2014	2)
	—	—	<0.00020	0.00052	0.00020~	1/3	福岡市	2014	3)

媒体	幾何 平均値 <sup>a)</sup>	算術 平均値	最小値	最大値 <sup>a)</sup>	検出 下限値 <sup>b)</sup>	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
底質(公共用水域・淡水) µg/g	<0.0010	<0.0010	<0.0010	0.0011	<u>0.00052</u> 0.0010	1/3	福岡市	2013	4)
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。下線を付した数字は、参考値として曝露の推定に用いた値を示す。

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) 原著の値を転記。

d) 公表されていない。

e) 統一の検出下限値未満の値として0.0010 µg/Lが得られている。

#### (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 2.3 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が 0.017 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.005 µg/L 未満となった。なお、限られた地域を対象とした環境調査（公共用水域・水質）において淡水域では最大値で 0.025 µg/L 程度の報告があった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.005 µg/L 未満程度(2014) [限られた地域で 0.0010 µg/L 未満 程度(2013)]	0.017 µg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.025 µg/L 程度 (2013)]
海 水	概ね 0.005 µg/L 未満(2014)	概ね 0.005 µg/L 未満(2014)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

## 3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

## (1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	リンコマイシン毒性値 [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.	被験 物質
藻類等		○	<b>7.2</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	4	B	B	2)-2019042	HCl塩
	○		<b>14</b>	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	4	B	B	2)-2019042	HCl塩
		○	16.8	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	NOEC GRO	4	B	B	2)-2019071	HCl塩
	○		48.5	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC <sub>50</sub> GRO	4	B	B	2)-2019071	HCl塩
	○		64	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC <sub>50</sub> GRO (AUG)	3	D	C	1)-102321	HCl塩
甲殻類等	○		<b>12,800</b>	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	1)-102321	HCl塩
	○		21,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	1	B	B	1)-102321	HCl塩
	○		27,500	<i>Thamnocephalus platyurus</i>	ホウネンエビ目	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	1)-102321	HCl塩
		○	<b>70,000</b>	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	NOEC REP	7	B	B	1)-168254	HCl塩
	○		>88,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC <sub>50</sub> IMM	2	B	B	2)-2020098	HCl・H <sub>2</sub> O塩
		○	140,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-168254	HCl塩
魚類		○	<b>3,900</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC MOR / GRO	~受精後 90日間	B	B	1)-168254	HCl塩
	○		<b>&gt;88,200</b>	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	2)-2020098	HCl・H <sub>2</sub> O塩
	○		>918,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-102321	HCl塩
その他		○	680	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	EC <sub>50</sub> POP	3	B	—	1)-102321	HCl塩

生物群	急性	慢性	リンコマイシン毒性値 [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.	被験 物質
	○		<b>22,900</b>	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	LC <sub>50</sub> MOR	1	B	B	1)-102321	HCl 塩
	○		>1,000,000	<i>Dugesia japonica</i>	ナミウズムシ	LC <sub>50</sub> MOR	4	B	B	1)-166109	HCl 塩

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

**毒性値** (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

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

E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC<sub>50</sub> (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、LC<sub>50</sub> (Median Lethal Concentration): 半数致死濃度、

NOEC (No Observed Effect Concentration): 無影響濃度

影響内容

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

POP (Population Change): 個体群の変化 (増殖)、REP (Reproduction): 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve): 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

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

## 1) 藻類等

福永ら<sup>2)-2019042</sup>は、八十島らの試験方法 (2004) 及び Environment Canada の試験方法 (1992) を参考にして、96 穴マイクロプレートを用いて、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。被験物質としてリンコマイシン塩酸塩が用いられ、設定試験濃度区は、対照区、助剤対照区及び 10 濃度区 (公比 2) であった。試験には AAP 培地 (硬度 15 mg/L、CaCO<sub>3</sub> 換算) が用いられ、試験溶液の調製には、必要があれば DMSO が 1%未満の濃度で用いられた。面積法による 96 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 14 µg/L (リンコマイシン当たり) であり、96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 7.2 µg/L (リンコマイシン当たり) であった。

## 2) 甲殻類等

Isidori ら<sup>1)-102321</sup>は、米国 EPA の試験方法 (EPA-600-4-90-027F, 1993) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性遊泳阻害試験を実施した。被験物質としてリンコマイシン塩酸塩が用いられた。試験溶液の調製には、助剤として 0.01%のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC<sub>50</sub>) は、設定濃度に基づき 12,800 µg/L (リンコマイシン当たり) であった。

また、Kim ら<sup>1)-168254</sup>は、Oh and Choi (2012) の方法に従って、タマミジンコ *Moina macrocopa*

の繁殖試験を実施した。被験物質としてリンコマイシン塩酸塩が用いられ、設定試験濃度区は、対照区及び5濃度区であった。被験物質の実測濃度は0（対照区）、0.76、2.45、7.65、24.48、76.50 mg/Lであった。繁殖阻害（初産日、産仔数）に関して、最高濃度区においても対照区と有意な差が見られず、7日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき70,000 µg/L（リンコマイシン当たり）とされた。

### 3) 魚類

Usuiら<sup>2)-2020098</sup>はOECDテストガイドラインNo.203に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。被験物質としてリンコマイシン塩酸塩水和物が用いられた。試験は半止水式（24時間で半分容量換水）で行われ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区（～100 mg/L、公比2）であった。試験用水には濾過脱塩素水道水が用いられた。最高濃度区においても50%致死は見られず、96時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、設定濃度に基づき88,200 µg/L超（リンコマイシン当たり）とされた。

また、Kimら<sup>1)-168254</sup>はメダカ *Oryzias latipes* の胚を用いて、メダカ一代毒性試験を実施した。被験物質としてリンコマイシン塩酸塩が用いられ、設定試験濃度区は対照区及び5濃度区であった。被験物質の実測濃度は0（対照区）、0.42、4.20、42.00、420.0、4,200 µg/Lであった。受精後の生存及び成長阻害（体重、体長）に関して、最高濃度区においても対照区と有意な差が見られず、受精後90日間までの無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき3,900 µg/L（リンコマイシン当たり）とされた。

### 4) その他の生物

Isidoriら<sup>1)-102321</sup>は、米国ASTMの試験方法（E1440-91, 1991）に準拠して、ツボウムシ *Brachionus calyciflorus* の急性毒性試験を実施した。被験物質としてリンコマイシン塩酸塩が用いられ、設定濃度区は5濃度区（公比2）であった。試験溶液の調製には、助剤として0.01%のジメチルスルホキシド（DMSO）が用いられた。24時間半数致死濃度（LC<sub>50</sub>）は、設定濃度に基づき22,900 µg/L（リンコマイシン当たり）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（リンコマイシン当たり）

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96時間 EC <sub>50</sub> （生長阻害）	14 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48時間 EC <sub>50</sub> （遊泳阻害）	12,800 µg/L
魚類	<i>Oryzias latipes</i>	96時間 LC <sub>50</sub>	88,200 µg/L 超
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	24時間 LC <sub>50</sub>	22,900 µg/L

アセスメント係数：100 [3生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（藻類等の14 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 0.14  $\mu\text{g/L}$  が得られた。

慢性毒性値（リンコマイシン当たり）

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 NOEC（生長阻害）	7.2 $\mu\text{g/L}$
甲殻類等	<i>Moina macrocopa</i>	7 日間 NOEC（繁殖阻害）	70,000 $\mu\text{g/L}$
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	～受精後 90 日間 NOEC （死亡 / 成長阻害）	3,900 $\mu\text{g/L}$

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい毒性値（藻類等の 7.2  $\mu\text{g/L}$ ）をアセスメント係数 10 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.72  $\mu\text{g/L}$  が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の急性毒性値から得られた 0.14  $\mu\text{g/L}$  を採用する。

### (3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で 0.005  $\mu\text{g/L}$  未満程度、海水域では概ね 0.005  $\mu\text{g/L}$  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 0.017  $\mu\text{g/L}$  程度、海水域では概ね 0.005  $\mu\text{g/L}$  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、淡水域で 0.12、海水域では 0.04 未満となる。

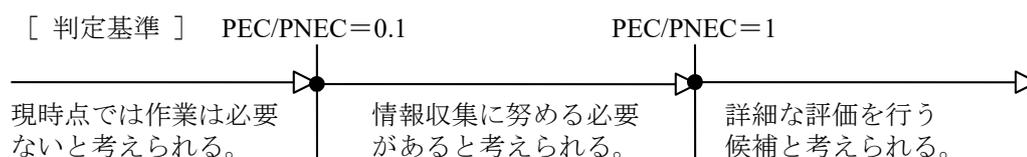
生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.005 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2014) [限られた地域で 0.0010 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2013)]	0.017 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2014) [限られた地域で 0.025 $\mu\text{g/L}$ 程度(2013)]	0.14 $\mu\text{g/L}$	0.12
公共用水域・海水	概ね 0.005 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2014)	概ね 0.005 $\mu\text{g/L}$ 未満 (2014)		<0.04

注：1) 環境中濃度での ( ) 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



本物質については、限られた地域を対象とした環境調査（公共用水域・水質）において最大 0.025  $\mu\text{g/L}$  程度の報告があり、この値と PNEC との比は 0.18 となる。

したがって、総合的な判定としても、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度の情報を充実させる必要があると考えられる。

## 4. 引用文献等

## (1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十七改正日本薬局方  
(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>, 2020.09.10 現在).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 3) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 160.
- 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: 283.
- 5) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1023.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 8) 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.
- 9) Lyman WJ et al.(1990) : Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC: Amer Chem Soc: 7-4, 7-5 [Hazardous Substances Data Bank (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>, 2020.05.12 現在) ].
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 動物用医薬品検査所 : 動物用医薬品等販売高年報  
(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2020.04.28 現在).
- 13) (財)日本医薬情報センター (2008) : 医療用医薬品集 2008.
- 14) 食品安全委員会 (2012) : 動物用医薬品評価書 リンコマイシン.
- 15) (一財)日本医薬情報センター (2019) : 日本の医薬品 構造式集 2019.

## (2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2015) : 平成 26 年度化学物質環境実態調査.
- 3) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 山下沙矢香, 松尾友香 (2015) : 福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価 (II) . 福岡市保健環境研究所報. 40:61-66.
- 4) 宇野映介, 豊福星洋, 戸渡寛法, 平野真悟, 小原浩史, 松尾友香 (2014) : 福岡市における水環境中の PPCPs の存在実態と季節変動および生態リスク初期評価. 福岡市保健環境研究所報. 39:51-57.

- 5) Ikumi Tamura, Yusuke Yasuda, Kei-ichiro Kagota, Saori Yoneda, Norihide Nakada, Vimal Kumar, Yutaka Kameda, Kumiko Kimura, Norihisa Tatarazako, Hiroshi Yamamoto (2017) : Contribution of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) to whole toxicity of water samples collected in effluent-dominated urban streams. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 144:338-350.

### (3) 生態リスクの初期評価

#### 1) US EPA 「ECOTOX」

- 102321 : Isidori, M., M. Lavorgna, A. Nardelli, L. Pascarella, and A. Parrella (2005): Toxic and Genotoxic Evaluation of Six Antibiotics on Non-target Organisms. *Sci.Total Environ*. 346(1-3):87-98.
- 166109 : Li,M.H. (2013): Acute Toxicity of 30 Pharmaceutically Active Compounds to Freshwater Planarians, *Dugesia japonica*. *Toxicol. Environ. Chem.*, 95(7): 1157-1170.
- 168254 : Kim,P., Y. Park, K. Ji, J. Seo, S. Lee, K. Choi, Y. Kho, J. Park, and K. Choi (2012): Effect of Chronic Exposure to Acetaminophen and Lincomycin on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) and Freshwater Cladocerans *Daphnia magna* and *Moina macrocopa*, and Potential Mechanisms of Endocrine Disruption. *Chemosphere*89(1): 10-18.

#### 2) その他

- 2019042 : 福永 彩、山下 尚之、田中 宏明 (2006): 藻類生長阻害試験を用いた医薬品の毒性評価. *環境工学研究論文集* 43 : 57-63.
- 2019071 : Guo, J., K. Selby, and A. B. A. Boxall (2016): Comparing the sensitivity of chlorophytes, cyanobacteria and diatoms to major-use antibiotics. *Environmental Toxicology and Chemistry*.35(10) : 2587-2596.
- 2020098 : Usui, N, M. Ohara, M. Ito, A. Noda, Y. Ito, and N. Hirayama (2019): Assessment of the Acute Toxicity of 16 Veterinary Drugs and a Disinfectant to Aquatic and Soil Organisms. *Fundament. Toxicol. Sciences* 6(9):333-340..