

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 20 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20次取りまとめ)結果(案)	
(I) 化学物質の環境リスク初期評価(10物質)の結果	
[1] クロロ酢酸エチル	39
[2] <i>N</i> -(シクロヘキシルチオ)フタルイミド	57
[3] 2,4-ジクロロアニリン ^{注1}	79
[4] トリフルオロ酢酸	103
[5] <i>N</i> -ニトロソジエチルアミン	125
[6] <i>N</i> -ニトロソジメチルアミン ^{注2}	149
[7] 4-(2-フェニルプロパン-2-イル)フェノール	185
[8] <i>n</i> -ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル	203
[9] メチレンビス(4,1-フェニレン)=ジイソシアネート	226
[10] モノフルオロ酢酸	249
(II) 化学物質の生態リスク初期評価(5物質:追加実施分)の結果	
[1] ジフルオロ酢酸	270
[2] セルトラリン	279
[3] トリメトプリム	290
[4] パロキセチン	304
[5] フェニトイン	313

注1 生態リスクの初期評価を再度行った物質

注2 健康リスク及び生態リスクの初期評価を再度行った物質

I 化学物質の環境リスク初期評価 ガイドライン（令和元年 11 月版）

化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（令和元年11月版）

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

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

1. 曝露評価

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

2. 健康リスク初期評価

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

3. 生態リスク初期評価

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

[1] 曝露評価

1. 評価の方法の概要

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

(1) 健康リスク初期評価のための曝露量の評価

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

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

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

2. 評価作業の具体的手順

2.1 物質に関する基本的事項

(1) 掲載すべき項目

① 分子式・分子量・構造式

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

② 物理化学的性状

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

③ 環境運命に関する基礎的事項

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

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

④ 製造輸入量等及び用途

- ・生産量・輸入量等
- ・用途

⑤ 環境施策上の位置付け

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

(2) 参照する情報源と知見の採用方法

① ハンドブック等書籍

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

(ア) 物理化学的性状及び環境運命

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

(イ) 製造輸入量及び用途

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

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

② モデル計算による推定値

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

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

③ データベース

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

2.2 曝露評価

(1) 化学物質の排出量の把握

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

(2) 媒体別分配割合の予測

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

1) 環境実測データ等の収集

① 行政機関による調査

ア. データソース

(ア) 環境省

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

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

(イ) その他の機関

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

イ. 収集条件

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

② 既存知見

ア. データソース

- ・文献データベース：JDreamIII
- ・インターネット検索 等

イ. 収集条件

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

2) 信頼性の確認

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

3) 各環境媒体中の存在状況の整理

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

① 地点別データの設定

ア. 測定が年間1回のみの地点

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

イ. 測定が年間複数回（2回以上）行われている地点

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

② 各媒体中の存在状況

ア．検出限界値の取扱い

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

イ．最小値の選定方法

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

ウ．最大値の選定方法

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

エ．算術平均値・幾何平均値の算定

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

(4) 濃度・曝露量の推定

1) 記載方法

収集できる地点別データが限られることから、それを考慮して記載する。

① データ数による記載

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

② 空間的な偏り

- ・全国的な地点別データがある場合：数値そのものを記載
- ・限られた地域のデータのみの場合：「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 $\times 1/4.2$ 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 $\times 1/5$ を採用する。また、発がんリスク評価における平均生涯曝露等については、原則として元論文あるいは評価文書の値を採用する。

4. 健康リスクの評価

(1) 評価に用いる指標の設定

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

① 有害性に閾値がある場合の評価

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

ア. 無毒性量等の設定のためのNOAEL（LOAEL）等の評価

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

イ. 無毒性量等の設定

上記で選定した知見をもとに、無毒性量等を設定する。

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

- (ア) 非発がん影響においてLOAELを採用した場合には、これをNOAELに変換する必要があるが、初期評価であることを踏まえ、安全サイドに立ってLOAELを10で除し、NOAEL相当の値とする（LOELからNOELを求める場合についても同様の取り扱いとする。）。
- (イ) 一般毒性において長期間にわたる曝露以外の知見を採用した場合には、原則としてその値を10で除して長期間曝露に相当する値として取り扱う。

② 有害性に閾値がない場合の評価

発がん性に閾値がないと考えられる場合が該当する。

ア. 量－反応関係の設定

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

イ. その他の量－反応関係（参考）

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

(2) ヒトの曝露量及び曝露濃度

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

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

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

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

(3) 健康リスクの初期評価結果

① リスク指標の算出等

ア. 有害性に閾値があると考えられる場合

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

なお、MOEの算出においては、下記の点に留意する。

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

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

イ．有害性に閾値がないと考えられる場合

(ア) 過剰発生率による評価

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

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

(イ) EPIによる評価（参考）

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

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

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

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

② 健康リスクの初期評価の総合的な判定及び評価

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

5. 評価に用いた指標及び評価結果の利用上の注意

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

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

(別添様式) 健康リスクの初期評価

(1) 体内動態・代謝

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等

② 中・長期毒性

③ 生殖・発生毒性

④ ヒトへの影響

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

表3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

② 発がん性の知見

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

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

② 健康リスクの初期評価結果

表3.3 経口曝露による健康リスク（MOEの算定）

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

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

表3.4 経口曝露による健康リスク（がん過剰発生率及びEPIの算定）

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

表3.5 吸入曝露による健康リスク（MOEの算定）

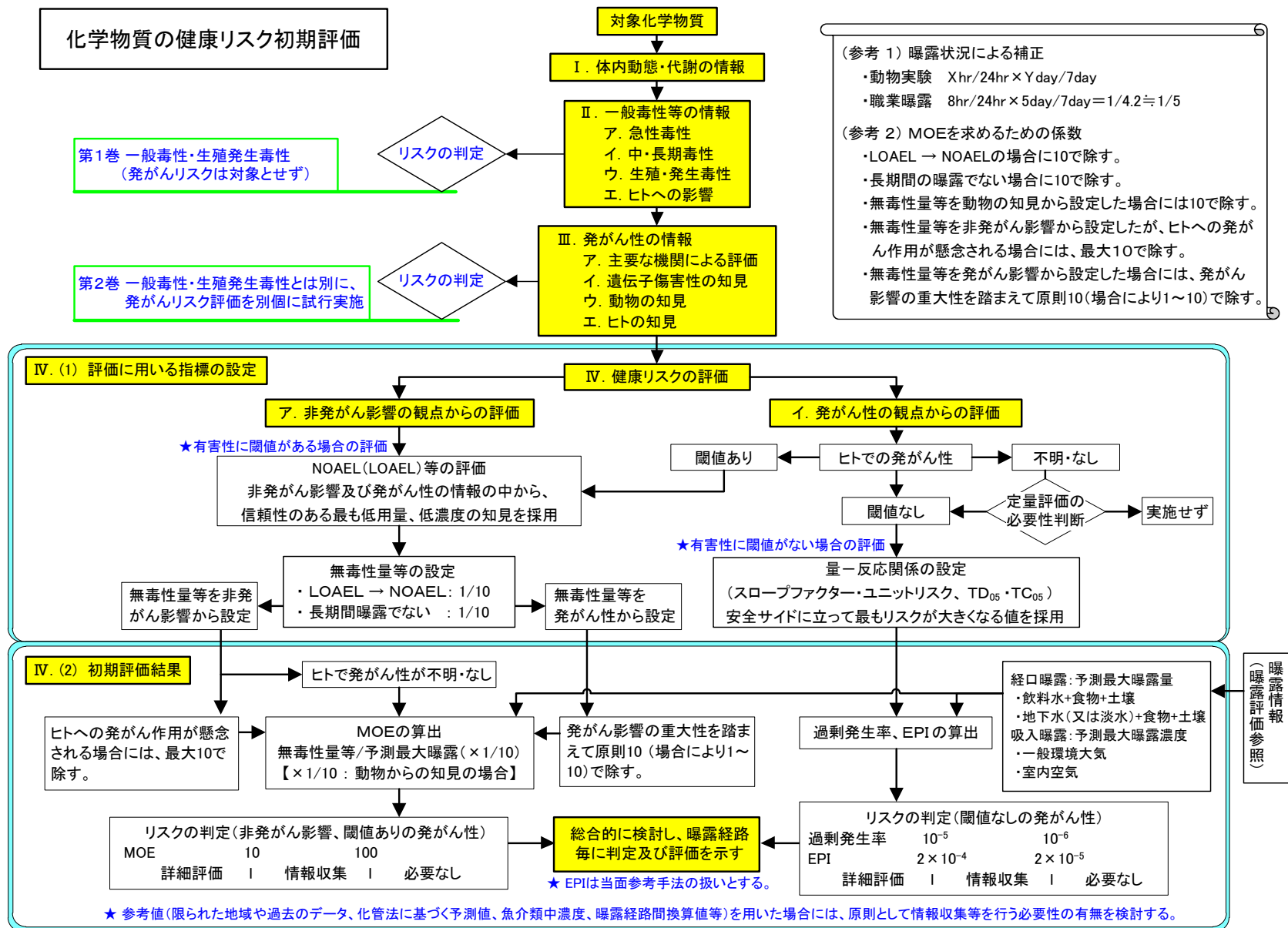
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気				*	
	室内空気					

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

表3.6 吸入曝露による健康リスク（がん過剰発生率及びEPIの算定）

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

（５） 引用文献



[3] 生態リスク初期評価

1. 評価の方法の概要

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

2. 評価作業の具体的手順

(1) 生態毒性に関する知見の整理

① 対象とする試験生物

ア. 対象とする生物群

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

注1：藻類及びウキクサ類（原則としてウキクサ亜科）

注2：甲殻類及びユスリカ類（原則としてユスリカ科）

イ. 対象とする生物の生息域

生息域は日本国内の淡水域及び海域に限定せず、全ての生物を対象とする。

② 化学物質の生態毒性に関する知見の収集・整理

ア. 生態毒性に関する知見の収集

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

(ア) 参照する情報源

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

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

(イ) 確認すべき情報

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

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

イ. 知見の整理

(ア) 一覧表の作成

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

(イ) 毒性情報シートの作成

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

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

ウ. 試験方法及びデータの信頼性の検討

(7) 試験方法の確認における留意事項

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

(4) 試験の信頼性及び採用の可能性の検討

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

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

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

エ. 生態毒性データのとりまとめにおける留意事項

生態毒性データは、以下の事項に留意してとりまとめる。

(7) 複数データの取り扱い

同一生物群で複数の毒性データが得られる場合には、次の考え方で整理する。

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

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

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

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

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

(ウ) 藻類等に対する急性毒性と慢性毒性の取り扱いについて

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

(エ) 藻類等のエンドポイントについて

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

(オ) 藻類等毒性試験での不安定な物質等の取り扱いについて

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

(カ) 水溶解度を超える毒性値の取り扱いについて

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

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

① アセスメント係数の設定の考え方

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

表 1 予測無影響濃度（PNEC）の設定に使用されるアセスメント係数

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

これは、次の各段階を外挿するという考え方で設定されている。

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

② 予測無影響濃度（PNEC）の導出

ア．導出の方法

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

イ．慢性データの入手が可能な場合のPNEC値の算出例

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

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

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

(3) 生態リスクの判定

① 判定の考え方

ア. 生態リスクの判定は、安全側の評価を行う観点から高濃度側の実測値に基づき設定された予測環境中濃度（PEC）と、予測無影響濃度（PNEC）との比較により行うことを原則とする。

イ. 限られたデータに基づくスクリーニングとしての初期評価であることを踏まえ、次の3段階で判定を行う。

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

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

② 各項目の評価の視点

ア. 水生生物に対する有害性（生態毒性）：国際的に認められている生態毒性のランク、又は化学物質排出把握管理促進法、化学物質審査規制法等国内法での生態影響の判断基準等を考慮して、PNEC値が10～100 µg/L程度以下の物質に着目する。

イ. PRTRデータから推定した公共用水域濃度と予測無影響濃度（PNEC）の比が0.1以上である物質に着目する。

ウ. 生産量：OECDでの高生産量（年間生産量1,000 t以上）あるいは米国TSCAでの毒性試験実施条件（10⁶ポンド（450 t））を考慮して、年間100～1,000 t程度以上の物質に着目する。

エ. 開放系用途：環境中に放出される可能性が高いものとして、界面活性剤等のような開放系用途に用いられる物質に着目する。

オ. 水環境中への分配等：水質中の分配率が高く、著しい分解性を示さない物質に着目する。また、生物に対する蓄積性が高い物質についても留意する。

(別添様式) 生態リスクの初期評価

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

表4.1 水生生物に対する毒性値の概要

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

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

毒性値 (太字下線) : PNEC算出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

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

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

採用の可能性: PNEC導出への採用の可能性ランク

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

—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

影響内容

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

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

(3) 生態リスクの初期評価結果

表4.2 生態リスクの判定結果

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

注: 1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

(4) 引用文献等

化管法に基づく排出量データを用いた環境中濃度の推定について

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

1 大気濃度の推定方法

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

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

(諸条件)

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

2 公共用水域・淡水（河川）中濃度の推定方法

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

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

(諸条件)

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

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

【参考文献】

鈴木規之ら（2003）：環境動態モデル用河道構造データベース，国立環境研究所研究報告 第179号 R-179 (CD)-2003.

無機系物質の生態リスク初期評価について

I 曝露評価

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

1 予測環境中濃度（PEC）の設定に関する基本的な考え方

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

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

2 人為的な排出・自然由来に関する判断

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

【引用文献】

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

II 生態リスク初期評価

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

1 有害性情報を収集する化合物の範囲

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

2 有害性情報を収集する試験条件

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

毒性値は評価対象元素あたりに換算し、有害性評価を行う。

3 環境中の主要な酸化数に基づく生態リスク初期評価

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

定量的な発がんリスク評価を独自に実施する場合の手順

I. BMDL₁₀²⁾の算出手順

1. 使用するソフトウェア

U.S. EPAのBenchmark Dose Software (BMDS)

2. ベンチマーク反応 (BMR) レベル

デフォルト値として10%

3. ドーズ (用量)

連続曝露 (経口：週7日、吸入：24時間連続) に調整した値

4. 使用するデータセット

- ・ 化学物質の投与により、用量依存的に有意な腫瘍の発生が見られた動物実験データ
- ・ 原則として対照群を含む4群以上
- ・ 高用量群で腫瘍の発生が横ばい又は減少している場合には、高用量群を除いた3群のデータセットでの検討も追加して実施

5. ベンチマーク ドーズ (BMD) の算出に用いるモデル式と制約 (Restriction)

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

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

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

6. 計算結果の中から、除外するモデル

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

7. $BMDL_{10}$ の選択

7.1 Multistageモデルの中から優先して選択する場合

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

7.2 すべてのモデルの中から選択する場合

(a) 最小のAICに注目する場合

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

(b) 最小AIC+2の範囲内にあるモデルを候補とする場合

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

7.3 いずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

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

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

7.4 最終的にいずれのモデルの中からも選択出来なかった場合

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

7.5 各モデルの算出結果のとりまとめ

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

II. スロープファクター及びユニットリスクの算出手順

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

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

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

III. がんの過剰発生率の算出手順

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

経口曝露によるがんの過剰発生率

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

吸入曝露によるがんの過剰発生率

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

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

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

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

環境中で分解性や反応性が高い化学物質の環境リスク初期評価について

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

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

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

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

I 曝露評価

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

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

II 有害性評価

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

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

Ⅱ 化学物質の環境リスク初期評価 (第 20 次取りまとめ) 結果 (案)

(I) 化学物質の環境リスク初期評価
(10 物質) の結果

[1] クロロ酢酸エチル

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：クロロ酢酸エチル

CAS 番号：105-39-5

化審法官報公示整理番号：2-1149（モノクロル酢酸アルキル（C1～5）エステル）

化管法政令番号：1-99

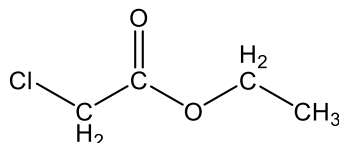
RTECS 番号：AF9110000

分子式：C₄H₇ClO₂

分子量：122.55

換算係数：1 ppm = 5.01 mg/m³（気体、25℃）

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は刺激性、催涙性を持つ無色の液体である¹⁾。

融点	- 21℃ ²⁾ 、- 26℃ ^{3), 4), 5)}
沸点	144℃ (101 kPa) ²⁾ 、144～146℃ ³⁾ 、 144～146℃ (101 kPa) ⁴⁾ 、142～145℃ ⁵⁾
密度	1.1585 g/cm ³ (20℃) ²⁾ 、1.15 g/cm ³ (20℃) ⁵⁾
蒸気圧	640 Pa (25℃) ²⁾ 、649 Pa (25℃) ⁴⁾
分配係数（1-オクタノール/水）(log Kow)	0.94 (pH=5.0) ⁶⁾
解離定数（pKa）	
水溶性（水溶解度）	1.23 × 10 ⁴ mg/L (20℃) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

酸素消費量：75%（試験期間：4 週間、被験物質濃度：83.35 mg/L）⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数：1.2 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec)（AOPWIN⁸⁾により計算）

半減期：4.4 ～ 44 日（OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶～3 × 10⁵ 分子/cm³⁹⁾と仮定し、一日を 12 時間として計算）

加水分解性

酸性及びアルカリ性条件下で加水分解する。酸加水分解生成物には水に可溶のエチルアルコールとクロロ酢酸が含まれ、アルカリ加水分解によりグリコール酸が生成される¹⁰⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)： 3.2 (BCFBAF¹¹⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 11 (KOCWIN¹²⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の 2010 年から 2019 年における生産量は、100 t/年（推定値）¹³⁾とされている。2000 年の生産量は 100 t とされている¹⁴⁾。

モノクロル酢酸アルキル (C1～5) エス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¹⁵⁾。

表 1.1 モノクロル酢酸アルキル (C1～5) エステルの製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) ^{a)}	1,000	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満	1,000 未満
年度	2015	2016	2017	2018	2019
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	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んでいない値を示す。

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100 t 以上である¹⁶⁾。

② 用 途

本物質の主な用途は医薬・香料・農薬・接着剤・界面活性剤原料とされている¹⁷⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：99）に指定されているが、令和 3 年 10 月 20 日に公布された「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令の一部を改正する政令」（令和 5 年 4 月 1 日施行）により、除外される予定。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2019年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2019 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	0	0	0	210	0	245	-	-	-	0	245	245

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
下水道業							245 (100.0%)			
化学工業	0	0	0	0	210 (100%)	0				

本物質の2019年度における環境中への総排出量は約0.25tとなり、すべて届出外排出量であった。この他に下水道への移動量が0.21tであった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は「令和元年度PRTR届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾をもとに行った。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒 体	推定排出量(kg)
大 気	3
水 域	241
土 壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基にUSES3.0をベースに日本固有のパラメータを組み込んだMackay-Type Level III多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、2019年度に環境中、大気及び公共用水域への排出量が最大であった大阪府（大気への排出量0.004t、公共用水域への排出量0.31t）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
	大阪府	大阪府	大阪府
大 気	1.8	1.8	1.8
水 域	97.2	97.2	97.2
土 壌	0.0	0.0	0.0
底 質	1.0	1.0	1.0

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4.1、表 2.4.2 に示す。

表 2.4.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物 $\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<u>≤1</u>	<1	<1	<u>≤1</u>	1	0/15	全国	2000	5)
土壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<u>≤1</u>	<1	<1	<u>≤1</u>	1	0/65	全国	2000	5)
公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<u>≤1</u>	<1	<1	<u>≤1</u>	1	0/11	全国	2000	5)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.002	0/14	全国	2002	6)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.002	0/10	全国	2002	6)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の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

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物 $\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

地下水及び公共用水域・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^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ 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	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	過去のデータではあるが $1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2000)	過去のデータではあるが $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが $1 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2000)	過去のデータではあるが $0.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 未満程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壌	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
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	データは得られなかった 過去のデータではあるが 1 µg/L 未満 程度 (2000)	データは得られなかった 過去のデータではあるが 0.04 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 1 µg/L 未満 程度 (2000)	過去のデータではあるが 0.04 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

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

一方、化管法に基づく大気への届出排出量は 0 kg のため、大気中濃度は高くないと考えられる。

表 2.6 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	参考値 ^{a)}	(<0.04)	(<0.04)
	公共用水域・淡水		
	参考値 ^{a)}	(<0.04)	(<0.04)
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等の観点から参考値としたものを示す。

a) 過去（10 年以上前）の調査結果に基づく曝露量

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

なお、過去のデータではあるが、地下水、公共用水域・淡水の実測データから求めた予測最大曝露量は、ともに 0.04 µg/kg/day 未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、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^{a)}への排出量を全国河道構造データベース⁷⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 3.0 µg/L となり、経口曝露量を算出すると 0.12 µg/kg/day となった。

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

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

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定できるデータは得られなかった。なお、過去のデータではあるが、公共用水域・淡水域、同海水域ともに 1 µg/L 未満程度であった。

化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、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^aへの排出量を全国河道構造データベース⁷⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 3.0 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 1 µg/L 未満程度 (2000)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 1 µg/L 未満程度 (2000)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 1 µg/L 未満程度 (2000)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 1 µg/L 未満程度 (2000)]

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

急性毒性の試験結果から、本物質は経口、吸入、経皮のいずれの経路からも比較的容易に吸収されると考えられる。

また、本物質はクロロ酢酸とエチルアルコールから成るエステル化合物であることから、体内のエステラーゼによって加水分解を受け、クロロ酢酸とエチルアルコールに代謝される。本物質の体内での加水分解速度に関する情報は得られなかったが、イヌ肝臓エステラーゼを用いた *in vitro* の代謝実験では pH に依存した加水分解率の変化がみられ、ヒト血液の正常 pH 範囲内では約 96% の本物質が加水分解されており、同様にして実施した他のアルキルエステル類の試験結果もほぼ同じであった¹⁾。このため、本物質は他のアルキルエステル類と同様に、体内で速やかに加水分解を受けるものと考えられる。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	50 mg/kg ²⁾
ラット	経口	LD ₅₀	180 mg/kg ²⁾
マウス	経口	LD ₅₀	350 mg/kg ²⁾
ラット	吸入	LC ₅₀	4,500 mg/m ³ (1 hr) ³⁾
ラット	吸入	LC ₅₀	3.33 mL/m ³ [3,800 mg/m ³] (4 hr) ⁴⁾
ラット	経皮	LD ₅₀	161 mg/kg ²⁾
ウサギ	経皮	LD ₅₀	230 mg/kg ²⁾

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

表 3.2 モノクロロ酢酸の急性毒性（参考）²⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	55 mg/kg
ラット	経口	LDLo	225 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	180 mg/m ³
ウサギ	経皮	LDLo	125 mg/kg

本物質は気道、皮膚を中等度に刺激する。吸入すると咳、咽頭痛を生じ、経口摂取すると舌の灼熱感、吐き気、腹痛、嘔吐を生じ、皮膚に付くと発赤、痛みを生じる。また、眼を重度に刺激し、眼に入ると流涙、充血、痛みを生じる⁵⁾。

一方、モノクロロ酢酸は眼、皮膚、気道に対して腐食性を示す。吸入すると咽頭痛、咳、胸骨背部の灼熱感、息苦しさを生じ、経口摂取すると口や喉の熱傷、腹痛、嘔吐、下痢、痙攣、ショック/虚脱、意識喪失を生じる。皮膚に付くと発赤、痛み、皮膚熱傷、眼に入ると充血、痛み、重度の熱傷を生じる⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) 中・長期毒性に関して、知見は得られなかった。

なお、参考としてモノクロロ酢酸を用いた試験結果を例示すると、雄の Fischer 344 ラット 50 匹を 1 群とし、飲水を介して 0、3.5、26.1、59.9 mg/kg/day を 104 週間投与した結果、各群の生存率に影響はなかったが、26.1 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めた。また、26.1 mg/kg/day 以上の群で肝臓の絶対及び相対重量、腎臓絶対重量の有意な減少と精巣相対重量の有意な増加を認め、脾臓では 3.5 mg/kg/day 群で絶対及び相対重量の有意な増加、59.9 mg/kg/day 群で絶対及び相対重量の有意な減少がみられた。59.9 mg/kg/day 群で心筋の変性、鼻腔の慢性活動性炎症の発生率に増加がみられた以外には投与に関連した病理組織学的所見はなかった⁷⁾。この結果から、モノクロロ酢酸の LOAEL を 3.5 mg/kg/day とする。

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、参考としてモノクロロ酢酸を用いた試験結果を例示すると、Sprague-Dawley ラット雌 10 匹を 1 群とし、飲水を介して 0、193 mg/kg/day を妊娠 1 日から妊娠 21 日まで投与した結果、193 mg/kg/day 群の母ラットで体重増加の抑制を認めたが、胎仔への影響はなかった⁸⁾。また、雌の Long-Evans ラットに 0、15、35、70、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、140 mg/kg/day 群の母ラットで体重増加の有意な抑制、胎仔で心血管系奇形（主に左胸心）の発生率に有意な増加を認めた⁹⁾。この結果から、モノクロロ酢酸の NOAEL を 70 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ア) モノクロロ酢酸を含むエタノール溶液を誤ってこぼし、右手の甲から前腕部に曝露した 23 歳の化学技術者の症例では、曝露部位を水で 10 分間すすいだにもかかわらず、1 時間で紅斑と小さな水疱が現れたが、10 日後には小さな癬痕を残して治癒した。しかし、14 日後に癬痕部に痒みを伴う小胞が現れた。49 日後に実施したパッチテストでは、モノクロロ酢酸は陰性であったが、モノクロロ酢酸とエタノールによって生成していたと考えられた本物質に対して強い陽性反応がみられた。このため、本物質による感作と考えられた¹⁰⁾。

イ) 国内の化学工場で本物質とアニリン、酢酸ナトリウム 3 水和物を反応釜に入れて *N*-フェニルグリシンエチルエステルを製造していたところ、攪拌不足で最下層にあった本物質に含まれた水が過熱状態となって激しい突沸を起こし、反応釜のゴム栓が吹き飛んで蒸気と本物質等の混合物が噴出し、工場の換気扇を通じて工場外に広がった。この事故によって近隣工場の労働者 12 人が眼の刺激や喉の痛み等を訴えて診察を受け、うち 1 人が呼吸困難のため入院した¹¹⁾。

(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 3.3 に示すとおりである。

表 3.3 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^{12, 13)}、大腸菌¹²⁾、酵母¹⁴⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。

in vivo 試験系については、知見が得られなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

A/St マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、30.6、61.3、122.6 mg/kg/day を 8 週間 (3 回/週) 腹腔内投与し、最初の投与から 24 週後に肺腫瘍の発生状況を調べた結果、1 匹当たりの肺腫瘍の発生数は雌雄合わせた各群で 0.19、0.53、0.50、0.61 であり、122.6 mg/kg/day 群の発生数は 2 つの検定方法 (t 検定と χ^2 検定) のうち 1 つで有意に高かったことから、発がん性 (borderline tumorigenicity) が示された¹⁵⁾。

ICR-HA Swiss マウス雌 50 匹を 1 群とし、背部の皮膚に 0、2 mg を 580 日間 (3 回/週) 塗布した結果、塗布部位に腫瘍の発生はなかった。また、雌 50 匹を 1 群とし、0、1 mg を 580 日間 (1 回/週) 皮下投与した結果、1 mg 群の 1 匹で投与部位に肉腫がみられただけであった。この結果から、本物質には発がん性がないと考えられた¹⁶⁾。

類似物質のモノクロロ酢酸では、Fischer 344 ラット雄 50 匹を 1 群とし、0、3.5、26.1、59.9 mg/kg/day を 104 週間経口投与した試験⁷⁾、Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、15、30 mg/kg/day を 103 週間経口投与した試験¹⁷⁾、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、50、100 mg/kg/day を 103 週間経口投与した試験¹⁷⁾ のいずれにおいても腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。

○ 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

無毒性量等を設定できる知見が得られなかったため、評価に用いる指標の設定はできなかった。

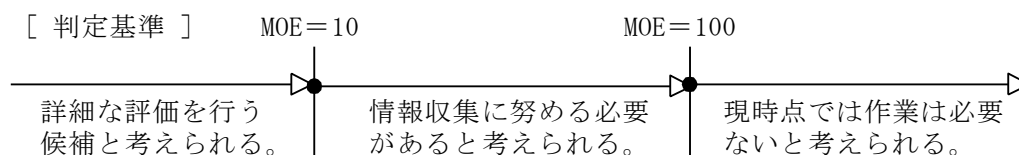
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

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

表 3.4 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



本物質には腐食性も強い刺激性もないことから、本物質の主な毒性は体内のエステラーゼによって本物質の加水分解で生じたモノクロ酢酸に起因した全身影響と考えられる。そこで参考として、中・長期毒性ア) に示したモノクロ酢酸投与のラットの試験から得られた LOAEL 3.5 mg/kg/day (脾臓の重量増加) から、LOAEL であるために 10 で除した 0.35 mg/kg/day を無毒性量等とし、これと過去 (2000 年) に報告のあった地下水や公共用水域・淡水のデータから算出した最大曝露量 0.04 µg/kg/day 未満程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 880 超となる。一方、化管法に基づく 2019 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 0.12 µg/kg/day であり、これから算出した MOE は 290 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。

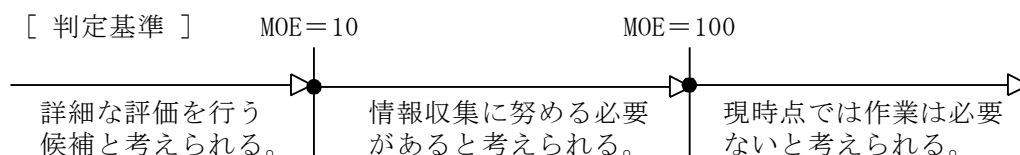
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 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 3.5 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	—	—			—



しかし、2019 年度における環境中への総排出量は約 0.25 t であったが、大気中への排出は 0 t であり、媒体別分配割合の予測結果では、本物質を大気に排出してもほとんど大気に分配しないと予測されている。

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	○		1,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-846
魚 類	○		1,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₀ MOR	4	E	—	2)
	○		2,200	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₁₀₀ MOR	4	E	—	2)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₀ (0% Lethal Concentration)：0%致死濃度、
LC₁₀₀ (100% Lethal Concentration)：100%致死濃度

影響内容

IMM (Immobilization)：遊泳阻害、MOR (Mortality)：死亡

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

1) 甲殻類等

Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁶は、ドイツ工業規格 (DIN 38412, Part II, 1982) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を行った。試験は止水式で行われ、試験濃度区は、毒性を示さない最高濃度 (EC₀) と全個体に影響を及ぼす最低濃度 (EC₁₀₀) の間に 3～4 濃度区、半数影響濃度 (EC₅₀) の上下に 1 濃度区以上設定された（公比 1.4）。試験には硬度 2.4 mmol/L (= 240 mg/L、CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 1,600 μg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

甲殻類等 *Daphnia magna* 48 時間 EC₅₀ (遊泳阻害) 1,600 µg/L

アセスメント係数：1,000 [1 生物群 (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 (甲殻類等の 1,600 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 1.6 µg/L が得られた。

慢性毒性値は得られなかったため、本物質の PNEC としては、甲殻類等の急性毒性値から得られた 1.6 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

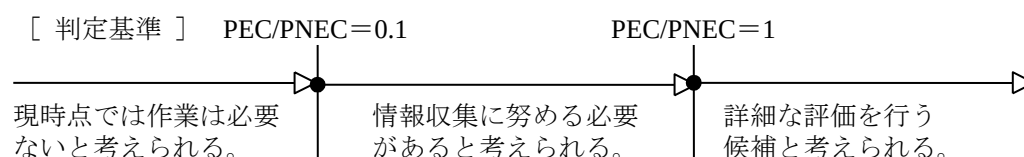
本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

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 1 µg/L 未満程度 (2000)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 1 µg/L 未満程度 (2000)]	1.6 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 1 µg/L 未満程度 (2000)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 1 µg/L 未満程度 (2000)]		—

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



なお、過去 (10 年以上前) のデータではあるが、公共用水域・淡水域、海水域ともに 1 µg/L 未満程度の報告があり、この値と PNEC の比は 0.6 未満であった。

また、化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、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 3.0 µg/L となり、PNEC との比は 1.9 であった。

以上から、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、環境中への排出量や製造輸入量等の把握に努め、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度に関する情報や、水生生物の有害性情報を充実させる必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら(1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 671.
- 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: 700.
- 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: 169.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 9.
- 7) European Chemicals Agency : Registered Substances, Ethyl chloroacetate, (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/16030>, 2021.05.11 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) Steven R Bennett ed.(1984) : Environmental Hazards of Chemical Agent Simulants. Aberdeen Proving Ground. MD:103-106.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品 ; 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品.
- 14) 化学工業日報社(2002) : 14102 の化学商品.
- 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, 2021.05.18 現在).
- 16) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第4回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 17) 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 令和元年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r1kohyo/shukeikekka_csv.html, 2021.04.05 現在).
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 令和元年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR01/syosai.html>, 2021.04.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2022) : 令和 3 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成 12 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 6) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成 14 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 7) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bergmann F. (1955): Fine structure of the active surface of cholinesterases and the mechanism of enzymatic ester hydrolysis. Discuss Faraday Soc. 20: 126-134.
- 2) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 3) Jackson GC, Hardy CJ. (1992): Ethylmonochloroacetate acute inhalation toxicity in rats 1-hour exposure. Huntingdon Research Center Ltd.
- 4) Hoechst AG. (1979): Aerosol inhalation of ethyl monochloroacetate in male and female SPF Wistar rats, 4h-LC50. Unpublished report No. 380/79. Cited in: BG Chemie (1992): Toxicological evaluation. Chloroacetic acid ethyl ester.
- 5) IPCS (2001): International Chemical Safety Cards. 1081. Ethyl chloroacetate.
- 6) IPCS (2016): International Chemical Safety Cards. 0235. Chloroacetic acid.
- 7) DeAngelo AB, Daniel FB, Most BM, Olson GR. (1997): Failure of monochloroacetic acid and trichloroacetic acid administered in the drinking water to produce liver cancer in male F344/N rats. J Toxicol Environ Health. 52: 425-445.
- 8) Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ. (1998): Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. J Am Coll Cardiol. 32: 540-545.
- 9) Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA. (1990): Developmental effects of chloroacetic acid in the Long-Evans rat. Teratology. 41: 593.
- 10) Braun CL, van der Walle HB. (1987): The ethylester of monochloroacetic acid. Contact Dermatitis. 16: 114-115.
- 11) 厚生労働省, 職場のあんぜんサイト, 労働災害事例: 中間体を製造中、反応釜から噴出した有害物が近隣まで拡散.
(https://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/SAI_DET.aspx?joho_no=100718 2021.10.26 現在)

- 12) Hoechst AG. (1983): Ethyl monochloroacetate, study of the mutagenic potential in strains of *Salmonella typhimurium* (Ames-test) and *Escherichia coli*. Unpublished report No. 83.0071. Cited in: BG Chemie (1992): Toxicological evaluation. Chloroacetic acid ethyl ester.
- 13) Sato T, Mukaida M, Ose Y, Nagase H, Ishikawa T. (1985): Mutagenicity of chlorinated products from soil humic substances. *Sci Total Environ.* 46: 229-241.
- 14) Nestmann ER, Lee EG. (1985): Genetic activity in *Saccharomyces cerevisiae* of compounds found in effluents of pulp and paper mills. *Mutat Res.* 155: 53-60.
- 15) Theiss JC, Shimkin MB, Poirier LA. (1979): Induction of pulmonary adenomas in strain A mice by substituted organohalides. *Cancer Res.* 39: 391-395.
- 16) Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Katz C, Seidman I, Paul JS. (1974): Carcinogenic activity of alkylating agents. *J Natl Cancer Inst.* 53: 695-700.
- 17) NTP (1992): Toxicology and carcinogenesis studies of monochloroacetic acid (CAS No. 79-11-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Technical Report Series No. 396.

(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.

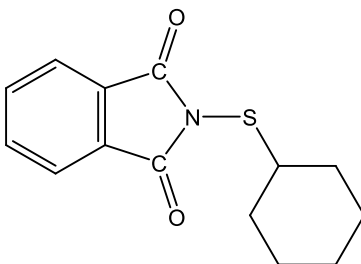
2) German Chemical Society-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (GDCh) (1993) : Ethyl chloroacetate. BUA Report 151, December 1993, S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1996.

[2] *N*-（シクロヘキシルチオ）フタルイミド

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： *N*-（シクロヘキシルチオ）フタルイミド
CAS 番号： 17796-82-6
化審法官報公示整理番号： 5-3358
化管法政令番号： 1-155（改正後政令番号*： 2-45）
RTECS 番号： TI4290000
分子式： $C_{14}H_{15}NO_2S$
分子量： 261.34
換算係数： $1 \text{ ppm} = 10.69 \text{ mg/m}^3$ （気体、25℃）
構造式：



*注：令和 5 年 4 月 1 日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は淡黄色の結晶性粉末である ¹⁾。

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

(3) 環境運命に関する基本的事項

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

酸素消費量：15.6 %（平均値）（試験期間：4 週間、被験物質濃度：3.46 mg/L）²⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $46 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN ⁵⁾により計算）

半減期：1.4 ～ 14 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁶⁾と仮定し計算）

加水分解性

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

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：120（BCFBAF⁷⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：92（KOCWIN⁸⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す⁹⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

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

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

本物質の 2010 年～2019 年における年間生産量は 25 t とされている¹⁰⁾。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100 t 以上である¹¹⁾。

② 用 途

本物質の主な用途は有機ゴム薬品（スコーチ防止剤）とされている¹²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：155）に指定されているが、令和 3 年 10 月 20 日に公布された「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令の一部を改正する政令」（令和 5 年 4 月 1 日施行）により、第一種指定化学物質から除外され、新たに第二種指定化学物質（政令番号：45）に指定される予定。

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

る。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第三種監視化学物質（通し番号：257）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2019年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾³⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2019 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	15	390	0	0	0	15,653	517	-	-	-	405	517	922

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

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

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は「令和元年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒 体	推定排出量(kg)
大 気	28
水 域	894
土 壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、2019年度に環境中及び公共用水域への排出量が最大であった茨城県（公共用水域への排出量0.48 t）、大気への排出量が最大であった愛知県（大気への排出量0.015 t、公共用水域への排出量0.012 t）とした。予測結果を表2.3に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大 気	公共用水域
	茨城県	愛知県	茨城県
大 気	0.0	0.0	0.0
水 域	96.9	96.8	96.9
土 壌	0.0	0.0	0.0
底 質	3.1	3.1	3.1

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

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

表 2.4.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物 $\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物 $\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

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

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	大気 一般環境大気 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 2.5 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2019 年度の大気への届出排出量をもとに、ブルーム・パフモデル⁵⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.0031 µg/m³ となった。

表 2.6 人の一日曝露量

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

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

一方、化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁶⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 12 µg/L となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.47 µg/kg/day となった。

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

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について実測データに基づく水生生物に対する曝露の推定を行うことはできなかった。

化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁶⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 12 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

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

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

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

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

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

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性²⁾

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

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

② 中・長期毒性

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

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

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

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

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

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

③ 生殖・発生毒性

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

の大部分でやや低かったが、体重増加は対照群と同程度であり、妊娠率や妊娠期間、出生仔数や死産仔数、哺育率、剖検所見などに影響はなかった。また、仔（F₁）の生存率や体重、性比、剖検所見などにも影響はなかった。次に離乳後の F₁ の雄 10 匹、雌 20 匹を 1 群として同様に混餌投与し、2 回出産させて 2 回目の仔（F_{2b}）を離乳時まで哺育させた結果、妊娠期の 0.05% 群の F₁ 雌で体重増加の抑制、0.05% 群の仔（F_{2a}）で死産仔割合の増加と 1 日生存率の低下に有意差を認めたが、その他の生殖・発生のパラメータや剖検所見等に影響はなかった⁹⁾。摂餌量から求めた F₁ 世代の用量は雄で 0、3.8、11.5、37.9 mg/kg/day、雌で 0、4.1、13.0、44.5 mg/kg/day であった。この結果から、NOAEL を雄で 0.05% (37.9 mg/kg/day) 以上、雌及び仔で 0.015% (13.0 mg/kg/day) とする。

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

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

④ ヒトへの影響

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

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

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

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

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

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

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

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

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Sprague-Dawley ラット雌雄各 75 匹を 1 群とし、0、50、150、500 mg/kg/day の用量で餌に混ぜて 2 年間投与した結果、雌では肝細胞腺腫を 150 mg/kg/day 群の 4/70 匹、500 mg/kg/day 群の 11/75 匹に認め、500 mg/kg/day 群の発生率は有意に高かった。また、肝細胞癌の発生が 150 mg/kg/day 群でのみ 1/70 匹にみられた。このことから、肝細胞腺腫＋癌の発生率は 150 mg/kg/day 以上の群から有意に上昇し、量反応関係を認めた。一方、雄では肝細胞腺腫の発生は 50 mg/kg/day 群で 1/70 匹、150 mg/kg/day 群で 1/70 匹、500 mg/kg/day 群で 0/75 匹であり、肝細胞癌の発生はいずれの群にもみられず、発がん性を認めなかった⁴⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ヒトでの発がん性に関して、知見は得られなかった。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見は得られているが、発がん性については、ラットで閾値の存在を示唆する実験結果が得られているものの、一種類の動物の雌のみの試験結果しか得られていないため、動物に対する発がん性の有無は判断できず、ヒトに対する発がん性の有無についても判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口曝露については、中・長期毒性ウ)に示したラットの試験から得られた NOAEL 3.8 mg/kg/day（腎臓相対重量の増加）を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.38 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、中・長期毒性オ)に示したラットの試験から得られた LOAEL 2.7 mg/m³（尿細管上皮の変性と再生、顆粒状円柱など）を LOAEL であるために 10 で除し、さ

らに慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.027 mg/m^3 が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

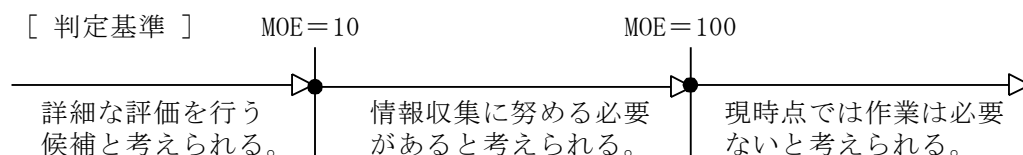
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

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

表 3.3 経口曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.38 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	—	—			—



しかし、化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量をもとに推定した高排出事業所の排出先河川中濃度から算出した最大曝露量は $0.47 \mu\text{g/kg/day}$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 0.38 mg/kg/day から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE（Margin of Exposure）は 81 となる。食物からの曝露量は得られていないが、環境媒体から食物経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は、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

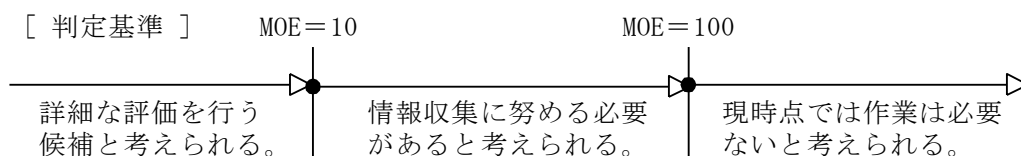
まずは排出実態を踏まえた曝露情報を充実させる必要があると考えられる。

○ 吸入曝露

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

表 3.4 吸入曝露による健康リスク（MOE の算定）

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	0.027 mg/m^3	ラット	—
	室内空気	—	—			—



しかし、化管法に基づく 2019 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近

傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は $0.0031 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、参考としてこれと無毒性量等 $0.027 \text{ mg}/\text{m}^3$ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 870 となる。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	93 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	3) -1
	○		>93 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	3) -1
		○	142 ^{*1}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	2	B	B	2)
	○		> 142 ^{*1}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	2)
		○	13,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	C	C	3) -2
	○		21,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	4) -1
	○		24,800	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	C	C	3)-2
甲殻類等		○	142 ^{*2,3}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)
	○		>142 ^{*2,3}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	C	1)
	○		1,210	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	3) -3
	○		3,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	3) -4
魚 類	○		>142 ^{*1,3}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	C	1)
	○		410	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	C	C	4) -2
	○		690	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3) -5
	○		1,200	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	C	C	4) -2
	○		6,400	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	C	C	3) -6

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

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

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

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

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

*2 分散可能最高濃度で影響が見られなかった

*3 検出下限値未満を検出下限値の半値として算出した実測濃度の幾何平均値

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

1) 藻類等

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

2) 甲殻類等

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

μg/Lであった。

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

3) 魚 類

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

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	142 μg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	1,210 μg/L
魚 類	<i>Poecilia reticulata</i>	96 時間 LC ₅₀	690 μg/L

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

これらの毒性値のうち、最も小さい確定値 (魚類の 690 μg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 6.9 μg/L が得られた。

慢性毒性値

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

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

藻類等及び甲殻類等から得られた 142 μg/L をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 1.4 μg/L が得られた。

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

る。

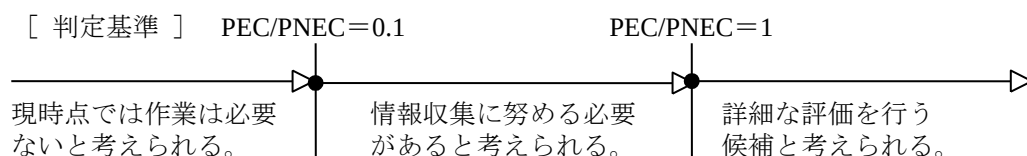
(3) 生態リスクの初期評価結果

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

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	データは得られなかった	データは得られなかった	1.4 μg/L	—
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると最大で 12 μg/L となり、この値と PNEC との比は 9 であった。

したがって、総合的な判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

本物質については、環境中への排出量や製造輸入量等の把握に努め、排出量の多い発生源周辺の環境中濃度に関する情報を充実させる必要があると考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 378.
- 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, *N*-(cyclohexylthio)phthalimide, (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14519>, 2021.05.10 現在).
- 3) USEPA: The High Production Volume (HPV) Challenge Program. HPV Voluntary Challenge Chemical List. Robust Summaries and Test Plans.
1*H*-Isoindole-1,3-(2*H*)-dione,2-(cyclohexylthio)-. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/7259>, 2021.05.10 現在)].
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 6) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 9) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2021.05.18 現在).
- 10) 化学工業日報社(2012) : 16112 の化学商品 ; 化学工業日報社(2013) : 16313 の化学商品 ; 化学工業日報社(2014) : 16514 の化学商品 ; 化学工業日報社(2015) : 16615 の化学商品 ; 化学工業日報社(2016) : 16716 の化学商品 ; 化学工業日報社(2017) : 16817 の化学商品 ; 化学工業日報社(2018) : 16918 の化学商品 ; 化学工業日報社(2019) : 17019 の化学商品 ; 化学工業日報社(2020) : 17120 の化学商品 ; 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品.
- 11) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 現在).
- 12) 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 令和元年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/h30kohyo/shukeikekka_csv.html, 2021.04.05 現在).

- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021)：令和元年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR01/syosai.html>, 2021.04.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2022)：令和3年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 経済産業省 (2019)：経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy, Trade and Industry — Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 6) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

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

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

(4) 生態リスクの初期評価

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

[3] 2,4-ジクロロアニリン

本物質は、第14次取りまとめにおいて生態リスク初期評価結果を公表した。今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、改めて生態リスクについても初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：2,4-ジクロロアニリン

CAS 番号：554-00-7

化審法官報公示整理番号：3-261（ジクロロアニリン）

化管法政令番号：1-156（ジクロロアニリン）

（改正後政令番号*：1-180（ジクロロアニリン））

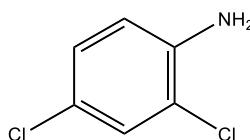
RTECS 番号：BX2600000

分子式：C₆H₅Cl₂N

分子量：162.02

換算係数：1ppm=6.63 mg/m³(気体、25℃)

構造式：



*注：令和5年4月1日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は針状の結晶である¹⁾。

融点	63℃ ²⁾ 、63.5℃ ³⁾ 、59～62℃ ⁴⁾
沸点	245℃(101 kPa) ²⁾ 、 ³⁾ 、245℃ ⁴⁾
密度	1.567 g/cm ³ (20℃) ²⁾
蒸気圧	1.5 Pa (20℃) ⁵⁾
分配係数(1-オクタノール/水)(logKow)	2.91 ⁶⁾ 、2.78 ³⁾
解離定数(pKa)	2.05(22℃) ²⁾ 、2.00(25℃) ³⁾
水溶性(水溶解度)	450 mg/L(20℃) ⁷⁾

(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%(平均値)、TOC 0%(平均値)、HPLC 1%(平均値)

(試験期間：28日、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁸⁾

化学分解性

OHラジカルとの反応性(大気中)

反応速度定数：9.2×10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁹⁾により計算)

半減期：7.0 ～ 70 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³ と仮定¹⁰⁾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¹¹⁾。

生物濃縮性（蓄積性がない又は低いと判断される化学物質¹²⁾）

生物濃縮係数(BCF)：32（BCFBAF¹³⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：180（KOCWIN¹⁴⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ジクロロアニリンの化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁵⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

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

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

ジクロロアニリンの化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 1 t 以上 100 t 未満である¹⁶⁾

② 用 途

本物質の主な用途は、染料・顔料中間体とされている¹⁷⁾。また本物質は、殺菌剤イミベンコナゾール(CAS 番号 86598-92-7)の分解により生成する¹⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

ジクロロアニリンは、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（政令番号：156）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）において第三種監視化学物質（通し番号:89）に指定されていた。

ジクロロアニリン類は水環境保全の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 月改定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

ジクロロアニリンは化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2019年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2),3)}から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていない。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2019 年度）
（ジクロロアニリン）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0	0	0	0	11	0	-	-	-	-	0	-	0

業種等別排出量(割合)						総排出量の構成比(%)			
化学工業	0	0	0	0	11	0			
					(100%)				

総排出量の構成比(%)	
届出	0%
届出外	-

ジクロロアニリンの 2019 年度における環境中への総排出量は、0 t であった。この他に下水道への移動量が 0.011 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業のみであった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model⁴⁾により媒体別分配割合の予測を行った。予測結果を表 2.2 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	0.2	0.1	0.4
水 域	9.8	96.9	4.9	10.5
土 壌	78.7	1.7	94.9	89
底 質	0.1	1.2	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 2.3.1、表 2.3.2 に示す。

表 2.3.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

表 2.3.1 日本環境基準中の有害物質（重金属）の調査結果										
媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<u><0.05</u>	<0.05	<0.05	<u><0.05</u>	0.05	0/7	全国	2006	5)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u><0.0011</u>	<0.0011	<0.0011	<u>0.0028</u>	0.0011	2/12	全国	2013	6)
		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/54	全国	2006	5)
		<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.07	0/6	全国	1998	7)
公共用水域・海水	μg/L	<u><0.0011</u>	<0.0011	<0.0011	<u>0.0024</u>	0.0011	1/6	全国	2013	6)
		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0/17	全国	2006	5)
		<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.07	0/7	全国	1998	7)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.008	0/5	全国	1998	7)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	0.008	0/7	全国	1998	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。

表 2.3.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体		幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0/18	大阪府	2018	8)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/6	神奈川県	2019	9)
		<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.013	0/4	神奈川県	1999	10)
公共用水域・海水	μg/L	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	神奈川県	2019	9)
		<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.013	0/4	神奈川県	1999	10)
		—	0.044	<0.002	0.36	0.002	29/37	福岡県	1997	11) ^{c)}
		—	0.006	<0.002	0.02	0.002	5/42	福岡県	1995	11) ^{c)}
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0011	<0.0011	<0.0008	<0.0011	0.0008～ 0.0011	0/3	神奈川県	1999	10)

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献
底質(公共用水域・海水) µg/g	<0.0019	<0.0019	<0.0017	<0.0019	0.0017～ 0.0019	1/4	神奈川県	1999	10)
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) 洞海湾内7地点について、水深0 mから2 m毎に測定を行った結果。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水	限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018) 過去のデータではあるが 0.05 µg/L 未満程度(2006)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度 過去のデータではあるが 0.002 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.0011 µg/L 未満程度(2013)（過去のデータではあるが 0.05 µg/L 未満程度(2006)）	0.000044 µg/kg/day 未満程度 （過去のデータではあるが 0.002 µg/kg/day 未満程度）
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水	限られた地域で 0.1 µg/L 未満程度(2018) 過去のデータではあるが 0.05 µg/L 未満程度(2006)	限られた地域で 0.004 µg/kg/day 未満程度 過去のデータではあるが 0.002 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.0028 µg/L 程度(2013)（過去のデータではあるが 0.05 µg/L 未満程度(2006)の報告がある）	0.00011 µg/kg/day 程度 （過去のデータではあるが 0.002 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 2.4 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。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	参考値 ^{a)}	(< 0.004)	(< 0.004)
	地下水		
	参考値 ^{b)}	(<0.002)	(<0.002)
	公共用水域・淡水	<u>≤ 0.000044</u>	<u>0.00011</u>
	参考値 ^{b)}	(<0.002)	(<0.002)
食 物			
土 壌			

注： 1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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

3) 括弧内の値は、調査時期や調査地域の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした調査結果に基づく曝露量

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、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 0.000044 μg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00011 μg/kg/day 程度となった。

なお、限られた地域を調査対象とした飲料水の実測データから算出した経口曝露量の参考値は 0.004 μg/kg/day 未満程度となった。

一方、ジクロロアニリンの化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があった。ジクロロアニリンの下水道への移動量から公共用水域への移行率は得られなかった ³⁾が、移行率 100%と仮定し、さらにジクロロアニリンの移動量のすべてが本物質と仮定して公共用水域への排出量を推計した。推計した排出量を全国河道構造データベース ¹²⁾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 0.0051 μg/L となり、経口曝露量を算出すると 0.00020 μg/kg/day となった。

蓄積性が無いまたは低いと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.6 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.0028 μg/L 程度、同海水域では 0.0024 μg/L 程度となった。

ジクロロアニリンの化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があった。ジクロロアニリンの下水道への移動量から公共用水域への移行率は得られなかった ³⁾が、移行率 100%と仮定し、さらにジクロロアニリンの移動量

の全てが本物質と仮定して公共用水域への排出量を推計した。推計した排出量を全国河道構造データベース¹²⁾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 0.0051 µg/L となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0011 µg/L 未満程度(2013) [過去のデータではあるが 0.05µg/L 未満程度 (2006)]	0.0028 µg/L 程度(2013) [過去のデータではあるが 0.05µg/L 未満程度 (2006)]
海 水	0.0011 µg/L 未満程度(2013) [過去のデータではあるが 0.05µg/L 未満程度 (2006)]	0.0024 µg/L 程度(2013) [過去のデータではあるが 0.05µg/L 未満程度 (2006)]

注：1) () 内の数値は測定年度を示す。

2) 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

ウサギに 200、300、400 mg/kg を単回強制経口投与し、得られた尿を酸加水分解して代謝物を分析した結果、本物質の未変化体と 6-ヒドロキシ体（6-ヒドロキシ-2,4-ジクロロアニリン）が検出された¹⁾。

p-クロロアニリンの吸入曝露により急性中毒を発症した男性労働者の症例では²⁾、尿中から微量の本物質が検出されたが、酸加水分解尿では本物質は明らかなピークを伴って検出された。このため、*p*-クロロアニリンの代謝によって体内に生じた本物質は何らかの抱合体として尿中へ排泄されていたか、尿中の他の成分と結合して存在していたと考えられた³⁾。また、尿中からの本物質（遊離体＋付加体）の消失は 2 相性であり、半減期は第 1 相が 1.7 時間、第 2 相が 3.8 時間であった⁴⁾。

なお、3,4-ジクロロアニリン（5.04 µg）を ¹⁴C でラベルしてラットに単回強制経口投与した試験では、72 時間で投与した放射活性の 81%が尿中に、26%が糞中に排泄され、尿中排泄のほぼすべてが 24 時間以内の排泄であった。また、72 時間後の体内放射活性は血液で約 1%、肝臓、腎臓、筋肉で 1%以下、副腎、甲状腺、脾臓で 0.1%未満であり、体内組織への蓄積は極めて少ないと考えられた⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁶⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ 1,600 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀ 400 mg/kg
ネコ	経口	LDLo 113 mg/kg

表 3.2 3,4-ジクロロアニリンの急性毒性（参考）⁶⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ 545 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀ 740 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀ 675 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀ 675 mg/kg
ラット	吸入	LCLo 65 mg/m ³ (4 hr)
ウサギ	経皮	LDLo 300 mg/kg
ネコ	経皮	LD ₅₀ 700 mg/kg

注：（ ）内の時間は曝露時間を示す。

本物質は皮膚を軽度刺激する。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。吸入すると皮膚や唇、爪のチアノーゼ、めまい、頭痛、吐き気、息切れ、錯乱、痙攣、意識喪失を生じ、経口摂取ではそれらの症状の他に腹痛を伴うことがある。皮膚に付くと発赤や吸収されて吸入時の症状を生じることがあり、眼に入ると充血、痛みを生じる⁷⁾。

また、3,4-ジクロロアニリンは眼を刺激し、上記の本物質と同様の症状を生じる⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) 本物質を長期間または反復して曝露すると血液が影響を受け、メトヘモグロビンの形成を生じることがある⁷⁾。

イ) 単回強制経口投与試験ではあるが、Sprague-Dawley ラット雄 4～5 匹を 1 群とし、種々のアニリン化合物を投与してメトヘモグロビン生成能を比較した結果、ジクロロアニリン (174、696 mg/kg 投与) の中では本物質及び 3,4-ジクロロアニリン (3,4-体) でメトヘモグロビン濃度が最も高く、アニリンと同程度の生成能であった。2,3-体や 3,5-体でもメトヘモグロビン濃度の有意な増加はみられたが、その程度は低かった⁹⁾。

ウ) Fischer 344 ラット雄 4～8 匹を 1 群とし、79、159、198 mg/kg のジクロロアニリン(DCA) 塩酸塩を腹腔内投与して腎毒性の強さを異性体間で比較した結果、3,5-DCA > 2,5-DCA > 2,4-DCA, 2,6-DCA, 3,4-DCA > 2,3-DCA の順であり、本物質の腎毒性は 3,4-体と同程度であった¹⁰⁾。

また、Fischer 344 ラット雄の肝臓及び腎臓の組織スライスを用いた *in vitro* 試験では、腎毒性の強さは 3,5-DCA > 3,4-DCA > 2,3-DCA, 2,4-DCA, 2,5-DCA, 2,6-DCA の順、肝毒性の強さは 3,5-DCA > 3,4-DCA > 2,3-DCA, 2,5-DCA > 2,4-DCA, 2,6-DCA の順であり、本物質の毒性は 3,4-DCA よりも低かった¹¹⁾。

エ) 3,4-体の試験結果ではあるが、Sprague-Dawley ラット雄 20 匹を 1 群とし、0、10、45、200 mg/m³ を 2 週間 (6 時間/日、5 日/週) 鼻部のみに吸入曝露させた結果、10 mg/m³ 以上の群で曝露濃度に依存したメトヘモグロビン血症を認め、各群のメトヘモグロビン濃度は対照群よりもそれぞれ 2.5 倍、5.0 倍、40 倍高かった。45 mg/m³ 以上の群の脾臓でヘモジデリン沈着がみられ、200 mg/m³ 群の脾臓では絶対及び相対重量の有意な増加と髄外造血の増加がみられた。200 mg/m³ 群で体重増加の有意な抑制と赤血球数の有意な減少を認め、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、血小板、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加もみられ、貧血が明確であった^{12,13)}。この結果から、3,4-体の LOAEL は 10 mg/m³ (曝露状況で補正 : 1.8 mg/m³) であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) (CBA×BALB/c)F₁ 雄マウス 5 匹を 1 群とし、0、25、50、100、250、500 mg/kg/day を 5 日間腹腔内投与した結果、精子頭部異常の発生率に有意な増加はなかった¹⁴⁾。

イ) 3,4-体の試験結果ではあるが、Sprague-Dawley ラット雌 28 匹を 1 群とし、0、5、25、125 mg/kg/day を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで強制経口投与した結果、各群でチアノーゼの徴候はみられなかったが、25 mg/kg/day 以上の群で体重増加の有意な抑制を認め、125 mg/kg/day 群で着床後胚死亡の増加 (有意差なし) がみられた。胎仔では 125 mg/kg/day

群で骨化遅延の発生率に有意な増加がみられた^{15, 16)}。この結果から、3,4-体の NOAEL は母ラットで 5 mg/kg/day、胎仔で 25 mg/kg/day であった。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.3 に示すとおりである。

表 3.3 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) 添加のネズミチフス菌において特定の株 (TA98) では遺伝子突然変異の弱い誘発を認めた報告¹⁷⁾もあったが、その他の報告では S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった^{18, 19)}。チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常²⁰⁾、異数性²¹⁾を誘発しなかったが、S9 添加で構造異常を誘発した報告²¹⁾もあった。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で小核を誘発しなかった²²⁾。

○ 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

無毒性量等を設定できる知見が得られなかったため、評価に用いる指標の設定はできなかった。

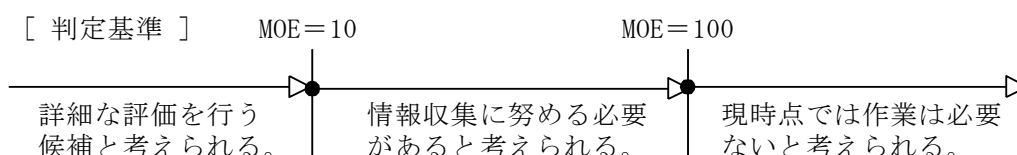
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

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

表 3.4 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	—	—	—
	公共用水域・淡水	0.000044 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度	0.00011 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度			—



しかし、急性毒性や中・長期毒性のイ) 及びウ) に示した知見を考慮すると、本物質の毒性は 3,4-体の毒性と大きく異なることはないと考えられる。そこで参考として、生殖・発生毒性イ) に示したラットの試験から設定した 3,4-体の経口曝露の無毒性量等(第 13 巻参照²³⁾)である 5 mg/kg/day と予測最大曝露量 0.00011 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE (Margin of Exposure) は 4,500,000 となる。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は 0.004 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であったが、これから算出した MOE は 130,000 超となる。さらに、化管法に基づくジクロロアニリンの 2019 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 0.00020 $\mu\text{g/kg/day}$ であったが、これから算出した MOE は 2,500,000 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。

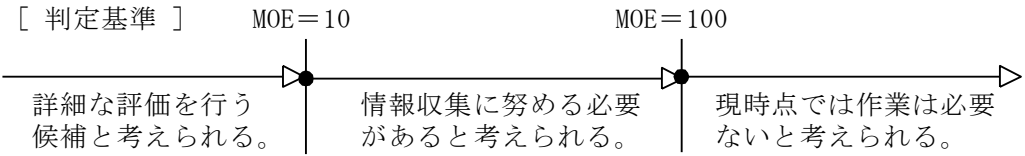
したがって、総合的な判定としては、本物質の経口曝露については、健康リスクの評価に向けて経口曝露の情報収集等を行う必要性は低いと考えられる。

○ 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 3.5 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	—	—			—



しかし、2019 年度におけるジクロロアニリンの環境中への総排出量は 0 t であり、媒体別分配割合の予測結果では、本物質を大気に排出してもほとんど大気に分配しないと予測されている。

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		○	509	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	2	D	C	4)-2013031
		○	1,000	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	NOEC GRO	4	D	C	1)-10484
		○	1,000	<i>Desmodesmus pannonicus</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	D	C	1)-16633
		○	1,000	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO	7	D	C	1)-10484
		○	2,040 * ¹	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	B* ³	B* ³	3)-1
		○	3,200	<i>Scenedesmus pannonicus</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	D	C	1)-10484
	○		3,380	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	2	B	B	1)-100638
	○		6,330	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	2	B	B	1)-96592
	○		>9,900 * ¹	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	B* ³	B* ³	3)-1
甲殻類等			11,000	<i>Desmodesmus pannonicus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-16633
		○	5 * ²	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B* ³	B* ³	3)-2
		○	15	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC GRO	16	B	C	1)-12872
		○	32	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	1)-10484
		○	32	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	1)-5375
	○		500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5375

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.
甲殻類 等	○		710	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-5675
	○		2,400	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-61876
	○		4,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B* ³	B* ³	2)
魚 類		○	320	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC MOR	40	D	C	1)-10484
		○	320	<i>Gasterosteus aculeatus</i>	イトヨ (胚)	NOEC GRO	約 35	B	B	1)-823
		○	1,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	NOEC GRO	28	D	C	1)-10484
			4,200	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	21	B* ⁴	—	2)
	○		5,670	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-5436
	○		7,790	<i>Carassius auratus</i>	キングヨ	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-65892
	○		8,100	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B* ³	B* ³	2)
	○		9,300	<i>Gasterosteus aculeatus</i>	イトヨ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-823
その他		○	320	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカ ツメガエル	NOEC DVP	100	D	C	1)-10484
		○	1,000	<i>Lymnaea stagnalis</i>	モノアラガイ科	NOEC REP	40	D	C	1)-10484
		○	2,500	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	NOEC REP	2	D	C	1)-20489
		○	3,200	<i>Hydra oligactis</i>	ヒドラ属	NOEC GRO	21	D	C	1)-10484
		○	10,000	<i>Culex pipiens</i>	アカイエカ	NOEC MOR / DVP	25	D	C	1)-10484
	○		31,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	EC ₅₀ POP	1	B	C	1)-11258
	○		44,900	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IGC ₅₀ POP	2	B	B	4)- 2007003
	○		84,600	<i>Spirostomum ambiguum</i>	スピロストマム 科	LC ₅₀ MOR	1	D	C	1)-62279

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、IGC₅₀ (Median Inhibitory Growth Concentration) : 半数増殖阻害濃度

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

影響内容

DVP (Development) : 発生、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

*1 文献 2) をもとに、試験時の実測濃度を用いて速度法により 0-72 時間の毒性値を再計算した値

*2 文献 2) をもとに、全親ミジンコを対象に有意差検定を実施し求めた値

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

*4 界面活性作用のある助剤を用いているため、試験の信頼性は「B」とした。

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

1) 藻類等

Tsai と Chen ¹⁾⁻¹⁰⁰⁶³⁸ は、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* の生長阻害試験を実施した。試験は密閉系 (ヘッドスペースなし) で行われた。EPA の試験方法 (OPPTS 850.5400.1996) 及び ASTM の試験方法 (E1218) を改変し、EDTA を除いた培地 (硬度 7.5 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 3,380 µg/L であった。

また、環境庁 ²⁾ は OECD テストガイドライン No. 201(1984) に準拠し、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)、0.31、0.63、1.25、2.5、5.0、10 mg/L (公比 2.0) であった。試験溶液は、エタノール 20 mg/L 及び界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-30) 20 mg/L を助剤に用いて調製された。被験物質の実測濃度は、試験終了時において設定濃度の 72 ~ 91% に減少したため、毒性値の算出には、実測濃度 (試験開始時と終了時の幾何平均値) が用いられた。速度法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は 2,040 µg/L であった ³⁾⁻¹。

2) 甲殻類等

Maas-Diepeveen と Van Leeuwen ¹⁾⁻⁵³⁷⁵ は、オランダ国家規格 (NEN 6501, 1980) を改良した著者らの前報の試験方法 (Van Leeuwen ら、1985) に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われた。試験溶液の調製には、硬度 260 mg/L (CaCO₃ 換算) の試験用水、及び助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 500 µg/L であった。

また、環境庁 ²⁾ は OECD テストガイドライン No. 202 (1984) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区、助剤対照区)、0.0050、0.016、0.050、0.16、0.50 mg/L (公比 3.2) であった。試験溶液の調製には、試験用水として脱塩素水道水 (硬度 50 mg/L、CaCO₃ 換算) が、

助剤として 2-メトキシエタノール及び界面活性作用のある硬化ひまし油 (HCO-30) がそれぞれ 1 mg/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、0、16 日目の換水後において設定濃度の 94～108%、2、19 日目の換水前において設定濃度の 88～106%であった。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は 5 µg/L であった³⁾⁻²。

3) 魚 類

Zok ら¹⁾⁻⁵⁴³⁶は OECD テストガイドライン (1984) に準拠し、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* (= *Brachydanio rerio*) の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式（毎日の実測結果に基づき必要があれば換水）で行われ、試験用水にはろ過水道水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 5,670 µg/L であった。

また、Van den Dikkenberg ら¹⁾⁻⁸²³は Adema ら (1981) の方法にしたがって、イトヨ *Gasterosteus aculeatus* の胚を用いて初期生活段階毒性試験を行った。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）、0.10、0.32、1.0、3.2、5.6 mg/L（公比 3.2 又は 1.75）であった。試験用水には、オランダ標準水 (DSW、硬度 209 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の初期実測濃度は 0（対照区）、0.10、0.50、0.87、2.9、4.7 mg/L であった。成長阻害に関する約 35 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 320 µg/L であった。

4) その他の生物

Arnold⁴⁾⁻²⁰⁰⁷⁰⁰³らは、テトラヒメナ属 *Tetrahymena pyriformis* の増殖阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5～10 濃度区であった。試験培地にはプロテオース・ペプトン培地 (Schultz, 1983) が用いられた。48 時間半数増殖阻害濃度 (IGC₅₀) は、設定濃度に基づき 44,900 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48 時間 EC ₅₀ （生長阻害）	3,380 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 LC ₅₀	500 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC ₅₀	5,670 µg/L
その他	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	48 時間 IGC ₅₀ （増殖阻害）	44,900 µg/L

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

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（甲殻類等の 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）	2,040 µg/L
-----	---------------------------------	------------------	------------

甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	5 µg/L
魚 類	<i>Gasterosteus aculeatus</i>	約 35 日間 NOEC (成長阻害)	320 µg/L

アセスメント係数：10 [3 生物群（藻類等、甲殻類等及び魚類）について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、最も小さい値（甲殻類等の 5 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 0.5 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 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、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.0011 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.0028 µg/L 程度、海水域では 0.0024 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 0.006、海水域では 0.005 であった。

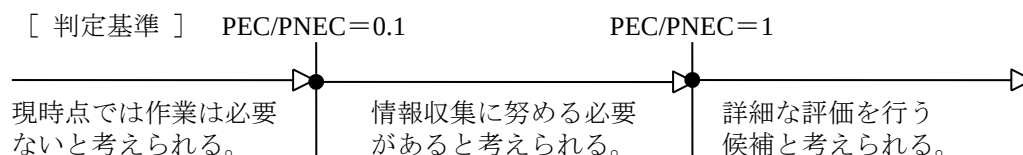
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0011 µg/L 未満程度 (2013) [過去のデータではあるが 0.05µg/L 未満程度 (2006)]	0.0028 µg/L 程度 (2013) [過去のデータではあるが 0.05µg/L 未満程度 (2006)]	0.5 µg/L	0.006
公共用水域・海水	0.0011 µg/L 未満程度 (2013) [過去のデータではあるが 0.05µg/L 未満程度 (2006)]	0.0024 µg/L 程度 (2013) [過去のデータではあるが 0.05µg/L 未満程度 (2006)]		0.005

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



過去 (10 年以上前) のデータではあるが、公共用水域・淡水及び海水において 0.05 µg/L 未満程度の報告があった。この濃度と予測無影響濃度 (PNEC) の比は 0.1 未満であった。

また、ジクロロアニリンの化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があった。ジクロロアニリンの下水道への移動量から公共用水域への移行率は得られなかったが、移行率 100%と仮定し、さらにジクロロアニリンの移動

量の全てが本物質と仮定して公共用水域への排出量を推計した。推計した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 0.0051 µg/L となった。この値と PNEC の比は 0.01 であった。

以上から、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) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 967.
- 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: 389.
- 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) GDCh(1994) : 2,4-Dichloranilin; 2,5-Dichloranilin; 3,4-Dichloranilin. BUA Report 140.
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 5.
- 7) European Chemicals Agency : Registered Substances, 2,4-dichloroaniline (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/1683>, 2021.05.11 現在).
- 8) 2,4-ジクロロアニリン (被験物質番号 K-1030) の微生物による分解度試験 最終報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Lyman WJ et al(1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington,DC: Amer Chem Soc:7-4, 7-5.[Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/5428>, 2021.05.10 現在)].
- 12) 通産省公報(1990.12.28).
- 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, 2021.05.10 現在).
- 16) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回) (2008) : 参考資料 2 追加候補物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).
- 17) 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.
- 18) 食品安全委員会 (2007) : 農薬評価書 イミベンコナゾール.

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021)：令和元年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ。
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r1kohyo/shukeikekka_csv.html, 2021.04.05 現在)。
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021)：令和元年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細, (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR01/syosai.html>, 2021.04.05 現在)。
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 5) 環境省水・大気環境局水環境課 (2008)：平成 18 年度 要調査項目等存在状況調査結果。
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2015)：平成 26 年度版化学物質と環境 (平成 25 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書), (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 7) 環境庁環境保健部環境安全課 (1999)：平成 11 年版(1999 年版)化学物質と環境 (平成 10 年度化学物質環境実態調査結果), (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 8) 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。
- 9) 川崎市 (2021)：令和元年度川崎市化学物質環境実態調査の結果について, (<https://www.city.kawasaki.jp/300/page/0000121279.html>).
- 10) 関昌之, 柴田幸雄, 黒沢康弘 (2000)：川崎市内の河川, 海域における化学物質濃度分布調査結果 (2) アニリン類について. 川崎市公害研究所年報. 26:26-32.
- 11) 陣矢大介, 門上希和夫, 岩村幸美, 濱田健一郎, 山田真知子, 柳哲雄 (2001)：閉鎖系内湾ー洞海湾における化学物質の分布と挙動. 水環境学会誌. 24(7):441-446.
- 12) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bray HG, James SP, Thorpe WV. (1957): The metabolism of 2:4-,2:5-and 3:4-dichloronitrobenzene in the rabbit. Biochem J. 65: 483-490.
- 2) 宮島 啓子, 平田 衛, 吉田 俊明, 田淵 武夫, 坂井 靖夫, 桂田 菊嗣 (1991): 芳香族アミンによる急性中毒 2 症例におけるメトヘモグロビンおよび尿中代謝産物の経時変化. 産業医学. 33: 106-107.
- 3) 吉田 俊明, 平田 衛, 田淵 武夫, 宮島 啓子 (1992): *p*-クロロアニリン代謝物の尿中への排泄. 2,4-ジクロロアニリン, *p*-クロロホルムアニリドの排泄. 産業医学. 34: 3-9.
- 4) 吉田 俊明, 平田 衛, 田淵 武夫, 宮島 啓子, 安藤 剛 (1992): 急性中毒患者における *p*-クロロアニリン代謝物の尿中排泄量とその半減期. 産業医学. 34: 126-130.
- 5) Worobey BL, Shields JB. (1991): Preliminary studies on the bioavailability and disposition of bioincurred carrot residues of [¹⁴C] linuron and [¹⁴C]3,4-dichloroaniline in rats. Food Addit Contam. 8: 193-200.

- 6) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 7) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 0141. 2,4-Dichloroaniline.
- 8) IPCS (2000): International Chemical Safety Cards. 0144. 3,4-Dichloroaniline.
- 9) Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association Inc. (1984): Methemoglobin inducing potential of various substituted anilines. NTIS/OTS0516828.
- 10) Lo HH, Brown PI, Rankin GO. (1990): Acute nephrotoxicity induced by isomeric dichloroanilines in Fischer 344 rats. *Toxicology*. 63: 215-231.
- 11) Valentovic MA, Ball JG, Anestis DK, Rankin GO. (1995): Comparison of the *in vitro* toxicity of dichloroaniline structural isomers. *Toxicol in Vitro*. 9: 75-81.
- 12) Haskell Laboratory (1986): Subchronic inhalation toxicity of 3,4-dichloroaniline. Report No. 10-86. E.I. du Pont de Nemours and Co. NTIS/OTS0513350.
- 13) Kinney LA, Slone TW Jr, Kennedy GL Jr. (1987): A 2-week subchronic inhalation study on 3,4-dichloroaniline in rats. *Toxicologist*. 7: 192.
- 14) Topham JC. (1980): The detection of carcinogen-induced sperm head abnormalities in mice. *Mutat Res*. 69: 149-155.
- 15) Clemens GR, Hartnagel RE Jr. (1990): Teratology study in the rat with 3,4-dichloroaniline. Toxicology Department Miles Inc. Elkhart. IN. USA. Unpublished Report No. MTDO 179. October 23. Cited in: European Chemicals Bureau. (2006): European Union Risk Assessment Report. 3,4-Dichloroaniline(3,4-DCA).
- 16) LanXess Corporation(2008): Results of a teratology study in rats with 3,4-dichloroaniline. NTIS/OTS0600391.
- 17) 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.
- 18) Zimmer D, Mazurek J, Petzold G, Bhuyan BK. (1980): Bacterial mutagenicity and mammalian cell DNA damage by several substituted anilines. *Mutat Res*. 77: 317-326.
- 19) Kubo T, Urano K, Utsumi H. (2002): Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *J Health Sci*. 48: 545-554.
- 20) Ryu JC, Kim KR, Kim YJ, Choi HY. (2002): Evaluation of the genetic toxicity of synthetic chemicals (V). -*in vitro* chromosomal aberration assay with 17 chemicals in Chinese hamster lung cells-. *Environ Mutagens & Carcinogens*. 22: 215-222.
- 21) 祖父尼俊雄 監修 (1999): 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版. エル・アイ・シー社. 東京.
- 22) Ryu JC, Jeon HK. (2004): Evaluation of the genetic toxicity of synthetic chemicals (X). -*In vivo* bone marrow micronucleus assay of 17 synthetic chemicals in mice-. *Environ Mutagens & Carcinogens*. 24: 25-32.
- 23) 環境省環境保健部環境リスク評価室 (2015): 化学物質の環境リスク評価. 13: 139-162. 3,4-ジクロロアニリン.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 823 : Van den Dikkenberg, R.P., H.H. Canton, L.A.M. Mathijssen-Spiekman, and C.J. Roghair (1989): The Usefulness of *Gasterosteus aculeatus*-the Three-Spined Stickleback-as a Test Organism in Routine Toxicity Testing. Rep.No.718625003, Natl.Inst.Public Health Environ.Protection, Bilthoven:22.
- 5375 : Maas-Diepeveen, J.L., and C.J. Van Leeuwen (1986): Aquatic Toxicity of Aromatic Nitro Compounds and Anilines to Several Freshwater Species. Laboratory for Ecotoxicology, Institute for Inland Water Management and Waste Water Treatment, Report No.86-42:10 p.
- 5436 : Zok, S., G. Gorge, W. Kalsch, and R. Nagel (1991): Bioconcentration, Metabolism and Toxicity of Substituted Anilines in the Zebrafish (*Brachydanio rerio*). Sci.Total Environ. 109/110:411-421.
- 5675 : Hermens, J., H. Canton, N. Steyger, and R. Wegman (1984): Joint Effects of a Mixture of 14 Chemicals on Mortality and Inhibition of Reproduction of *Daphnia magna*. Aquat.Toxicol. 5(4):315-322.
- 10484 : Slooff, W., and J.H. Canton (1983): Comparison of the Susceptibility of 11 Freshwater Species to 8 Chemical Compounds. II. (Semi)Chronic Toxicity Tests. Aquat.Toxicol. 4(3):271-282.
- 11258 : Yoshioka, Y., Y. Ose, and T. Sato (1985): Testing for the Toxicity of Chemicals with *Tetrahymena pyriformis*. Sci.Total Environ. 43(1/2):149-157.
- 12872 : Deneer, J.W., W. Seinen, and J.L.M. Hermens (1988): Growth of *Daphnia magna* Exposed to Mixtures of Chemicals with Diverse Modes of Action. Ecotoxicol.Environ.Saf. 15(1):72-77.
- 16633 : Adema, D.M.M., J. Kuiper, A.O. Hanstveit, and H.H. Canton (1983): Consecutive System of Tests for Assessment of the Effects of Chemical Agents in the Aquatic Environment. In: Pesticide chemistry-Human welfare and the environment. Proceedings of the Fifth International Congress on Pesticide Chemistry, Kyoto, Japan, 29 August - 4 September, 1982, Oxford, New York, Pergamon Press, Vol. 3, pp. 537-544.
- 20489 : Radix, P., M. Leonard, C. Papantoniou, G. Roman, E. Saouter, S. Gallotti-Schmitt, H. Thiebaud, and P. Vasseur (1999): Comparison of *Brachionus calyciflorus* 2-D and Microtox Chronic 22-H Tests with *Daphnia magna* 21-D Test for the Chronic Toxicity Assessment of Chemicals. Environ.Toxicol.Chem. 18(10):2178-2185.
- 61876 : Abe, T., H. Saito, Y. Niikura, T. Shigeoka, and Y. Nakano (2001): Embryonic Development Assay with *Daphnia magna*: Application to Toxicity of Aniline Derivatives. Chemosphere.45(4-5): 487-495.
- 62279 : Nalecz-Jawecki, G., and J. Sawicki (2002): The Toxicity of Tri-Substituted Benzenes to the Protozoan Ciliate *Spirostomum ambiguum*. Chemosphere.46(2): 333-337.
- 65892 : Li, W., D. Yin, A. Zhang, and L. Wang (2002): Toxicity of Chloroanilines and Effects on Superoxide Dismutase Activities in Serum of Crucian Carp (*Carassius auratus*). Bull. Environ. Contam. Toxicol.68(5): 630-636.

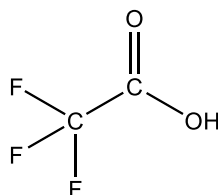
- 96592 : Chen,C.Y., C.W. Ko, and P.I. Lee (2007): Toxicity of Substituted Anilines to *Pseudokirchneriella subcapitata* and Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis for Polar Narcotics. *Environ. Toxicol. Chem.*26(6): 1158-1164.
- 100638 : Tsai,K.P., and C.Y. Chen (2007): An Algal Toxicity Database of Organic Toxicants Derived by a Closed-System Technique. *Environ. Toxicol. Chem.*26(9): 1931-1939.
- 2) 環境庁 (1996) : 平成 7 年度 生態影響試験
- 3) 1. 国立環境研究所 (2012) : 平成 23 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
2. 国立環境研究所 (2016) : 平成 27 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書
- 4) その他
- 2007003 : Arnold, L.M., D.T. Lin, and T.M. Schultz. (1990) : QSAR for Methyl- and/or Chloro-substituted Anilines and the Polar Narcosis Mechanism of Toxicity. *Chemosphere*.21:183-191.
- 2013031 : Chen, C.Y., Y.J. Wang, and C.F. Yang (2009): Estimating Low-toxic-effect Concentrations in Closed-System Algal Toxicity Tests Original Research Article. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 72 (5) : 1514-1522.

[4] トリフルオロ酢酸

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：トリフルオロ酢酸
CAS 番号：76-05-1
化審法官公示整理番号：2-1185
化管法政令番号：
RTECS 番号：AJ9625000
分子式： $\text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$
分子量：114.02
換算係数：1 ppm = 4.66 mg/m³ (気体、25℃)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は刺激臭を持つ液体で、空気中で発煙する¹⁾。

融点	-15.2℃ ²⁾ 、-15.4℃ ^{3), 4)}
沸点	72℃ (101 kPa) ²⁾ 、72.4℃ ³⁾ 、72.4℃ (101 kPa) ⁴⁾
密度	1.5351 g/cm ³ (25℃) ²⁾
蒸気圧	1.51 × 10 ⁴ Pa (25℃) ²⁾ 、1.47 × 10 ⁴ Pa (25℃) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.50 (KOWWIN ⁵⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	0.52 (25℃) ^{2), 4)} 、0.3 ³⁾
水溶性 (水溶解度)	1.00 × 10 ⁶ mg/L (20℃) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生分解性

好氣的分解

生分解しなかったとの報告がある⁶⁾。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：0.52 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁷⁾ により計算)

半減期：0.028 ～ 0.28 年 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ～ 3 × 10⁵ 分子/cm³⁸⁾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ため、環境中では加水分解しない⁹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 3.2 (BCFBAF¹⁰⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 3.2 (KOCWIN¹¹⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹²⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

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

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

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の 2016 年の生産量は 100～150 トン程度、国内需要は 300～400 トンと推定されている¹³⁾。

② 用 途

本物質の主な用途は触媒、農薬及び医薬品の原料、各種中間体の原料などとされている¹³⁾。また、ペプチド合成や抗生物質合成におけるブロック化及び脱ブロック化の促進剤として用いられ、タンパク質合成の反応溶媒、NMR 分析用溶媒などとしても使用されている¹³⁾。

本物質を原料とした誘導体の例には、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロアセト酢酸エチル、トリフルオロアセトアミド、トリフルオロ酢酸エチル、2,2,2-トリフルオロエタノール、2,2,2-トリフルオロエチルアミン、トリフルオロ過酢酸、チアザフルロンが挙げられている¹³⁾。

本物質は、大気中の HCFC (ハイドロクロロフルオロカーボン)、HFC (ハイドロフルオロカーボン) および HFO (ハイドロフルオロオレフィン) から分解生成される¹⁴⁾。HFC は大気中では 1～100 年、HFO-1234yf (2,3,3,3-テトラフルオロ-1-プロペン) では数日～数週間で本物質に分解する¹⁴⁾。

ヘキサフルオロプロピレンオキシド (CAS 番号 428-59-1) の製造過程において本物質が生成され、排水に含まれる可能性があるとの報告がある⁶⁾。

(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 Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合 (%)

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	59.8	1.4	2.3	5.2
水 域	30.4	98.1	36.1	56
土 壌	9.8	0.2	61.6	38.7
底 質	0.1	0.2	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 2.2.1、表 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）

表 2-2-1 目標値・現状値（目標値・調査結果）										
媒 体		幾何 平均値 a)	算術 平均値	最小値	最大値 a)	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³	<u>0.025</u>	0.033	<0.024	<u>0.085</u>	0.024	7/13	全国	2018	2)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.11	0.12	0.047	0.21	0.0082	16/16	全国	2019	3)

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	0.12	0.13	0.075	0.42	0.0082	12/12	全国	2019	3)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

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。

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	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 $\mu\text{g/m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g/m}^3$									
食物 $\mu\text{g/g}$									
飲料水 $\mu\text{g/L}$									
地下水 $\mu\text{g/L}$									
土壌 $\mu\text{g/g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$									
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

（4）人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ 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	<u>0.025 µg/m³ 程度</u> (2018)	0.0075 µg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.11 µg/L 程度(2019)	<u>0.0044 µg/kg/day 程度</u>
	食 物 土 壤	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最 大 値	大 気		
	一般環境大気	<u>0.085 µg/m³ 程度</u> (2018)	0.026 µg/kg/day 程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.21 µg/L 程度(2019)	<u>0.0084 µg/kg/day 程度</u>
	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、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は 0.025 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 0.085 µg/m³ 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	0.0075	0.026
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.0044</u>	<u>0.0084</u>
食 物			
土 壤			

注：1) 太字の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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

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

0.0044 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.0084 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 0.21 µg/L 程度、同海水域では 0.42 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	0.11 µg/L 程度(2019)	0.21 µg/L 程度(2019)
海 水	0.12 µg/L 程度(2019)	0.42 µg/L 程度(2019)

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 148 mg/kg/day の投与量となるように本物質を飲水に添加して 5 日間投与した結果、血漿中及び肝臓中の全フッ素濃度はいずれも 2 日後には定常状態に達しており、毎日摂取した量の約 10% が血漿と肝臓のそれぞれに分布していた。なお、無機のフッ化物は全フッ素の 1% 未満であった¹⁾。

本物質を静脈内投与したヒト（ボランティア）では、本物質の尿中排泄の半減期は 16 時間であった²⁾。

ウサギに 4 mg/kg を静脈内投与した結果、血液中の本物質は 34.3 時間の半減期で減少し、48 時間で投与量の 58.0% が未変化の本物質のままで尿中に排泄された。一方、胆管カニキュレ処置したウサギに同様に投与した結果、血液中の本物質は 15.6 時間の半減期で減少し、48 時間で投与量の 51.8% が胆汁中に、14.5% が尿中に排泄された。4 mg/kg の十二指腸内注入では、血液中の本物質は約 1 時間後にピーク濃度となって半減期 16.8 時間で減少し、48 時間で投与量の 20.7% が胆汁中に、22.0% が尿中に排泄された。これらの結果から、本物質の体外排泄は腸肝循環によって遅延していたことが明らかになった³⁾。

本物質は代替フロン HCFC-123 (2,2-ジクロロ-1,1,1-トリフルオロエタン)^{4, 5, 6)} やフッ素系吸入麻酔薬（ハロタン、イソフルラン、デスフルラン、セボフルラン、エンフラン）^{7, 8, 9)} における最終代謝産物のひとつであり、本物質は生体内で代謝（分解）を受けないと考えられている⁶⁾。

なお、ハロタンの麻酔によって稀にみられる劇症型のハロタン肝炎はハロタンの反応性の高い中間代謝物である塩化トリフルオロアセチルが肝臓のタンパク質と結合して生成した新生抗原によるものであり^{7, 9, 10, 11)}、主要な代謝物として尿中に排泄される本物質は塩化トリフルオロアセチルが加水分解を受けて生じたものであり、本物質がタンパク質と結合して新生抗原を生成することはない^{10, 11)}。

(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（本物質）

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	吸入	LC ₅₀	10,000 mg/m ³ ¹²⁾
マウス	吸入	LC ₅₀	13,500 mg/m ³ ¹²⁾
マウス	腹腔内投与	LDLo	150 mg/kg ¹²⁾

表 3.2 急性毒性（本物質 Na 塩）

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	>2,000 mg/kg/day ¹³⁾
マウス	腹腔内投与	LD ₅₀	>2,000 mg/kg ¹²⁾

本物質は腐食性を示す。吸入すると咳、咽頭痛、灼熱感、息苦しさを生じ、フュームを吸入すると肺水腫を生じることがある。経口摂取すると喉や胸の灼熱感、腹痛、ショック/虚脱を

生じる。皮膚に付くと発赤、痛み、重度の皮膚熱傷、眼に入ると充血、痛み、重度の熱傷を生じる¹⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 5～6 匹を 1 群とし、0、11.4%の本物質濃度となるように本物質又は本物質 Na 塩を飲水に添加して 10 日間投与し肝臓への影響を調べた結果、いずれも 11.4%群で体重及び肝臓重量は 30～40%減少し、肝臓相対重量は 15～31%増加したが、これは飲水を忌避したことによる脱水症状に起因したものと考えられた。そこで、0、5.7、11.4%水溶液 1 mL/day (0、380～630、760～1,270 mg/kg/day 相当) を 8 日間強制経口投与したところ、体重や肝臓相対重量への影響はなく、ヘキサバルビタール誘発睡眠時間にも影響はなかったことから、本物質による肝臓の代謝系の変化はなかったと考えられた¹⁵⁾。

イ) Wistar ラット雄 4～6 匹を 1 群とし、0、148 mg/kg/day を飲水に添加して 5 日間投与し肝臓への影響を調べた結果、148 mg/kg/day 群で肝臓の重量が 43%増加し、グリコーゲン含量は 24%減少した。また、148 mg/kg/day 群の肝臓でピルビン酸キナーゼ活性が 42%低下し、グリセロール 1-リン酸オキシダーゼ活性が 125%上昇し、ピルビン酸が 85%、乳酸が 71%減少し、リンゴ酸が 110%、 α -ケトグルタレートが 60%増加した。なお、ピルビン酸や乳酸などの基質への影響は 1 日後にはすでに明らかであった¹⁾。

ウ) 本物質を 0、0.5% (0、250 mg/kg/day 程度) の濃度で餌に添加して雄の Wistar ラットに 2 週間投与し、肝臓への影響を調べた試験では、0.5%群で肝腫大とペルオキシソーム増殖がみられた。そこで、ペルオキシソーム増殖作用を有するヘプタフルオロブタン酸 (PFBA) 又はペルフルオロオクタン酸 (PFOA) を 0.25% (125 mg/kg/day 程度) の濃度で餌に添加して同様に投与した場合と比べると、肝臓への影響は軽度であった¹⁶⁾。

エ) 化審法の審査情報では、本物質 Na 塩の 28 日間反復投与試験による NOEL は 10 mg/kg/day とされており、高用量群で死亡、血清 ALT の上昇、肝臓重量の増加、中用量以上の群で流涎、呼吸数の増加、血清クレアチニンの減少と総ビリルビンの増加、腺胃の上皮内好酸顆粒・副細胞の増加、切歯のエナメル質変性等が認められた。なお、死亡が多くみられた 1,000 mg/kg/day 群で実施した回復試験では、死亡、腺胃の上皮内好酸顆粒・副細胞の増加が認められた¹⁷⁾。この結果から、NOAEL を 10 mg/kg/day (本物質換算 8.3 mg/kg/day) とする。

オ) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.06、0.18、0.54、1.6%の濃度で本物質 Na 塩を餌に添加して 28 日間投与した結果、死亡や一般状態、体重、血液への影響はなかったが、0.54%以上の群の雄の血清でコレステロール、1.6%群の雌雄で ALT の有意な上昇を認めた。また、0.18%以上の群の雄及び 0.54%以上の群の雌で肝臓相対重量、1.6%群の雌雄で肝臓絶対重量の有意な増加を認め、肉眼的な肝腫大の発生率は 0.54%以上の群の雌雄で高かったが、肝臓を含む臓器で投与に関連した組織への影響はなかった。なお、摂餌量から求めた各群の投与量は雄で 0、50、149、436、1,315 mg/kg/day、雌で 0、52、157、457、1,344 mg/kg/day

であった¹³⁾。この結果から、NOAEL を雄で 0.06% (50 mg/kg/day、本物質換算 42 mg/kg/day)、雌で 0.18% (157 mg/kg/day、本物質換算 131 mg/kg/day) とする。

カ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.016、0.16、1.6%の濃度で本物質 Na 塩を餌に添加して 90 日間投与した結果、一般状態や神経行動学的検査項目への影響はなかったが、0.16%群の雄 1 匹が死亡し、1.6%群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。雌の 0.16%以上の群でヘモグロビン濃度及び平均赤血球ヘモグロビン、1.6%群でヘマトクリット値及び平均赤血球容積の有意な減少を認め、0.16%以上の群の雌雄の血清で総ビリルビン、0.16%以上の群の雌及び 1.6%群の雄でグルコースの有意な減少、0.16%以上の群の雄で正常範囲を逸脱した AST 及び ALT の上昇がみられた。肝臓の絶対及び相対重量は 0.16%以上の群の雌雄で有意に増加しており、これらの変化には用量依存性があり、肝細胞肥大を伴う変化であった。なお、摂餌量から求めた各群の投与量は雄で 0、9.9、98、1,043 mg/kg/day、雌で 0、12.2、123、1,216 mg/kg/day であった¹³⁾。この結果から、NOAEL を 0.016% (雄 9.9 mg/kg/day、雌 12.2 mg/kg/day、本物質換算：雄 8.2 mg/kg/day、雌 10.2 mg/kg/day) とする。

キ) C57BL/6 マウス雄 4 匹を 1 群とし、0、0.02% (0、26 mg/kg/day 程度) の濃度で本物質 Na 塩を餌に添加して 10 日間投与し肝臓への影響を調べた結果、体重、肝臓の絶対及び相対重量に影響はなかった。なお、肝細胞タンパク含量の有意な増加は 0.02%群のミトコンドリア分画のみでみられ、0.02%群でパルミトイル CoA の比活性に有意な上昇がみられた¹⁸⁾。

ク) ラット (匹数等不明) に 400~700 mg/m³ の本物質 Na 塩を 5 ヶ月間 (4 時間/日、6 日/週) 吸入させた結果、眼・鼻の刺激症状や上気道の炎症、気管・気管支上皮の脱落、タンパク尿、神経筋の興奮などの変化がみられた。一方、25~50 mg/m³ の曝露では軽度の症状がみられただけであったことから、慢性曝露の閾値に近いと考えられたとした報告があったが¹⁹⁾、詳細は不明であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) トリフルオロエタノールはトリフルオロアセトアルデヒドを経て本物質へと代謝される。そこで、Alpk/AP ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、10、25 mg/kg/day でトリフルオロエタノールやトリフルオロアセトアルデヒドを単回強制経口投与し、3 日後に屠殺した試験では、体重増加の有意な抑制や精巣相対重量の有意な減少、精原細胞や精母細胞の減少などがみられた。一方、同様にして本物質を投与した試験では、一般状態や体重への影響はなく、精巣の重量や組織にも影響はなかった²⁰⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 43~45 匹を 1 群とし、0、75、150 mg/kg/day を妊娠 10 日から妊娠 20 日まで強制経口投与した結果、75 mg/kg/day 以上の群で妊娠 10 日から妊娠 15 日までの体重増加に有意な抑制がみられ、肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、尿中 GGT の有意な低下を認めたが、妊娠期間や同腹仔数、仔の 3 日間生存率に影響はなく、外表奇形の発生もなかった。仔では 3 日齢時に 75 mg/kg/day 以上の群で血清グルタミン酸脱水素酵素及び AST、150 mg/kg/day 群で血清尿素の有意な上昇、尿中 γ -GTP の有意な低下と尿中 β_2 ミ

クログロブリンの有意な上昇を認めたが、12 日齢時にはいずれの検査項目にも有意差はなく、49 日齢では 75 mg/kg/day 群の尿中 β_2 ミクログロブリンに有意な上昇がみられただけであった。仔の体重や肝臓、腎臓の重量に影響はなかった。このため、仔の肝臓及び腎臓への影響は軽微で、一過性なものと考えられた²¹⁾。この結果から、母ラット及び仔で LOAEL 75 mg/kg/day、生殖発生毒性で NOAEL 150 mg/kg/day 以上する。

④ ヒトへの影響

ア) 日本の大学で実験中に誤って無水トリフルオロ酢酸を左大腿と右上腕にこぼした 21 才の女子学生の症例では、直ちに大量の水で大腿と上腕を 30 分間洗浄し、重炭酸塩水にしばらく浸漬した後に再び水で洗浄していたが、来院時には若干の変色を伴った浮腫性の紅斑がみられ、激痛を訴えていた。吉草酸ベタメタゾン軟膏などによる治療によって痛みは段階的に鎮静したが、紅斑部位は 1 週間後に潰瘍化した。スルファジアジン銀軟膏の塗布で潰瘍は徐々に治り、すべての病変部が完全に上皮化するまでに 50 日を要したが、色素沈着過剰と肥厚性瘢痕が残っており、スポンジ圧迫・固定療法がまだ必要であった²²⁾。

イ) スウェーデンの中規模工場で高濃度の本物質の取り扱い時に誤って手や脚に曝露し、過去 6 年の間に来院した労働者 5 人の症例（5 件）では、いずれも曝露は体表面積の 1%未満であり、紅斑を伴った化学熱傷がみられた。このうち、4 人は曝露部位に壊死等が発生することなく治癒したが、1 人は 1 ヶ月後も 1 cm² 弱の壊死部がみられ、皮膚は薄くて脱色し、軽度の紅斑を伴っていた²³⁾。

(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 3.3 に示すとおりである。

表 3.3 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、本物質は代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌

で遺伝子突然変異を誘発せず^{13,24)}、S9 無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異²⁵⁾、DNA 傷害²⁴⁾を誘発しなかった。また、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、ヒト末梢血リンパ球で染色体異常を誘発しなかった¹³⁾。

本物質 Na 塩は S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった²⁶⁾。

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・長期毒性力)に示したラットの試験から得られた NOAEL 8.2 mg/kg/day (肝臓重量の増加、肝細胞肥大、AST・ALT の上昇)を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.82 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

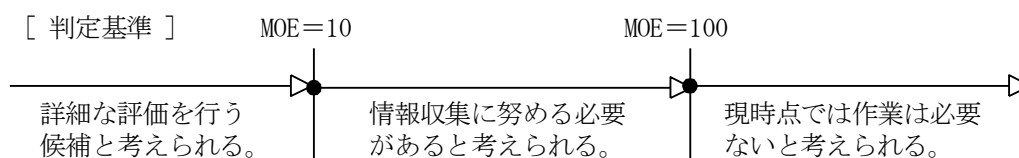
○ 経口曝露

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 0.0044 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 0.82 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 9,800 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 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	—	—	0.82 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0044 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度	0.0084 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度			9,800



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。

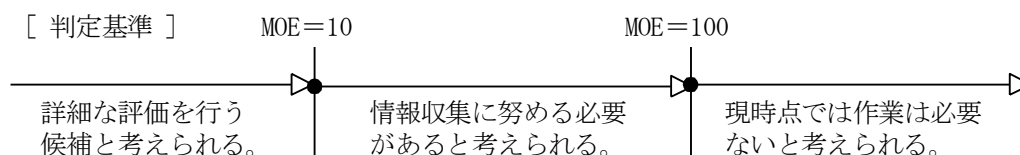
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 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	0.025 $\mu\text{g/m}^3$ 程度	0.085 $\mu\text{g/m}^3$ 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 2.7 mg/m^3 となるが、参考としてこれと予測最大曝露濃度の 0.085 $\mu\text{g/m}^3$ 程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して算出した MOE は 3,200 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	トリフルオロ酢酸毒性値 [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		○	100	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	B	B	2)-2015134	Na 塩
		○	1,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	C	C	2)-2021080	Na 塩
	○		>1,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	B	C	2)-2015134	Na 塩
		○	2,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3) -1	
	○		6,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	C	C	2)-2021080	Na 塩
	○		11,400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-98568	Na 塩
	○		237,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3) -1	
甲殻類等		○	25,000 ^{*1}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	A	A	3) -4	Na 塩
	○		>999,000 ^{*2}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	C	3) -2	Na 塩
	○		>1,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	2)-2015134	Na 塩
	○		9,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	3) -3	Na 塩
魚 類			300,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC HAT (孵化までの時間)	～受精後 6	B	—	1)-165818	
	○		>999,000 ^{*2,3}	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3) -5	Na 塩
	○		>1,000,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	2)-2015134	Na 塩
	○		>8,000,000 ^{*2,3}	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3) -6	Na 塩

生物群	急性	慢性	トリフルオロ酢酸毒性値 [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
その他		○	30,000	<i>Myriophyllum spicatum</i>	ホザキノフサモ	NOEC GRO (全長、根長、 湿重量)	14	B	B	1)-110399	
	○		70,000	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	LC ₅₀ MOR	1	B	B	1)-175717	
		○	100,000	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	フサモ属	NOEC GRO (全長、根長、 重量等)	14	B	B	1)-110399	
	○		222,100	<i>Myriophyllum spicatum</i>	ホザキノフサモ	EC ₅₀ GRO (根長)	14	B	B	1)-110399	
	○		340,700	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	フサモ属	EC ₅₀ GRO (根長)	14	B	B	1)-110399	

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

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

影響内容

GRO (Growth): 生長 (植物)、HAT (Hatch): 孵化、IMM (Immobilization): 遊泳阻害、MOR (Mortality): 死亡、
REP (Reproduction): 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

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)

*1 最高濃度区においても影響が見られなかった

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

*3 同じ魚種 (ゼブラフィッシュ) での限度試験結果のため、値の大きい方を採用した

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

1) 藻類等

AFEAS (Alternative Fluoro Carbons Environmental Acceptability Study)¹⁾⁻⁹⁸⁵⁶⁸ 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。被験物質としてトリフルオロ酢酸ナトリウムを用いられた。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.12、1.2、12、120 mg/L (公比10) であった。速度法による72時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 11,400 μg/L (トリフルオロ酢酸当たり) であった。

また、Berends ら²⁾⁻²⁰¹⁵¹³⁴ 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*) の生長阻害試験を実施した。被験物質としてトリフルオロ酢酸ナトリウムが用いられた。設定試験濃度区の範囲は、0.12~1.2 mg/L であった。面積法による 72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100 μg/L (ト

リフルオロ酢酸当たり) であった。

2) 甲殻類等

ISO規格の試験方法 (ISO 6341, 1996) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験が実施された³⁾³⁾。被験物質としてトリフルオロ酢酸ナトリウムが用いられた。設定試験濃度は、0 (対照区)、4.3、5.6、7.3、9.6、12.3、15.9、20.7、27.0 g/L (公比 1.3、トリフルオロ酢酸当たり) であった。遊泳阻害に関する48時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、9,000,000 µg/L (トリフルオロ酢酸当たり) であった。

また、OECD テストガイドライン No. 211 (2008) 及び EU の試験方法 (EU Method C.20, 2008) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁴⁾。被験物質としてトリフルオロ酢酸ナトリウム (30%, w/w) が用いられた。設定試験濃度は、0 (対照区)、1、3.2、10、32、100 mg/L (公比 3.2) であった。被験物質の実測値は、試験溶液調製の48 及び 72 時間後でも設定濃度がよく維持されていた。被験物質曝露による繁殖阻害 (産仔数など) は見られず、21 日間無影響濃度 (NOEC) は 25,000 µg/L (トリフルオロ酢酸当たり、純度換算値) とされた。

3) 魚 類

ISO 規格の試験方法 (ISO 7346-1) に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* (= *Brachydanio rerio*) の急性毒性試験が実施された³⁾⁶⁾。被験物質としてトリフルオロ酢酸ナトリウムが用いられた。設定試験濃度は、0 (対照区)、8,000 mg/L (限度試験、トリフルオロ酢酸当たり) であった。被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 8,000,000 µg/L 超 (トリフルオロ酢酸当たり) とされた。

4) その他の生物

Wang ら¹⁾⁻¹⁷⁵⁷¹⁷ は、ツボウムシ *Brachionus calyciflorus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で実施され、設定試験濃度区は対照区のほかに 9 濃度区 (40.0~140.0 mg/L) であった。24 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 70,000 µg/L であった。

また、Hanson と Solomon¹⁾⁻¹¹⁰³⁹⁹ は米国 ASTM の試験方法 (E1913-97, 1999) に準拠して、ホザキノフサモ *Myriophyllum spicatum* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、10、30、100、300、1,000、3,000、10,000 mg/L (公比 約 3) であった。試験にはスクロースを強化した改変 Andrews 培地が用いられた。全長、根長及び湿重量に関する 14 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 30,000 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値 (トリフルオロ酢酸当たり)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	11,400 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	9,000,000 µg/L

魚 類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC ₅₀	8,000,000 µg/L 超
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	24 時間 LC ₅₀	70,000 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 11,400 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 110 µg/L が得られた。

慢性毒性値（トリフルオロ酢酸当たり）

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC（生長阻害）	100 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC（繁殖阻害）	25,000 µg/L
その他	<i>Myriophyllum spicatum</i>	14 日間 NOEC（生長阻害）	30,000 µg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類等、甲殻類等）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小さい方の値（藻類等の 100 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 1 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 1 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 0.11 µg/L 程度、海水域では 0.12 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 0.21 µg/L 程度、海水域では 0.42 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 0.2、海水域では 0.4 であった。

したがって、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た。総合判定も同様とした。

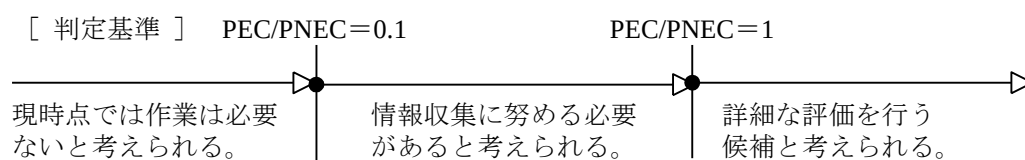
本物質については、ゼブラフィッシュ胚を用いた受精後 6 日間の試験において、孵化の遅れが観察されており¹⁾⁻¹⁶⁵⁸¹⁸、魚類の慢性毒性に関する情報収集に努める必要があると考えられる。また、発生源に関する情報収集に努めた上で、環境中濃度に関する情報を充実させる必要があると考えられる。

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.11 µg/L程度 (2019)	0.21 µg/L程度 (2019)	1 µg/L	0.2
公共用水域・海水	0.12 µg/L程度 (2019)	0.42 µg/L程度 (2019)		0.4

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 1618.
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.
- 4) 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: 61.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 6) Jean Charles Boutonnet, Pauline Bingham, Davide Calamari, Christ de Rooij, James Franklin, Toshihiko Kawano, Jean-Marie Libre, Archie McCulloch, Giuseppe Malinverno, J. Martin Odom, George M. Rusch, Katie Smythe, Igor Sobolev, Roy Thompson & James M. Tiedje (1999) : Environmental Risk Assessment of Trifluoroacetic Acid. Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal. 5(1) : 59-124.
- 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 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/5428>, 2021.05.10 現在)].
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2021.05.10 現在).
- 13) シーエムシー出版 (2017) : 2018 年版ファインケミカル年鑑 : 384-385.
- 14) 環境省 (2020) : 令和元年度オゾン層等の監視結果に関する年次報告書.

(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 (2020) : 令和元年度版化学物質と環境 (2018 年度 (平成 30 年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 令和 2 年度版化学物質と環境 (2019 年度 (令和元年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Stier A, Kunz HW, Walli AK, Schimassek H. (1972): Effects on growth and metabolism of rat liver by halothane and its metabolite trifluoroacetate. *Biochem Pharmacol.* 21: 2181-2192.
- 2) Holaday DA. (1977): Absorption, biotransformation, and storage of halothane. *Environ Health Perspect.* 21: 165-169.
- 3) 木下博之 (1989): トリフルオロ酢酸 (TFAA) の腸肝循環について. *麻酔と蘇生.* 25: 155-164.
- 4) Harris JW, Pohl LR, Martin JL, Anders MW. (1991): Tissue acylation by the chlorofluorocarbon substitute 2,2-dichloro-1,1,1-trifluoroethane. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 88: 1407-1410.
- 5) Olson MJ, Johnson JT, O’Gara JF, Surbrook SE Jr. (1991): Metabolism *in vivo* and *in vitro* of the refrigerant substitute 1,1,1,2-tetrafluoro-2-chloroethane. *Drug Metab Dispos.* 19: 1004-1011.
- 6) Tang X, Madronich S, Wallington T, Calamari D. (1998): Changes in tropospheric composition and air quality. *J Photochem Photobiol B.* 46: 83-95.
- 7) Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, Derfus G, Pohl LR. (1995): Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 83: 1125-1129.
- 8) Stachnik J. (2006): Inhaled anesthetic agents. *Am J Health Syst Pharm.* 63: 623-634.
- 9) Bovill JG. (2008): Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon. *Handb Exp Pharmacol.* 182: 121-142.
- 10) Gut J, Christen U, Huwyler J. (1993): Mechanisms of halothane toxicity: novel insights. *Pharmacol Ther.* 58: 133-155.
- 11) Kharasch ED, Hankins D, Mautz D, Thummel KE. (1996): Identification of the enzyme responsible for oxidative halothane metabolism: implications for prevention of halothane hepatitis. *Lancet.* 347: 1367-1371.
- 12) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 13) Bayer CropScience (2014): Summary of the toxicological and metabolism studies for Flurtamone. Unpublished document.
- 14) IPCS (2007): International Chemical Safety Cards. 1673. Trifluoroacetic acid.
- 15) Blake DA, Barry JQ, Cascorbi HF. (1970): A note on the effect of trifluoroacetate on the growth of rat liver. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 265: 474-475.
- 16) Just WW, Gorgas K, Hartl FU, Heinemann P, Salzer M, Schimassek H. (1989): Biochemical effects and zonal heterogeneity of peroxisome proliferation induced by perfluorocarboxylic acids in rat liver. *Hepatology.* 9: 570-581.
- 17) 化審法情報（審査シート）. 化審法データベース.
(http://www.safe.nite.go.jp/jcheck/detail.action?cno=2923-18-4&mno=2-3558&request_locale=ja
2021/06/26 現在)
- 18) Permadi H, Lundgren B, Andersson K, Sundberg C, DePierre JW. (1993): Effects of perfluoro fatty acids on peroxisome proliferation and mitochondrial size in mouse liver: dose and time factors and effect of chain length. *Xenobiotica.* 23: 761-770.
- 19) Kheilo GI, Kremneva SN. (1966): Comparative assessment of trifluoro-acetic and pentafluoropropionic acid toxicity. *Gig Tr Prof Zabol.* 10: 13-17. (in Russian).

- 20) Lloyd SC, Blackburn DM, Foster PM. (1988): Trifluoroethanol and its oxidative metabolites: comparison of *in vivo* and *in vitro* effects in rat testis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 92: 390-401.
- 21) Saillenfait AM, Roure MB, Ban M, Gallissot F, Langonné I, Sabaté JP, Bonnet P. (1996): Postnatal hepatic and renal consequences of *in utero* exposure to halothane or its oxidative metabolite trifluoroacetic acid in the rat. *J Appl Toxicol.* 17: 1-8.
- 22) Nakamura M, Miyachi Y. (2002): Chemical burn due to trifluoroacetic anhydride. *Contact Dermatitis.* 47: 236.
- 23) Dahlin J, Engfeldt M, Svedman C, Mowitz M, Zimerson E, Isaksson M, Hindsén M, Bruze M. (2013): Chemical burns caused by trifluoroacetic acid. *Contact Dermatitis.* 69: 176-180.
- 24) Waskell L. (1978): A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat Res.* 57: 141-153.
- 25) Baden JM, Brinkenhoff M, Wharton RS, Hitt BA, Simmon VF, Mazze RI. (1976): Mutagenicity of volatile anesthetics: halothane. *Anesthesiology.* 45: 311-318.
- 26) Blake DA, DiBlasi MC, Gordon GB. (1981): Absence of mutagenic activity of trifluoroethanol and its metabolites in *Salmonella typhimurium*. *Fundam Appl Toxicol.* 1: 415-418.

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 98568 : AFEAS (1995): Comparison of the Toxicity of Sodium Trifluoroacetate, Difluoroacetic Acid, Sodium Monofluoroacetate & Sodium Fluoride to the Alga with Cover Letter Dated 05/12/95. EPA/OTS Doc.#86950000254:31 p..
- 110399 : Hanson,M.L., and K.R. Solomon (2004): Haloacetic Acids in the Aquatic Environment. Part I: Macrophyte Toxicity. *Environ. Pollut.*130(3): 371-383.
- 165818 : Ulhaq,M., G. Carlsson, S. Orn, and L. Norrgren (2013): Comparison of Developmental Toxicity of Seven Perfluoroalkyl Acids to Zebrafish Embryos. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*36:423-426.
- 175717 : Wang,Y., J. Niu, L. Zhang, and J. Shi (2014): Toxicity Assessment of Perfluorinated Carboxylic Acids (PFCAs) Towards the Rotifer *Brachionus calyciflorus*. *Sci. Total Environ.*491/492:266-270.

2) その他

- 2015134 : Berends, AG, J. C. Boutonnet, C. G. De Rooij, and R. S. Thompson (1999): Toxicity of Trifluoroacetate to Aquatic Organisms. *Environ. Toxicol. Chem.*,18(5): 1053-1059.
- 2021080 : AFEAS (1997): The Toxicity of Sodium Trifluoroacetate to Algae, with Cover Letter Dated 3/17/1997. EPA/OTS Doc.#86970000745.

3) European Chemicals Agency : Registered substances, Trifluoroacetic acid, (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/5203>, 2021.9.2 現在).

1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2017).
2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1992).
3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 002 Supporting Experimental result (2008).
4. Long-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2010).

5. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (1992).
6. Short-term toxicity to fish. 002 Supporting Experimental result (2008).

[5] *N*-ニトロソジエチルアミン

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： *N*-ニトロソジエチルアミン

(別の呼称：NDEA)

CAS 番号：55-18-5

化審法官公示整理番号：

化管法政令番号：

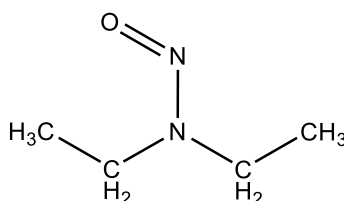
RTECS 番号：IA3500000

分子式：C₄H₁₀N₂O

分子量：102.14

換算係数：1 ppm = 4.18 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は淡黄色の液体である¹⁾。

融点	-11 ~ -9℃ (推定) ²⁾
沸点	175~177℃ (101 kPa) ²⁾ 、172℃ (101 kPa) ³⁾ 、 175~177℃ ⁴⁾ 、177℃ ⁵⁾
密度	0.9422 g/cm ³ (20℃) ³⁾
蒸気圧	120 Pa (20℃) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.48 ^{2), 7)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.06×10 ⁵ mg/1,000 g (24℃) ³⁾ 、約 10 ⁵ mg/L ⁵⁾ 、 1.062×10 ⁵ mg/L (24℃) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

本物質が 50%以上残留したとの報告がある (試験期間：14 日、分析法：比色法)⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：18×10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN¹⁰⁾により計算)

半減期：3.6 ~ 36 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10⁶~3×10⁵ 分子/cm³¹¹⁾と仮定し計算)

加水分解性

湖水中では分解しないとの報告がある（試験期間：108 日、30℃）⁹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 3.2 (BCFBAF¹²⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc) : 83 (KOCWIN¹³⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量・輸入量等の情報は、得られなかった。

N-ニトロソアミンは、主に二級アミンとニトロソ化剤との反応により生成され、本物質は主にゴム、染料、金属産業から環境中に排出される可能性がある¹⁴⁾。

本物質はたばこの煙に存在し、亜硝酸処理されたチーズ、魚、肉製品に含まれている¹⁴⁾。

夜間に生成した本物質は、日光で分解するとの報告がある¹⁵⁾。

1988 年から 2007 年に東京都内に流通したゴム製乳首、おしゃぶりを調査した結果、本物質及び酸性条件下で本物質に変化する化合物は、2001 年以降検出されていないとの報告がある¹⁶⁾。

② 用 途

本物質の用途情報は得られていない。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性のある物質に選定されている。

ニトロソアミン類は、人健康影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

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

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。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	4.9	0.0	0.1	0.4
水 域	12.4	98.7	9.8	18.7
土 壌	82.6	0.6	90.1	80.8
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 2.2.1、表 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）

表 2-2-1：目標物質の存在状況（国レベル）の調査結果										
媒 体		幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³	<u>0.00058</u>	0.0015	0.000064	<u>0.011</u>	0.000058	19/19	全国	2019	2)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									

媒 体		幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水	μg/L	0.00011	0.00019	0.000037	0.0016	0.000026	25/25	全国	2019	2)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/19	全国	1989	3)
公共用水域・海水	μg/L	<u><0.01</u>	<0.01	<0.01	<u><0.01</u>	0.01	0/14	全国	1989	3)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001	0/19	全国	1989	3)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0001	0/14	全国	1989	3)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<u><0.0001</u>	<0.0001	<0.0001	<u>0.0004</u>	0.0001	2/18	全国	1989	3)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<u><0.0001</u>	<0.0001	<0.0001	<u>0.0004</u>	0.0001	2/13	全国	1989	3)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	<u><0.0001</u>	<0.0001	<0.0001	<u><0.0001</u>	0.0001	0/1	徳島県	1989	3)

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

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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	<0.0002	<0.0002	<0.0002	<0.0002	0.0002	0/1	神奈川県	1982	4) ^{c)}
飲料水	μg/L	<u><0.002</u>	<0.002	<0.002	<u><0.002</u>	<i>0.002</i>	0/1	大阪府	2010	5)
		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<i>0.002</i>	0/1	大阪府	2009	6)
		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<i>0.002</i>	0/1	大阪府	2008	6)
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.011	0.012	0.0076	0.023	0.001	7/7	京都府、 大阪府	2013	7)
		<u>0.021</u>	0.021	0.016	<u>0.026</u>	0.001	7/7	京都府、 大阪府	2012	7)
		<0.002	<0.002	<0.002	0.0027	<i>0.002</i>	2/8	京都府	2011	8)
		<0.002	0.0022	<0.002	0.0081	<i>0.002</i>	6/13	京都府	2010	8)
		<0.002	0.0044	<0.002	0.046	<i>0.002</i>	2/14	京都府	2010	5)
		<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<i>0.002</i>	0/9	京都府	2009	5)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/4	新潟県	2000	9)

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
貝類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の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) 表中の濃度データは陰膳方式における一般家庭の調査結果。同一文献で報告されているマーケットバスケット方式における調査では、調査した 13 食品群すべて不検出 ($<0.0002 \mu\text{g/g}$) であった。本物質は食品の加熱調理により生成する可能性があるため、陰膳方式、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）

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^3 、 2 L 及び $2,000 \text{ g}$ 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	<u>$0.00058 \mu\text{g/m}^3$ 程度</u> (2019) データは得られなかった	$0.00017 \mu\text{g/kg/day}$ 程度 データは得られなかった
	水 質 飲料水	限られた地域で $0.002 \mu\text{g/L}$ 未満の報告がある (2010) データは得られなかった	限られた地域で $0.00008 \mu\text{g/kg/day}$ 未満の報告がある 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	$0.00011 \mu\text{g/L}$ 程度(2019)（限られた地域で $0.021 \mu\text{g/L}$ 程度の報告がある (2012)）	<u>$0.0000044 \mu\text{g/kg/day}$ 程度</u> （限られた地域で $0.00084 \mu\text{g/kg/day}$ 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 $0.0001 \mu\text{g/g}$ 未満程度 (1989)、貝類：過去のデータではあるが $0.0001 \mu\text{g/g}$ の報告がある (1989)）	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 $0.00013 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度）
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	大 気 一般環境大気 室内空気	0.011 µg/m³ 程度 (2019) データは得られなかった	0.0033 µg/kg/day 程度 データは得られなかった
	水 質 飲料水	限られた地域で 0.002 µg/L 未満の報告がある (2010) データは得られなかった	限られた地域で 0.00008 µg/kg/day 未満の報告がある データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0016 µg/L 程度(2019) (限られた地域で 0.026 µg/L 程度の報告がある (2012))	0.000064 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.0010 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 0.0004 µg/g 程度 (1989)、貝類: 過去のデータではあるが 0.0001 µg/g 未満の報告がある (1989))	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 0.00050 µg/kg/day 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) 魚介類からの一日摂取量の推定には、国民健康・栄養調査報告¹⁰⁾の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は 0.00058 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 0.011 µg/m³ 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	0.00017
	室内空気	
水 質	飲料水	
	参考値 ^{a)}	(<0.00008)
	地下水	
	公共用水域・淡水	0.000044
食 物	参考値 ^{a)}	(0.00084)
	参考値 (魚介類) ^{b), c)}	(0.00013)
土 壤		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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

3) 括弧内の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

b) 過去（10 年以上前）の調査結果に基づく曝露量

c) 魚介類（魚類中濃度と魚類等の平均一日摂取量及び貝類濃度と貝類の平均一日摂取量）から推定した曝露量

経口曝露については、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 0.0000044 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量ともに 0.000064 µg/kg/day 程度となった。

なお、限られた地域を対象に調査した飲料水、公共用水域・淡水のデータから算定した経口

曝露量は、それぞれ 0.00008 µg/kg/day 未満、0.0010 µg/kg/day 程度となった。

また、食物からの経口曝露量については、本物質は食品の加熱調理により生成する可能性があるため、陰膳方式、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、参考として魚介類の実測データから算出する。過去のデータではあるが、魚類中濃度の最大値 (0.0004 µg/g) 及び貝類濃度の最大値 (0.0001 µg/g 未満) とそれらの平均一日摂取量 (魚類等 61.3 g/人/day (総数)、貝類 2.8 g/人/day (総数)) ¹⁰⁾によって推定した食物からの経口曝露量は魚類摂取による曝露量 (0.00049 µg/kg/day) と貝類摂取による曝露量 (0.0000056 µg/kg/day 未満) を合計し最大 0.00050 µg/kg/day となる。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量 0.000064 µg/kg/day を加えると、最大 0.00056 µg/kg/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 2.5 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 0.0016 µg/L 程度となり、同海水域ではデータが得られず PEC を設定できなかった。

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 0.0026 µg/L 程度の報告がある。過去のデータではあるが公共用水域・海水域では最大 0.01 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	0.00011 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.021 µg/L 程度の報告がある (2012)]	0.0016 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.026 µg/L 程度の報告がある (2012)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1989)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1989)]

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

ヤギに 30 mg/kg を単回強制経口投与した結果、本物質は 1 時間後のミルクに 11.4 mg/kg、血液に 11.9 mg/kg の濃度でみられたが、24 時間後にはミルクにわずかに検出される程度にまで減少した¹⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 50、100、150、200 mg/kg を腹腔内投与した結果、24 時間で投与した放射活性のそれぞれ 0.54、2.4、6.8、11% が尿中に排泄された。また、一部は呼気中に ¹⁴CO₂ として排泄されており、その排泄速度は 200 mg/kg 投与時に 1.24%/分であった²⁾。

ラットに ³H でラベルした本物質 10 mg/kg を単回強制経口投与した結果、4 時間で投与した放射活性の約 4%、24 時間で約 25% が尿中に排泄され、尿中放射活性の 70% 以上が不揮発性画分にあった。また、24 時間後の血清の不揮発性画分には投与量の約 0.3% の放射活性がみられた。肝臓の不揮発性画分に含まれる放射活性は 2 相性で減少し、第 1 相の半減期は 3～6 時間、第 2 相の半減期は約 90 時間であった。腎臓、脾臓、小腸、肺の放射活性も 2 相性で減少したが、肝臓の放射活性が最も高く、次いで腎臓であり、240 時間後の放射活性は肝臓の放射活性を 1 とすると、腎臓で 0.74、脾臓で 0.40、小腸で 0.18、肺で 0.14 であった³⁾。

本物質を経口投与したラットの尿から、N-ニトロソエチル-2-ヒドロキシエチルアミン、N-エチル N-(カルボキシメチル)ニトロソアミンが検出された⁴⁾。また、ラット肝ミクロソームを用いた本物質の代謝実験ではアセトアルデヒドの生成がみられた⁵⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁶⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	220 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	280 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	200 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	250 mg/kg

ヒトの急性症状に関する情報は得られなかった。なお、経口投与したラットでは消化管の運動過剰や下痢、脂肪肝変性、体重減少や体重増加の抑制、マウスでは傾眠がみられた⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、200 mg/kg を週 1 回強制経口投与した結果、重度の肝細胞傷害と肝臓、肺、小腸の出血によって 3 週間以内に全数が死亡した。100 mg/kg の投与では、大きな結節を特徴とした重度の肝硬変によって 7～15 週間後に全数が死亡した。50 mg/kg の投与では、17～23 週間後に全数が死亡したが、全数で肝細胞癌の発生がみられ、高用量の投与時と比べて肝硬変の程度は軽かったものの、それでも肝硬変は著明であった。

そこで、50 mg/kg の投与を 12 週間で終了させたところ、肝硬変はさらに目立たなくなったが、腫瘍の発生状況に大きな変化はなかった。25 mg/kg の投与では、肝細胞癌により 26～35 週間後に全数が死亡したが、肝硬変は比較的目立たなかった⁷⁾。

イ) Fischer 344 ラット雄 10～30 匹を 1 群とし、0、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 ppm の濃度で飲水に添加して 16 週間投与した結果、各群で死亡はなく、体重への影響もなかった。また、1 ppm 群で肝臓相対重量の有意な増加を認めたが、肝臓の病理組織学的所見に異常はなかった⁸⁾。なお、本物質の摂取量から求めた各群の用量は 0、0.000009、0.00009、0.0009、0.008、0.09 mg/kg/day であった。この結果から、NOAEL を 0.1 ppm (0.008 mg/kg/day) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) 妊娠 3 日、妊娠 9 日、妊娠 10 日、妊娠 12 日の雌ラット（系統等不明）に 0、200 mg/kg を単回強制経口投与した結果、着床後の胎仔死亡率は対照群の 5% に対して 200 mg/kg 群ではそれぞれ 38%、28%、51%、27% であり、本物質の投与によって死亡率は大きく増加した。投与日による有意な差はみられず、奇形の発生率増加もなかった⁹⁾。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1987)	2A ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU	—
USA	EPA (1987)	B2 動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質
	ACGIH	—
	NTP (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	—
ドイツ	DFG (1986)	2 動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもありとえられる

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) 無添加で遺伝子突然変異を誘発した報告はなかったが、S9 添加のネズミチフス菌^{10~18)}、大腸菌^{11, 14, 19, 20, 21)} で遺伝子突然変異を誘発し、S9 添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{22, 23)}、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)^{24~27)} で遺伝子突然変異を誘発した。S9 無添加のヒト肝癌細胞 (HepG2)²⁸⁾、ヒト肝細胞 (初代培養)^{28, 29)}、ヒト腎細胞 (初代培養)³⁰⁾、ラット肝細胞 (初代培養)^{29, 31, 32, 33)}、ラット腎細胞 (初代培養)³⁰⁾、S9 添加のヒトリンパ芽球細胞 (Namalva)³⁴⁾ で DNA 傷害を誘発し、S9 添加のヒト子宮頸癌細胞 (HeLa S3)³⁵⁾、S9 無添加のヒト肝細胞 (初代培養)²⁹⁾、ラットの肝細胞 (初代培養)^{13, 29)} で不定期 DNA 合成、S9 添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)^{36, 37)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)³⁸⁾ で染色体異常、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)³⁸⁾ で姉妹染色分体交換を誘発した。

in vivo 試験系では、腹腔内投与によるラット宿主経路法の酵母³⁹⁾ で遺伝子突然変異を誘発した。経口投与したラットの肝細胞^{40, 41)} で DNA 傷害、腹腔内投与したマウスの尿細管上皮細胞及び肝細胞⁴²⁾ で DNA 合成の抑制を誘発し、経口投与したラットの肝細胞⁴³⁾ で染色体異常、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞⁴⁴⁾ で姉妹染色分体交換を誘発した。経口投与したマウスの骨髓細胞⁴⁵⁾ で小核を誘発しなかったが、経口投与したラットの肝臓⁴⁶⁾、マウスの膀胱、大腸、肝臓、肺⁴⁵⁾、腹腔内投与したラットの肝細胞⁴⁷⁾ で小核を誘発し、腹腔内投与したマウスの末梢血網赤血球⁴⁸⁾ で小核の弱い誘発がみられた。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雄 25 匹に 1.4 mg/kg/day を 35 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、肝硬変の発生はなかったが、全数の肝臓で肝細胞癌の発生を認め、9 匹では肺の小血管への脈管侵襲がみられ、肺実質に複数の転移巣があった。また、1 匹の腎臓で尿細管癌の発生もみられたが、原発性の肺腫瘍はなかった⁴⁹⁾。

Sprague-Dawley ラット雄 50 匹に 5 mg/kg/day を飲水に添加して投与した結果、200 日後までに 45 匹が肝細胞癌で死亡し、死亡までの平均日数は 158 日であった⁵⁰⁾。

オジロハムスターモドキ (*Mystromys albicaudatus*) の雌雄各 2~15 匹を 1 群とし、0、0.005、0.01、0.02% の濃度で飲水に添加して投与したところ、0.02% 群では 3 ヶ月を過ぎた頃から体重減少が始まり、毒性症状が顕著となったことから 0.005% に濃度を下げて継続し、0.005% 群は 33 週間、0.01% 群は 40 週間、0.02 → 0.005% 群は 42 週間投与した。その結果、0.005% 以上の群の雌雄で肝細胞癌の発生を認め、胆管腺腫や胆管癌、前胃で扁平上皮癌の発生がみられた。なお、対照群は 138 週間飼育したが、これらの臓器で腫瘍の発生はなかった⁵¹⁾。

Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、25 mg/kg を週 1 回強制経口投与した結果、26~35 週後に全数が肝細胞癌で死亡し、50 mg/kg の投与では 17~23 週後に全数が肝細胞癌で死亡した。一方、100 mg/kg の投与では 7~15 週後に全数が肝硬変で死亡し、200 mg/kg の投与では 3 週間後に全数が肝傷害と肝臓、肺、小腸からの出血で死亡した⁷⁾。

Buffalo ラット雌雄各 14 匹を 1 群とし、0.0114%の濃度で餌に添加して 26 週間投与し、その後 10 週間飼育した結果、雄 9 匹、雌 5 匹の食道で癌の発生を認め、肝臓では雄 5 匹、雌 10 匹で肝細胞癌、雄 2 匹、雌 3 匹で肉腫の発生もみられ、雌ではさらに子宮、脳、卵巣にも悪性腫瘍の発生があった。なお、口腔や舌、前胃で腫瘍の発生はなかった⁵²⁾。

Fischer 344 ラット雌雄計 20 匹に 0.9 mg/匹を 30 週間（5 日/週）飲水に添加して投与した結果、投与期間内に全数が死亡し、全数で腫瘍の発生がみられた。食道では 17 匹で癌、2 匹で乳頭腫、肝臓では 10 匹で肝細胞癌、3 匹で血管肉腫などがみられた⁵³⁾。

Sprague-Dawley ラット雄 90 匹を 1 群とし、0、0.1 mg/kg/day を飲水を介して生涯にわたって投与（5 日/週）した結果、80 匹中 36 匹で肝腫瘍、33 匹で食道腫瘍の発生を認め、いずれかの腫瘍の発生は 52 匹にみられた。なお、肝腫瘍が発生するまでの平均日数は 760 日、食道腫瘍が発生するまでの平均日数は 804 日であり、対照群の肝臓及び食道では腫瘍の発生はなかった⁵⁴⁾。

Colworth-Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0～0.00169%（雄 0～0.653 mg/kg/day、雌 0～1.146 mg/kg/day）の 16 濃度段階で飲水に添加して生涯にわたって投与した結果、用量に依存した肝腫瘍及び食道腫瘍の発生の増加と生存率の低下を認め、高用量群ではほぼ全数で腫瘍の発生がみられ、最高用量群の雌雄は約 1 年で全数が死亡した。この他には、鼻咽頭の腫瘍も多かった^{55～58)}。

ICR マウス雄 30 匹に 0.0042%の濃度で飲水に添加して 5 ヶ月間投与した結果、平均生存期間は 6.8 ヶ月間、飲水量から求めた摂取量は 6.01 mg/kg/day であり、11 匹中 3 匹の肝臓で腺腫、1 匹で血管内皮肉腫、2 匹の肺で腺腫、4 匹の前胃で乳頭腫の発生を認めた。また、C3H マウス雄 27 匹に 0.0042%の濃度で飲水に添加して 6.6 ヶ月間投与した後に屠殺した結果、4 匹中 4 匹の肝臓で腺腫、3 匹の前胃で乳頭腫の発生を認め、飲水量から求めた摂取量は 8.46 mg/kg/day であった⁵⁹⁾。

妊娠 21 日の雌ラット（系統等不明）に 150 mg/kg を単回強制経口投与し、出産させて得られた仔を自然死するまで飼育した結果、31 匹中 15 匹で主に腎細胞癌の発生を認めた⁹⁾。この他にも、妊娠期あるいは授乳期に本物質を投与したラットやハムスターの仔で腫瘍の発生率増加を認めた報告があった^{60, 61, 62)}。

Fischer 344 ラット雄 10～30 匹を 1 群とし、0、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 ppm の濃度で飲水に添加して 16 週間投与した結果、0.1 ppm 以上の群の肝臓で前がん病変のマーカーである GST-P 陽性細胞巢の数が有意に増加したことから、肝発がんにおける閾値、少なくとも実質的な閾値の存在が示唆された⁸⁾。なお、本物質の総摂取量から求めた各群の用量は 0、0.000009、0.00009、0.0009、0.008、0.09 mg/kg/day であった。

US EPA（1987）は Colworth-Wistar ラット雌の肝腫瘍の発生状況からスロープファクターを $1.5 \times 10^2 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、吸入換算したユニットリスクを $4.3 \times 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出した⁶³⁾。また、カリフォルニア州 EPA（1988）は Colworth-Wistar ラット雄の肝腫瘍の発生状況からスロープファクターを $3.6 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、吸入換算したユニットリスクを $1.0 \times 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出した⁶⁴⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

テキサス大学がんセンターで 2002 年から 2009 年の間に膵管腺癌と診断された患者 957 人と年齢、人種、性でマッチさせた対照群 938 人を対象とした症例対照研究では、食品摂取量の聞き取り調査結果を基に食品中のニトロソ化合物データベースから各個人の本物質摂取量を推定し、少ない方から多い方へ摂取量データを順に並べて 4 等分して第 1 から第 4 の四分位 (quartile) 群に分け、最も摂取量が少ない第 1 四分位群に対する膵管腺癌のオッズ比を求めた。その結果、年齢及び総カロリーで調整したオッズ比は第 3 四分位群で 1.72 (95%CI: 1.31~2.25)、第 4 四分位群で 2.16 (95%CI: 1.66~2.82) と有意に高かった。さらに、性や人種、学歴、肥満度、飲酒、喫煙、糖尿病の既往歴、膵臓がんの家族歴を追加して調整したオッズ比は第 2 四分位群で 1.35 (95%CI: 1~1.82)、第 3 四分位群で 1.89 (95%CI: 1.41~2.53)、第 4 四分位群で 2.28 (95%CI: 1.71~3.04) と有意に高く、有意な増加傾向にあった。植物性食品についてみると、生肉及び加工肉の摂取量をさらに追加して調整したオッズ比は第 3 四分位群で 1.66 (95%CI: 1.24~2.22)、第 4 四分位群で 1.93 (95%CI: 1.44~2.60)、動物性食品では野菜及びフルーツの摂取量をさらに追加して調整したオッズ比は第 4 四分位群で 1.35 (95%CI: 1.03~1.78) と有意に高く、どちらも有意な増加傾向があった⁶⁵⁾。

また、同センターで 2004 年から 2018 年の間に肝細胞癌と診断された患者 827 人と対照群 1,013 人を対象とし、食品からの本物質摂取量に着目して同様に実施した症例対照研究では、植物性食品の第 4 四分位群で調整後のオッズ比は 1.58 (95%CI: 1.03~2.41) と有意に高かったが、全食品や動物性食品ではいずれの四分位群でも有意な増加はなかった⁶⁶⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られており、発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、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・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 0.008 mg/kg/day (肝臓相対重量の増加) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.0008 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 0.0008 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、Colworth-Wistar ラットの試験結果 (肝腫瘍) から求めた $1.5 \times 10^2 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。

吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクの設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は $0.0000044 \mu\text{g/kg/day}$ 程度、予測最大曝露量は $0.000064 \mu\text{g/kg/day}$ 程度であった。無毒性量等 0.0008 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 130 となる。一方、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると 9.6×10^{-6} となる。

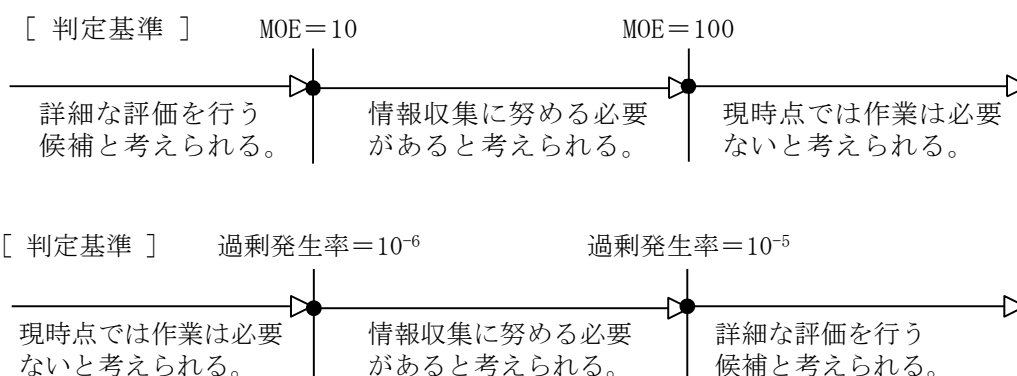
このため、健康リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

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	—	—	0.0008 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	$0.0000044 \mu\text{g/kg/day}$ 程度	$0.000064 \mu\text{g/kg/day}$ 程度			130

表 3.4 経口曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露量	スロープファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	$1.5 \times 10^2 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$	—	—	—
	公共用水域・淡水	$0.000064 \mu\text{g/kg/day}$ 程度		9.6×10^{-6}		—



また、限られた地域の飲料水、公共用水域・淡水のデータから推定した最大曝露量はそれぞれ $0.00008 \mu\text{g/kg/day}$ 未満、 $0.0010 \mu\text{g/kg/day}$ 程度であったが、参考としてこれから算出した MOE は 100 超と 8、がん過剰発生率は 1.2×10^{-5} 未満と 1.5×10^{-4} となる。

さらに過去 (1989 年) の魚介類のデータから、魚類中濃度の最大値 ($0.0004 \mu\text{g/g}$) 及び貝類濃度の最大値 ($0.0001 \mu\text{g/g}$ 未満) とそれらの平均一日摂取量 (魚類等 61.3 g/人/day (総数)、貝類 2.8 g/人/day (総数)) によって推定した食物からの経口曝露量は魚類摂取による曝露量 ($0.00049 \mu\text{g/kg/day}$) と貝類摂取による曝露量 ($0.0000056 \mu\text{g/kg/day}$ 未満) を合計し最大 $0.00050 \mu\text{g/kg/day}$ となる。公共用水域・淡水の予測最大曝露量を加えると最大 $0.00056 \mu\text{g/kg/day}$ となるが、これから算出した MOE は 14、がん過剰発生率は 8.4×10^{-5} 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。

まずは発生源や排出源を調べ、公共用水域・淡水の濃度データ及び魚介類の濃度データを

充実させる必要があると考えられる。

○ 吸入曝露

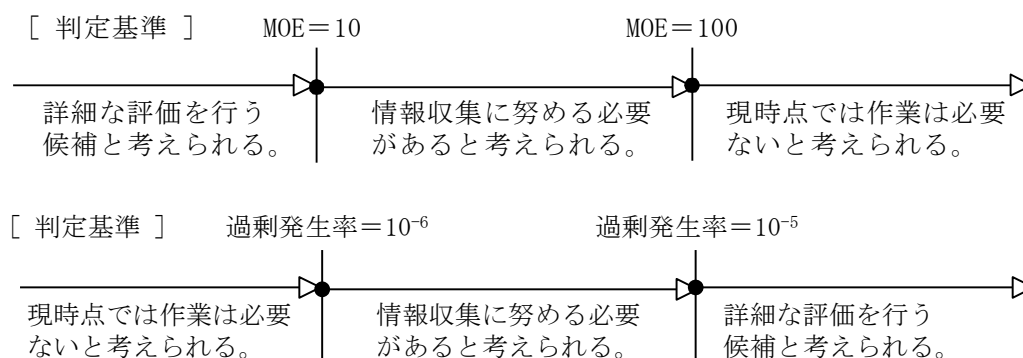
吸入曝露については、無毒性量等やユニットリスクが設定できず、健康リスクの判定はできなかった。

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	0.00058 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—		—
	室内空気	—	—			—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク（がん過剰発生率及び EPI の算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 0.003 mg/m^3 となるが、参考としてこれと予測最大曝露濃度の 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して算出した MOE は 3 となる。一方、発がん性についてはスロープファクターを吸入換算したユニットリスクは $4.3 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ であったことから、参考として予測最大曝露濃度 0.011 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対するがん過剰発生率を算出すると 4.7×10^{-4} 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。

まずは吸入曝露換算した有害性データの妥当性を検証するとともに、発生源や排出源を調べ、大気中の濃度データを充実させる必要があると考えられる。

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、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	○		10,200	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	D	C	1)-479
	○		17,500	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	D	C	1)-479
甲殻類等	○		500,000	<i>Gammarus limnaeus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
魚類	○		775,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
その他	○		1,490,000	<i>Dugesia dorotocephala</i>	ナミウズムシ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479

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

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

影響内容

GRO (Growth)：生長（植物）、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) 甲殻類等

Draper III と Brewer¹⁾⁻⁴⁷⁹ は、Birch (1975) の試験方法及び米国 APHA (1975) の方法に従って、ヨコエビ属 *Gammarus limnaeus* 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 0（対照区）、100、300、500、700、1,000 mg/L であった。試験には硬度 260 mg/L (CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。被験物質の実測濃度の減少率は設定

濃度の 0.0～9.5%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 500,000 µg/L であった。

2) 魚類

Draper III と Brewer¹⁾⁻⁴⁷⁹ は、Birch (1975) の試験方法及び米国 APHA (1975) の方法に従って、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は 0 (対照区)、100、500、750、1,000、1,200 mg/L であった。試験には硬度 288 mg/L (CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。被験物質の実測濃度の減少率は設定濃度の 5.0～13.3%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 775,000 µg/L であった。

3) その他の生物

Draper III と Brewer¹⁾⁻⁴⁷⁹ は、Birch (1975) の試験方法及び米国 APHA (1975) の方法に従って、ナミウズムシ属 *Dugesia dorotocephala* 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、1,000、1,200、1,400、1,600、1,800 mg/L であった。試験には硬度 260 mg/L (CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。被験物質の実測濃度の減少率は設定濃度の 9.5～12.2%であった。96時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 1,490,000 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

甲殻類等	<i>Gammarus limnaeus</i>	96 時間 LC ₅₀	500,000 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	775,000 µg/L
その他	<i>Dugesia dorotocephala</i>	96 時間 LC ₅₀	1,490,000 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群 (甲殻類等及び魚類) 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小さい方 (甲殻類等の 500,000 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 500 µg/L が得られた。

慢性毒性値は得られなかったため、本物質の PNEC としては、甲殻類等の急性毒性値から得られた 500 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 0.00011 µg/L 程度であり、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 0.0016 µg/L 程度であった。海水域では、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。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.000003 であった。

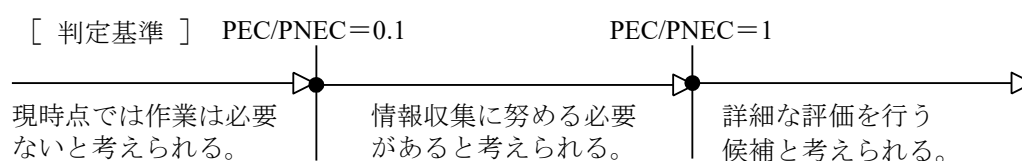
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

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	0.00011 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.021 µg/L 程度の報告がある (2012)]	0.0016 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.026 µg/L 程度の報告がある (2012)]	500 µg/L	0.000003
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 0.01 µg/L 未満程度 (1989)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.01 µg/L 未満程度 (1989)]		—

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、公共用水域・淡水では、限られた地域を対象とした調査において、最大で 0.026 µg/L 程度の報告があり、この値と予測無影響濃度 (PNEC) の比は 0.00005 であった。

また、過去 (10 年以上前) のデータではあるが、公共用水域・海水では最大で 0.01 µg/L 未満程度の報告があり、この値と予測無影響濃度 (PNEC) の比は 0.00002 未満であった。

以上から、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) 大木道則ら (1989) : 化学大辞典 東京化学同人 : 929.
- 2) 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: 15.
- 3) Haynes, W.M. ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 1234.
- 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) KLEIN, R.G. (1982) : Calculations and Measurements on The Volatility of N-Nitrosamines and Their Aqueous Solutions. Toxicology. 23:135-147.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 10.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press : 126.
- 9) Tate R.L, Alexander M. (1975) : Stability of Nitrosamines in Samples of Lake Water, Soil, and Sewage. Journal of the National Cancer Institute. 54(2): 327-330.
- 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) Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/4001>, 2021.05.27 現在)
- 15) J. N. Pitts Jr (1979) : Photochemical and biological implications of the atmospheric reactions of amines and benzo(a) pyrene. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences. 290 : 551-576.
- 16) 水石和子、浜野朋子、荻野周三(2008) : ゴム製哺乳用具中のN-ニトロソアミン含有量調査 (1988-2007) . 東京都健康安全研究センター研究年報. 59:121-125.

(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 (2021) : 令和2年度版化学物質と環境 (2019年度(令和元年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 3) 環境庁環境保健部保健調査室 (1990) : 平成2年版化学物質と環境 (平成元年度化学物質環境実態調査結果) .
- 4) 佐藤昭男, 木川寛, 鈴木幸夫, 河村太郎 (1985) : 食事由来するN-ニトロソ化合物の一日摂取量. 食品衛生学雑誌. 26(2):184-188.
- 5) 益崎大輔, 北本靖子, 平林達也, 林広宣 (2011) : 淀川水系におけるNDMA等N-ニトロソアミン類の実態及びその処理性. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 62:39-47.
- 6) 北本靖子, 上口浩幸, 宮田雅典 (2010) : NDMA等N-ニトロソアミン化合物の実態と浄水処理性. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 61:15-20.
- 7) 田中宏明 (2013) : 水道水源淀川水系での都市排水の窒素由来の新たな消毒副生物の動態に関する研究.
- 8) 益崎大輔, 平林達也, 林広宣 (2012) : N-ニトロソアミン化合物の水道水源における存在実態及び浄水処理における挙動. 水道協会雑誌. 81(11):2-17.
- 9) Kuniaki Kawata, Tsuyoshi Ibaraki, Akiko Tanabe, Hiroaki Yagoh, Akiko Shinoda, Hiroshi Suzuki, Akio Yasuhara (2001) : Gas chromatographic-mass spectrometric determination of hydrophilic compounds in environmental water by solid-phase extraction with activated carbon fiber felt. Journal of Chromatography A. 911:75-83.
- 10) 厚生労働省 (2020) : 令和元年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Juskiewicz T, Kowalski B. (1974): Passage of nitrosamines from rumen into milk in goats. IARC Sci Publ. 9: 173-176.
- 2) Heath DF. (1962): The decomposition and toxicity of dialkyl nitrosamines in rats. Biochem J. 85: 72-91.
- 3) Rajewsky MF, Dauber W. (1970): Distribution of bound tritium from ³H-diethylnitrosamine in rat tissues. Int J Cancer. 5: 389-393.
- 4) Blattmann L, Preussmann R. (1973): Structure of rat urinary metabolites of carcinogenic dialkyl nitrosamines. Z Krebsforsch Klin Onkol. 79: 3-5. (in German).
- 5) Magour S, Nievel JG. (1971): Effect of inducers of drug-metabolizing enzymes on diethylnitrosamine metabolism and toxicity. Biochem J. 123: 8P-9P.
- 6) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 7) Steinhoff D. (1975): Effect of diethylnitrosamine on the livers of rats after high oral doses administered at intervals varying between three and twenty-four days. Acta Hepato-gastroenterol (Stuttg). 22: 72-77.
- 8) Wei M, Takehashi A, Yamano S, Tamano S, Shirai T, Wanibuchi H, Fukushima S. (2012): Lack of hepatocarcinogenicity of combinations of low doses of 2-amino-3, 8-dimethylimidazo[4,5-

- f]quinoxaline and diethylnitrosamine in rats: Indication for the existence of a threshold for genotoxic carcinogens. J Toxicol Pathol. 25: 209-214.
- 9) Aleksandrov VA. (1974): Embryotoxic and transplacental oncogenic action of symmetrical dialkylnitrosamines on the progeny of rats. Bull Exp Biol Med. 78: 1308-1310.
 - 10) Yahagi T, Nagao M, Seino Y, Matsushima T, Sugimura T. (1977): Mutagenicities of N-nitrosamines on *Salmonella*. Mutat Res.48: 121-129.
 - 11) McMahon RE, Cline JC, Thompson CZ. (1979): Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. Cancer Res. 39: 682-693.
 - 12) Rao TK, Young JA, Lijinsky W, Epler JL. (1979): Mutagenicity of aliphatic nitrosamines in *Salmonella typhimurium*. Mutat Res. 66: 1-7.
 - 13) Probst GS, McMahon RE, Hill LE, Thompson CZ, Epp JK, Neal SB. (1981): Chemically-induced unscheduled DNA synthesis in primary rat hepatocyte cultures: a comparison with bacterial mutagenicity using 218 compounds. Environ Mutagen. 3: 11-32.
 - 14) Araki A, Muramatsu M, Matsushima T. (1984): Comparison of mutagenicities of N-nitrosamines on *Salmonella typhimurium* TA100 and *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101 using rat and hamster liver S9. Gann. 75: 8-16.
 - 15) Moore CM, Goodall CM, Beagley KW, Stephens OB, Horne L, Noronha RF. (1985): Mutagenic activation of dialkylnitrosamines by intact urothelial cells. Mutat Res. 157: 95-105.
 - 16) Guttenplan JB. (1987): Structure-activity relationships in metabolism and mutagenicities of N-nitrosamines. IARC Sci Publ. 84: 129-131.
 - 17) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. (1988): *Salmonella* mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen. 11 (Suppl. 12): 1-158.
 - 18) Okochi E, Namai E, Ito K, Mochizuki M. (1995): Activation of N-nitrosodialkylamines to mutagens by a metalloporphyrin/oxidant model system for cytochrome P450. Biol Pharm Bull. 18: 49-52.
 - 19) Nakajima T, Tanaka A, Tojyo K. (1974): The effect of metabolic activation with rat liver preparations on the mutagenicity of several N-nitrosamines on a streptomycin-dependent strain of *Escherichia coli*. Mutat Res. 26: 361-366.
 - 20) Rao TK, Allen BE, Winton W, Lijinsky W, Epler JL. (1981): Nitrosamine-induced mutagenesis in *Escherichia coli* K12 (343/113). 1. Mutagenic properties of certain aliphatic nitrosamines. Mutat Res. 89: 209-215.
 - 21) Dunkel VC, Zeiger E, Brusick D, McCoy E, McGregor D, Mortelmans K, Rosenkranz HS, Simmon VF. (1984): Reproducibility of microbial mutagenicity assays: I. Tests with *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli* using a standardized protocol. Environ Mutagen. 6 (Suppl. 2): 1-254.
 - 22) Amacher DE, Paillet SC. (1982): Hamster hepatocyte-mediated activation of procarcinogens to mutagens in the L5178Y/TK mutation assay. Mutat Res. 106: 305-316.
 - 23) Amacher DE, Paillet SC. (1983): The activation of procarcinogens to mutagens by cultured rat hepatocytes in the L5178Y/TK mutation assay. Mutat Res. 113: 77-88.

- 24) Kuroki T, Drevon C, Montesano R. (1977): Microsome-mediated mutagenesis in V79 Chinese hamster cells by various nitrosamines. *Cancer Res.* 37: 1044-1050.
- 25) Bartsch H, Malaveille C, Camus AM, Martel-Planche G, Brun G, Hautefeuille A, Sabadie N, Barbin A, Kuroki T, Drevon C, Piccoli C, Montesano R. (1980): Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. typhimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat Res.* 76: 1-50.
- 26) Jones CA, Huberman E. (1980): A sensitive hepatocyte-mediated assay for the metabolism of nitrosamines to mutagens for mammalian cells. *Cancer Res.* 40: 406-411.
- 27) Langenbach R. (1986): Mutagenic activity and structure-activity relationships of short-chain dialkyl *N*-nitrosamines in a hamster hepatocyte V79 cell-mediated system. *Mutat Res.* 163: 303-311.
- 28) Campart GB, Canonero R, Mereto E, Ferro M. (1989): Cytotoxic and genotoxic effects of 10 *N*-nitroso compounds in a human hepatoma cell line (Hep G2): comparison with human hepatocyte primary cultures. *ATLA.* 17: 22-27.
- 29) Martelli A, Robbiano L, Gazzaniga GM, Brambilla G. (1988): Comparative study of DNA damage and repair induced by ten *N*-nitroso compounds in primary cultures of human and rat hepatocytes. *Cancer Res.* 48: 4144-4152.
- 30) Robbiano L, Mereto E, Corbu C, Brambilla G. (1996): DNA damage induced by seven *N*-nitroso compounds in primary cultures of human and rat kidney cells. *Mutat Res.* 368: 41-47.
- 31) Bradley MO, Dysart G. (1981): Measurements of DNA single and double strand breaks and their repair by filter elution in rat hepatocytes: nitrosamines and gamma irradiation. 12th Annual Meeting of the Environmental Mutagen Society. *Environ Mutagen* 3:395.
- 32) Bradley MO, Dysart G, Fitzsimmons K, Harbach P, Lewin J, Wolf G. (1982): Measurements by filter elution of DNA single- and double-strand breaks in rat hepatocytes: effects of nitrosamines and γ -irradiation. *Cancer Res.* 42: 2592-2597.
- 33) Yamazaki H, Mori Y, Toyoshi K, Mori H, Sugie S, Yoshimi N, Konishi Y. (1985): Genotoxicity of carcinogenic *N*-nitrosopropylamine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA-repair test. *Mutat Res.* 144: 197-202.
- 34) Janzowski C, Jacob D, Henn I, Zankl H, Poole-Zobel BL, Eisenbrand G. (1989): Investigations on organ-specific metabolism and genotoxic effects of the urinary bladder carcinogen *N*-nitrosobutyl-3-carboxypropylamine (BCPN) and its analogs *N*-nitrosodibutylamine(NDBA) and *N*-nitrosobutyl-4-hydroxybutylamine (4-OH-NDBA). *Toxicology.* 59: 195-209.
- 35) Martin CN, McDermid AC, Garner RC. (1978): Testing of known carcinogens and noncarcinogens for their ability to induce unscheduled DNA synthesis in HeLa cells. *Cancer Res.* 38: 2621-2627.
- 36) Kaneko A, Hayashi M, Yoshikawa K, Ishidate M Jr. (1978): Chromosome aberration tests combined with S-9 metabolic activation system *in vitro*. *Mutat Res.* 54: 240.
- 37) Matsuoka A, Hayashi M, Ishidate M Jr. (1979): Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix *in vitro*. *Mutat Res.* 66: 277-290.

- 38) Natarajan AT, Bates AD, Van Buul PP, Meijers M, De Vogel N. (1976): Cytogenetic effects of mutagens/carcinogens after activation in a microsomal system *in vitro*. I. Induction of chromosome aberrations and sister chromatid exchanges by diethylnitrosamine (DEN) and dimethylnitrosamine (DMN) in CHO cells in the presence of rat-liver microsomes. *Mutat Res.* 37: 83-90.
- 39) Fahrig R, Remmer H. (1983): The organospecific activity of six *N*-nitroso compounds in the host-mediated assay with yeast and rats. *Teratog Carcinog Mutagen.* 3: 41-49.
- 40) Brambilla G, Cavanna M, Pino A, Robbiano L. (1981): Quantitative correlation among DNA damaging potency of six *N*-nitroso compounds and their potency in inducing tumor growth and bacterial mutations. *Carcinogenesis.* 2: 425-429.
- 41) Brambilla G, Carlo P, Finollo R, Sciabà L. (1987): Dose-response curves for liver DNA fragmentation induced in rats by sixteen *N*-nitroso compounds as measured by viscometric and alkaline elution analyses. *Cancer Res.* 47: 3485-3491.
- 42) Amlacher E, Rudolph C. (1981): The thymidine incorporation inhibiting screening system (TSS) to test carcinogenic substances. (A nuclear DNA synthesis suppressive short term test). *Arch Geschwulstforsch.* 51: 605-610.
- 43) Horiuchi T, Ito K, Suzuki M, Umeda M. (1984): Sensitive induction of chromosome aberrations in the *in vivo* liver cells of rats by *N*-nitrosodiethylamine. *Mutat Res.* 140: 181-185.
- 44) Parodi S, Zunino A, Ottaggio L, De Ferrari M, Santi L. (1983): Quantitative correlation between carcinogenicity and sister chromatid exchange induction *in vivo* for a group of 11 *N*-nitroso derivatives. *J Toxicol Environ Health.* 11: 337-346.
- 45) Proudlock RJ, Allen JA. (1986): Micronuclei and other nuclear anomalies induced in various organs by diethylnitrosamine and 7,12-dimethylbenz[α]anthracene. *Mutat Res.* 174: 141-143.
- 46) Hamada S, Ohyama W, Takashima R, Shimada K, Matsumoto K, Kawakami S, Uno F, Sui H, Shimada Y, Imamura T, Matsumura S, Sanada H, Inoue K, Muto S, Ogawa I, Hayashi A, Takayanagi T, Ogiwara Y, Maeda A, Okada E, Terashima Y, Takasawa H, Narumi K, Wako Y, Kawasaki K, Sano M, Ohashi N, Morita T, Kojima H, Honma M, Hayashi M. (2015): Evaluation of the repeated-dose liver and gastrointestinal tract micronucleus assays with 22 chemicals using young adult rats: summary of the collaborative study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/The Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) - Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutat Res.* 780-781: 2-17.
- 47) Bates AD, Neuteboom I, Hofker M, den Engelse L. (1980): A micronucleus technique for detecting clastogenic effects of mutagens/carcinogens (DEN, DMN) in hepatocytes of rat liver *in vivo*. *Mutat Res.* 74: 11-20.
- 48) Morita T, Asano N, Awogi T, Sasaki YF, Sato S, Shimada H, Sutou S, Suzuki T, Wakata A, Sofuni T, Hayashi M. (1997): Evaluation of the rodent micronucleus assay in the screening of IARC carcinogens (groups 1, 2A and 2B). The summary report of the 6th collaborative study by CSGMT/JEMS • MMS. *Mutat Res.* 389: 3-122.
- 49) Argus MF, Hoch-Ligeti C. (1961): Comparative study of the carcinogenic activity of nitrosamines. *J Natl Cancer Inst.* 27: 695-709.

- 50) Rajewsky MF, Dauber W, Frankenberg H. (1966): Liver carcinogenesis by diethylnitrosamine in the rat. *Science*. 152: 83-85.
- 51) Yamamoto RS, Kroes R, Weisburger JH. (1972): Carcinogenicity of diethylnitrosamine in *Mystromys albicaudatus* (African white-tailed rat). *Proc Soc Exp Biol Med*. 140: 890-892.
- 52) Reuber MD. (1975): Carcinomas of the esophagus in rats ingesting diethylnitrosamine. *Eur J Cancer*. 11: 97-99.
- 53) Lijinsky W, Reuber MD. (1981): Comparative carcinogenesis by some aliphatic nitrosamines in Fischer rats. *Cancer Lett*. 14: 297-302.
- 54) Habs M, Schmähl D. (1980): Synergistic effects of N-nitroso compounds in experimental long-term carcinogenesis studies. *Oncology*. 37: 259-265.
- 55) Brantom PG. (1983): Dose-response relationships in nitrosamine carcinogenesis. Ph.D. thesis, University of Surrey. Guildford. Carshalton, Surrey. British Industrial Biological Research Association (BIBRA). 158 pp.
- 56) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1984): Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: chronic administration of sixteen different concentrations of NDEA, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3, 6 or 20 weeks) and of species (rats, mice or hamsters). *IARC Sci Publ*. 57: 627-665.
- 57) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1991): Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res*. 51: 6415-6451.
- 58) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1991): Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine. *Cancer Res*. 51: 6452-6469.
- 59) Takayama S, Oota K. (1965): Induction of malignant tumors in various strains of mice by oral administration of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine. *Gann*. 56: 189-199.
- 60) Mohr U, Althoff J, Authaler A. (1966): Diaplacental effect of the carcinogen diethylnitrosamine in the golden hamster. *Cancer Res*. 26: 2349-2352.
- 61) Druckrey H. (1973): Specific carcinogenic and teratogenic effects of 'indirect' alkylating methyl and ethyl compounds, and their dependency on stages of ontogenic developments. *Xenobiotica*. 3: 271-303.
- 62) Schoental R, Appleby EC. (1973): The development of tumours in a female rat and her offspring, following administration of diethylnitrosamine to the mother during nursing. *Br J Cancer*. 28: 84.
- 63) US EPA (1987): Integrated Risk Information System (IRIS). N-nitrosodiethylamine.
- 64) California Environmental Protection Agency (2009): Technical support document for cancer potency factors. Appendix B: Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values.
- 65) Zheng J, Stuff J, Tang H, Hassan MM, Daniel CR, Li D. (2019): Dietary N-nitroso compounds and risk of pancreatic cancer: results from a large case-control study. *Carcinogenesis*. 40: 254-262.

- 66) Zheng J, Daniel CR, Hatia RI, Stuff J, Abdelhakeem AA, Rashid A, Chun YS, Jalal PK, Kaseb AO, Li D, Hassan MM. (2021): Dietary *N*-nitroso compounds and risk of hepatocellular carcinoma: a US-based study. Hepatology. 2021 Jul 7. doi: 10.1002/hep.32046.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 479 : Draper III, A.C., and W.S. Brewer (1979): Measurement of the Aquatic Toxicity of Volatile Nitrosamines. J.Toxicol.Environ.Health 5:985-993.

[6] *N*-ニトロソジメチルアミン

本物質は、第10次取りまとめにおいて環境リスク初期評価結果を公表した。今回、新たに環境実測データ（大気、水質）が得られ、また、諸外国機関において健康リスクについて吸入の知見による評価値が発表されたため、改めて初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： *N*-ニトロソジメチルアミン

（別の呼称： NDMA）

CAS 番号： 62-75-9

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

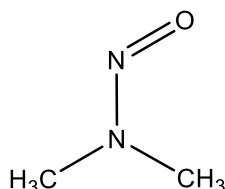
RTECS 番号： IQ0525000

分子式： $C_2H_6N_2O$

分子量： 74.08

換算係数： $1 \text{ ppm} = 3.03 \text{ mg/m}^3$ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は黄色の液体である¹⁾。

融点	<25℃ ²⁾
沸点	146℃ (101 kPa) ³⁾ 、151～153℃ ⁴⁾ 、154℃ ⁵⁾ 、153℃ ⁶⁾ 、152℃ ⁶⁾
密度	1.0048 g/cm ³ (20℃) ³⁾
蒸気圧	730 Pa (25℃) ³⁾ 、1,080 Pa (25℃) ⁶⁾ 、360 Pa (20℃) ⁷⁾
分配係数（1-オクタノール/水）(log Kow)	-0.57 ⁵⁾ 、 ⁸⁾
解離定数 (pKa)	
水溶性（水溶解度）	1 × 10 ⁶ mg/L ⁵⁾

(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

本物質が50%以上残留したとの報告がある（試験期間：14日、分析法：比色法）⁹⁾

化学分解性OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $2.5 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)²⁾

半減期：2.1 ～ 21 日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し、一日は 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： $< 3.0 \times 10^{-20} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)²⁾

半減期： $> 0.24 \sim > 1.5 \text{ 年}$ (オゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し計算)

加水分解性

湖水中では分解しないとの報告がある (試験期間：108 日、30℃)⁹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)： 3.2 (BCFBFAF¹¹⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 23 (KOCWIN¹²⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途**① 生産量・輸入量等**

本物質の生産量・輸入量等の情報は、得られなかった。

本物質は、ある範囲の pH 条件下において硝酸塩や亜硝酸塩、アミンを利用する産業プロセスにおいて、副生成物として生成される¹³⁾。本物質は、ゴム工業、皮なめし、農薬製造業、食品加工、鋳物業、染料業などの工業廃水に含まれる可能性がある¹³⁾。

本物質は、前駆物質 (ジメチルアミン及び亜硝酸塩) を含む食品の加熱により生成する¹⁴⁾。また本物質は、夜間、大気中でジメチルアミン (DMA) と窒素酸化物の反応により生成する可能性がある¹³⁾。日光による NDMA の光分解半減期は 0.5～1.0 時間との報告がある¹³⁾。

なお、我が国の水環境は、①下水流入水、工場排水そのものに含まれる、②クロラミン処理による生成、③黄ばみ防止剤のオゾン処理による生成、による汚染が確認されているとの報告がある¹⁵⁾。

② 用途

本物質は、過去にロケット燃料製造の中間体、土壌の硝化阻害剤、ゴムやポリマーの製造における可塑剤、繊維やプラスチック工業における溶剤、酸化防止剤、共重合体の軟化剤、潤滑油の添加剤に使われていた¹⁶⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されているほか、水道水質基準の要検討項目に位置づけられている。

ニトロソアミン類は、人健康影響の観点から水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. 曝露評価

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移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。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	7.7	0.0	0.3	1.3
水 域	25.6	99.2	22.6	36.7
土 壌	66.7	0.4	77	61.9
底 質	0.1	0.3	0.1	0.1

注：環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 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）

表 2-2-1 目標値と現状値（国に於ける調査結果）										
媒 体		幾何 平均値 a)	算術 平均値	最小値	最大値 a)	検出 下限値 b)	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気	μg/m ³	0.00051	0.00062	0.00019	0.0023	0.0000075	19/19	全国	2019	2)
		<u>0.0026</u>	0.027	0.0007	<u>0.30</u> c)	0.000017	12/12	全国	2015	3)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<u><0.001</u>	<0.001	<0.001	<u>0.001</u>	0.001	1/7	全国	2012	4)
		— d)	— d)	<0.001	<0.001	0.001	0/7	全国	2011	5)
		— d)	— d)	<0.001	0.002	0.001	4/8	全国	2010	5)

媒 体	幾何 平均值 ^{a)}	算術 平均值	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
地下水	μg/L	<0.001	0.0012	<0.001	0.003	0.001	3/8	全国	2009	6)
	μg/L	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/15	全国	2000	7)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.00041	0.00088	0.00012	0.0081	0.000024	25/25	全国	2019	2)
		<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	0/40	全国	2011	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/65	全国	2000	7)
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0/19	全国	1989	9)
公共用水域・海水	μg/L	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000024	1/1	大阪府	2019	2)
		<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	0/7	全国	2011	8)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/11	全国	2000	7)
		<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.01	1/14	全国	1989	9)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g	0.001	0.002	<0.0001	0.0077	0.0001	17/19	全国	1989	9)
底質(公共用水域・海水)	μg/g	0.00049	0.00071	<0.0001	0.0027	0.0001	13/14	全国	1989	9)
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/18	全国	1989	9)
魚類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0007	0.0005	1/13	全国	1989	9)
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/1	徳島県	1989	9)

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) 上位 2 番目の濃度は 0.0028 μg/m³ であり、2 桁低い値であった。

d) 報告されていない

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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
一般環境大気 ^{c)}	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g	0.0004	0.0004	0.0004	0.0004	0.0002	1/1	神奈川県	1982	10) ^{d)}
飲料水	μg/L	<0.0004	<0.0004	<0.0004	0.0005	0.0004	1/20	大阪府	2010	11)
		—	—	<0.001	0.0083	0.001	—	全国	2010	12)
		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	大阪府	2010	13)
		<0.001	<0.001	<0.001	0.0012	0.001	2/14	大阪府	2009	14) ^{e)}
		0.00075	0.0012	<0.0004	0.0037	0.0004	9/14	大阪府	2009	14) ^{f)}
		0.0016	0.0016	0.0016	0.0016	0.001	1/1	大阪府	2009	15)

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献	
	0.0011	0.0011	0.0011	0.0011	0.001	1/1	大阪府	2008	15)	
	—	—	<0.001	0.010	0.001	10/31(夏) 5/28(冬)	全国	2007	16)	
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	大阪府	2007	17)	
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/1	大阪府	2006	17)	
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0/3	大阪府	2006	18)	
地下水	μg/L	0.0014	0.0019	0.0006	0.0052	0.0005	7/7	東京都	2010	19)
		0.0008	0.0011	<0.0005	0.0032	0.0005	13/16	東京都	2009	19)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	0.14	0.14	0.11	0.19	0.0001	7/7	京都府、 大阪府	2013	20)
		0.031	0.047	0.011	0.12	0.0001	7/7	京都府、 大阪府	2012	20)
		0.003	0.003	0.002	0.004	0.001	8/8	京都府	2011	21)
		0.003	0.007	<0.001	0.051	0.001	12/13	京都府	2010	21)
		0.0032	0.0035	0.0020	0.0050	0.001	2/2	淀川及び 利根川	2010	12)
		0.002	0.003	<0.001	0.009	0.001	10/14	京都府	2010	13)
		0.0022	0.0026	0.0006	0.0033	0.0005	6/6	東京都	2010	19)
		0.006	0.006	0.004	0.011	0.001	9/9	京都府	2009	13)
		0.0077	0.071	0.0010	1.1	0.0010	21/21	群馬県	2009	22)
		0.0012	0.0017	<0.0005	0.0034	0.0005	7/9	東京都	2009	19)
		0.0015	0.0015	0.0010	0.0019	0.0010	8/8	利根川	2008	23)
		—	0.0051	<0.0010	0.0092	0.0010	3/4	京都府	2008	15)
		0.001	0.002	<0.001	0.0044	0.001	2/3	淀川水系	2008	24)
		— ^{g)}	— ^{g)}	<0.0010	0.0025	0.0010	— ^{g)}	利根川流域	2008	25)
		0.0030	0.0065	<0.0010	0.088	0.0010	23/26	淀川水系	2007	26)
		0.0029	0.0047	0.0012	0.011	0.0010	3/3	京都府	2007	27)
		0.0043	0.0044	0.0040	0.0047	0.0010	2/2	淀川及び 利根川	2007	28)
		0.0013	0.0016	<0.0010	0.0024	0.0010	3/4	京都府、 大阪府	2006	17)
		<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0/4	新潟県	2000	29)
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									
貝類(公共用水域・淡水)	μg/g									
貝類(公共用水域・海水)	μg/g									

- 注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の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) 海外の化学製品製造施設周辺の大気調査において最大値0.230 µg/m³は施設周辺地域で検出され、その地域の外では0.079 µg/m³が最大値との報告がある³⁰⁾。
d) 表中の濃度データは陰膳方式における一般家庭の調査結果。同一文献で報告されているマーケットバスケット方式における調査の一日摂取量は、0.087 µg/day (3月)、0.054 µg/day (5月)。本物質は食品の加熱調理により生成する可能性があるため、陰膳方式、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。
e) 夏季調査結果
f) 冬季調査結果
g) 報告されていない。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気及び公共用水域・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、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均 値	大 気		
	一般環境大気	<u>0.0026 µg/m³ 程度</u> (2015)	0.00078 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	0.001 µg/L 未満程度 (2012)	<u>0.00004 µg/kg/day 未満程度</u>
	地下水	過去のデータではあるが 0.02 µg/L 未満程度 (2000) (過去の限られた地域で 0.0014 µg/L 程度の報告がある (2010))	過去のデータではあるが 0.0008 µg/kg/day 未満程度 (過去の限られた地域で 0.000056 µg/kg/day 程度の報告がある)
	公共用水域・淡水	0.00041 µg/L 程度 (2019) (限られた地域で 0.14 µg/L 程度の報告がある (2013)) (過去の限られた地域で 0.0077 µg/L 程度の報告がある (2009))	<u>0.000016 µg/kg/day 程度</u> (限られた地域で 0.0056 µg/kg/day 程度の報告がある) (過去の限られた地域で 0.00031 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 0.0005 µg/g 未満程度 (1989)、貝類：過去のデータではあるが 0.0005 µg/g 未満の報告がある (1989))	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 0.00064 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	<u>0.30 µg/m³ 程度</u> (2015)	0.090 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	0.001 µg/L 程度 (2012) (過去の限られた地域で 0.010 µg/L の報告がある(2007))	<u>0.00004 µg/kg/day 程度</u> (過去の限られた地域で 0.0004 µg/kg/day の報告がある)
	地下水	過去のデータではあるが 0.02 µg/L 未満程度 (2000)	過去のデータではあるが 0.0008 µg/kg/day 未満程度

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	公共用水域・淡水	(過去の限られた地域で 0.0052 µg/L 程度の報告がある (2010)) 0.0081 µg/L 程度 (2019) (限られた地域で 0.19 µg/L 程度の報告がある (2013)) (過去の限られた地域で 1.1 µg/L 程度の報告がある (2009))	(過去の限られた地域で 0.00021 µg/kg/day 程度の報告がある) 0.00032 µg/kg/day 程度 (限られた地域で 0.0076 µg/kg/day 程度の報告がある) (過去の限られた地域で 0.044 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 0.0007 µg/g 程度 (1989)、貝類：過去のデータではあるが 0.0005 µg/g 未満の報告がある (1989))	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 0.00089 µg/kg/day 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) 魚介類からの一日摂取量の推定には、国民健康・栄養調査報告³¹⁾の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は 0.0026 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 0.30 µg/m³ 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	0.00078	0.090
	室内空気		
水 質	飲料水	<0.00004	0.00004
	参考値 a), b)		(0.0004)
	地下水		
	参考値 b)	(<0.0008)	(<0.0008)
	参考値 a), b)	(0.000056)	(0.00021)
	公共用水域・淡水	0.000016	0.00032
	参考値 a)	(0.0056)	(0.0076)
	参考値 a), b)	(0.00031)	(0.044)
食 物			
	参考値 (魚介類) b), c)	(<0.00064)	(0.00089)
土 壤			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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

3) 括弧内の値は、調査時期や調査地域等の観点から参考値としたものを示す。

a) 限られた地域を調査対象とした結果に基づく曝露量

b) 過去 (10 年以上前) の調査結果に基づく曝露量

c) 魚介類 (魚類中濃度と魚類等の平均一日摂取量及び貝類濃度と貝類の平均一日摂取量) から推定した曝露量

経口曝露については、表 2.4 に示すとおり、地下水、食物及び土壌の実測データが得られていない。そこで飲料水からのみ摂取すると仮定した場合には、平均曝露量は 0.00004 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.00004 µg/kg/day 程度となり、公共用水域・淡水からのみ摂取すると仮定した場合には、平均曝露量は 0.000016 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.00032 µg/kg/day

程度となった。

なお、過去の限られた地域を対象に調査した飲料水の実測データから算定した経口曝露量は、最大 0.0004 $\mu\text{g/kg/day}$ の報告がある。公共用水域・淡水では限られた地域を対象に調査したデータから算定した経口曝露量は最大 0.0076 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度、過去（10 年以上前）のデータではあるが限られた地域を対象に調査したデータから算定した経口曝露量は最大 0.044 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度となった。

また、食物からの経口曝露量については、本物質は食品の加熱調理により生成する可能性があるため、陰膳方式、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、参考として魚介類の実測データから算出する。過去のデータではあるが、魚類中濃度の最大値（0.0007 $\mu\text{g/g}$ ）及び貝類濃度の最大値（0.0005 $\mu\text{g/g}$ 未満）とそれらの平均一日摂取量（魚類等 61.3 g/人/day（総数）、貝類 2.8 g/人/day（総数））³¹⁾によって推定した食物からの経口曝露量は魚類摂取による曝露量（0.00086 $\mu\text{g/kg/day}$ ）と貝類摂取による曝露量（0.000028 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満）を合計し最大 0.00089 $\mu\text{g/kg/day}$ となる。これと公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量 0.00032 $\mu\text{g/kg/day}$ を加えると、最大 0.0012 $\mu\text{g/kg/day}$ 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 2.5 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は 0.0081 $\mu\text{g/L}$ 程度となり、同海水域は 0.06 $\mu\text{g/L}$ 未満程度となった。

なお、限られた地域を対象とした環境調査において、公共用水域・淡水で 0.19 $\mu\text{g/L}$ の報告があり、過去（10 年以上前）の限られた地域を対象とした環境調査において、公共用水域・淡水で 1.1 $\mu\text{g/L}$ 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	0.00041 $\mu\text{g/L}$ 程度(2019) [限られた地域で 0.14 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2013)] [過去の限られた地域で 0.0077 $\mu\text{g/L}$ の報告がある(2009)]	0.0081 $\mu\text{g/L}$ 程度(2019) [限られた地域で 0.19 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2013)] [過去の限られた地域で 1.1 $\mu\text{g/L}$ の報告がある(2009)]
海 水	0.06 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2011)	0.06 $\mu\text{g/L}$ 未満程度(2011)

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

本物質は、第10次取りまとめにおいて環境リスク初期評価結果を公表した。今回、新たに環境実測データ（大気、水質）が得られ、また、諸外国機関において健康リスクについて吸入の知見による評価値が発表されたため、改めて健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ラットに本物質 50 mg/kg を経口投与した結果、血液、肝臓、腎臓中の本物質濃度は 60 分でピークに達した後に減少して 4 時間以内に全て消失し、24 時間で投与量の約 1.3% の本物質が尿中に排泄された。10 mg/kg の投与では 30 分後にピーク濃度に達して 3 時間以内に消失し、24 時間の尿中から本物質は検出されなかった¹⁾。また、50 mg/kg を経口投与したラットでは 24 時間で投与量の 1.7% の本物質が尿中に排泄されたが、糞中から本物質は検出されなかった²⁾。

¹⁴C でラベルした本物質（2 mg/kg）を経口投与したラットの 15 分後の胃腸内容物には投与量の 2% 未満の放射活性しかなく、肝 DNA のメチル化量は投与量（～10 mg/kg）に比例して増加したことから、10 mg/kg までの投与量では経口吸収は飽和しなかったと考えられた³⁾。

ラットに 5 mg/kg を経口投与した結果、2 時間で約 35%、6 時間で約 50% の放射活性が ¹⁴CO₂ として呼気中に排泄された⁴⁾。ラットに 5 mg/kg を静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与した結果、7 時間で呼気中（¹⁴CO₂）に 54～55%、24 時間で尿中に 7.0～8.9% の放射活性が排泄され、同量の経口投与では 48% が呼気中（¹⁴CO₂）に、5.7% が尿中に排泄されており、投与経路による大きな差はなかったが、幽門部を結紮して経口投与すると呼気中への排泄は 28.5% へと大きく減少した。また、両端を結紮したラットの胃及び小腸内に ¹⁴C でラベルした本物質を注入して消失状況を観察した結果、小腸の放射活性は 20 分で 10% 未満となったが、胃では 60～95% が残存しており、飢餓ラットに比べて餌を与えたラットの方が胃からの消失は遅かった⁵⁾。

吸入時の定量的な体内動態を検討した報告はなかったが、気管内挿管して本物質を吸入させたラットの尿から、わずかながら本物質が検出されており^{6,7)}、ヒトの腹部表皮を用いた透過試験では、3 時間で 1～4% の本物質が皮膚を透過した⁸⁾。

¹⁴C でラベルした本物質 0.6 mg/kg を静脈内投与したラットの血液中で本物質及び放射活性は 2 相性で急速に減少し、第 2 相の半減期は本物質で 10.7 分、放射活性で 24.1 分であり、1 mg/kg の経口投与の場合には本物質で 14.5 分、放射活性で 56.7 分であった⁹⁾。ハムスターに 0.3 mg/kg を静脈内投与、2.8 mg/kg を経口投与した場合もほぼ同様の半減期であったが、経口投与時の放射活性のみが 60 分の観察時間内にほとんど減少しなかった⁹⁾。また、約 1 mg/kg の静脈内投与でラットは 5.2%（24 時間で 3.6%）、ハムスターは 31%（24 時間で 23%）の放射活性を 72 時間で尿中に排泄したが、どちらの尿からも本物質は検出されなかった^{9,10)}。

ラットに 50 mg/kg を静脈内投与して 0.5～4 時間後に血液や肝臓、腎臓、脾臓、脳などの本物質濃度を測定した結果、これらの間に大きな濃度差はなかった²⁾。また、本物質の代謝を阻害させたラットに ¹⁴C でラベルした本物質を静脈内投与して 30 分後の放射活性の体内分布をオートラジオグラムでみると、組織や体液ではほぼ一様に分布していた。一方、未処置のマウスでは 1 分後から肝臓で最も高い放射活性がみられ、次いで腎皮質の放射活性が高く、その他の組織ではほぼ同様であったが、30 分後からは肝臓、腎臓以外にも造血臓器やリンパ系、胃腸管粘膜、脾臓、唾液腺で高い放射活性がみられるようになり、¹⁴C でラベルしたホルムアルデヒドを投与

した時にみられた分布パターンに一致するものであった¹¹⁾。

本物質はチトクローム P-450 (CYP2E1) を介した α -水酸化による主要な代謝経路と 15~30% の代謝に関与する脱ニトロソ化による代謝経路で代謝されと考えられている。 α -水酸化経路では、本物質の α 位の炭素が水酸化を受けて不安定な中間体の α -ヒドロキシメチルニトロソアミンとなり、さらに代謝されてホルムアルデヒドと不安定で反応性の高い中間体のメチルジアゾニウムイオンとなり、メチルジアゾニウムイオンは窒素を放出して DNA や RNA、タンパク質などと付加体を生成する。脱ニトロソ化の経路では本物質は *N*-メチルホルムアルジミンと一酸化窒素になり、さらに代謝されてホルムアルデヒドとメチルアミン、亜硝酸塩になり、ホルムアルデヒドは最終的に CO₂ とギ酸塩になる。脱ニトロソ化代謝経路の毒性は相対的に低く、本物質の毒性は主に α -水酸化の代謝経路によると考えられている^{9, 12, 13, 14)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性¹⁵⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	26 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	37 mg/kg
ハムスター	経口	LD ₅₀	28 mg/kg
モルモット	経口	LDLo	25 mg/kg
ウサギ	経口	LDLo	10 mg/kg
イヌ	経口	LDLo	20 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	78 ppm [257mg/m ³] (4hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	57 ppm [188mg/m ³] (4hr)
イヌ	吸入	LCLo	16 ppm [53 mg/m ³] (4hr)

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、肝臓に影響を与えて黄疸を生じることがある。吸入すると咽頭痛や咳、吐き気、下痢、嘔吐、頭痛、脱力感を生じ、経口摂取ではこれらの症状に加えて胃痙攣を起こすこともある。皮膚に付いたり、眼に入ると発赤や痛みを生じる¹⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) 雄の Wistar ラット、Hartley モルモット、トカゲを 1 群 10 匹、ネコ、サバンナモンキー、Aylesbury アヒルを 1 群 6 匹として本物質 50 mg/kg を強制経口投与した結果、ラット、モルモット、ネコで衰弱や呼吸障害、体重減少などがみられ、ネコの 33% が死亡したが、サルやトカゲ、アヒルでは一般状態や体重に影響はなかった。死亡時又は 30 時間後の剖検ではラットやモルモットの肝臓は暗赤色で非常に脆弱化しており、腹腔内には出血もあった。ネコでは腹膜内への重度の出血と腹水がみられ、サルの肝臓も鮮紅色を帯びて拡大しており、相対肝臓重量は有意に高かった。ALP はラット、モルモット、ネコで有意に高かった。

同様にして 5 mg/kg/day を 5~11 日間投与した結果、ラットの 30%、モルモットの 40%、ネコの 66.6%、サルの 50% が死亡し、平均生存日数はモルモット及びネコで 5 日、ラットで 9 日、サルで 11 日であり、ラット、モルモット、ネコで体重減少と肝臓相対重量の有意

な減少を認めた。また、ラット、モルモット、ネコ、サルの AST、ALT、ALP は有意に上昇したが、トカゲ、アヒルの肝臓に影響はなかった¹⁷⁾。

1 mg/kg/day の 30 日間強制経口投与では、ネコの 50% が死亡し、ネコで体重減少、ラット、モルモットで体重増加の有意な抑制がみられ、ラット、モルモット、ネコで AST、ALT は有意に上昇した。トカゲの体重増加にも抑制がみられ、ALT は有意に上昇した。ラット、モルモット、ネコ、サルの肝臓で小葉中心性肝実質の壊死がみられ、ネコで最も著明であった。また、これらの動物では壊死の他にもうっ血や白血球浸潤、肝細胞の空胞化や核濃縮、核溶解などもみられた¹⁷⁾。

これらの結果から、ラット、モルモット、ネコ、サルで LOAEL を 1 mg/kg/day とするが、ネコでは 50% が死亡していたことに留意が必要である。

イ) ラット (系統等不明) に 0、0.0075% の濃度 (0、3.8 mg/kg/day 程度) で餌に添加して 12 週間投与した結果、0.0075% 群で体重の減少を認め、剖検時には 0.0075% 群の肝臓でうっ血や組織の脆弱化がみられたが、他の臓器ではうっ血を除いて外観に影響はなかった。肝臓組織の検査では、0.0075% 群で投与第 1 週後に中心静脈周囲の肝細胞で好酸性の壊死像が散見されるようになり、2 週後には壊死の領域は出血を伴って小葉の 1/2～1/3 にまで広がり、レチクリン構造の崩壊がみられた。4～8 週には壊死及び出血の領域は小葉のほぼ全域にまで広がり、軽度の再生反応がみられるようになった。12 週になると出血は減少して新たなものはなくなり、壊死の領域も縮小したが、種々の大きさの再生結節が現れ、その幾つかはレチクリン線維で囲まれて偽小葉を形成しており、奇怪多核肝細胞と多数の分裂像からなる著明な再生能の亢進がみられた。なお、タンパク質、シスチン、コリンのそれぞれを増強した餌に代えて同様に混餌投与した場合には肝臓の傷害は軽かったものの再生能の亢進はより強く現れた。一方、タンパク質、シスチン、コリンのそれぞれを欠乏させた餌で混餌投与した場合には肝細胞への影響はより強く現れたが、再生反応はほとんどなかった¹⁸⁾。この結果から、LOAEL を 0.0075% (3.8 mg/kg/day 程度) とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0、0.00001、0.0001、0.001% の濃度で 96 週間混餌投与した結果、一般状態や体重への有意な影響はなかったが、68 週以降から 0.0001% 以上の群の雄で腫瘍による死亡率の増加にともなって軽度の体重減少がみられ、0.001% 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量、雌雄で脾臓重量に明瞭な増加を認めた。また、0.001% 群の雌雄で赤血球数の減少を伴った白血球数の増加がみられたが、AST や ALT、ALP などに差はなかった。肝臓では 0.0001% 以上の群で腫瘍を含む病変がみられ、結節性過形成の発生率は 0.0001% 群の雄で 6.7%、雌で 35.3%、0.001% 群の雄で 35.3%、雌で 44.4% であった。腎盂炎が対照群を含む全群にみられたが、その発生率及び症状は 0.001% 群の雄で顕著であった。なお、0.001% 群でみられた脾臓重量の増加は白血病の発生に関連した影響と考えられた¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を 0.00001% (0.005 mg/kg/day 程度) とする。

エ) Colworth-Wistar ラット雌雄各 60 匹 (対照群のみ雌雄各 240 匹) を 1 群とし、0.033～16.896 ppm (0.001～0.697 mg/kg/day) の 15 濃度段階で生涯にわたって飲水投与した結果、肝腫瘍の発生に伴う用量に依存した死亡率の増加がみられ、最高用量群では雌雄の全数が 1 年以

内に死亡した。体重に有意な差はなく、肝臓では非腫瘍性の病変として肝細胞の収縮や結節性過形成、巨大細胞などがみられ、それらの発生率には有意な増加傾向があった^{20, 21)}。しかし、得られた結果は肝腫瘍発生の影響を強く受けていたことから、NOAEL 等の判断はしなかった。

オ) Sprague-Dawley ラット雌 36 匹を 1 群とし、0、0.12、0.6、3 mg/m³ を 207 日間 (4~5 時間 / 日、4 日 / 週) 吸入させ、その後 1,200 日まで生涯にわたって飼育観察した結果、3 mg/m³ 群では 580 日までに全匹が死亡し生存期間の中央値は対照群よりも 9 ヶ月も短く、体重増加の抑制に続いて体重の減少もみられた。0.6 mg/m³ 以上の群では半数以上に鼻腔の腫瘍がみられ、0.12 mg/m³ 群でも約 1/3 に鼻腔の腫瘍がみられた²²⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) CD-1 マウス雌 20 匹を 1 群として 0、0.00001% の濃度で飲水に添加した本物質を 75 日間投与し、その後、飲水投与を続けながら未処置の雄と交尾させ、妊娠、授乳期を通して投与した結果、0.00001% 群で受胎に要した平均日数は 3 日長く、死産の胎仔と 2 日以内に死亡した新生仔を合わせた仔の死亡率は有意に高かった。また、離乳時の雄の数は雌の倍 (性比 2:1) であり、雄は雌に比べて有意に多かった。なお、死産の胎仔及び死亡した新生仔で主要臓器の外観や組織に影響はなかった²³⁾。この結果から、母マウス及び仔で LOAEL を 0.00001% (0.02 mg/kg/day 程度) とする。

イ) C3H マウス雌 3 匹を 1 群とし、妊娠 16 日又は 19 日に 37 mg/kg を腹腔内投与した結果、どちらも全数の胎仔が死亡した²⁴⁾。

ウ) 妊娠 13、14、16、18 日の Holtzman ラット雌に 0、20 mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 2 日の胎仔体重は妊娠 13 日投与の 20 mg/kg 群、妊娠 18 日投与の 20 mg/kg 群で有意に低かった。また、15 mg/kg 又は 20 mg/kg の単回投与では、非妊娠の雌及び妊娠 16 日までの雌で死亡はなかったが、妊娠 18 日の投与では 15 mg/kg 群で 9.4%、20 mg/kg 群で 35.3% が死亡した²⁵⁾。

エ) Wistar ラット雌 2 匹に 0.02% の濃度 (10 mg/kg/day 程度)、6 匹に 0.01% の濃度 (5 mg/kg/day 程度) で妊娠初期から混餌投与した結果、0.02% 群の 1 匹が妊娠 19 日に死亡し、0.01% 群の 4 匹も妊娠 20 日に屠殺した際には全胎仔を再吸収していた。このため、残りのラットも屠殺して調べたところ、数匹の生存胎仔がみられただけであった。1 匹の胎仔の肝臓ではプラズマ細胞や好酸球、マクロファージ、好中球、リンパ球が集簇した大きな塊が門脈や肝静脈の周囲に複数みられたが、残りの胎仔の肝臓の外観は正常であった。また、雌 4 匹に 0.005% の濃度で妊娠 1 日から出産 1 ヶ月後まで混餌投与して授乳している仔の肝臓を頻繁に注意深く調べたが、いずれも変化はみられなかった²⁶⁾。なお、肝臓への影響を主眼とした報告であったため、0.005% 群の出産状況や仔の生存状況等についての記載はなかった。

オ) 雌ラット (系統不明) 6 匹以上を 1 群とし、妊娠 1 日から妊娠 15 日の各妊娠日に 30 mg/kg を単回強制経口投与し、妊娠 17~21 日の間に胎仔の状況を調べた結果、胎仔 (胚) の死亡率は妊娠 5 日、8 日、14 日、15 日に投与した群以外は対照群よりも高く、特に妊娠 10 日投与群では約 60%、妊娠 12 日投与群では約 40% の高い死亡率であった。また、妊娠第 1 週、第 2 週、第 3 週の各 7 日間に毎日 1 mg/匹を強制経口投与した結果、第 1 週投与群及び第 2 週投与群で胎仔 (胚) の死亡率は 37~40% であったが、第 3 週投与群での致死作用はみられなかった。全妊娠期間に毎日 0.5 mg/匹を投与した群では胎仔 (胚) の死亡率は約 20% であった²⁷⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 約 1 年半の間に少なくとも 4 回以上、1 回当たり 250~300 mg の本物質 (合計で 1.5 g 未満) を密かに食物に混ぜて投与されたと見積もられた 42 才の女性では、初期の自覚症状として軽度 (~38℃) の発熱、発汗、吐き気、嘔吐、上腹部の痛み、下痢、腸からの出血が現れ、出血性気管炎や咽頭痛、過度の流涎もみられて体重は 6 週間で 5 kg 減った。その後も腹痛を伴った発熱が持続したことから入院し、内視鏡や開腹による検査で肝臓の硬化や小型化が観察され、組織検査では門脈周囲で退行性の肝疾患や線維化、多形性の細胞像などがみられた。15 ヶ月後に夜間の悪寒を伴った発熱や深刻化した黄疸、進行性貧血などで再入院したが、腹腔鏡検査では肝臓の縮小の進行や極度の脾腫大、組織検査では門脈周囲で炎症性の円形細胞浸潤を伴った肝細胞の拡大や線維化、ヘモジデリン沈着を伴った再生性結節や偽胆管増生がみられた。女性は 32 ヶ月後に死亡したが、剖検では偽小葉を伴った肝硬変、胆管増生、結節性過形成が肝臓にみられた。なお、本物質の投与が発覚した時期は最初に症状が現れてから 17 ヶ月後であった^{28, 29)}。

イ) 本物質の開発製造のために雇用され、間もなく本物質のフュームを吸引して不調を訴えるようになり、その後 2 週間勤務した後に辞職した化学技師では、主な訴えは疲弊、頭痛、腹部の痙攣、左側の深い痛み、吐き気、若干の嘔吐、時折の背中中の痛みなどであり、辞職した日の翌日には約 2.4 L の腹水が排液された。約 16 ヶ月後に本物質の製造が再開されると、この作業に従事した二人目の技師が腹部の痛みや衰弱、食欲減退、頭痛を訴え、症状の出現時期は作業の再開時だと訴えた。再開 12 日目に約 1 L の本物質が入ったフラスコを落とす事故があり、これをモップと布切れで拭き取ったところ、その夜に体調が非常に悪化し、翌日は職場に行けなかった。事故から 6 日後に上腹部の痛みと痙攣、膨満感が始まり、8 日後には腹部の圧痛や膨満感はより増して著しい食欲不振や軽度の吐き気を生じ、14 日後に入院した際には若干の黄疸がみられた。事故から 47 日後に技師は死亡したが、この間に 4 回の腹腔穿刺によって腹水が排液 (最大時 6 L) されており、剖検では肝臓の実質全域で急性のび慢性変性が限局性/び慢性の壊死を伴ってみられ、壊死領域には円形細胞と食細胞の浸潤、門脈周囲には多数の粟粒大の出血があった。また、肝細胞の再生性増殖が強度にみられた領域では原形質や核の大きさと染色反応に著しい不規則性があった。なお、多少なりとも曝露のあった労働者に対する聞き取り調査では、全員が眩暈や失神、頭痛、脱力感の経験があった³⁰⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類	
WHO	IARC (1987)	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であると推定される物質。
USA	EPA (1993)	B2	動物での発がん性の十分な証拠に基づき、恐らくヒト発がん性物質。
	ACGIH (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 (2005)		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	—	
ドイツ	DFG (2004)	2	動物の発がん性物質であり、ヒトの発がん性物質でもあったと考えられる。

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^{31~36)}、大腸菌^{34, 35)}、酵母^{37, 38)}、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)^{31, 36, 39, 40, 41)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{42~45)}、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)^{46, 47)} で遺伝子突然変異を誘発した。ラット肝細胞 (初代培養)⁴⁸⁾、ヒト肝細胞 (初代培養)⁴⁹⁾ で DNA 鎖切断、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL、D6)^{32, 50, 51)}、ラット腹水肝癌細胞 (AH66B) 及びラット食道がん細胞 (R1, R3)⁵²⁾ で染色体異常、ラット腹水肝癌細胞 (AH66B) 及びラット食道がん細胞 (R1, R3)^{52, 53)}、ヒトリンパ球 (初代培養)^{54, 55)}、ヒト胎児肺線維芽細胞 (IMR-90、WI-38) 及びヒト皮膚線維芽細胞 (S-3299)⁵⁶⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)^{56, 57, 58)}、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79、D6、初代培養)^{51, 55, 58, 59, 60)} で姉妹染色分体交換、ラット肝細胞 (初代培養)⁶¹⁾ で DNA 傷害を誘発した。また、ラット肝細胞 (初代培養)⁶²⁾、ヒトリンパ芽球細胞 (NC-37 BaEV)⁶³⁾、マウス及びハムスターの肝細胞 (初代培養)⁶⁴⁾ で不定期 DNA 合成を誘発したが、ラットの脾臓細胞 (初代培養)⁶⁵⁾ で不定期 DNA 合成を誘発しなかった。

in vivo 試験系では、経口投与や腹腔内投与、静脈内投与したラットやマウス、ハムスター、スナネズミの肝臓^{66~70)}、本物質の中毒患者の肝臓⁷¹⁾ で DNA メチル化、経口投与や腹腔内投与したラットやマウスの肝臓及び腎臓^{61, 72~75)} で DNA 鎖切断、経口投与や吸入させたラットの肝臓^{76, 77, 78)}、鼻腔や気管の上皮細胞⁷⁷⁾、マウスの精巣^{79, 80)}、胎仔の肝臓や腎臓^{78, 81)} で不定期 DNA 合成、腹腔内投与したマウス^{82, 83)} やその胎仔⁸³⁾、チャイニーズハ

ムスター⁸⁴⁾の骨髄細胞で姉妹染色分体交換、経口投与した妊娠ハムスター胎仔の線維芽細胞⁸⁵⁾で染色体異常を誘発した。また、腹腔内投与したラットの骨髄細胞⁸⁶⁾、肝細胞^{87,88)}、腹腔内投与や吸入させたマウスの骨髄細胞^{82,89)}、経口投与した妊娠ハムスターの胎仔の線維芽細胞⁸⁵⁾で小核を誘発した。なお、経口投与や腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発したが^{90,91,92)}、腹腔内投与したマウスで優性致死突然変異⁹³⁾、精子の形態異常⁹⁴⁾、吸入させたラットの精母細胞で不定期 DNA 合成⁷⁷⁾を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Porton ラット雌に 0、0.0002、0.0005、0.001、0.002、0.005%の濃度で 104~120 週間混餌投与した結果、各群の 0/29、0/18、4/62、2/5、15/23、10/12 匹で肝腫瘍の発生を認めた。また、0、0.0002、0.0005%の濃度で同様に投与した雄では 0/12、1/19、1/6 匹で肝腫瘍の発生を認めた。なお、0.0005%群で 104 週間に摂取した本物質は 54 mg/匹と見積もられた⁹⁵⁾。

Wistar ラット雄に 0、0.001%の濃度で 54 週間混餌投与した結果、0.001%群の 7/15 匹の精巣でライディッヒ細胞腫の発生を認めたが、対照群でこの腫瘍の発生はなかった。また、肝臓癌の発生はいずれの群にもなかった⁹⁶⁾。

Wistar ラット雌雄各 24 匹を 1 群とし、0、0.00001、0.0001、0.001%の濃度で 96 週間混餌投与した結果、対照群及び 0.00001%群での肝腫瘍の発生はなかったが、0.0001%以上の群で肝癌、0.001%群で肝臓の血管内皮腫、線維肉腫の発生率に増加を認め、0.001%群の雌では約半数に白血病もみられた¹⁹⁾。

C57BL マウス雌雄に 0.03 mg を週 2 回の頻度で 50 週間強制経口投与し、さらに 30 週間飼育した結果、肝臓の良性腫瘍、悪性腫瘍が雄の 7/37 匹、14/37 匹、雌の 3/31 匹、16/31 匹にみられ、リンパ腫も雄の 6/37 匹、雌の 2/31 匹にみられた。また、0.03 mg の本物質を 40% エタノール溶液 0.2 mL に加えて同様に投与した結果、肝腫瘍やリンパ腫に加えて嗅神経芽細胞腫が雄の 12/38 匹、雌の 12/32 匹にみられ、雄の 2/38 匹では肺に腺腫もみられた。40% エタノール溶液 0.2 mL のみを同様に投与した群では、リンパ腫が雄の 8/38 匹、雌の 7/32 匹にみられ、雄の 2/38 匹で肝臓の良性腫瘍がみられたものの、雌雄の肝臓で悪性腫瘍の発生はなく、嗅神経芽細胞腫の発生もなかった⁹⁷⁾。

Fischer 344 ラット雌 20 匹を 1 群とし、0、5.5、13 mg/L の濃度で 30 週間飲水投与（5 日/週）して 5.5 mg/L 群は 17 mg、13 mg/L 群は 39 mg の本物質を摂取させ、その後生涯にわたって飼育した結果、肝臓では 5.5 mg/L 群の 9 匹に肝臓癌、5 匹に結節性過形成、13 mg/L 群の 10 匹に肝臓癌、7 匹に血管肉腫、2 匹に結節性過形成を認めた。また、白血病は 5.5 mg/L 群の 19 匹、13 mg/L 群の 10 匹にみられ、5.5 mg/L 群の 12 匹で下垂体の腺腫又は癌、4 匹で甲状腺腺腫、2 匹で甲状腺癌、13 mg/L 群の 5 匹で下垂体腺腫、2 匹で肺腫瘍や乳腺線維腺腫などがみられ、110 週に対照群の雌は 14 匹生存していたが、5.5 mg/L 群では 1 匹、13 mg/L 群では 100 週で 0 匹の生存であった⁹⁸⁾。

妊娠 16 日又は 19 日の C3H マウス雌に 7.4 mg/kg を腹腔内投与し、得られた仔（F₁）の雌雄各 48~68 匹を 1 群として生涯にわたって飼育した結果、妊娠 16 日投与群の F₁ 雌、妊娠 19 日投与群の F₁ 雌雄で肝細胞癌、妊娠 19 日投与群の F₁ 雄で肉腫（細胞肉腫及び未分化の転移性肉腫）の発生率に有意な増加を認めた。各群とも肺腫瘍の発生率に有意な増加は

なかったが、妊娠 19 日投与群の F₁ 雌 1 匹で頭蓋内に神経鞘腫がみられ、自然発生は非常にまれであることから、投与との関連が示唆された²⁴⁾。

妊娠ラット（系統不明）10～12 匹を 1 群とし、妊娠第 1 週、第 2 週、第 3 週の各週 7 日間に毎日 1 mg/匹を強制経口投与し、別の 1 群 18 匹に 0.5 mg/匹を全妊娠期間に毎日強制経口投与し、得られた仔（F₁）を飼育した結果、第 3 週投与群の F₁ の 7.0%、全期間投与群の F₁ の 5.1%が腎臓の悪性腫瘍で死亡したが、対照群及び第 1 週投与群、第 2 週投与群での腫瘍の発生は無かった²⁷⁾。

Sprague-Dawley ラット雌 36 匹を 1 群とし、0、0.12、0.6、3 mg/m³を 207 日間（4～5 時間/日、4 日/週）吸入させ、その後生涯にわたって飼育した結果、0.12 mg/m³群の 13 匹、0.6 mg/m³群の 31 匹、3 mg/m³群の 19 匹で鼻腔に腫瘍の発生を認め、3 mg/m³群では嗅神経芽細胞腫が 9/19 匹（47%）、粘表皮腫瘍が 7/19 匹（37%）にみられたが、0.12、0.6 mg/m³群では嗅神経芽細胞腫が 2/13 匹～2/31 匹（15～6%）、粘表皮腫瘍が 11/13 匹～30/31 匹（85～97%）にみられた²²⁾。

Wistar ラット 30～51 匹を 1 群として 0、0.005、0.2 mg/m³を 25 ヶ月間、Balb/c マウス 30～68 匹を 1 群として 0、0.005、0.2 mg/m³を 17 ヶ月間吸入させた結果、ラット及びマウスともに 0.2 mg/m³群の肺、肝臓、腎臓で腫瘍の発生率が著明に増加し、発生時期も対照群に比べて著しく早かった⁹⁹⁾。

Colworth-Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0.033～16.896 ppm（0.001～0.697 mg/kg/day）の 15 濃度段階で生涯にわたって飲水投与した結果、肝腫瘍の発生に伴う用量に依存した死亡率の増加がみられ、最高用量（16.896 ppm）群では雌雄の全数が 1 年以内に死亡したが、低用量（雄 2.112 ppm 以下、雌 1.056 ppm 以下）の群では生存率は対照群とともに良好であり、一部は 3 年以上生存した。用量に依存した腫瘍の発生率増加は肝臓のみにみられ、肝細胞の腫瘍が最も多く、次いで胆管、間葉の腫瘍も多かった^{20, 21, 100, 101)}。

US EPA（1993）は Colworth-Wistar ラットの結果から、雌の肝腫瘍の発生率にワイブル、extra risk 法を適用して経口曝露のスロープファクターを $5.1 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、吸入換算したユニットリスクを $1.4 \times 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出した¹⁰²⁾。

カリフォルニア州 EPA（1988）は Colworth-Wistar ラット雌の肝腫瘍による死亡数（致死性肝腫瘍の発生率）からスロープファクターを $1.6 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ 、吸入換算したユニットリスクを $4.6 \times 10^{-3} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ と算出した¹⁰³⁾。また、カリフォルニア州 EPA（2006）は飲料水目標値の検討の中で、雌での肝腫瘍の発生状況から $6.9 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ をスロープファクターとして算出した¹⁰⁴⁾。

一方、CICAD（2002）は雌雄の Colworth-Wistar ラットにおける肝腫瘍の発生状況から 5%の過剰発生率を示す用量（TD₀₅）を各腫瘍タイプで求めると、最も低い TD₀₅ は雌の胆管腫瘍（胆管嚢胞腺腫）の 0.034 mg/kg/day になるとし、これは $0.05/0.034 = 1.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ のスロープファクターに等しいとした¹⁰⁵⁾。

WHO（2008）は CICAD（2002）を引用し、雌の胆管腫瘍（胆管嚢胞腺腫）の TD₀₅ の 95%信頼限界値下限 TDL₀₅ は 0.018 mg/kg/day であったとし、これから求めたスロープファクターは $2.77 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ であり、カナダ保健省は 2005 年の未公開報告書で同値を算出したとしていた¹⁰⁶⁾。その後、カナダ保健省（2011）は評価文書を公開しており、種差を考慮した係数（scaling factor）を適用した癌のスロープファクターを $1.04 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ として

10^{-5} レベルの飲料水中濃度を示している¹⁰⁷⁾。

英国環境庁 (2021) では、Sprague-Dawley ラットの吸入経路の鼻腔の腫瘍の用量反応関係の知見²²⁾を、曝露期間及び曝露手法に問題があり、理想的でないにしても、極めて重要と認めている。飲水投与試験においては、様々な肝腫瘍 (全身的影響) が見られたが、本吸入曝露試験では、接触影響の部位である鼻腔に腫瘍発生が報告されたとして、曝露経路により標的器官に明らかな違いがあるため、経路間外挿を行うことは不適切としている。そのため、英国環境庁は、Sprague-Dawley ラットの吸入曝露試験による鼻腔の腫瘍の発生率を用いて、BMD (Benchmark dose) モデリングを実施し、ガンマ及びワイブルモデルから、 $BMDL_{10}$ として 0.023 mg/m^3 を求めた。連続曝露の補正 (4/24 (時間) 及び 4/7 (日) を乗じる) を行った値 0.002 mg/m^3 を出発点とし、大気排出の長期環境アセスメントレベル (Environmental Assessment Level, EAL) として、 10^{-5} 生涯過剰発がんレベルに相当する濃度に外挿し、 0.2 ng/m^3 を算出した¹⁰⁸⁾。

なお、経口経路の知見を吸入経路に換算した値から求めた評価値等としての参考情報であるが、ノルウェー公衆衛生研究所 (NIPH, 2011) は、WHO (2008) を引用し、Colworth-Wistar ラット雌の胆管嚢胞腺腫の発生状況に基づくスロープファクター $2.77 (\text{mg/kg/day})^{-1}$ を用い、さらに、経口摂取から吸入への換算を行うことで、生涯過剰発がんリスクが 10^{-5} 以下となる推奨される許容可能な大気中濃度として 0.3 ng/m^3 を算出している¹⁰⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

胃がん患者 246 人と年齢、性、居住地域でマッチさせた対照群 246 人を対象としたカナダの調査では、食品からの本物質摂取と胃がんとの間に有意な関連はみられなかった¹¹⁰⁾。

胃腺癌と診断された患者 354 人と年齢、性、居住地域でマッチさせた対照群 354 人を対象としたスペインの調査では、本物質を主とするニトロソアミン類の各個人の摂取量を少ない方から多い方へ順に並べ、354 個のデータを 4 等分して第 1 から第 4 の四分位 (quartile) 群に分けた。最も摂取量が少ない第 1 四分位群に対する胃腺癌のオッズ比 (総カロリーで調整) を求めると、ニトロソアミン類の摂取量増加に伴うオッズ比の有意な増加傾向がみられた¹¹¹⁾。

胃がん患者 746 人と腫瘍や消化器系疾患以外の急性疾患や外傷で受診した対照群 2,053 人を対象としたイタリアの調査では、本物質の摂取量から三分位 (tertile) 群に分けて第 1 三分位群に対する胃がんのオッズ比 (年齢、性で調整) を求めると、オッズ比の増加傾向は有意であり、最も摂取量の多い第 3 三分位群のオッズ比 1.56 (95%CI: 1.3~1.9) は有意に高かった。また、年齢や性、学歴、胃がん家族歴、総合食品スコアインデックス、 β -カロチンやビタミン C の摂取量、総カロリー摂取量で調整しても、さらに硝酸塩、亜硝酸塩を加えて調整してもオッズ比の増加傾向は有意であり、第 3 三分位群のオッズ比は有意に高かった¹¹²⁾。

胃腺癌と診断された患者 92 人と年齢、性でマッチさせた対照群 128 人を対象としたフランスの調査では、本物質の摂取量から三分位群に分けて第 1 三分位群に対する胃腺癌のオッズ比を年齢、性、職業、総カロリー摂取量で調整して求めると、第 2 三分位群は 4.13 (95% CI: 0.93~18.3)、第 3 三分位群は 7.00 (95%CI: 1.85~26.5) であり、第 3 三分位群の

オッズ比は有意に高く、オッズ比の増加傾向も有意であった¹¹³⁾。

頭頸部・上部消化管がん患者 645 人（喉頭 169 人、食道 125 人、口腔 351 人）と年齢、性でマッチさせた対照群 458 人を対象としたワシントン州の調査では、本物質の摂取量から三分位群に分けて第 1 三分位群に対するがんのオッズ比を年齢、性、喫煙量、飲酒、エネルギーやアスコルビン酸の摂取量、肥満度、学歴で調整して求めると、第 3 三分位群の口腔がんのオッズ比のみが有意（1.82、95%CI: 1.10～3.00）であった。また、喉頭がん、食道がん、口腔がんのオッズ比にはそれぞれ有意な増加傾向はなかったが、それらを合わせた頭頸部がんとしてのオッズ比には有意な増加傾向があった¹¹⁴⁾。

肺がん患者 326 人（男性 226 人、女性 100 人）と年齢、性でマッチさせた対照群 865 人（男性 597 人、女性 268 人）を対象としたハワイの調査では、本物質の摂取量から四分位群に分けて第 1 四分位群に対する肺がんのオッズ比を年齢、人種、喫煙量、 β -カロチン摂取量で調整して求めると、男性の第 3 四分位群のオッズは 2.8（95%CI: 1.4～5.3）、第 4 四分位群のオッズは 3.3（95%CI: 1.7～6.2）、女性の第 4 四分位群のオッズは 2.7（95%CI: 1.0～6.9）といずれも有意であり、男性、女性ともにオッズ比の増加傾向は有意であった¹¹⁵⁾。

肺がん患者 320 人と年齢、性、居住地域でマッチさせた対照群 320 人を対象としたウルグアイの調査では、本物質の摂取量から四分位群に分けて第 1 四分位群に対する肺がんのオッズ比を年齢、性、住居、居住地域、肺がんの家族歴、肥満度、喫煙量、総エネルギー摂取量で調整して求めると、第 3 四分位群のオッズは 1.77（95%CI: 1.06～2.96）、第 4 四分位群のオッズは 3.14（95%CI: 1.86～5.29）と有意であった。また、対象とした肺がん患者の 47.8%を占めた扁平上皮がんでは第 3 四分位群のオッズは 2.34（95%CI: 1.24～4.42）、第 4 四分位群のオッズは 3.11（95%CI: 1.62～5.95）、全体の 20.3%を占めた腺癌では第 3 四分位群のオッズは 2.78（95%CI: 1.13～6.85）、第 4 四分位群のオッズは 4.57（95%CI: 1.88～11.1）と有意であったが、全体の 11.3%を占めた小細胞がんについてはオッズ比の有意な増加はなかった¹¹⁶⁾。

フィンランドで 9,985 人（男性 5,274 人、女性 4,711 人）を 24 年間追跡した調査では、この間に 189 人が消化器がん（頭頸部がん 48 人、胃がん 68 人、結腸直腸がん 73 人）と診断された。そこで、本物質の摂取量から四分位群に分けて第 1 四分位群に対するそれぞれのがんのオッズ比を年齢、性、居住地域、喫煙量、総エネルギー摂取量で調整して求めると、第 4 四分位群で結腸直腸がんの相対リスクは 2.12（95%CI: 1.04～4.33）と有意に高かったが、頭頸部がんや胃がんに有意な関連はなかった¹¹⁷⁾。

スウェーデンで女性 61,433 人を 18 年間追跡した調査では、この間に 156 人が胃がんと診断された。本物質の摂取量から五分位（quintile）群に分けて第 1 五分位群に対する胃がんのハザード比を年齢で調節して求めると、第 5 五分位群のハザード比は 1.81（95%CI: 1.07～3.07）と有意に高く、摂取量に依存したハザード比の増加傾向も有意であった。また、年齢の他に、学歴、肥満度、総エネルギー摂取量、アルコールや果実、野菜の摂取量で調整してハザード比を求めても増加傾向は有意であり、第 5 五分位群のハザード比は 1.96（95%CI: 1.08～3.58）と有意に高いままであった¹¹⁸⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性に関する知見が得られており、発がん性については動物実験で発がん性を示す証拠があり、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・長期毒性ウ)のラットの試験から得られた NOAEL 0.005 mg/kg/day (肝の結節性過形成) 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を示した知見は得られなかったため、非発がん影響の NOAEL 0.005 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、Colworth-Wistar ラットの試験結果 (肝腫瘍) から $1.5 \text{ (mg/kg/day)}^{-1} \sim 5.1 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ があつたが、初期評価であることを考慮して安全側の評価結果が得られる $5.1 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$ を採用する。また、その他の手法として、EPI (Exposure/Potency Index) 算出に必要な TD₀₅ については、Colworth-Wistar ラットの試験結果 (胆管嚢胞腺腫) から求めた 0.034 mg/kg/day を採用する。

一方、吸入曝露の非発がん影響については、無毒性量等の設定ができなかった。

発がん性については、2021 年に英国環境庁において Sprague-Dawley ラットの試験結果 (鼻腔の腫瘍) から 10^{-5} 生涯過剰発がんレベルに相当する濃度 0.2 ng/m^3 が、長期環境アセスメントレベル (EAL) として設定された。前回の第 10 次取りまとめにおいては、当時、この Sprague-Dawley ラットの知見は諸外国の評価値等に採用されていなかったため、評価に用いる指標として採用しなかった。しかしながら、英国環境庁において EAL が設定されたことを受けて、上記のラット発がん試験の知見が、初期リスク評価において採用できるものであるかを精査した。その結果、本物質が強い変異原性を示す物質であるためラットの鼻腔の腫瘍がヒトへの外挿性が示唆されると考えられること、この知見の観察期間が生涯にわたること、曝露濃度が適切に測定されていることなど、十分信頼に足る知見だと判断した。そこで、今回の再評価においては、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクとして、英国環境庁の 10^{-5} 生涯過剰発がんレベルに相当する濃度 0.2 ng/m^3 から算出した $5 \times 10^{-2} \text{ (}\mu\text{g/m}^3\text{)}^{-1}$ を採用することとした。

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、飲料水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量は $0.00004 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度、予測最大曝露量は $0.00004 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度であった。無毒性量等 0.005 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 1,300 となる。また、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合の平均曝露量は $0.000016 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度、予測最大曝露量は $0.00032 \text{ }\mu\text{g/kg/day}$ 程度であり、予測最大曝露量から求めた MOE は 160 となる。一方、発がん性については予測最大曝露量に対するがん過剰発生率をスロープファクターから求めると飲料水を摂取すると仮定した場合に 2.0×10^{-6} 、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場

合に 1.6×10^{-5} となり、参考として TD_{05} から求めた EPI はそれぞれ 1.2×10^{-6} 、 9.4×10^{-6} となる。

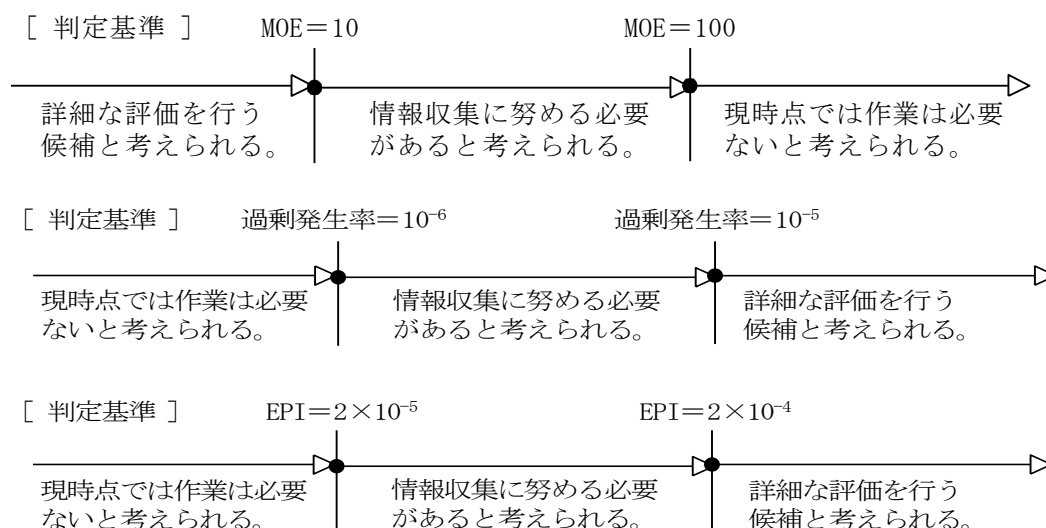
このため、健康リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

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	0.00004 $\mu\text{g/kg/day}$ 未満程度	0.00004 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度	0.005 mg/kg/day	ラット	1,300
	公共用水域・淡水	0.000016 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度	0.00032 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度			160

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 ^a ファクター	過剰発生率	TD_{05}	EPI
経口	飲料水	0.00004 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度	$5.1 \times 10 \text{ (mg/kg/day)}^{-1}$	2.0×10^{-6}	0.034 mg/kg/day	1.2×10^{-6}
	公共用水域・淡水	0.00032 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度		1.6×10^{-5}		9.4×10^{-6}



さらに過去 (1989 年) の魚介類のデータから魚類中濃度の最大値 ($0.0007 \mu\text{g/g}$) 及び貝類濃度の最大値 ($0.0005 \mu\text{g/g}$ 未満) とそれらの平均一日摂取量 (魚類等 61.3 g/人/day (総数)、貝類 2.8 g/人/day (総数)) によって推定した食物からの経口曝露量は魚類摂取による曝露量 ($0.00086 \mu\text{g/kg/day}$) と貝類摂取による曝露量 ($0.000028 \mu\text{g/kg/day}$ 未満) を合計し最大 $0.00089 \mu\text{g/kg/day}$ となる。公共用水域・淡水の予測最大曝露量を加えると最大 $0.0012 \mu\text{g/kg/day}$ となるが、これから算出した MOE は 42、がん過剰発生率は 6.1×10^{-5} 、EPI は 3.5×10^{-5} となる。

したがって、総合的な判定としても、詳細な評価を行う候補と考えられる。

○ 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、 $0.0026 \mu\text{g/m}^3$ 程度、予測最大曝露濃度は $0.30 \mu\text{g/m}^3$ 程度であった。無毒性量等が設定できず、MOE は算出できなかったが、発がん性については予測最大曝露濃度に対するがん過剰発生率をユニットリスクから求めると 1.5×10^{-2} となる。また、予測最大曝露濃度が測定された 2015 年の 2 番

目の濃度は $0.0028 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、そこからがん過剰発生率を求めると 1.4×10^{-4} となった。

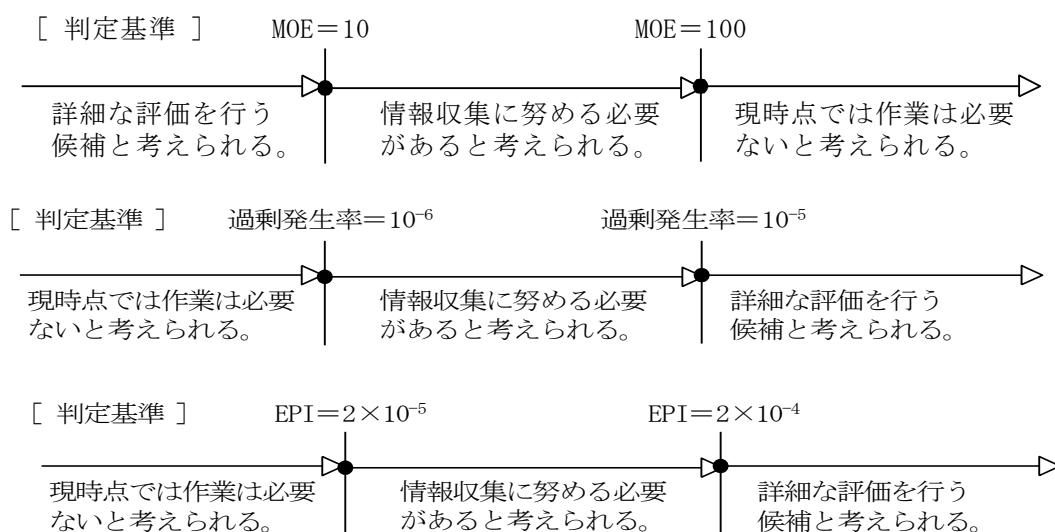
このため、健康リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	$0.0026 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	$0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	—	—	—
	室内空気	—	—			—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク (がん過剰発生率及び EPI の算定)

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	$0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度	$5 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	1.5×10^{-2}	—	—
	室内空気	—		—		—



また、予測最大曝露濃度の $0.30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が測定された 4 年後の 2019 年の全国での最大濃度は $0.0023 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であったが、これに対するがん過剰発生率を求めると 1.2×10^{-4} となった。

したがって、総合的な判定としても、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、詳細な評価を行う候補と考えられる。

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	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	○		4,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	1)-479
	○		5,100	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	1)-479
甲殻類等	○		<u>280,000</u>	<i>Gammarus limnaeus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-5744
	○		330,000	<i>Gammarus limnaeus</i>	ヨコエビ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
魚 類	○		940,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
	○		3,300,000	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	B	B	1)-5873
	○		5,500,000	<i>Fundulus heteroclitus</i>	マミチヨグ	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	B	B	1)-5873
その他	○		1,365,000	<i>Dugesia dorotocephala</i>	ナミウズムシ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-479
	○		2,300,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	EC ₅₀ DVP	4	B	C	1)-71517
	○		3,200,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-71517

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

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

影響内容

DVP (Development) : 発生 (ここでは胚体の頭尾長)、GRO (Growth) : 生長 (植物)、MOR (Mortality) : 死亡

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

1) 甲殻類等

Draper III と Fisher¹⁾⁻⁵⁷⁴⁴ は、ヨコエビ属 *Gammarus limnaeus* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式（密閉容器使用）で行われた。設定試験濃度区の範囲は 100～500 mg/L であった。被験物質の実測濃度の平均減少率は、設定濃度の 15.5～23% であった。底質なしの試験において、設定濃度に基づく 96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は 280,000 µg/L であった。

2) 魚類

Draper III と Brewer¹⁾⁻⁴⁷⁹ は、Birch らの試験方法 (1975) 及び米国 APHA (1975) の方法に従って、ファットヘッドミノール *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 100、500、750、1,000、1,200 mg/L であった。試験には硬度 202 mg/L (CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。被験物質の実測濃度の減少率は、設定濃度の 10.0～35.0% であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 940,000 µg/L であった。

3) その他の生物

Draper III と Brewer¹⁾⁻⁴⁷⁹ は、Birch らの試験方法 (1975) 及び米国 APHA (1975) の方法に従って、ナミウズムシ属 *Dugesia dorotocephala* 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 100、500、700、1,000、1,500、2,000 mg/L であった。試験には硬度 246 mg/L (CaCO₃ 換算) の試験用水が用いられた。被験物質の実測濃度の減少率は、設定濃度の 5.0～28.0% であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,365,000 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、上記本文で示した毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

甲殻類等	<i>Gammarus limnaeus</i>	96 時間 LC ₅₀	280,000 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	940,000 µg/L
その他	<i>Dugesia dorotocephala</i>	96 時間 LC ₅₀	1,365,000 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群（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]

得られた毒性値のうち、その他の生物を除いた小さい方の値（甲殻類等の 280,000 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 280 µg/L が得られた。

慢性毒性値については、信頼できる知見が得られなかったため、本物質の PNEC としては甲

殻類等の急性毒性値から得られた 280 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 0.00041 µg/L 程度、海水域では 0.06 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.0081 µg/L 程度、海水域では 0.06 µg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.00003、海水域では 0.0002 未満であった。

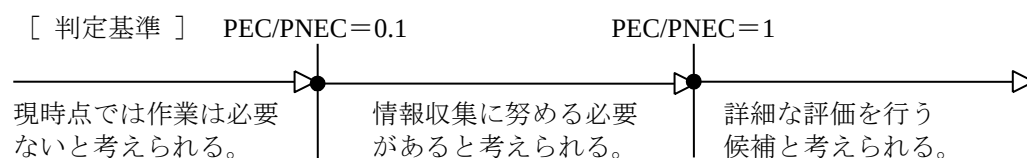
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度(PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00041 µg/L 程度(2019) [限られた地域で 0.14 µg/L 程度 (2013)] [過去の限られた地域で 0.0077 µg/L の報告がある (2009)]	0.0081 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.19 µg/L 程度 (2013)] [過去の限られた地域で 1.1 µg/L の報告がある(2009)]	280 µg/L	0.00003
公共用水域・海水	0.06 µg/L 未満程度 (2011)	0.06 µg/L 未満程度 (2011)		<0.0002

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



なお、限られた地域を対象とした環境調査において、公共用水域・淡水で 0.19 µg/L 程度の報告があり、この濃度と PNEC との比は 0.0007 であった。

また、過去 (10 年以上前) のデータではあるが、限られた地域を対象とした環境調査において、公共用水域・淡水で最大 1.1 µg/L の報告があり、この濃度と PNEC との比は 0.004 となった。

以上から、総合的な判定としても、さらなる情報収集を行う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) 有機合成化学協会(1985)：有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク：670.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.11.
- 3) Haynes, W.M. ed. (2013)：CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2013)：The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1234.
- 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: 35.
- 6) Verschuere, K. ed. (2009)：Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 7) KLEIN, R.G. (1982)：Calculations and Measurements on The Volatility of N-Nitrosamines and Their Aqueous Solutions. Toxicology. 23:135-147.
- 8) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book:5.
- 9) Tate R.L, Alexander M. (1975): Stability of Nitrosamines in Samples of Lake Water, Soil, and Sewage. Journal of the National Cancer Institute. 54(2):327-330.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) IPCS (2002): Concise International Chemical Assessment Document 38. *N*-Nitrosodimethylamine.
- 14) 佐藤昭男, 木川寛, 鈴木幸夫, 河村太郎 (1985)：食事に由来する *N*-ニトロソ化合物の一日摂取量. 食品衛生学雑誌. 26(2):184-188.
- 15) 浅見真理, 小坂浩司 (2009)：水道水中の新規有害化学物質－過塩素酸と NDMA. 水と水技術. 3:18-25.
- 16) Mari Asami, Masami Oya, Koji Kosaka (2009)：A national survey of NDMA in raw and drinking water in Japan. Science of the Total Environment. 407:3540-3545.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2021)：令和 2 年度版化学物質と環境（2019 年度（令和元年度）化学物質環境実態調査 調査結果報告書）, (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2017)：平成 28 年度版化学物質と環境（平成 27 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書）, (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

- 4) 厚生労働省健康局水道課(2013) : 平成 24 年度未規制物質等の水道水における存在実態調査報告書.
- 5) 厚生労働省健康局水道課(2012) : 平成 23 年度未規制物質等の水道水における存在実態調査結果 (案) .
- 6) 厚生労働省健康局水道課(2010) : 平成 21 年度未規制物質等の水道水における存在実態調査委託報告書.
- 7) 環境省水環境部水環境管理課(2002) : 平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 8) 環境省水・大気環境局水環境課 (2012) : 平成 23 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 9) 環境庁環境保健部保健調査室 (1990) : 平成元年度化学物質環境汚染実態調査.
- 10) 佐藤昭男, 木川寛, 鈴木幸夫, 河村太郎 (1985) : 食事に由来する N-ニトロソ化合物の一日摂取量. 食品衛生学雑誌. 26(2):184-188.
- 11) 大阪府 : 平成 22 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
- 12) 小坂浩司, 廣瀬一人, 浅見真理, 秋葉道宏 (2011) : 水道における N-ニトロソアミン類とその前駆物質の実態調査. 土木学会論文集 G (環境). 67(7):III_13-III_21.
- 13) 益崎大輔, 北本靖子, 平林達也, 林広宣 (2011) : 淀川水系における NDMA 等 N-ニトロソアミン類の実態及びその処理性. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 62:39-47.
- 14) 大阪府: 平成 21 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
(<http://www.pref.osaka.jp/kankyoeisei/suido/biryoyuki.html>, 2010.9.16 現在).
- 15) 北本靖子, 上口浩幸, 宮田雅典(2010): NDMA 等 N-ニトロソアミン化合物の実態と浄水処理性. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 61:15-20.
- 16) Mari Asami, Masami Oya, Koji Kosaka (2009) : A nationwide survey of NDMA in raw and drinking water in Japan. Science of the Total Environment. 407:3540-3545.
- 17) 立石浩之, 北本靖子, 宮田雅典(2007) : 水源及び浄水処理過程における NDMA の実態調査について. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 59:71-75.
- 18) 真柄泰基, 伊藤禎彦, 浅見真理 (2007) : 最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究-消毒副生成物分科会-. 最新の科学的知見に基づく水質基準の見直し等に関する研究 平成 18 年度 総括・分担研究報告書. 51-55.
- 19) Nguyen Van Huy, Michio Murakami, Hiroshi Sakai, Kumiko Oguma, Koji Kosaka, Mari Asami, Satoshi Takizawa (2011) : Occurrence and formation potential of N-nitrosodimethylamine in ground water and river water in Tokyo. Water Research. 45(11):3369-3377.
- 20) 田中宏明 (2013) : 水道水源淀川水系での都市排水の窒素由来の新たな消毒副生物の動態に関する研究.
- 21) 益崎大輔, 平林達也, 林広宣 (2012) : N-ニトロソアミン化合物の水道水源における存在実態及び浄水処理における挙動. 水道協会雑誌. 81(11):2-17.
- 22) K. Kosaka, K. Fukui, M. Asami and M. Akiba (2010) : Source of N-nitrosodimethylamine in river waters of the upper Tone River basin in Japan. Water Sci. Technol. 62(11): 2550-2557.
- 23) 松井佳彦, 伊藤禎彦, 浅見真理 (2009) : 飲料水の水質リスク管理に関する統合的研究－消毒副生成物分科会－. 平成 20 年度 総括・分担研究報告書. 65-72.

- 24) 北本靖子, 上口浩幸, 宮田雅典 (2009) : NDMA 等ニトロソアミン類の LC-MS/MS 法による分析方法の検討と実態調査. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 60:51-56.
- 25) 小坂浩司, 浅見真理, 今野裕介, 秋葉道宏 (2009) : 利根川上・中流域における *N*-ニトロソジメチルアミンとその前駆物質の実態調査. 環境工学研究論文集. 46:233-240.
- 26) 立石浩之, 北本靖子, 宮田雅典 (2009) : *N*-ニトロソジメチルアミンの水道水源での存在実態及び高度浄水処理過程における挙動. 水道協会雑誌. 78(4):8-22.
- 27) Kosaka Koji, Asami Mari, Konno Yusuke, Oya Masami, Kunikane Shoichi (2009) : Identification of Antiyellowing Agents as Precursors of *N*-Nitrosodimethylamine Production on Ozonation from Sewage Treatment Plant Influent. Environmental Science & Technology. 43(14):5236-5241.
- 28) Masami Oya, Koji Kosaka, Mari Asami, Shoichi Kunikane (2008) : Formation of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) by ozonation of dyes and related compounds. Chemosphere. 73:1724-1730.
- 29) Kuniaki Kawata, Tsuyoshi Ibaraki, Akiko Tanabe, Hiroaki Yagoh, Akiko Shinoda, Hiroshi Suzuki, Akio Yasuhara (2001) : Gas chromatographic-mass spectrometric determination of hydrophilic compounds in environmental water by solid-phase extraction with activated carbon fiber felt. Journal of Chromatography A. 911:75-83.
- 30) IPCS (2002): Concise International Chemical Assessment Document 38. *N*-Nitrosodimethylamine.
- 31) 厚生労働省 (2020) : 令和元年国民健康・栄養調査報告.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) 国崎直道, 松浦宏之, 林誠 (1978): ラットにおける *N*-nitrosodimethylamine の吸収と分解について. 食衛誌. 19: 62-67.
- 2) Magee PN. (1956): Toxic liver injury; the metabolism of dimethylnitrosamine. Biochem J. 64: 676-682.
- 3) Gomez MID, Swann PF, Magee PN. (1977): The absorption and metabolism in rats of small oral doses of dimethylnitrosamine. Implication for the possible hazard of dimethylnitrosamine in human food. Biochem J. 164: 497-500.
- 4) Agrelo C, Phillips JC, Lake BG, Longland RC, Gangolli SD. (1978): Studies on the gastrointestinal absorption of *N*-nitrosamines: effect of dietary constituents. Toxicology. 10: 159-167.
- 5) Phillips JC, Lake BG, Heading CE, Gangolli SD, Lloyd AG. (1975): Studies on the metabolism of dimethylnitrosamine in the rat. I. Effect of dose, route of administration and sex. Food Cosmet Toxicol. 13: 203-209.
- 6) Klein RG, Schmezer P. (1984): Quantitative measurement of the exhalation rate of volatile *N*-nitrosamines in inhalation experiments with anaesthetized Sprague-Dawley rats. IARC Sci. Publ. 57: 513-517.
- 7) Schmezer P, Klein RG, Spiegelhalter B. (1984): Urinary excretion of *N*-nitrosodimethylamine in rats after Thalamonal narcosis. Cancer Lett. 23: 351-353.

- 8) Brain KR, Walters KA, James VJ, Dressler WE, Howes D, Kelling CK, Moloney SJ, Gettings SD. (1995): Percutaneous penetration of dimethylnitrosamine through human skin *in vitro*: application from cosmetic vehicles. *Food Chem Toxicol.* 33: 315-322.
- 9) Streeter AJ, Nims RW, Sheffels PR, Heur YH, Yang CS, Mico BA, Gombar CT, Keefer LK. (1990): Metabolic denitrosation of *N*-nitrosodimethylamine *in vivo* in the rat. *Cancer Res.* 50: 1144-1150.
- 10) Streeter AJ, Nims RW, Wu PP, Logsdon DL. (1990): Toxicokinetics of *N* - nitrosodimethylamine in the Syrian golden hamster. *Arch Toxicol.* 64: 562-566.
- 11) Johansson EB, Tjälve H. (1978): The distribution of [¹⁴C]dimethylnitrosamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosamine metabolism and a comparison with the distribution of [¹⁴C] formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol.* 45: 565-575.
- 12) Haggerty HG, Holsapple MP. (1990): Role of metabolism in dimethylnitrosamine-induced immunosuppression: a review. *Toxicology.* 63: 1-23.
- 13) Yoo JS, Ishizaki H, Yang CS. (1990): Roles of cytochrome P450IIE1 in the dealkylation and denitrosation of *N*-nitrosodimethylamine and *N*-nitrosodiethylamine in rat liver microsomes. *Carcinogenesis.* 11: 2239-2243.
- 14) Lee VM, Keefer LK, Archer MC. (1996): An evaluation of the roles of metabolic denitrosation and α -hydroxylation in the hepatotoxicity of *N*-Nitrosodimethylamine. *Chem Res Toxicol.* 9: 1319-1324.
- 15) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 16) IPCS (2001): International Chemical Safety Cards. 0525. *N*-Nitrosodimethylamine.
- 17) Maduagwu EN, Bassir O. (1980): A comparative assessment of toxic effects of dimethylnitrosamine in six different species. *Toxicol Appl Pharmacol.* 53: 211-219.
- 18) Khanna SD, Puri D. (1966): The hepatotoxic effects of dimethylnitrosamine in the rat. *J Pathol Bacteriol.* 91: 605-608.
- 19) Arai M, Aoki Y, Nakanishi K, Miyata Y, Mori T, Ito N. (1979): Long-term experiment of maximal non-carcinogenic dose of dimethylnitrosamine for carcinogenesis in rats. *Gann.* 70: 549-558.
- 20) Brantom PG. (1983): Dose-response relationships in nitrosamine carcinogenesis. Ph.D. thesis, University of Surrey. Guildford. Carshalton, Surrey. British Industrial Biological Research Association (BIBRA). 158 pp.
- 21) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1991): Effects on 4080 rats of chronic ingestion of *N* - nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study. *Cancer Res.* 51: 6415-6451.
- 22) Klein RG, Janowsky I, Pool-Zobel BL, Schmezer P, Hermann R, Amelung F, Spiegelhalter B, Zeller WJ. (1991): Effects of long-term inhalation of *N*-nitrosodimethylamine in rats. *IARC Sci Publ.* 105: 322-328.
- 23) Anderson LM, Giner-Sorolla A, Ebeling D, Budinger JM. (1978): Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 19: 311-327.

- 24) Anderson LM, Hagiwara A, Kovatch RM, Rehm S, Rice JM. (1989): Transplacental initiation of liver, lung, neurogenic, and connective tissue tumors by *N*-nitroso compounds in mice. *Fundam Appl Toxicol.* 12: 604-620.
- 25) Nishie K. (1983): Comparison of the effects of *N*-nitrosodimethylamine on pregnant and nonpregnant Holtzman rats. *Food Chem Toxicol.* 21: 453-462.
- 26) Bhattacharyya K. (1965): Foetal and neonatal responses to hepatotoxic agents. *J Pathol Bacteriol.* 90: 151-161.
- 27) Napalkov NP, Alexandrov VA. (1968): On the effects of blastomogenic substances on the organism during embryogenesis. *Z Krebsforsch.* 71: 32-50.
- 28) Fussgaenger RD, Ditschuneit H. (1980): Lethal exitus of a patient with *N*-nitrosodimethylamine poisoning, 2.5 years following the first ingestion and signs of intoxication. *Oncology.* 37: 273-277.
- 29) Pedal I, Besserer K, Goertler K, Heymer B, Mittmeyer HJ, Oehmichen M, Schmähl D. (1982): Fatal nitrosamine poisoning. *Arch Toxicol.* 50: 101-112.
- 30) Freund HA. (1937): Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis. *Ann Intern Med.* 10: 1144-1155.
- 31) Bartsch H, Malaveille C, Camus AM, Martel-Planche G, Brun G, Hautefeuille A, Sabadie N, Barbin A, Kuroki T, Drevon C, Piccoli C, Montesano R. (1980): Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. typhimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat Res.* 76: 1-50.
- 32) Ishidate M Jr., Yoshikawa K. (1980): Chromosome aberration tests with Chinese hamster cells *in vitro* with and without metabolic activation. - A comparative study on mutagens and carcinogens. In: Chambers PL, Klinger W. (eds): Further studies in the assessment of toxic actions. *Arch Toxicol Suppl.* 4: 41-44.
- 33) Prival MJ, Mitchell VD. (1981): Influence of microsomal and cytosolic fractions from rat, mouse, and hamster liver on the mutagenicity of dimethylnitrosamine in the *Salmonella* plate incorporation assay. *Cancer Res.* 41: 4361-4367.
- 34) Araki A, Muramatsu M, Matsushima T. (1984): Comparison of mutagenicities of *N*-nitrosamines on *Salmonella typhimurium* TA100 and *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101 using rat and hamster liver S9. *Gann.* 75: 8-16.
- 35) DeFlora S, Zanicchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati GS. (1984): Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res.* 133: 161-198.
- 36) Langenbach R. (1986): Mutagenic activity and structure-activity relationships of short-chain dialkyl *N*-nitrosamines in a hamster hepatocyte V79 cell-mediated system. *Mutat Res.* 163: 303-311.
- 37) Jagannath DR, Vultaggio DM, Brusick DJ. (1981): Genetic activity of 42 coded compounds in the mitotic gene conversion assay using *Saccharomyces cerevisiae* strain D4. In: de Serres FJ, Ashby J. (eds): Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International collaborative Program. *ProgRes in Mutation Research.* Vol.1: 456-467.
- 38) Frezza D, Smith B, Zeiger E. (1983): The intrasanguineous host mediated assay procedure using *Saccharomyces cerevisiae*: comparison with two other metabolic activation systems. *Mutat Res.*

- 108: 161-168.
- 39) Kuroki T, Drevon C, Montesano R. (1977): Microsome-mediated mutagenesis in V79 Chinese hamster cells by various nitrosamines. *Cancer Res.* 37: 1044-1050.
 - 40) Katoh Y, Tanaka M, Takayama S. (1982): Higher efficiency of hamster hepatocytes than rat hepatocytes for detecting dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine in hepatocyte-mediated Chinese hamster V79 cell mutagenesis assay. *Mutat Res.* 105: 265-269.
 - 41) Dickins M, Wright K, Phillips M, Todd N. (1985): Toxicity and mutagenicity of 6 anti-cancer drugs in Chinese hamster V79 cells co-cultured with rat hepatocytes. *Mutat Res.* 157: 189-197.
 - 42) Hsie AW, Machanoff R, Couch DB, Holland JM. (1978): Mutagenicity of dimethylnitrosamine and ethyl methanesulfonate as determined by the host-mediated CHO/HGPRT assay. *Mutat Res.* 51: 77-84.
 - 43) 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. In: de Serres FJ, Ashby J. (eds): *Evaluation of short-term tests for carcinogens: Report of the International Collaborative program. Progress in Mutation Research. Vol.1:* 594-601.
 - 44) O'Neill JP, Machanoff R, San Sebastian JR, Hsie AW. (1982): Cytotoxicity and mutagenicity of dimethylnitrosamine in mammalian cells (CHO/HGPRT system); enhancement by calcium phosphate. *Environ Mutagen.* 4: 7-18.
 - 45) Adair GM, Carver JH. (1983): Induction and expression of mutations at multiple drug-resistance marker loci in Chinese hamster ovary cells. *Environ Mutagen.* 5: 161-175.
 - 46) Clive D, Johnson KO, Spector JF, Batson AG, Brown MM. (1979): Validation and characterization of the L5178Y/TK⁺ mouse lymphoma mutagen assay system. *Mutat Res.* 59: 61-108.
 - 47) Amacher DE, Paillet SC. (1983): The activation of procarcinogens to mutagens by cultured rat hepatocytes in the L5178Y/TK mutation assay. *Mutat Res.* 113: 77-88.
 - 48) Bradley MO, Dysart G, Fitzsimmons K, Harbach P, Lewin J, Wolf G. (1982): Measurements by filter elution of DNA single- and double-strand breaks in rat hepatocytes: Effects of nitrosamines and γ -irradiation. *Cancer Res.* 42: 2592-2597.
 - 49) Martelli A, Robbiano L, Giuliano L, Pino A., Angelini G, Brambilla G. (1985): DNA fragmentation by *N*-nitrosodimethylamine and methyl methanesulfonate in human hepatocyte primary cultures. *Mutat Res.* 144: 209-211.
 - 50) Matsuoka A, Hayashi M, Ishidate M Jr. (1979): Chromosomal aberration tests on 29 chemicals combined with S9 mix *in vitro*. *Mutat Res.* 66: 277-290.
 - 51) Abe S, Sasaki M. (1977): Studies on chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges induced by chemicals. *Proc Japan Acad.* 53: 46-49.
 - 52) Ikeuchi T, Sasaki M. (1981): Differential inducibility of chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges by indirect mutagens in various mammalian cell lines. *Mutat Res.* 90: 149-161.
 - 53) Abe S, Sasaki M. (1982): Induction of sister-chromatid exchanges by indirect mutagens/carcinogens in cultured rat hepatoma and esophageal tumor cells and in Chinese hamster Don cells co-cultivated with rat cells. *Mutat Res.* 93: 409-418.

- 54) Inoue K, Shibata T, Abe T. (1983): Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by indirect carcinogens with and without metabolic activation. *Mutat Res.* 117: 301-309.
- 55) Madle E, Kasper P, Madle S, Tiedemann G. (1987): Hepatocyte-mediated SCE induction by indirect mutagens: importance of hepatocyte density and cell-to-cell contact. *Mutat Res.* 188: 153-160.
- 56) Tomkins DJ, Kwok SE, Douglas GR, Biggs D. (1982): Sister chromatid exchange response of human diploid fibroblasts and Chinese hamster ovary cells to dimethylnitrosamine and benzo(a)pyrene. *Environ Mutagen.* 4: 203-214.
- 57) Okinaka RT, Barnhart BJ, Chen DJ. (1981): Comparison between sister-chromatid exchange and mutagenicity following exogenous metabolic activation of promutagens. *Mutat Res.* 91: 57-61.
- 58) Blazak W, Stewart B, DiBiasio-Erwin D, Allen K, Green C. (1985): Induction of sister chromatid exchanges (SCE) by dimethylnitrosamine (DMN) in Chinese hamster cells co-cultured with primary human hepatocytes (PHH). *Environ Mutagen.* 7: 32.
- 59) Sirianni SR, Huang CC. (1987): Comparison of S9 fractions from rats, mice, and Chinese hamsters to metabolize dimethylnitrosamine and diethylnitrosamine to intermediates that induce sister-chromatid exchanges in V79 cells. *Mutat Res.* 188: 7-11.
- 60) Shimizu RW, Sun JD, Li AP, Newton GJ, Brooks AL. (1984): The use of sister-chromatid exchange in Chinese hamster primary lung cell cultures to measure genotoxicity. *Mutat Res.* 130: 333-342.
- 61) Bermudez E, Mirsalis JC, Eales HC. (1982): Detection of DNA damage in primary cultures of rat hepatocytes following *in vivo* and *in vitro* exposure to genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 4: 667-679.
- 62) Andrae U, Schwarz LR. (1981): Induction of DNA repair synthesis in isolated rat hepatocytes by 5-diazouracil and other DNA damaging compounds. *Cancer Lett.* 13: 187-193.
- 63) Andrae U, Jahnel P., Greim H. (1979): Induction of DNA repair synthesis in human lymphoblastoid cells by metabolically activated chemicals as short term test for DNA-damaging compounds. *Mutat Res.* 64: 125.
- 64) McQueen CA, Kreiser DM, Williams GM. (1983): The hepatocyte primary culture/DNA repair assay using mouse or hamster hepatocytes. *Environ Mutagen.* 5: 1-8.
- 65) Steinmetz KL, Mirsalis JC. (1984): Induction of unscheduled DNA synthesis in primary cultures of rat pancreatic cells following *in vivo* and *in vitro* treatment with genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 6: 321-330.
- 66) O'Connor PJ, Chu YH, Cooper DP, Maru GB, Smith RA, Margison GP. (1982): Species differences in the inducibility of hepatic O⁶-alkylguanine repair in rodents. *Biochimie.* 64: 769-773.
- 67) Bamborschke S, O'Connor PJ, Margison GP, Kleihues P, Maru GB. (1983): DNA methylation by dimethylnitrosamine in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): indications of a deficient, noninducible hepatic repair system for O⁶-methylguanine. *Cancer Res.* 43: 1306-1311.
- 68) Pegg AE, Hui G. (1978): Removal of methylated purines from rat liver DNA after administration of dimethylnitrosamine. *Cancer Res.* 38: 2011-2017.
- 69) Pegg AE, Perry W. (1981): Alkylation of nucleic acids and metabolism of small doses of dimethylnitrosamine in the rat. *Cancer Res.* 41: 3128-3132.
- 70) Stumpf R, Margison GP, Montesano R, Pegg AE. (1979): Formation and loss of alkylated purines

- from DNA of hamster liver after administration of dimethylnitrosamine. *Cancer Res.* 39: 50-54.
- 71) Herron DC, Shank RC. (1980): Methylated purines in human liver DNA after probable dimethylnitrosamine poisoning. *Cancer Res.* 40: 3116-3117.
 - 72) Brambilla G, Cavanna M, Pino A, Robbiano L. (1981): Quantitative correlation among DNA damaging potency of six *N*-nitroso compounds and their potency in inducing tumor growth and bacterial mutations. *Carcinogenesis.* 2: 425-429.
 - 73) Petzold GL, Swenberg JA. (1978): Detection of DNA damage induced *in vivo* following exposure of rats to carcinogens. *Cancer Res.* 38: 1589-1594.
 - 74) Abanobi SE, Farber E, Sarma DSR. (1979): Persistence of DNA damage during development of liver angiosarcoma in rats fed dimethylnitrosamine. *Cancer Res.* 39: 1592-1596.
 - 75) Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L. (1982): Evaluation of damage to DNA after *in vivo* exposure to different classes of chemicals. *Arch Toxicol Suppl.* 5: 355-359.
 - 76) Kornbrust D, Dietz D. (1985): Aroclor 1254 pretreatment effects on DNA repair in rat hepatocytes elicited by *in vivo* and *in vitro* exposure to various chemicals. *Environ Mutagen.* 7: 857-870.
 - 77) Doolittle DJ, Bermudez E, Working PK, Butterworth BE. (1984): Measurement of genotoxic activity in multiple tissues following inhalation exposure to dimethylnitrosamine. *Mutat Res.* 141: 123-127.
 - 78) Bakke JP, Mirsalis JC. (1984): Measurement of unscheduled DNA synthesis (UDS) in fetal and maternal liver following *in vivo* exposure to genotoxic agents. *Environ Mutagen.* 6: 446.
 - 79) Friedman MA, Staub J. (1976): Inhibition of mouse testicular DNA synthesis by mutagens and carcinogens as a potential simple mammalian assay for mutagenesis. *Mutat Res.* 37: 67-76.
 - 80) Cesarone CF, Bolognesi C, Santi L. (1979): DNA repair synthesis in mice spermatids after treatment with *N*-methyl-*N*-nitroso-urea and *N*-*N*-dimethyl-nitrosamine: Preliminary results. *Toxicology.* 12: 183-186.
 - 81) Bolognesi C, Rossi L, Santi L. (1988): A new method to reveal the genotoxic effects of *N*-nitrosodimethylamine in pregnant mice. *Mutat Res.* 207: 57-62.
 - 82) Bauknecht T, Vogel W, Bayer U, Wild D. (1977): Comparative *in vivo* mutagenicity testing by SCE and micronucleus induction in mouse bone marrow. *Hum Genet.* 35: 299-307.
 - 83) Sharma RK, Lemmon M, Bakke J, Galperin I, Kram D. (1983): Studies of in utero sister chromatid exchange induction and cell replication kinetics. *Environ Mutagen.* 5: 406.
 - 84) Neal SB, Probst GS. (1983): Chemically-induced sister-chromatid exchange *in vivo* in bone marrow of Chinese hamsters. An evaluation of 24 compounds. *Mutat. Res.* 113: 33-43.
 - 85) Inui N, Nishi Y, Taketomi M, Mori M. (1979): Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. *Mutat Res.* 66: 149-158.
 - 86) Trzos RJ, Petzold GL, Brunden MN, Swenberg JA. (1978): The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test. *Mutat Res.* 58: 79-86.
 - 87) Tates AD, Neuteboom I, Hofker M, den Engelse L. (1980): A micronucleus technique for detecting clastogenic effects of mutagens/carcinogens (DEN, DMN) in hepatocytes of rat liver *in vivo*. *Mutat Res.* 74: 11-20.
 - 88) Mehta R, Silinskas KC, Zucker PF, Ronen A, Heddle JA, Archer MC. (1987): Micronucleus

- formation induced in rat liver and esophagus by nitrosamines. *Cancer Lett.* 35: 313-320.
- 89) Odagiri Y, Adachi S, Katayama H, Takemoto K. (1986): Detection of the cytogenetic effect of inhaled aerosols by the micronucleus test. *Mutat Res.* 170: 79-83.
 - 90) Lee WR, Abrahamson S, Valencia R, von Halle ES, Würigler FE, Zimmering S. (1983): The sex-linked recessive lethal test for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res.* 123: 183-279.
 - 91) Blount JL, Woodruff RC, Hudson SJ. (1985): Interaction between mobile DNA-element-induced lethal mutations and chemical mutagens in the hybrid dysgenic system of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res.* 149: 33-40.
 - 92) Brodberg RK, Mitchell MJ, Smith SL, Woodruff RC. (1987): Specific reduction of *N,N*-dimethylnitrosamine mutagenicity in *Drosophila melanogaster* by dimethyl sulfoxide. *Environ Mol Mutagen.* 10: 425-432.
 - 93) Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y. (1972): Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 23: 288-325.
 - 94) Wyrobek AJ, Bruce WR. (1975): Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proc Nat Acad Sci.* 72: 4425-4429.
 - 95) Terracini B, Magee PN, Barnes JM. (1967): Hepatic pathology in rats on low dietary levels of dimethylnitrosamine. *Br J Cancer.* 21: 559-565.
 - 96) Terao K, Aikawa T, Kera K. (1978): A synergistic effect of nitrosodimethylamine on sterigmatocystin carcinogenesis in rats. *Food Cosmet Toxicol.* 16: 591-596.
 - 97) Gričiute L, Castegnaro M, Berezziat JC. (1981): Influence of ethyl alcohol on carcinogenesis with *N*-nitrosodimethylamine. *Cancer Lett.* 13: 345-352.
 - 98) Lijinsky W, Reuber MD. (1984): Carcinogenesis in rats by nitrosodimethylamine and other nitrosomethylalkylamines at low doses. *Cancer Lett.* 22: 83-88.
 - 99) Moiseev GE, Benemanski VV. (1975): The carcinogenic activity of small concentrations of nitrosodimethylamine when inhaled. *Vopr Onkol.* 21: 107-109. (in Russian).
 - 100) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1984): Nitrosamine carcinogenesis in 5120 rodents: chronic administration of sixteen different concentrations of NDEA, NDMA, NPYR and NPIP in the water of 4440 inbred rats, with parallel studies on NDEA alone of the effect of age of starting (3, 6 or 20 weeks) and of species (rats, mice or hamsters). *IARC Sci Publ.* 57: 627-665.
 - 101) Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. (1991): Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of *N*-nitrosodiethylamine or *N*-nitrosodimethylamine. *Cancer Res.* 51: 6452-6469.
 - 102) US EPA (1993): Integrated Risk Information System (IRIS). *N*-Nitrosodimethylamine.
 - 103) California Environmental Protection Agency (1988): *N*-nitrosodimethylamine. In: OEHHA (2009): Technical support document for describing available cancer potency factors. Appendix B: Chemical-specific summaries of the information used to derive unit risk and cancer potency values.
 - 104) California Environmental Protection Agency (2006): *N*-nitrosodimethylamine. Public health goals for chemicals in drinking water.

- 105) IPCS (2002): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) 38. *N*-Nitrosodimethylamine.
- 106) WHO (2008): *N*-Nitrosodimethylamine in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality.
- 107) Health Canada (2011): Guidelines for Canadian Drinking Water Quality. Guideline technical document. *N*-nitrosodimethylamine (NDMA).
- 108) Environment Agency, UK (2021): Consultation response document: new EALs for emissions to air. <https://www.gov.uk/government/consultations/environmental-assessment-levels-eals-used-in-air-emissions-risk-assessments/public-feedback/consultation-response-document-new-eals-for-emissions-to-air%20> (2021.10.20 現在)
Consultation outcome. Appendix C: Summary of toxicological evidence for MEA and NDMA
<https://www.gov.uk/government/consultations/environmental-assessment-levels-eals-used-in-air-emissions-risk-assessments/public-feedback/appendix-c-summary-of-toxicological-evidence-for-mea-and-ndma> (2021.10.20 現在)
- 109) The Norwegian Institute of Public Health(NIPH) (2011): Health effects of amines and derivatives associated with CO2 capture.
- 110) Risch HA, Jain M, Choi NW, Fodor JG, Pfeiffer CJ, Howe GR, Harrison LW, Craib KJ, Miller AB. (1985): Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol.* 122: 947-959.
- 111) González CA, Riboli E, Badosa J, Batiste E, Cardona T, Pita S, Sanz JM, Torrent M, Agudo A. (1994): Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am J Epidemiol.* 139: 466-473.
- 112) La Vecchia C, D'Avanzo B, Airolidi L, Braga C, Decarli A. (1995): Nitrosamine intake and gastric cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 4: 469-474.
- 113) Pobel D, Riboli E, Cornée J, Hémon B, Guyader M. (1995): Nitrosamine, nitrate and nitrite in relation to gastric cancer: a case-control study in Marseille, France. *Eur J Epidemiol.* 11: 67-73.
- 114) Rogers MA, Vaughan TL, Davis S, Thomas DB. (1995): Consumption of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine and the risk of upper aerodigestive tract cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 4: 29-36.
- 115) Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. (1992): High-fat foods and the risk of lung cancer. *Epidemiology.* 3: 288-299.
- 116) De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A., Mendilaharsu M. (1996): Dietary nitrosodimethylamine and the risk of lung cancer: a case-control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5: 679-682.
- 117) Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T.(1999): Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and *N*-nitroso compounds: a follow-up study. *Int J Cancer.* 80: 852-856.
- 118) Larsson SC., Bergkvist L, Wolk A. (2006): Processed meat consumption, dietary nitrosamines and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer.* 119: 915-919.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 479 : Draper III, A.C., and W.S. Brewer (1979): Measurement of the Aquatic Toxicity of Volatile Nitrosamines. J.Toxicol.Environ.Health 5:985-993.
- 5744 : Draper III, A.C., and J.W. Fisher (1980): The Effects of Selected Aquatic Sediments on the Acute Toxicity of N-Nitrosodimethylamine to *Gammarus limnaeus*. Tech.Rep.AMRL-TR-79-94, Aerospace Med.Res.Lab., Wright-Patterson Air Force Base, OH:10 p.
- 5873 : Ferraro, L.A., R.E. Wolke, and P.P. Yevich (1977): Acute Toxicity of Water-Borne Dimethylnitrosamine (DMN) to *Fundulus heteroclitus* (L.). J.Fish Biol. 10(3):203-209.
- 71517 : Fort, D.J., J.R. Rayburn, D.J. DeYoung, and J.A. Bantle (1991): Assessing the Efficacy of an Aroclor 1254-Induced Exogenous Metabolic Activation System for FETAX. Drug Chem. Toxicol. 14(1&2) : 143-160.

[7] 4-(2-フェニルプロパン-2-イル)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： 4-(2-フェニルプロパン-2-イル)フェノール

(別の呼称： 4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノール、2-フェニル 2-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン)

CAS 番号： 599-64-4

化審法官公示整理番号： 4-122 (4- (α, α-ジメチルベンジル) フェノール)

化管法政令番号：

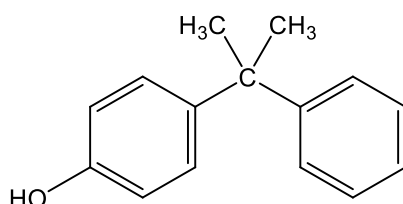
RTECS 番号： SL1942450

分子式： C₁₅H₁₆O

分子量： 212.29

換算係数： 1 ppm = 8.68 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質はほとんど無臭～微フェノール臭の白色結晶である¹⁾。

融点	73.2℃ ²⁾ 、70～73℃ ³⁾ 、73.5～76.0℃ ⁴⁾
沸点	341.2℃ (101 kPa) ²⁾ 、335℃ ³⁾ 、>310℃ (101 kPa～103 kPa) ⁴⁾
密度	1.09 g/cm ³ (20℃) ⁴⁾
蒸気圧	0.1Pa (38℃) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.7 (23℃) (pH=5.7) ⁴⁾ 、3.8 (22℃) ⁴⁾
解離定数 (pKa)	10.0 (計算値) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	18 mg/L (22℃、pH≒5) ⁴⁾ 、72.0 mg/L (25℃、pH=6～7) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (難分解性と判断される物質⁶⁾)

分解率：BOD 0% (平均値)、HPLC 7% (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)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：45×10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁸⁾により計算)

半減期：1.4 ～ 14 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³⁹⁾と仮定し計算）

加水分解性

安定（pH = 4, 7, 9、50℃、5 日間）⁴⁾

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質¹⁰⁾）

生物濃縮係数：

BCF_{ss} 165（試験生物：コイ、試験期間：60 日間、試験濃度：0.01 mg/L）¹¹⁾

BCF 69～190（試験生物：コイ、試験期間：60 日間、試験濃度：0.001 mg/L）¹¹⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：29,000（KOCWIN¹²⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

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

表 1.1 製造・輸入数量の推移

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

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の旧化審法に基づき公表された第三種監視化学物質としての 2008 年度の製造・輸入数量は 587 t である¹³⁾。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。

② 用途

本物質の主な用途は、界面活性剤原料、各種樹脂改質剤（フェノール樹脂、エポキシ樹脂、ポリカーボネート樹脂など）、殺菌殺黴剤、農薬中間体、可塑剤、安定剤とされている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第三種監視化学物質（通し番号：106）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

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

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾ により媒体別分配割合の予測を行った。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	0.3	0.0	0.0	0.0
水 域	0.2	15.2	0.0	0.1
土 壌	98.8	10.3	99.8	99.5
底 質	0.7	74.4	0.2	0.4

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

(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、表 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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物 $\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	<u>0.0036</u>	0.011	<0.0025	<u>0.094</u>	0.0025	7/14	全国	2014	2)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<u>0.0026</u>	0.0037	<0.0025	<u>0.0099</u>	0.0025	3/6	全国	2014	2)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

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

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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気 $\mu\text{g/m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g/m}^3$									
食物 $\mu\text{g/g}$									
飲料水 $\mu\text{g/L}$									
地下水 $\mu\text{g/L}$									
土壌 $\mu\text{g/g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	<u>0.0096</u>	0.025	<0.0052	<u>0.16</u>	0.0052	9/11	愛知県	— ^{b)}	3)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	0.0058	0.0058	0.0058	0.0058	0.0022	1/1	愛知県	— ^{b)}	3)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の**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) 公表されていない

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大 気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.0036 µg/L 程度(2014)（限られた地域で 0.0096 µg/L 程度の報告がある）	0.00014 µg/kg/day 程度 （限られた地域で 0.00038 µg/kg/day 程度の報告がある）
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大 気 一般環境大気	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	0.094 µg/L 程度(2014)（限られた地域で 0.16 µg/L 程度の報告がある）	0.0038 µg/kg/day 程度 （限られた地域で 0.0064 µg/kg/day 程度の報告がある）
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

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		

媒 体		平均曝露量 (μg/kg/day)	予測最大曝露量 (μg/kg/day)
	公共用水域・淡水	0.00014	0.0038
	参考値 ^{a)}	(0.00038)	(0.0064)
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

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 0.00014 μg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.0038 μg/kg/day 程度となった。

なお、限られた地域を対象に調査した公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は、0.0064 μg/kg/day 程度となった。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から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は 0.094 μg/L 程度、同海水域は 0.0099 μg/L 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 0.16 μg/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	0.0036 μg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.0096 μg/L 程度の報告がある]	0.094 μg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.16 μg/L 程度の報告がある]
海 水	0.0026 μg/L 程度(2014)	0.0099 μg/L 程度(2014)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

体内動態、代謝に関する知見は得られなかった。

なお、急性毒性の試験結果から、経口、吸入のいずれの経路からも吸収されと考えられる。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀ 1,770 mg/kg ¹⁾
ラット	経口	LD ₅₀ > 2,000 mg/kg/day ²⁾
マウス	吸入	LCLo 72 mg/m ³ ¹⁾

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下痢、肛門及び外尿道口周囲の被毛の汚れがみられたが、剖検の結果に異常はなかった²⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000 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 mg/kg/day 群の雌雄では全数で軟便、雄で体重増加の抑制を認め、雌雄で白血球、血清の総コレステロールの増加、雄で血液尿素窒素、総タンパク、ALT、クレアチニンの増加、クロールの低下、雌でトリグリセリドの増加がみられた。また、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓重量の増加、雄で腎臓及び副腎の相対重量の増加を認め、雌雄の前胃で粘膜の扁平上皮過形成、腎臓で尿細管腔内に細胞残屑、顆粒状円柱、尿細管の拡張、尿細管上皮の再生、雄で盲腸の拡張がみられた。500 mg/kg/day 群でも雌雄の数匹で軟便がみられ、雌雄で白血球の増加、雌で総コレステロール、血液尿素窒素の増加、雄で肝臓相対重量の増加がみられた。250 mg/kg/day 群でも雌 1 匹に軟便がみられ、雌で白血球の増加もみられた³⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 7 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 mg/kg/day を 28 日間（7 日/週）強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で軟便、雄で体重増加の有意な抑制を認め、雄 3 匹、雌 1 匹が死亡又は瀕死となって屠殺した。1,000 mg/kg/day 群の雌雄で血小板、雄で白血球の増加、雌雄の血清で ALT、ALP、 γ -GTP、無機リンの増加、雄で総コレステロールの増加、雌でトリグリセリドの増加などに有意差を認めた。また、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加、雌で胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少を認め、1,000 mg/kg/day 群の雌雄の肝臓で胆管増殖、雄の腎臓で尿細管の拡張、顆粒状円柱、腎乳頭で好中球浸潤、尿細管上皮の再生、集合管上皮の再生などの発生率に増加がみられ、雌雄の前胃では数匹で扁平上皮過形成もみられた。300 mg/kg/day

群の雄でも肝臓相対重量の有意な増加を認め、腎臓では尿細管上皮再生の発生率増加もみられた³⁾。この結果から、NOAEL を雄で 100 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄 (F₀) 各 10 匹を 1 群とし、0、5、50、300 mg/kg/day を交尾前 2 週から雄は交尾期間後までの 4 週間、雌は交尾、妊娠、哺育期間を通して 10 週間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、各群に死亡はなかったが、50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認めた。雄では、定期的実施した機能観察総合検査 (FOB)、血液、血液生化学、尿の検査に影響はなかったが、50 mg/kg/day 以上の群で精巣相対重量、300 mg/kg/day 群で腎臓の絶対及び相対重量、精巣上体相対重量の有意な増加を認め、300 mg/kg/day 群の腎臓で尿細管の壊死及び慢性の再生の発生率に有意な増加を認めた。雌では 300 mg/kg/day 群で赤血球分布幅及び分葉核好中球の有意な減少、後肢の筋力低下を認め、50 mg/kg/day 以上の群で腎臓の絶対重量、脾臓の絶対及び相対重量の有意な減少を認めたが、いずれの組織にも形態学的な変化はなかった。得られた仔 (F₁) は雌雄各 10 匹を 1 群とし、生後 22 日から生後 70 日まで同様に投与した結果、体重や FOB、血液、臓器の重量や組織などに影響はなかった⁴⁾。この結果から、NOAEL を F₀ 雌雄で 5 mg/kg/day、F₁ 雌雄で 300 mg/kg/day 以上とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄 (F₀) 各 10 匹を 1 群とし、0、5、50、300 mg/kg/day を交尾前 2 週から雄は交尾期間後までの 4 週間、雌は交尾、妊娠、哺育期間を通して 10 週間 (7 日/週) 強制経口投与し、得られた仔 (F₁) は雌雄各 10 匹を 1 群として生後 22 日から生後 70 日まで同様に投与した結果、300 mg/kg/day 群の F₀ 雌で着床数の有意な減少を認めた以外には、妊娠期間や繁殖成績、F₁ 雌雄の発育への影響はなかった⁴⁾。この結果から、NOAEL を F₀ 雌で 50 mg/kg/day、F₀ 雄及び F₁ 雌雄で 300 mg/kg/day 以上とする。

イ) Sprague-Dawley ラット新生仔の雌雄各 12 匹を 1 群とし、0、30、100、300 mg/kg/day を生後 4 日から生後 21 日まで強制経口投与し、半数を生後 22 日に屠殺し、残りの半数を 12 週齢まで飼育した結果、各群で死亡はなかったが、300 mg/kg/day 群で一過性の体重増加の抑制がみられた。300 mg/kg/day 群の雄で尿量、雌で血液尿素窒素の増加がみられた以外は、一般状態や性分化 (切歯萌出、眼瞼開裂、膺開口、包皮分離など)、反射機能、尿、血液、血液生化学への影響はなかった。300 mg/kg/day 群の雌雄で腎臓相対重量が 2 倍以上に増加し、全数で尿細管及び乳頭管の拡張がみられ、拡張は 9 週間の回復期間後も完全に回復することはなかった。尿細管及び乳頭管の拡張は 100 mg/kg/day 群の雄 1 匹、雌 2 匹にもみられた。また、100 mg/kg/day 以上の群の雌で卵巣、300 mg/kg/day 群の雄で精巣の絶対重量の減少、300 mg/kg/day 群の雌の卵巣で閉鎖卵胞の増加を認め、回復期間後も 300 mg/kg/day 群の雌では卵巣重量や黄体数の減少、子宮内膜上皮の肥厚などがみられた^{5,6)}。

一方、5～6 週齢の Sprague-Dawley ラット雌雄各 7 匹又は 14 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 mg/kg/day を 28 日間 (7 日/週) 強制経口投与して翌日に 100、300 mg/kg/day 群の全数、0、1,000 mg/kg/day 群の半数を屠殺し、残りの半数は 11～12 週齢まで飼育した結果、

1,000 mg/kg/day 群の雄 3 匹、雌 1 匹が死亡又は瀕死となって屠殺した。1,000 mg/kg/day 群の雌雄で尿量が 2～4 倍増加し、尿中には大小不揃いの黒い粒子がみられ、雄で体重増加の抑制を認めた。また、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で血清 ALT 及びγ-GTP の上昇、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肝臓で胆管増殖、腎臓で尿細管上皮の再生や尿細管の拡張、前胃で扁平上皮化生などを認め、雄の腎臓の病変は 2 週間の回復期間後も明瞭にみられた。300 mg/kg/day 群でも雌雄の尿で黒い粒子がみられ、雄の肝臓で相対重量の増加、腎臓で尿細管上皮の再生を認めた。これらの結果から、NOAEL は新生仔ラットで 30 mg/kg/day、若齢ラットで 100 mg/kg/day と推定され、新生仔ラットの感受性は若齢ラットの約 3 倍高いと考えられた⁶⁾。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{7,8,9)}、大腸菌^{8,9)} で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異¹⁰⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常¹¹⁾ を誘発しなかった。チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) では S9 添加で染色体異常を誘発しなかったが、S9 無添加で誘発した¹²⁾。

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・長期毒性ウ) に示したラットの試験から得られた NOAEL 5 mg/kg/day (体重増加の抑制、精巣相対重量の増加、脾臓相対重量の減少など) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.5 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

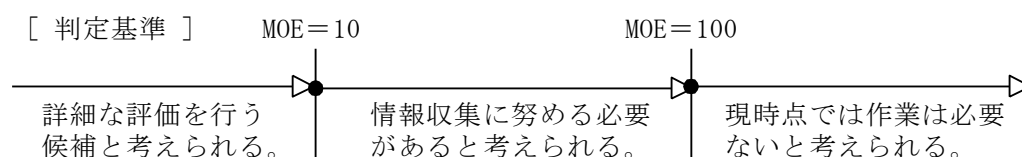
○ 経口曝露

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 0.00014 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.0038 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 0.5 mg/kg/day と予測最大曝露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 13,000 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	—	—	0.5 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00014 µg/kg/day 程度	0.0038 µg/kg/day 程度			13,000



また、限られた地域を対象にした公共用水域・淡水のデータから算出した経口曝露量は 0.0064 µg/kg/day 程度であったが、これから算出した MOE は 7,800 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。

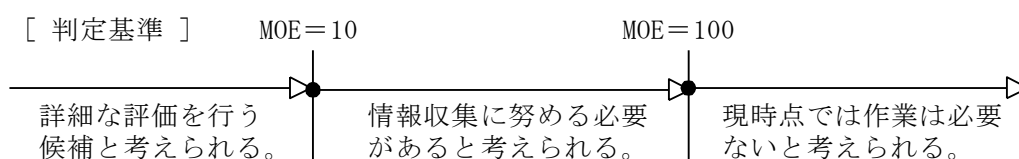
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 吸入曝露

吸入曝露については、無毒性量等が設定できず、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。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	330	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	1)
		○	900	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)-1
	○		1,390	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	1)
	○		1,400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)-1
甲殻類等	○		900	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	3)-2
	○		1,660	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚類	○		900	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-3
	○		1,160	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
	○		1,600	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)- 2021179
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

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

影響内容

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

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

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

1) 藻類等

環境省¹⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」（2003）及び「第三種監視化学物質に係る有害性の調査のための試験の方法について」（2004）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）、0.21、0.47、1.03、2.25、5.00 mg/L（公比 2.2）であった。被験物質の実測濃度（算術平均値）は、N.D.（対照区）、0.14、0.33、0.73、1.62、3.44 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 64.9～70.5%、71.0～72.6%であった。速度法による 72 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、実測濃度に基づき 1,390 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 330 µg/L であった。

2) 甲殻類等

OECD テストガイドライン No. 202 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻²⁾。試験は止水式で実施され、設定試験濃度は 0（対照区）、0.2、0.3、0.6、1.3、2.5、5.0、10 mg/L であった。試験用水には硬度 196 mg/L（CaCO₃ 換算）の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度（算術平均）は、0（対照区）、<0.2、0.3、0.6、1.1、2.2、4.5、9.2 mg/L であり、平均すると試験開始時には設定濃度の 11.5%が減少、試験終了時には設定濃度の 8.6%が減少した。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、実測濃度に基づき 900 µg/L であった。

3) 魚 類

OECD テストガイドライン No. 203 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³⁾⁻³⁾。試験は止水式で実施され、設定試験濃度は 0（対照区）、0.2、0.3、0.6、1.3、2.5、5.0、10 mg/L であった。試験用水には脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度（算術平均）は、0（対照区）、<0.2、<0.2、0.2、0.5、1.5、2.2、4.2 mg/L であり、平均すると試験開始時には設定濃度の 64%が減少、試験終了時には設定濃度の 44%が減少した。96 時間半数致死濃度（LC₅₀）は、実測濃度に基づき 900 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度（PNEC）の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ （生長阻害）	1,390 µg/L
-----	---------------------------------	-------------------------------	------------

甲殻类等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	900 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC ₅₀	900 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（甲殻類等及び魚類の 900 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 9 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)	330 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 330 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 3.3 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 3.3 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 0.0036 µg/L 程度、海水域では 0.0026 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 0.094 µg/L 程度、海水域では 0.0099 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 0.03、海水域では 0.003 であった。

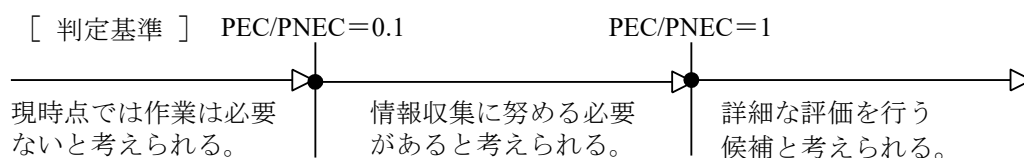
生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

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	0.0036 µg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.0096 µg/L 程度の報告がある]	0.094 µg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.16 µg/L 程度の報告がある]	3.3 µg/L	0.03
公共用水域・海水	0.0026 µg/L 程度(2014)	0.0099 µg/L 程度(2014)		0.003

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、公共用水域・淡水では、限られた地域を対象とした調査において、最大で 0.16 µg/L 程

度の報告があり、この値と PNEC の比は 0.05 であった。

したがって、総合評価としても、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) 化学工業日報社(2021) : 17221 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 Chemicals Agency : Registered Substances, 4 - (α , α - dimethylbenzyl) phenol, (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/24175>, 2021.05.10 現在).
- 5) SPARC; pKa/property server. Ver 4.6., Oct, 2011. Available from, as of Oct 30, 2012[Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/8091>, 2021.05.11 現在)].
- 6) 経済産業省公報 (2002.11.08) .
- 7) 4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノール [別名 : 2-フェニル-2-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン] (被験物質番号 K-1636) の微生物による分解度試験 (試験番号 : 21636) . 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) 経済産業省公報 (2003.10.14) .
- 11) K-1636 のコイへの濃縮度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2021.05.18 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 (2016) : 平成 27 年度版化学物質と環境 (平成 26 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 3) Hitomi Hasegawa, Shingo Hirao and Shigeru Suzuki (2016) : Liquid Chromatography-mass Spectrometric Analysis of p-cumylphenol and Bisphenol A in Environmental Waters in Nagoya City. Journal of Environmental Chemistry. 26(1):21-26.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.

- 2) 化学物質点検推進連絡協議会 (2001): 4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールのラットを用いる単回経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告書. 8: 717-718.
- 3) 化学物質点検推進連絡協議会 (2001): 4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールのラットを用いる 28日間反復経口投与毒性試験. 化学物質毒性試験報告書. 8: 719-732.
- 4) Tyl RW, Myers CB, Marr MC. (2005): Modified combined repeated dose toxicity study with the reproductive/developmental toxicity screening test of *p*-cumylphenol (CAS No. 599-64-4) administered via oral gavage to CD® (Sprague-Dawley) rats (OECD 422). Unpublished Report No. 65C-07895.200. Cited in: General Electric Company (2005): Robust summary of *p*-cumylphenol (CAS No. 599-64-4).
- 5) 株式会社ボゾリサーチセンター(2004): *p*-(α , α -ジメチルベンジル)フェノールのラット新生児における哺育期投与試験. B-4313. 最終報告書.
- 6) Hasegawa R, Hirata-Koizumi M, Takahashi M, Kamata E, Ema M. (2005): Comparative susceptibility of newborn and young rats to six industrial chemicals. *Congenit Anom.* 45: 137-145.
- 7) Mitsui Petrochemical Industries (1984): Unpublished report. Cited in: General Electric Company (2005): Robust summary of *p*-cumylphenol (CAS No. 599-64-4).
- 8) 社団法人 日本化学物質安全・情報センター (1996): 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.
- 9) 化学物質点検推進連絡協議会 (2001): 4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールの細菌を用いる復帰変異試験. 化学物質毒性試験報告書. 8: 733-737.
- 10) San RH, Clarke JJ. (2001): *In vitro* mammalian cell gene mutation test (L5178Y/TK^{+/+} mouse lymphoma assay): phenol, *p*-(α , α -dimethylbenzyl). Unpublished report No. AA37UF.702.BTL. Cited in: General Electric Company (2005): Robust summary of *p*-cumylphenol (CAS No. 599-64-4).
- 11) 化学物質点検推進連絡協議会 (2001): 4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールのチャイニーズ・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. 8: 738-741.
- 12) Gudi R, Brown C. (2001): *In vitro* mammalian chromosome aberration test: phenol, *p*-(α , α -dimethylbenzyl). Unpublished Report No. AA37UF.331.BTL. Cited in: General Electric Company (2005): Robust summary of *p*-cumylphenol (CAS No. 599-64-4).

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2005): 平成 16 年度 生態影響試験
- 2) その他
2021179: 経済産業省 (2003): K-1636 のコイへの濃縮度試験.
- 3) European Chemicals Agency: Registered Substances, 4 - (α , α -dimethylbenzyl) phenol, (<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/24175>, 2021.05.10 現在).
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (2001).

2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (2001).
3. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (2001).

[8] *n*-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル

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：*n*-ブチル-2,3-エポキシプロピルエーテル

(別の呼称：2-(ブトキシメチル)オキシラン)

CAS 番号：2426-08-6

化審法官報公示整理番号：2-392

化管法政令番号：1-359 (改正後政令番号*：2-97)

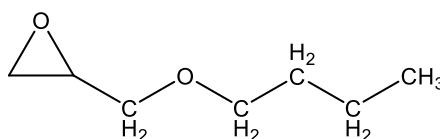
RTECS 番号：TX4200000

分子式： $C_7H_{14}O_2$

分子量：130.18

換算係数：1 ppm = 5.32 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



*注：令和5年4月1日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は無色透明の液体である¹⁾。

融点	-30.96℃ (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
沸点	171℃ (101 kPa) ³⁾ 、169℃ (101 kPa) ⁴⁾ 、164℃ ⁵⁾ 、168℃ ⁵⁾
密度	0.918 g/cm ³ (20℃) ³⁾
蒸気圧	430 Pa (25℃) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.63 ^{4), 6)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	2 × 10 ⁴ mg/L (20℃) ⁵⁾

(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⁷⁾)

分解率：BOD 40% (平均値)*、TOC 56% (平均値)*、HPLC 68% (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)⁸⁾

(備考：*被験物質は水中で一部加水分解する。(汚泥+被験物質)系では3-ブトキシ-1,2-プロパンジオール (変化物1) 及び3-ブトキシ-2-クロロプロパノールあるいは1-ブトキシ-3-クロロ-2-プロパノール (変化物2) を生成する。変化物2は基礎培養液の中和に用いた塩酸に由来するものである。)⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $20 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁹⁾により計算）

半減期：3.2～32 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し計算）

加水分解性

本物質は加水分解し、（水＋被験物質）系で 28 日後の残留率は 42%であり、変化物として 3-ブトキシ-1,2-プロパンジオールを生成する（生成率 46%）⁸⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)： 3.2（BCFBAF¹¹⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 15（KOCWIN¹²⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

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

表 1.1 製造・輸入数量の推移

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

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

b) 届出事業者が 2 社以下のため、製造・輸入数量は公表されていない。

本物質の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 107 t である¹³⁾。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。

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 100 t 以上である¹⁴⁾。

② 用途

本物質の主な用途は、エポキシ樹脂反応性希釈剤、塩素含有化合物安定剤、木綿改質剤とされている¹⁵⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：359）に指定されているが、令和3年10月20日に公布された「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令の一部を改正する政令」（令和5年4月1日施行）により、第一種指定化学物質から除外され、新たに第二種指定化学物質（政令番号：97）に指定される予定。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性のある物質に選定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成15年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1027）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2019年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2), 3)}から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量対象業種・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（2019 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	230	0	0	0	1	2,597	-	-	-	-	230	-	230

業種等別排出量(割合)								総排出量の構成比(%)			
業種	排出量 (kg/年)	公共用水域 (kg/年)	土壌 (kg/年)	埋立 (kg/年)	下水道 (kg/年)	廃棄物移動 (kg/年)	割合 (%)	届出	届出外	割合 (%)	
化学工業	142 (61.8%)	0	0	0	1 (100%)	989 (38.1%)					
電気機械器具製造業	88 (38.2%)	0	0	0	0	1,526 (58.8%)					
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	0	53 (2.0%)					
ゴム製品製造業	0	0	0	0	0	29 (1.1%)					

本物質の2019年度における環境中への総排出量は0.23t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。この他に下水道への移動量が0.001t、廃棄物への移動量が約2.6tであった。届出排出量の主な排出源は、化学工業、電気機械器具製造業であった。

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基にUSES3.0をベースに日本固有のパラメータを組み込んだMackay-Type Level III多媒体モデル⁴⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、2019年度に環境中及び大気への排出量が最大であった兵庫県（大気への排出量0.11t）とした。予測結果を表2.2に示す。

表 2.2 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合(%)	
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域	
	環境中	大 気
	兵庫県	兵庫県
大 気	81.1	81.1
水 域	13.8	13.8
土 壌	5.0	5.0
底 質	0.0	0.0

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3.1、表 2.3.2 に示す。

表 2.3.1 各媒体中の存在状況（国による調査結果）

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物 $\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水 $\mu\text{g}/\text{L}$									
土壌 $\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<u><0.7</u>	<0.7	<0.5	<u><0.7</u>	0.5~0.7	0/2	長野県 三重県	1984	5)
公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<u><0.7</u>	<0.7	<0.6	<u><0.7</u>	0.6~0.7	0/6	広島県、 三重県	1984	5)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$	<0.01	<0.01	<0.008	<0.01	0.008~ 0.01	0/2	長野県 三重県	1984	5)
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$	<0.019	<0.019	<0.0006	<0.019	0.0006~ 0.019	0/6	広島県、 三重県	1984	5)
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									

注：a) 最大値又は幾何平均値の欄の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。

表 2.3.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$									

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）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の
人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事をそれぞれ 15
m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大 気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	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
最 大 値	公共用水域・淡水	過去のデータではあるが 0.7 μg/L 未満の 報告がある (1984)	過去のデータではあるが 0.028 μg/kg/day 未満の報告がある
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壌	データは得られなかった	データは得られなかった
最 大 値	大 気		
	一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
最 大 値	水 質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	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 0.7 µg/L 未満の報告がある (1984)	過去のデータではあるが 0.028 µg/kg/day 未満の報告がある
値	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

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、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

一方、化管法に基づく 2019 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁶⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.021 µg/m³となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水		
	参考値 ^{a)}	(<0.028)	(<0.028)
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等の観点から参考値としたものを示す。

a) 過去（10 年以上前）の調査結果に基づく曝露量

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、過去のデータではあるが公共用水域・淡水のデータから算定した経口曝露量は 0.028 µg/kg/day 未満の報告があった。

一方、化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベースの平水流量⁷⁾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 0.021 µg/L となった。推定した河川中濃度を用いて経口曝露量を算出すると 0.00084 µg/kg/day となった。

物理化学的性状から考えて生物濃縮性は高くないと推測されることから、本物質の環境媒体

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

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・淡水域、同海水域ともに 0.7 µg/L 未満の報告があった。

一方、化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、下水道への移動量の届出があったため、下水道への移動量から推計した公共用水域への排出量^aを全国河道構造データベースの平水流量⁷⁾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 0.021 µg/L となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.7 µg/L 未満の報告があった (1984)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.7 µg/L 未満の報告があった (1984)]
海 水	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.7 µg/L 未満の報告があった (1984)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.7 µg/L 未満の報告があった (1984)]

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

雄のラット又はウサギに ^{14}C でラベルした本物質 20 mg/kg を単回強制経口投与した結果、24 時間でラットは投与した放射活性の 87%、ウサギは 78%を尿中に排泄し、96 時間でラットは 91%、ウサギは 80%を尿中に排泄した。ラットでは投与量の 23%が 3-ブトキシ-2-アセチルアミノプロピオン酸、10%がブトキシ酢酸、9%が 3-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピオン酸、19%が未同定の極性代謝物として尿中に排泄されたが、ウサギでは 3-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピオン酸が 35%と最も多く、残りの代謝物は 2~5%であった¹⁾。

^{14}C でラベルした本物質 2、20、200 mg/kg を雄ラット及び雌マウスに、200 mg/kg を雌ラット及び雄マウスに単回強制経口投与した結果、24 時間でラットでは投与した放射活性の 84~92%が尿中に、2.6~7.7%が糞中に、1.5%以下が呼気中に排泄され、体内残留は 2.7~4.4%であり、マウスでは 64~73%が尿中に、5.3~12%が糞中に、10~18%が呼気中に排泄され、体内残留は 1.5~1.7%であり、投与量や性による差はなかった。24 時間後の体内の放射活性は消化管を除くと、肝臓、腎臓、肺で高かった。尿中から本物質の未変化体は検出されなかったが、3-ブトキシ-2-ヒドロキシ-1-プロパノールとその硫酸塩やグルクロン酸との抱合体、3-ブトキシ-2-ヒドロキシプロピオン酸、*O*-ブチル-*N*-アセチルセリン、ブトキシ酢酸、2-ブトキシエタノール、3-ブトキシ-1-(*N*-アセチルシステイン-*S*-イル)-2-プロパノール、メルカプツール酸代謝物などの 15 種類の代謝物が同定され、本物質の加水分解あるいはグルタチオン抱合から始まる 2 つの代謝経路が推定された²⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性³⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	1,660 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	1,530 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	1,030 ppm [5,490 mg/m ³] (8 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	260 mg/m ³
ラット	経皮	LD ₅₀	> 2,150 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	2,520 µL/kg [2,290 mg/kg]

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚、気道を刺激し、吸入すると咳、咽頭痛を生じる。皮膚に付くと発赤、痛み、眼に入ると充血、痛みを生じる⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Tif: Ralf ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、15.8、88.2、190 ppm を 28 日間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、190 ppm 群の雄で体重増

加の有意な抑制、ヘモグロビン濃度の有意な増加と血清グルコースの有意な減少、雌で血清 AST の有意な上昇、肝臓相対重量の有意な減少を認めた。また、88.2 ppm 以上の群の雌雄の鼻腔で嗅上皮の変性、呼吸上皮の過形成又は化生性変化の発生率に有意な増加を認め、雌よりも雄で顕著であった⁵⁾。この結果から、NOAEL を 15.8 ppm (曝露状況で補正 : 2.8 ppm) とする。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、12.5、25、50、100、200 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、50 ppm 以上の群の雄及び 100 ppm 以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認めた。200 ppm 群の雌雄で血小板の減少、雄で赤血球の減少、平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビンの増加、分葉核好中球比の増加とリンパ球比の減少を認め、血清では 100 ppm 以上の群の雄でトリグリセリド、ナトリウムの減少、雌で総タンパク、アルブミン、ナトリウムの減少、200 ppm 群の雄でグルコースの減少、雌で ALP の上昇に有意差を認め、尿では 200 ppm 群の雄でケトン体の陽性例の有意な増加がみられた。剖検で異常所見はなかったが、100 ppm 以上の群の雄及び 200 ppm 群の雌で胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少、100 ppm 以上の群の雌で副腎の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。組織への影響は主に鼻腔でみられ、50 ppm 以上の群の雄及び 100 ppm 以上の群の雌で呼吸上皮の過形成、100 ppm 以上の群の雌雄で呼吸上皮の炎症、嗅上皮の萎縮、100 ppm 以上の群の雄及び 200 ppm 群の雌で呼吸上皮の壊死、200 ppm 群の雌雄で嗅上皮の呼吸上皮化生、呼吸上皮の扁平上皮化生、嗅上皮の壊死、200 ppm 群の雄で嗅上皮の炎症の発生率に有意な増加を認めた。また、200 ppm 群の雌雄で胸腺の萎縮、雄の腎臓で好酸性小体、精巣で精原細胞の壊死の発生率にも有意な増加を認め、200 ppm 群では雌雄の眼球で角膜の血管形成、雄の精巣上体で精上皮系細胞の残屑の出現もみられた⁶⁾。この結果から、NOAEL を雄で 25 ppm (曝露状況で補正 : 4.5 ppm)、雌で 50 ppm (曝露状況で補正 : 8.9 ppm) とする。

ウ) BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、12.5、25、50、100、200 ppm を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、50 ppm 以上の群の雄及び 100 ppm 以上の群の雌で体重増加の有意な抑制を認め、50 ppm 群の雌でも散発的に体重増加の抑制がみられた。100 ppm 以上の群の雌及び 200 ppm 群の雄で平均赤血球ヘモグロビン、100 ppm 以上の群の雌で平均赤血球容積の増加、血清では 50 ppm 以上の群の雄及び 200 ppm 群の雌で総ビリルビンの増加、100 ppm 以上の群の雌雄で ALP の上昇、50 ppm 以上の群の雄で A/G 比の増加、トリグリセリドとリン脂質の減少などに有意差を認めた。剖検で異常所見はなかったが、50 ppm 以上の群の雄及び 200 ppm 群の雌で胸腺、100 ppm 以上の群の雌雄で脾臓の絶対重量、100 ppm 以上の群の雌で脾臓の相対重量の有意な低下を認めた。組織への影響は鼻腔と前胃にみられ、鼻腔では 25 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の呼吸上皮化生、50 ppm 以上の群の雌雄で嗅上皮の萎縮、呼吸上皮の壊死、100 ppm 以上の群の雌雄でポリプ形成、200 ppm 群の雌雄で嗅上皮の壊死、雌で呼吸上皮の扁平上皮化生の発生率に有意な増加を認め、前胃では 200 ppm 群の雄で過形成及び軽度なびらんと潰瘍がみられた⁷⁾。この結果から、NOAEL を雌雄で 12.5 ppm (曝露状況で補正 : 2.2 ppm) とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、10、30、90 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、90 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制とるい瘦、不整呼吸、異常呼吸音、深呼吸がみられ、生存率が有意に低下した。90 ppm 群の雄でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、分葉核好中球比の減少、雌雄の血清で ALP の上昇、雄で AST の上昇などに有意差を認めた。組織への影響は主に鼻腔でみられ、30 ppm 以上の群の雌雄で呼吸上皮の扁平上皮化生、30 ppm 以上の群の雄及び 90 ppm 群の雌で嗅上皮の萎縮、90 ppm 群の雌雄で異型を伴った扁平上皮過形成、呼吸上皮の炎症、雄で嗅上皮の呼吸上皮化生、雌で嗅上皮の扁平上皮過形成の発生率に有意な増加を認めた。また、90 ppm 群の雌雄の眼球で角膜炎、雄の肺で異物性の炎症、骨髓で造血亢進、精巣で間質細胞過形成の発生率に有意な増加を認めた^{8,9)}。この結果から、NOAEL を雌雄で 10 ppm（曝露状況で補正：1.8 ppm）とする。

オ) BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、5、15、45 ppm を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、45 ppm 群の雌雄で体重増加の有意な抑制を認め、45 ppm 群の雄の体重は 5 週以降から試験期間を通して一貫して低く、体重増加の抑制が著明であり、雌の生存率はやや低かった。45 ppm 群の雄でヘマトクリット値の増加、白血球の減少、雌雄の血清で A/G 比の増加、ALP の上昇などに有意差を認めた。組織への影響は主に鼻腔でみられ、5 ppm 以上の群の雄及び 15 ppm 以上の群の雌で呼吸上皮の立方化、5 ppm 以上の群の雌及び 15 ppm 以上の群の雄で嗅上皮の呼吸上皮化生、15 ppm 以上の群の雌雄で粘膜下腺の呼吸上皮化生、15 ppm 以上の群の雄及び 45 ppm 群の雌で血管拡張、45 ppm 群の雌雄で移行上皮の結節状過形成、浸出液、雄で呼吸上皮の好酸性変化の発生率に有意な増加を認めた^{9,10)}。この結果から、LOAEL を雌雄で 5 ppm（曝露状況で補正：0.89 ppm）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、12.5、25、50、100、200 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、200 ppm 群の雄の精巣で精原細胞の壊死の発生率に有意な増加を認め、精巣上体では精上皮系細胞の残屑の出現もみられたが、雌の生殖器に影響はなかった⁶⁾。

イ) BDF₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、12.5、25、50、100、200 ppm を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、雌雄の生殖器に影響はなかった⁷⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、40、100、250 mg/kg/day を妊娠 0 日から妊娠 19 日まで強制経口投与した結果、250 mg/kg/day 群で投与の直前や 1 時間後に流涎が散見されたが、死亡や体重への影響はなかった。250 mg/kg/day 群で着床後胚死亡の増加と生存胎仔数の減少、250 mg/kg/day 群の胎仔で低体重、椎骨中心の骨化遅延を認め、同群での胎仔の発育遅延は明らかであった¹¹⁾。この結果から、母ラット及び胎仔で NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

④ ヒトへの影響

ア) 建設現場の倉庫で本物質を含む注入剤の入った缶を倒して約 3.5 L を床にこぼし、漏洩箇所を顆粒状の吸収剤で覆っただけで作業を続けていた 2 人の男性労働者の症例では、1 人は 1～1.5 時間後に嘔吐や眼・鼻の刺激症状、運動失調を発症し、入院時には頭痛、咳もみられ、嘔吐は 18 時間持続した。24 時間後に退院したものの、頭痛は 6～7 日間、食欲不振は 10 日間続き、吐き気と嘔吐が断続的に 9 週間続いた後に吐血して再度入院し、17 日前から続く腹痛のために虫垂切除手術を受けた。もう 1 人も約 1.5 時間後に眩暈を起こし、倉庫のロフトで睡眠をとったが、約 2 時間後に吐き気で目覚め、よろめきと嘔吐を発症し、入院時には咳、頭痛、眼の充血、複視がみられた。眼の症状は翌朝までに消失したが、頭痛は 1 週間続き、集中力が低下した。約 4 週間後に新しい職場で吐血と下血により倒れ、入院して検査したところ、胃に潰瘍や炎症はみられなかったが、ヘモグロビンの低下がみられた。3 ヶ月後のフォローアップ訪問では、前者は虫垂切除から回復していたが、後者は痙攣性頭痛、嗜眠、食欲不振をまだ訴えており、時折折血の混じった嘔吐をしていた¹²⁾。

イ) 男女 25 人を対象とした皮膚刺激性の試験では、5 人の背中に本物質の 100% 溶液を 24 時間塗布した結果、全員の皮膚に紅斑、浮腫、水疱、潰瘍などの強い刺激反応がみられた。このため、希釈して 25 人全員に試験したところ、10% 溶液では 17 人 (68%)、5% 溶液で 8 人 (32%)、2.5% 溶液で 1 人 (4%) に刺激反応がみられたが、1.25% では誰にも刺激反応はみられなかった。また、14 日後に刺激反応を生じなかった濃度で全員に感作試験を実施した結果、5 人 (20%) で陽性反応がみられた¹³⁾。

ウ) アメリカの囚人ボランティア 24 人に本物質の 10% 溶液で実施したパッチテストでは、19 人 (79%) に強い陽性反応がみられた¹⁴⁾。一方、フィンランドで 1985 年から 1992 年の間に皮膚科を受診し、本物質の 0.25% 溶液でパッチテストした患者 343 人では、誰にも陽性反応はみられなかった¹⁵⁾。また、フィンランドで 1991 年から 1996 年の間に職業性皮膚炎が疑われた患者 310 人に実施した 0.25% 溶液のパッチテストでは、2 人 (0.6%) に陽性反応、1 人 (0.3%) に刺激反応がみられた¹⁶⁾。

エ) アメリカの飛行機会社のプラスチック製造施設で実施された流産の調査では、1984 年から 1985 年の間に 50 件 (45 人) の妊娠があり、このうち 11 件 (9 人) の流産があった。流産の発生が集中した時期はなかったが、プラスチック製品製造工程が多かった。そこで溶剤の使用状況と流産の関係を調べると、本物質が使用されていた作業場で 1 件の流産があったが、そこでは本物質以外にも多くの溶剤が使用されており、原因物質の特定はできなかった¹⁷⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (2020)	2B ヒトに対して発がん性があるかもしれない
EU	EU (2008)	2 ヒトに対する発がん性が疑われる物質
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会 (2016)	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 (1987)	3B ヒトの発がん性物質としての証拠は不十分であり、現行の許容濃度との関係も不明な物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発し^{18~22)}、S9 無添加の大腸菌で遺伝子突然変異を誘発した²³⁾。S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異を誘発したが²¹⁾、S9 無添加のマウス胚細胞 (BALB/3T3) で形質転換を誘発しなかった²⁰⁾。S9 無添加のヒト末梢血リンパ球で DNA 傷害²⁴⁾、不定期 DNA 合成^{18,25)}、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で姉妹染色分体交換²⁶⁾を誘発したが、S9 添加の有無にかかわらずヒト肺線維芽細胞 (WI-38) で不定期 DNA 合成を誘発しなかった²¹⁾。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウス宿主経路法でネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが¹⁸⁾、皮膚塗布したマウスで優性致死突然変異を誘発した^{18,27)}。腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で染色体異常を誘発した²⁸⁾。経口投与したマウスの骨髓細胞で小核を誘発しなかったが^{18,20)}、腹腔内投与したマウスの骨髓細胞で小核を誘発した²⁰⁾。

○ 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、10、30、90 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、30 ppm 群の雄 (50 匹中 5 匹) の鼻腔で腺腫、90 ppm 群の雌雄 (雄 50 匹中 38 匹、雌 50 匹中 28 匹) の鼻腔で扁平上皮癌の発生率に有意な増加を認めた^{9,10)}。

BDF₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、5、15、45 ppm を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、15 ppm 以上の群の雄 (50 匹中 14 匹、49 匹中 8 匹) 及び 45 ppm 群の雌 (50 匹中 7 匹) の鼻腔で血管腫、15 ppm 以上の群の雌 (各 50 匹中 15 匹) の子宮で組織球

性肉腫の発生率に有意な増加を認めた^{9,10)}。なお、45 ppm 群の雄の鼻腔血管腫の発生率は 15 ppm 群よりも低かったが、これは 45 ppm 群でみられた著明な体重増加の抑制に伴う状態の悪化に起因したものと考えられた。

厚生労働省では、上記のラット及びマウスの試験結果から、本物質をがん原性指針の対象物質に追加（平成 24 年度）しているが²⁹⁾、ユニットリスクを算出した報告はなかった。このため、比較的低い曝露濃度段階から腫瘍の発生がみられたマウスを対象にしてベンチマークドーズ法を適用してユニットリスクを独自に算出した結果、雌の子宮の組織球性肉腫の発生状況から $9.9 \times 10^{-6} \sim 1.24 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ となった。雄の鼻腔の血管腫では 45 ppm 群の発生率が 15 ppm 群よりも低かったことから適切な BMDL₁₀ が得られなかったが、45 ppm 群を除いた 3 群で算出するとユニットリスクは $2.2 \times 10^{-5} \sim 2.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ となった。

○ 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・発生毒性に関する知見が得られている。発がん性についてはヒトでは十分な知見が得られず、発がん性の有無について判断できない。しかし、ラット及びマウスを用いた吸入曝露の発がん性試験では、雌雄の鼻腔で腫瘍の発生がみられ、特に雄マウスでは比較的低い曝露濃度群から腫瘍が発生しており、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。

経口曝露については、無毒性量等やスロープファクターの設定ができなかった。

吸入曝露の非発がん影響については、中・長期毒性オ)のマウスの試験から得られた LOAEL 0.89 ppm（呼吸上皮の立方化、嗅上皮の呼吸上皮化生）を LOAEL であるために 10 で除した 0.089 ppm (0.47 mg/m³) が信頼性のある最も低濃度の知見と判断できる。発がん性について閾値の存在を示唆した知見は得られなかったため、非発がん影響の 0.47 mg/m³ を無毒性量等として設定する。

発がん性については、閾値なしを前提にした場合のユニットリスクとして、雌マウスの試験結果（子宮の組織球性肉腫）から求めた $9.9 \times 10^{-6} \sim 1.24 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ および、雄マウスの試験結果（鼻腔の血管腫）から求めた $2.2 \times 10^{-5} \sim 2.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ から安全側として $2.2 \times 10^{-5} \sim 2.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ を採用する。

② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

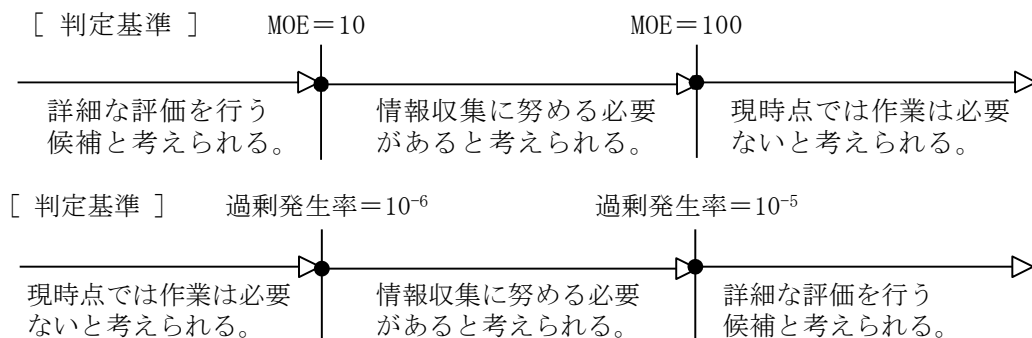
経口曝露については、無毒性量等が設定できず、曝露量も把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	—	—	—
	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 ^a ファクター	過剰発生率	TD ₀₅	EPI
経口	飲料水	—	—	—	—	—
	公共用水域・淡水	—		—		—



しかし、吸収率を 100% と仮定し、吸入曝露の無毒性量等を経口曝露の無毒性量等に換算すると 0.14 mg/kg/day となるが、参考としてこれと過去の公共用水域・淡水のデータ (1984 年) から算出した最大曝露量 $0.028 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ 未満から、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 100 超となる。発がん性については、ユニットリスクを経口換算すると $7.3 \times 10^{-2} \sim 9.0 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/day})^{-1}$ となるが、参考としてこれから求めたがん過剰発生率は 2.5×10^{-6} 未満となり、判定基準を跨ぐ。一方、化管法に基づく 2019 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 $0.00084 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$ であったが、これから算出した MOE は 3,300、がん過剰発生率は $6.1 \times 10^{-8} \sim 7.6 \times 10^{-8}$ 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

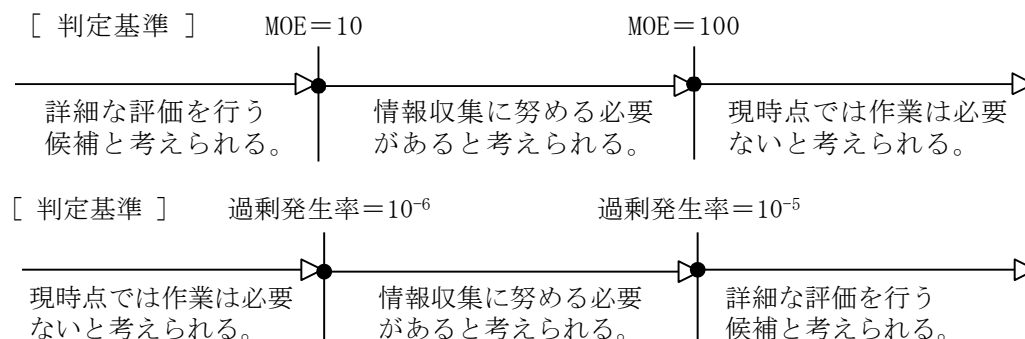
吸入曝露については、曝露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。

表 3.5 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	—	—	0.47 mg/m^3	マウス	—
	室内空気	—	—			—

表 3.6 吸入曝露による健康リスク（がん過剰発生率及びEPIの算定）

曝露経路・媒体		予測最大曝露濃度	ユニットリスク	過剰発生率	TC ₀₅	EPI
吸入	環境大気	—	$2.2 \times 10^{-5} \sim 2.7 \times 10^{-5}$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ⁻¹	—	—	—
	室内空気	—		—		—



しかし、化管法に基づく 2019 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度（年平均値）の最大値は $0.021 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、参考としてこれと無毒性量等 $0.47 \text{ mg}/\text{m}^3$ 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、さらに発がん性を考慮して 5 で除して算出した MOE は 450 となる。また、発がん性については、ユニットリスク $2.2 \times 10^{-5} \sim 2.7 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$ から参考として算出したがん過剰発生率は $4.6 \times 10^{-7} \sim 5.7 \times 10^{-7}$ となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質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	○		35,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	B	B	2) -1
甲殻類等	○		2,000	<i>Acartia tonsa</i>	アカルチア属	EC ₅₀ IMM	2	C	C	1)-102274
	○		<u>3,900</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-102333
	○		9,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2) -2
	○		12,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-102274
魚 類	○		65,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2) -3
その他	○		74,000	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ (胚)	EC ₅₀ DVP	1	D	C	3) -1

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

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

E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

影響内容

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

毒性値の算出方法

RATE: 生長速度より求める方法 (速度法)

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

1) 藻類等

OECD テストガイドライン No. 201 に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名

Pseudokirchneriella subcapitata) の生長阻害試験が実施された²⁾⁻¹。設定試験濃度は 0 (対照区)、10、14、19、25、35、45、60、85、120、160、220、300 mg/L (公比 1.4) であった。速度法による生長阻害に関する 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 35,000 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Shell Oil Co.¹⁾⁻¹⁰²³³³は、標準手順書 (ST SOP) No.167 (2nd Edition) に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で実施され、試験用水には、米国 EPA の試験法 (1975) に従った蒸留脱イオン再調整水 (硬度 180±10 mg/L、CaCO₃ 換算) が使用された。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 3,900 µg/L であった。

3) 魚 類

ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験が実施された²⁾⁻³。試験は半止水式 (24 時間毎換水、緩やかな曝気あり) で実施され、設定試験濃度は 0 (対照区)、10、20、50、100、200 mg/L であった。試験溶液の硬度は 240±30 mg/L (CaCO₃ 換算) であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 65,000 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>	96 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	35,000 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	3,900 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC ₅₀	65,000 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 3,900 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 39 µg/L が得られた。

慢性毒性値は得られなかったため、本物質の PNEC としては、甲殻類等の急性毒性値から得られた 39 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

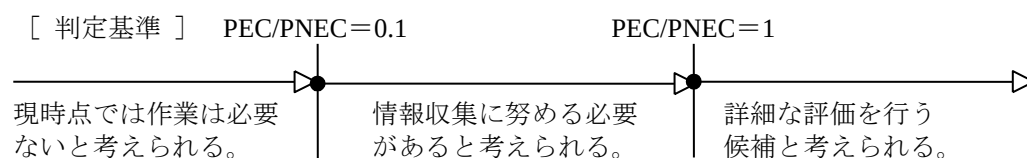
本物質については、予測環境中濃度 (PEC) を設定できるデータが得られなかったため、生態リスクの判定はできなかった。

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 0.7 µg/L 未満の報告があっ た (1984)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.7 µg/L 未満の報告があっ た (1984)]	39 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 0.7 µg/L 未満の報告があっ た (1984)]	データは得られなかった [過去のデータではあるが 0.7 µg/L 未満の報告があっ た (1984)]		—

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、過去 (10 年以上前) のデータではあるが、公共用水域・淡水、海水ともに 0.7 µg/L 未満の報告があり、この値と PNEC の比は 0.02 未満となった。

また、化管法に基づく 2019 年度の公共用水域・淡水への届出排出量はなかったが、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 0.021 µg/L であり、PNEC との比は 0.0005 となった。

以上から、総合的な判定としては、本物質について現時点で作業の必要はないと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 830.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 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: 664.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 35.
- 7) 通産省公報(1986.12.27).
- 8) 被験物質 K-527 の微生物による分解度試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html, 2021.05.18 現在).
- 14) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.06 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 (2021) : 令和元年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r1kohyo/shukeikekka_csv.html, 2021.04.05 現在).

- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 令和元年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細. (<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR01/syosai.html>, 2021.04.05 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2022) : 令和 3 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境庁環境保健部保健調査室 (1985) : 昭和 60 年版化学物質と環境 (昭和 59 年度化学物質環境実態調査結果) .
- 6) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry － Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.
- 7) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.0.9.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Eadsforth CV, Hutson DH, Logan CJ, Morrison BJ. (1985): The metabolism of *n*-butyl glycidyl ether in the rat and rabbit. *Xenobiotica*. 15: 579-589.
- 2) Chen LJ, Lebetkin EH, Nwakpuda EI, Burka LT. (2007): Metabolism and disposition of *n*-butyl glycidyl ether in F344 rats and B6C3F₁ mice. *Drug Metab Dispos*. 35: 2218-2224.
- 3) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 4) IPCS (2005): International Chemical Safety Cards. 0115. *n*-Butyl glycidyl ether.
- 5) Gatz RN. (1985): Final report on the toxic effects of a 28-day inhalation exposure to butyl glycidyl ether (TK-10408) in the rat. Battelle Institute. NTIS/OTS0515488.
- 6) 日本バイオアッセイ研究センター(2003): ブチル 2,3-エポキシプロピルエーテルのラットを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書. 試験番号 : 0415.
- 7) 日本バイオアッセイ研究センター(2003): ブチル 2,3-エポキシプロピルエーテルのマウスを用いた吸入による 13 週間毒性試験報告書. 試験番号 : 0416.
- 8) 日本バイオアッセイ研究センター(2005): ブチル 2,3-エポキシプロピルエーテルのラットを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号 : 0437.
- 9) Matsumoto M, Kasai T, Saito A, Takanobu K, Senoh H, Umeda Y, Kanno J. (2020): Carcinogenicity of butyl 2,3-epoxypropyl ether in rats and mice by whole body inhalation for two years. *J Toxicol Sci*. 45: 1-14.
- 10) 日本バイオアッセイ研究センター(2005): ブチル 2,3-エポキシプロピルエーテルのマウスを用いた吸入によるがん原性試験報告書. 試験番号 : 0438.
- 11) WIL Research Laboratories, LLC. (2006): Study No. WIL-284003. (https://ofmpub.epa.gov/oppttpv/Public_Search.PublicTabs?section=1&SubmissionId=25230873&epcount=1&epname=Developmental+Toxicity/Teratogenicity&epdiscp=Mammalian+Health+Effects+SIDS&selchemid=null&CategorySingle=null 2021.7.6 現在).
- 12) Wallace E. (1979): Effects of *n*-butyl glycidyl ether exposure. *J Soc Occup Med*. 29: 142-143.
- 13) Lea WA Jr, Block WD, Cornish HH. (1958): The irritating and sensitizing capacity of epoxy resins. *AMA Arch Derm*. 78: 304-308.
- 14) Kligman AM. (1966): The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol*. 47: 393-409.

- 15) Tarvainen K. (1995): Analysis of patients with allergic patch test reactions to a plastics and glues series. *Contact Dermatitis*. 32: 346-351.
- 16) Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T. (1999): Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol*. 79: 296-300.
- 17) Boeing Company (1986): Auburn reproductive health survey. Study report. NTIS/OTS0515097.
- 18) University of Texas Medical Branch (1977): Report to the Dow Chemical Company. Integrated mutagenicity testing program. NTIS/OTS0571373.
- 19) Wade MJ, Moyer JW, Hine CH. (1979): Mutagenic action of a series of epoxides. *Mutat Res*. 66: 367-371.
- 20) Connor TH, Ward JB Jr, Meyne J, Pullin TG, Legator MS. (1980): The evaluation of the epoxide diluent, *n*-butylglycidyl ether, in a series of mutagenicity assays. *Environ Mutagen*. 2: 521-530.
- 21) Thompson ED, Copping WJ, Piper CE, McCarroll N, Oberly TJ, Robinson D. (1981): Mutagenicity of alkyl glycidyl ethers in three short-term assays. *Mutat Res*. 90: 213-231.
- 22) Canter DA, Zeiger E, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1986): Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in *Salmonella*. *Mutat Res*. 172: 105-138.
- 23) Hemminki K, Falck K, Vainio H. (1980): Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals: epoxides, glycidyl ethers, methylating and ethylating agents, halogenated hydrocarbons, hydrazine derivatives, aldehydes, thiuram and dithiocarbamate derivatives. *Arch Toxicol*. 46: 277-285.
- 24) Connor TH, Pullin TG, Meyne J, Frost AF, Legator MS. (1980): Evaluation of the mutagenicity of *n*-BGE and *t*-BGE in a battery of short-term assays. *Environ Mutagen* 2: 284.
- 25) Frost AF, Legator MS. (1982): Unscheduled DNA synthesis induced in human lymphocytes by butyl glycidyl ethers. *Mutat Res*. 102: 193-200.
- 26) von der Hude W, Carstensen S, Obe G. (1991): Structure-activity relationships of epoxides: induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster V79 cells. *Mutat Res*. 249: 55-70.
- 27) Whorton EB Jr, Pullin TG, Frost AF, Onofre A, Legator MS, Folse DS. (1983): Dominant lethal effects of *n*-butyl glycidyl ether in mice. *Mutat Res*. 124: 225-233.
- 28) Hazleton Laboratories America, Inc. (1979): *In vivo* bone marrow cytogenetics study in the rat. R0065. Project No. 297-323. NTIS/OTS0200642.
- 29) 厚生労働省(2012):「労働安全衛生法第 28 条第 3 項の規定に基づき厚生労働大臣が定める化学物質による健康障害を防止するための指針」(平成 24 年 10 月 10 日健康障害を防止するための指針公示第 23 号)。

(4) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 102274 : Shell Oil Co. (2000): Letter from Shell Oil Company to U.S.EPA Submitting Enclosed Health and Safety Study on Sulfolane and N-Butyl Glycidyl Ether with Attachments and Cover Sheet. EPA/OTS Doc.#86-920000472 :46 p. (NTIS/OTS 0533761).
- 102333 : Shell Oil Co. (1985): Toxicity Tests with *Daphnia magna*: Acute Toxicity of Eight Test

Materials to a Newly-Introduced Strain of *D.magna* in Reconstituted Fresh Water. EPA/OTS Doc.#878214957 :15 p. (NTIS/OTS0206734).

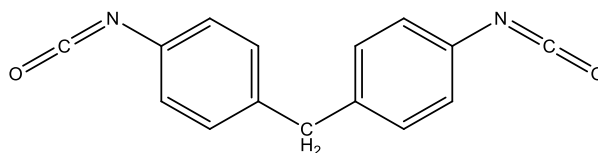
- 2) European Chemicals Agency : Registered Substances, Butyl 2,3-epoxypropyl ether,
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/22306>, 2021.05.10 現在).
 1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental result (1982).
 2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1982).
 3. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (1982).
- 3) US EPA : High Production Volume Information System (HPVIS) , Detail Query Results,
Submission Name: Oxirane, (butoxymethyl)-.
(https://iaspub.epa.gov/opptppv/public_search.publiclist?wChemicalName=2426-08-6&programFlags=, 2021.11.10 現在)
 1. Acute Toxicity to Aquatic Invertebrates (1992).

[9] メチレンビス (4,1-フェニレン) =ジイソシアネート

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：メチレンビス (4,1-フェニレン) =ジイソシアネート
 (別の呼称：メチレンビス(4-フェニルイソシアネート)、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、4,4'-MDI)
 CAS 番号：101-68-8
 化審法官報公示整理番号：4-118 (ジフェニルメタンジイソシアネート)
 化管法政令番号：1-448 (改正後政令番号*：1-498)
 RTECS 番号：NQ9350000
 分子式：C₁₅H₁₀N₂O₂
 分子量：250.25
 換算係数：1ppm = 10.24 mg/m³(気体、25℃)
 構造式：



*注：令和5年4月1日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は、白色から微黄色の固体である¹⁾。

融点	40.41℃ ²⁾ 、38℃ ³⁾ 、39～43℃ ⁴⁾ 、40℃ ⁴⁾
沸点	>300℃ (101 kPa) ⁴⁾ 、364℃ (101 kPa) ⁴⁾
密度	1.197 g/cm ³ (70℃) ²⁾ 、1.18 g/cm ³ (50℃) ⁵⁾
蒸気圧	6.7×10 ⁻⁴ Pa (25℃) ⁶⁾ 、4.7×10 ⁻⁴ Pa (25℃) ⁷⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (logKow)	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)	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

(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%、UV 5%

(試験期間：4週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)⁸⁾

(備考：被験物質は水中で変化し、重合物 (分子量 700~1200) を生成した。)⁸⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $12 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾により計算)

半減期：5.4 ～ 54 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾ と仮定し計算)

加水分解性

ポリメリック MDI (2 核体の MDI が 54.5%、3 核体の MDI が 32.4%) は水と反応し、主に固体の不溶性ポリ尿素と少量の 4,4'-メチレンジアニリン (MDA) を生成した¹¹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：

92 (試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：0.8 µg/L)¹²⁾

200 (試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：0.08 µg/L)¹²⁾

(備考：被験物質は水中で速やかに変化し濃度維持が困難であることから放射性同位体による標識化合物を用いて試験を実施した。試験水中及び試験生物中の被験物質の定量は、液体シンチレーション係数法により放射性同位体の壊変率を測定し、絶対量に換算して行い、変化物を含めた被験物質の濃縮性について評価した。¹²⁾)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：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

(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優先化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹³⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2010	2011	2012	2013	2014
製造・輸入数量(t) ^{a)}	289,260	260,852	277,370	303,653	329,927
年度	2015	2016	2017	2018	2019
製造・輸入数量(t) ^{a)}	261,441	262,144	256,531	231,954	39,315

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¹⁴⁾。

ジフェニルメタンジイソシアネート (MDI) は、工業用の生産物の総称である¹⁾。MDI は 4,4'-MDI とそのオリゴマーから構成され、通常ポリメリック MDI と呼ばれている²⁾。ポリメリック MDI を精製してモノメリック MDI (特に 4,4'-MDI) が得られる²⁾。

② 用 途

本物質の主な用途は、接着剤、塗料、スパンデックス繊維、合成皮革用、ウレタンエラストマーなどの原料とされている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、人健康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：74）に指定されている。また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：448）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:998）に指定されていた。また本物質は、水環境保全の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 2019 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾³⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2019 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	1,072	2	0	0	0.2	897,716	1,439	-	-	-	1,074	1,439	2,513

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
業種	届出排出量	公共用水域	土壌	埋立	下水道	移動量	届出排出量	届出外排出量	合計	
プラスチック製品製造業	688 (64.2%)	0	0	0	0	75,956 (8.5%)	130 (9.0%)	484 (33.6%)	246 (17.1%)	161 (11.2%)
木材・木製品製造業	1 (0.1%)	0	0	0	0	1,620 (0.2%)	201 (14.0%)	140 (9.7%)	8 (0.6%)	8 (0.6%)
金属製品製造業	25 (2.3%)	0	0	0	0	2,629 (0.3%)	0	20 (1.4%)	0	0
家具・装備品製造業	67 (6.3%)	0	0	0	0	377 (0.04%)	0	0	0	0
ゴム製品製造業	5 (0.5%)	2 (100%)	0	0	0	8,629 (1.0%)	0	0	0	0
その他の製造業	2 (0.2%)	0	0	0	0	550 (0.06%)	0	0	0	0
輸送用機械器具製造業	115 (10.7%)	0	0	0	0	18,679 (2.1%)	0	0	0	0
電気機械器具製造業	71 (6.6%)	0	0	0	0	5,016 (0.6%)	0	0	0	0
電気業	42 (3.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パルプ・紙・紙加工品製造業	10 (0.9%)	0	0	0	0	30 (0.003%)	0	0	0	0
化学工業	23 (2.2%)	0	0	0	0.2 (100%)	751,168 (83.7%)	0	0	0	0
窯業・土石製品製造業	15 (1.4%)	0	0	0	0	2,918 (0.3%)	0	0	0	0
一般機械器具製造業	1 (0.1%)	0	0	0	0	13,718 (1.5%)	0	0	0	0
なめし革・同製品・毛皮製造業							0	0	0	0
自然科学研究所	7 (0.7%)	0	0	0	0	1,100 (0.1%)	0	0	0	0
出版・印刷・関連産業	0	0	0	0	0	3,696 (0.4%)	0	0	0	0
繊維工業	0	0	0	0	0	1,600 (0.2%)	0	0	0	0
下水道業							0	0	0	0
自動車整備業							0	0	0	0
鉄道業							0	0	0	0
医療用機械器具・医療用品製造業	0	0	0	0	0	8,200 (0.9%)	0	0	0	0
石油製品・石炭製品製造業	0	0	0	0	0	600 (0.07%)	0	0	0	0
鉄鋼業	0	0	0	0	0	580 (0.06%)	0	0	0	0

	届出						届出外 (国による推計)				総排出量 (kg/年)		
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	1,072	2	0	0	0.2	897,716	1,439	-	-	-	1,074	1,439	2,513

業種別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	届出	届出外	合計	
農業製造業	0	0	0	0	0	380 (0.04%)				
船舶製造・修理業、 船用機関製造業	0	0	0	0	0	150 (0.02%)				
鉄道車両・同部分品 製造業	0	0	0	0	0	50 (0.006%)				
倉庫業	0	0	0	0	0	30 (0.003%)				
電子応用装置製造業	0	0	0	0	0	22 (0.002%)				
精密機械器具製造業	0	0	0	0	0	19 (0.002%)	0			

本物質の 2019 年度における環境中への総排出量は約 2.5 t となり、そのうち届出排出量は約 1.1 t で全体の 43% であった。届出排出量のうち約 1.1 t が大気、0.002 t が公共用水域へ排出され
るとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が 0.0002 t、廃棄物への移動
量が約 898 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プラスチック
製品製造業 (64%)、輸送用機械器具製造業 (11%)、電気機械器具製造業 (7%) であり、公共
用水域への排出が多い業種はゴム製品製造業 (100%) であった。

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

表 2.2 環境中への推定排出量

媒 体	推定排出量(kg)
大 気	2,505
水 域	8
土 壌	0

(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 2.3.1、表
2.3.2 に示す。

表 2.3.1 各媒体中の存在状況 (国による調査結果)

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 μg/m ³	<u><0.00054</u>	<0.00054	<0.00054	<u><0.00054</u>	0.00054	0/14	全国	2016	4)

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

注：a) 最大値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。

表 2.3.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

一般環境大気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.4）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気	0.00054 µg/m³ 未満程度(2016)	0.00016 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	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	0.00054 µg/m³ 未満程度(2016)	0.00016 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	データは得られなかった	データは得られなかった
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.4 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 0.00054 µg/m³ 未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2019 年度の大気への届出排出量をもとに、プルーム・パフモデル⁵⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.14 µg/m³ となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	<0.00016	<0.00016
	室内空気		

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。

本物質は水に触れると速やかに分解され、経口曝露されることはないと考えられるため、経口曝露量推定は行わなかった。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

水質について本物質のデータは得られなかった（表 2.6）。

本物質について公共用水域への排出量が報告されているが、本物質は水に触れると速やかに分解され、水生生物が水質から曝露されることはないと考えられるため、河川中濃度の推定は行わなかった。

表 2.6 公共用水域濃度

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

注：1) () 内の数値は測定年度を示す

2) 淡水は河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

ラットに ^{14}C でラベルした本物質のエアロゾル（濃度未測定・粒径 $5\ \mu\text{m}$ 以下）を 15 分間吸入させた結果、血液中の放射活性は 15 分後が最も高く、96 時間後も 15 分後の約 1/3 の残存がみられた。96 時間で吸収した放射活性の 57% が糞中に、13% が尿中に、1.9% が呼気中に排泄され、胆汁への移行も 5% あった。15 分後の放射活性は消化管、肺、筋肉、血液、皮膚、肝臓で高く、96 時間後は筋肉、肺、血液、消化管、皮膚、肝臓で高かった¹⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした 0.052 、 $0.36\ \text{mg}/\text{m}^3$ （平均粒径 $1.2\ \mu\text{m}$ ）を 4 時間吸入させた結果、体内の放射活性は用量依存的に増加し、気道、消化器系、血液で高く、その後ゆっくりと減少した。血液中では放射活性の 74~79% が血漿にあり、その 93~100% が生体分子と結合していた。尿中排泄のピークは 2 日後にみられ、7 日後もわずかに排泄があった²⁾。

ラットに ^{14}C でラベルした $3.7\ \text{mg}/\text{m}^3$ （空気動学的質量中央粒径 MMAD $1.4\ \mu\text{m}$ ）を 6 時間吸入させた結果、168 時間で吸入した放射活性の 79% が糞中に、5% が尿中に排泄され、約 1% が消化管にあった。胆管をカニューレ処置したラットでは、48 時間で糞中に 34%、尿中に 12%、胆汁中に 14% が排泄され、24% が消化管にあった。 $^{14}\text{CO}_2$ の呼気中への排泄はなかった。高い放射活性の分布は肺、消化管、肝臓でみられたが、いずれの組織でも 196 時間後に低下がみられた。主要な尿中代謝物は *N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノベンズヒドロールであり、尿中放射活性の約 50% に相当した。この他にも *N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノフェニルメタン、*N*-アセチル-4,4'-ジアミノフェニルメタン、*N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノベンゾフェノンの排泄があり、それらはそれぞれ尿中放射活性の 10~40% を占めた。胆汁中からは *N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノベンズヒドロール、*N,N'*-ジアセチル-4,4'-ジアミノフェニルメタンが検出されたが、それらの合計は胆汁中放射活性の 7~28% であり、胆汁中や糞中の主要な代謝物はポリ尿素類であった。遊離メチレンジアニリン（MDA）は尿、糞、胆汁で検出されなかった³⁾。

ラットに 0、0.26、0.7、 $2.1\ \text{mg}/\text{m}^3$ （MMAD $1\ \mu\text{m}$ ）を 3、12 ヶ月（17 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、血液中で MDA、*N*-アセチル-MDA（AcMDA）のヘモグロビン付加体を認め、その生成量は AcMDA > MDA であり、ともに $2.1\ \text{mg}/\text{m}^3$ 群は線形外挿から推定される生成量よりも少なかったが、3、12 ヶ月の生成量は同程度であったことから、付加体生成は 3 ヶ月後には既に飽和に達していたと考えられた。一方、3 ヶ月曝露後に 1 週間の回復期間を置くと、付加体の生成量は全群で約 40% 減少した。対照群を含む全群の酸加水分解尿で MDA、アルカリ加水分解尿で MDA、AcMDA が検出され、アルカリ加水分解尿とヘモグロビン付加体の MDA、AcMDA でそれぞれ高い相関がみられた。酸加水分解尿の MDA はアルカリ加水分解尿の MDA に比べて約 100 倍多かった⁴⁾。

ヒトでは、検出限界（ $3\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）を下回る程度の低濃度の本物質に曝露された労働者 24 人中 9 人で MDA のヘモグロビン付加体、20 人のアルカリ加水分解尿で AcMDA、MDA、酸加水分解尿で MDA が検出されたが、その量は酸加水分解尿で最も多かったことから、気中濃度やヘモグロビン付加体よりも尿中代謝物の方が本物質曝露の指標に適していると考えられた⁵⁾。

ポリメリック MDI（約 50% の本物質（2 核体）と主に 3~4 核体のオリゴマーから成る混合物）に曝露され、呼吸困難、鼻炎・結膜炎、発熱を発症した男性労働者の症例では、MDA の半

減期は酸で加水分解した尿中で 70～80 時間、血清中で 21 日であった⁶⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性（本物質）⁷⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	9,200 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	2,200 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	178 mg/m ³
ラット	吸入	LCLo	2,240 mg/m ³ (1hr)

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

表 3.2 急性毒性（ポリメリック MDI）⁷⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	49,000 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	490 mg/m ³ (4hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	> 9,400 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

ポリメリック MDI は約 50% の本物質（2 核体）と主に 3～4 核体のオリゴマーから成る混合物である⁸⁾。

本物質には催涙性があり、眼、皮膚、気道を刺激する。肺に影響を与え、機能障害を起こすことがある。吸入すると頭痛、吐き気、息切れ、咽頭痛を生じ、皮膚に付くと発赤、眼に入ると痛みを生じる⁹⁾。

② 中・長期毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、2.2、4.9、13.6 mg/m³（MMAD 95% < 5 μm（95% の粒子は MMAD 5 μm 未満））のポリメリック MDI を 2 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、13.6 mg/m³ 群では 4 日目から動きが緩慢になり、立毛、努力性呼吸や開口呼吸を伴った呼吸困難、流涎、鼻孔からの出血、腹部膨満がみられるようになり、雄 7 匹、雌 1 匹が死亡し、重度の体重増加抑制や体重減少がみられた。4.9 mg/m³ 群では落ち着きがなく、軽度の呼吸困難や洗顔行動、立毛がみられたが、死亡はなく、体重増加抑制が雄で軽度に見られた程度であった。剖検では異常所見はなかったが、4.9 mg/m³ 以上の群で肺相対重量の有意な増加を認めた¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 2.2 mg/m³（曝露状況で補正：0.39 mg/m³）とする。

イ) Wistar ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.35、1.4、7.2 mg/m³（MMAD 95% < 5 μm）のポリメリック MDI を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、7.2 mg/m³ 群の雄において軽度で一過性の体重増加の抑制、雌雄の肺で肺泡マクロファージの軽度増加を認め、多くの場合、マクロファージは黄色でやや屈折性の物質を含み、散発的に局所炎症の所見を伴っていた¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 1.4 mg/m³（曝露状況で補正：0.25 mg/m³）とする。

ウ) Wistar ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、4.1、8.4、12.3 mg/m³ (MMAD 95% < 5 μm) のポリメリック MDI を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、12.3 mg/m³ 群で重度の呼吸困難を認め、7 週までに雄 11 匹、雌 4 匹が死亡又は瀕死となって屠殺した。8.4 mg/m³ 群でも呼吸困難はみられたが、死亡はなかった。8.4 mg/m³ 以上の群の雄で体重増加の有意な抑制、雌雄で肺相対重量の有意な増加を認めたが、血液や尿への影響はなかった。曝露に関連した組織への影響は肺、縦隔リンパ節、鼻腔でみられ、肺では 4.1 mg/m³ 以上の群の雌雄で肺泡マクロファージの集簇、8.4 mg/m³ 以上の群の雌雄で間質へのマクロファージ浸潤を認めた。縦隔リンパ節でも 4.1 mg/m³ 以上の群の雌雄で黄色色素を含むマクロファージの集簇の発生率に有意な増加を認め、鼻腔では 8.4 mg/m³ 以上の群の雌で呼吸上皮の陥入巣、12.3 mg/m³ 群の雌雄で嗅上皮の萎縮、雄で炎症の発生率に有意な増加を認めた¹⁰⁾。この結果から、LOAEL を 4.1 mg/m³ (曝露状況で補正 : 0.73 mg/m³) とする。

エ) Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.19、0.98、6.0 mg/m³ (MMAD 93.5% < 4.2 μm) のポリメリック MDI を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、一般状態や生存率、体重、血液、血液生化学、尿への影響はなかったが、6.0 mg/m³ 群の雄で肺の絶対及び相対重量、雌で肺の絶対重量の有意な増加を認めた。組織への影響は肺、縦隔リンパ節、鼻腔でみられ、肺では 0.98 mg/m³ 以上の群の雌雄で黄色色素を含むマクロファージの集簇、細気管支肺泡上皮過形成、0.98 mg/m³ 以上の群の雄及び 6.0 mg/m³ 群の雌で限局性の間質線維化、6.0 mg/m³ 群の雌雄で限局性の肺泡の肺泡管上皮や細気管支上皮への化生、細気管支肺泡領域の鉍質沈着の発生率に有意な増加を認めた。縦隔リンパ節では、0.98 mg/m³ 以上の群の雄及び 6.0 mg/m³ 群の雌で黄色色素を含むマクロファージの集簇に有意な増加を認めた。鼻腔では、0.98 mg/m³ 以上の群の雄及び 6.0 mg/m³ 群の雌で嗅上皮の基底細胞過形成、0.98 mg/m³ 以上の群の雄でボーマン腺の過形成、6.0 mg/m³ 群の雌雄で嗅上皮の変性の発生率に有意な増加を認めた¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 0.19 mg/m³ (曝露状況で補正 : 0.034 mg/m³) とする。

オ) Wistar ラット雌 80 匹を 1 群とし、0、0.23、0.7、2.1 mg/m³ (MMAD 1.1 μm) を 2 年間 (17 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、生存率や体重、血液、血液生化学、尿への影響はなかった。3 ヶ月経過時の剖検では 0.23 mg/m³ 以上の群で肺の相対重量の有意な増加を認めたが、12、20 ヶ月時には 2.1 mg/m³ 群で有意差を認めただけであった。肺では、0.23 mg/m³ 以上の群で間質及び細気管支周囲の線維化、黄色色素を含むマクロファージの集簇、間質への単核細胞浸潤、0.7 mg/m³ 以上の群で限局性の細気管支肺泡上皮過形成、2.1 mg/m³ 群で限局性の骨化生の発生率に有意な増加を認めた。また、0 及び 2.1 mg/m³ 群のみの組織学的検査であったが、2.1 mg/m³ 群の鼻腔で嗅上皮の扁平上皮化生、杯細胞過形成、粘膜への炎症細胞浸潤、喉頭で扁平上皮化生、肺関連リンパ節で黄色色素を含むマクロファージの集簇の発生率に有意な増加を認め、有意差はなかったものの、鼻腔で呼吸上皮化生、呼吸上皮及び嗅上皮の変性やびらんが用量依存的にみられた^{8, 12)}。この結果から、LOAEL を 0.23 mg/m³ (曝露状況で補正 : 0.12 mg/m³) とする。

カ) 上記エ) のポリメリック MDI の試験結果とオ) の本物質の試験結果を詳細に比較検討した結果、標的臓器である肺への影響の用量—反応関係は良く一致し、 0.23 mg/m^3 の 1 日 17 時間曝露は 1 mg/m^3 の 1 日 6 時間曝露にほぼ相当することから、6 時間曝露の NOAEL 0.19 mg/m^3 は、本物質及びポリメリック MDI の健康リスク評価に使用できると考えられた⁸⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラット雌雄各 30 匹を 1 群とし、0、4.1、8.4、 12.3 mg/m^3 (MMAD $95\% < 5 \mu\text{m}$) のポリメリック MDI を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験¹⁰⁾、Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.19、0.98、 6.0 mg/m^3 (MMAD $93.5\% < 4.2 \mu\text{m}$) のポリメリック MDI を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験¹¹⁾、Wistar ラット雌 80 匹を 1 群とし、0、0.23、0.7、 2.1 mg/m^3 (MMAD $1.1 \mu\text{m}$) を 2 年間 (17 時間/日、5 日/週) 吸入させた試験¹²⁾ では、いずれも雌雄の生殖器に影響はなかった。

イ) Wistar ラット雌 25 又は 26 匹を 1 群とし、0、0.9、3、 8.6 mg/m^3 (MMAD $1.1 \mu\text{m}$) を妊娠 6 日から 15 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、 8.6 mg/m^3 群の母ラットで肺の絶対及び相対重量の有意な増加、胎仔で胸骨分節非対称の発生率に有意な増加を認めた以外、影響はなかった¹³⁾。この結果から、母ラット及び胎仔の NOAEL を 3 mg/m^3 (曝露状況で補正： 0.75 mg/m^3) とする。

ウ) Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、1、4、 12 mg/m^3 (MMAD $1.6 \sim 2.5 \mu\text{m}$) のポリメリック MDI を妊娠 6 日から 15 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、 12 mg/m^3 群で 2 匹が死亡し、体重増加の有意な抑制、肝臓の絶対及び相対重量の有意な減少と肺の絶対及び相対重量の有意な増加を認めた。胎仔では 12 mg/m^3 群で低体重、骨格の変異や発達遅延の発生率に有意な増加を認めたが、奇形の発生率に増加はなかった。なお、何らかの変異の発生率は 1、 4 mg/m^3 群でも有意に高かったが、自然発生の範囲に収まる変化であった¹⁴⁾。この結果から、母ラット及び胎仔の NOAEL を 4 mg/m^3 (曝露状況で補正： 1 mg/m^3) とする。

④ ヒトへの影響

ア) ジイソシアネート類に感作された 3 人の症例では、2～8 ヶ月間の曝露後に主に顔や手に皮膚炎が発症し、パッチテストでは本物質を含む多種類のジイソシアネート類に対し陽性反応がみられた。このうち 2 人は気道過敏性を調べる誘発試験によって本物質及び 1,6-ヘキサメチレンジイソシアネートにより誘発された喘息と確認された。また、本物質の曝露によって感作された 3 人の症例では、2 週間から 19 年間の曝露後に手や顔、耳に皮膚炎が発症したが、呼吸器症状の発生はなかった。このうち 2 人は本物質以外に MDA にも陽性反応を示し、他の 1 人は本物質で陰性、MDA で陽性の反応を示したため、汗による本物質の加水分解で生成した MDA による感作が考えられた¹⁵⁾。

イ) ポリウレタン製造所で溶融した本物質が漏洩し、2 人の労働者が喘息症状等の不調を訴えた事故の発生を受け、全労働者を対象に 8 ヶ月の間隔をおいて実施した 2 回の調査 (2 回

受診 36 人、1 回受診 21 人) の結果、57 人中 26 人が本物質と毎日接触しており、このうち 2 人に重度の喘息症状、8 人に胸部絞扼感、1 人に喘鳴、1 人に頭痛や下痢の自覚症状があった。また、本物質を取り扱う建物内に時折入る程度の 31 人では、1 人に発熱や筋肉痛、呼吸困難、1 人に咽喉炎の自覚症状があった。しかし、2 回の検査を受診した 36 人 (うち 26 人が毎日接触) で呼吸機能への影響はなく、自覚症状についても持続しているものはなかった¹⁶⁾。

ウ) カナダの鉄鋼鋳造所で本物質やフェノール樹脂を含む鋳造型剤に曝露された労働者 78 人と対照群 (保線作業員 372 人) の調査では、曝露群で粘液分泌過多、息切れ、胸部絞扼感、何らかの胸部疾患、湿性咳の有病率が有意に高く、肺機能検査では年齢、身長、喫煙で調整した 1 秒量 (FEV₁)、努力肺活量 (FVC)、最大呼気中間流量 (FEF_{25-75%}) が有意に低かった。また、喫煙状況で比較すると、曝露群の喫煙者でこれらの呼吸器疾患の有病率は有意に高く、肺機能は有意に低かった。職場の濃度測定では、本物質の管理濃度 (0.02 ppm) を超える値は 0.6%とわずかであったが、数ヶ月前に新規の換気設備が導入されており、それ以前は 0.02 ppm を超える曝露がしばしばあった¹⁷⁾。

エ) ポリウレタンを製造する日本の小規模 7 工場の調査では、トルエンジイソシアネート (TDI) と本物質を取り扱う労働者 229 人中の 14 人 (6.1%) に気管支喘息の発生を認めたが、本物質のみを取り扱う労働者では 32 人中 1 人 (3.1%) であり、喘息の発生率は明らかに前者が高かった。一方、鼻炎や咽頭炎等の粘膜刺激症状の頻度は本物質の単独曝露群でやや多い傾向にあったが、症状の程度はいずれも軽微であった。なお、作業工程別にみると、気管支喘息の発生は、TDI による注入・吹付発泡、離型・組立に集中しており、本物質の同種作業ではその発生を認めなかった¹⁸⁾。

オ) フランスのポリウレタン製造工場でイソシアネート類 (主に本物質) に曝露された労働者の調査では、318 人中 118 人が本物質の直接曝露、117 人が間接曝露、83 人が非曝露であり、イソシアネート類の濃度は許容濃度 (TDI の 20 分間値として 0.02 ppm) 未満であったが、直接曝露群及び間接曝露群の男女労働者で慢性気管支炎、直接曝露群の女性労働者で喘息の有病率が有意に高かった。肺機能検査では、直接曝露群の男性労働者で肺活量 (VC)、FEV₁、一酸化炭素肺拡散能 (DLco)、間接曝露群の男性労働者で VC が有意に低く、曝露期間が 60 ヶ月を超える男性労働者で著明であった。5 年後の調査では、114 人の男性労働者が在職しており、喘息と慢性気管支炎の労働者数は有意差はなかったもののいずれの群でも増加し、VC、FEV₁、DLco は直接曝露群の労働者で有意に低かった。この結果から、安全とされる曝露濃度であっても、慢性曝露では呼吸器リスクを伴うと考えられた¹⁹⁾。

カ) アメリカのポリウレタン製造工場の調査では、本物質と TDI の幾何平均値がそれぞれ 0.0006 ppm と 0.0015 ppm の作業場、0.0003 ppm と 0.0010 ppm の作業場があり、TDI は以前から使用されていたが、本物質は 2 年前からの使用であった。両作業場の労働者 107 人について、過去 5 年間の肺機能検査結果を調べたが、肺機能への影響は認められなかった。また、2 週間の休暇前後の検査結果を比べても肺機能への影響はなかった²⁰⁾。その後、本

報告に対する批判があったため、データの再分析を実施したが、前報の結果や結論の再確認となった²¹⁾。

キ) 1980年にTDIから本物質への代替が始まり、1984年に本物質のみの使用となったイタリアのポリウレタン製造工場の調査では、本物質のみに曝露された男性労働者27人と年齢でマッチさせた非曝露の男性事務員27人を対象とし、1988年秋期と1989年冬期の月曜日と金曜日の始業時、作業開始から4時間後、終業後に肺機能検査を実施した。その結果、両群の検査結果に有意差はなかった。また、曝露群の労働者では金曜日のFEV₁、FEF_{25-75%}が月曜日の値と比べて低かったが、これらは喫煙に関連した変化で、職業曝露によるものではなかった。調査期間内の本物質濃度は0.0005～0.001 ppm (0.005～0.010 mg/m³) の範囲内にあったが、測定方法の関係から過小評価であった可能性も考えられた²²⁾。

ク) 韓国の自動車内装工場で本物質に曝露された58人の労働者を対象にした調査では、13人が作業に関連した下気道症状を訴えており、本物質の吸入誘発試験で陽性であった5人が本物質による職業性喘息と確認され、陰性であったが、慢性的な咳がみられた2人が職業性の好酸球性気管支炎と診断された。また、58人における本物質とヒト血清アルブミンの抱合体に対する特異的IgG抗体の出現率(20.7%)は、特異的IgE抗体の出現率(8.6%)よりも高かった。そこでこれらの関連をみると、本物質による喘息又は好酸球性気管支炎の有無は下気道症状、特異的IgG抗体のそれぞれの有無と有意に関連していた²³⁾。

ケ) 日本産業衛生学会は、本物質に曝露された労働者の知見^{24～28)}から、本物質を気道感作性物質の第1群に分類している²⁹⁾。

(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 3.3 に示すとおりである。

表 3.3 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
EU	EU (2019)	2	ヒトに対する発がん性が疑われる物質
USA	EPA (1998)	D	ヒト発がん性物質として分類できない
	ACGIH	—	
	NTP	—	
日本	日本産業衛生学会	—	
ドイツ	DFG (2007)	4	発がん性物質の可能性はあるが、遺伝子傷害性がないか、あってもわずかな寄与しかない物質

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、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^{30~36)}、S9 添加では特定の株 (TA98、TA100) でのみ遺伝子突然変異を誘発した報告^{30~33)}、特定の株でも遺伝子突然変異を誘発しなかった報告^{34,35,36)}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³²⁾。マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) では S9 無添加で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 添加で誘発した³⁷⁾。ヒト末梢血リンパ球では S9 添加の有無にかかわらず染色体異常、姉妹染色分体交換を誘発した³⁸⁾。S9 添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で構造異常を誘発したが、S9 添加の有無にかかわらず数的異常を誘発せず³⁹⁾、S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (V79) で小核⁴⁰⁾、ヒト肺癌細胞 (A549) で DNA 鎖切断を誘発しなかった⁴¹⁾。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で小核を誘発しなかったが⁴²⁾、吸入曝露では、ラットの骨髄細胞で小核を誘発した報告⁴³⁾、しなかった報告⁴⁴⁾、マウスの骨髄細胞、末梢血で小核を誘発しなかった報告⁴⁵⁾に分かれた。吸入曝露した労働者では末梢血リンパ球で姉妹染色分体交換⁴⁶⁾、DNA 傷害⁴⁷⁾、頬粘膜細胞で小核⁴⁶⁾を誘発した報告と、末梢血リンパ球で染色体異常、小核、姉妹染色分体交換を誘発しなかった報告があった⁴⁸⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Wistar ラット雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、0.19、0.98、6.0 mg/m³ (MMAD 93.5% < 4.2 μm) のポリメリック MDI を 2 年間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、6.0 mg/m³ 群の雄の肺で 6 匹に腺腫、1 匹に腺癌、雌の肺で 2 匹に腺腫の発生を認め、雄の肺腺腫の発生率は有意に高かった¹¹⁾。

Wistar ラット雌 80 匹を 1 群とし、0、0.23、0.7、2.1 mg/m³ (MMAD 1.1 μm) を 2 年間 (17 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった^{8,12)}。

○ ヒトに関する発がん性の知見

イギリスのポリウレタンフォーム製造工場 (11 工場) で 1958 年から 1979 年の間に半年以上雇用された労働者 8,288 人 (男性 5,824 人、女性 2,464 人) の調査では、1988 年末までに 823 人が死亡していたが、がんによる死亡率は同国の一般集団の値よりも低い傾向にあり、有意な関連はなかった。なお、本物質の曝露濃度は不明であるが、当時の本物質使用量は TDI 使用量の 5% 程度であった⁴⁹⁾。その後、がんによる死亡率については 1998 年末まで、罹患率については 1994 年末まで追跡したものの、いずれも有意な関連はなかった⁵⁰⁾。

スウェーデンのポリウレタンフォーム製造工場 (9 工場) で 1958 年から 1987 年の間に 1 年以上雇用された労働者 4,154 人の調査では、1987 年末までに 187 人が死亡していたが、がんによる死亡率は同国の一般集団の値よりも低い傾向にあり、有意な関連はなかった。曝露濃度は通常、時間加重平均で TDI が 0.1 mg/m³ 以下、本物質が 0.01 mg/m³ 以下であったが、もっと高い値 (TDI 3 mg/m³ 以下、本物質 0.35 mg/m³ 以下) が測定されることも度々

あり、溢流や漏洩による事故時の曝露や他の化学物質の曝露もあった⁵¹⁾。また、同コホート内で実施した症例対照研究でも、がんの発生率に有意な増加はなかった⁵²⁾。さらに同コホートを1998年末まで追跡した結果、337人が死亡していたが、本物質やTDIの曝露との関連はなかった⁵³⁾。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

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

経口曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

吸入曝露については、中・長期毒性エ)のラットの試験から得られたNOAEL 0.19 mg/m³ (肺の間質線維化、細気管支肺胞上皮過形成など)を曝露状況で補正した0.034 mg/m³が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

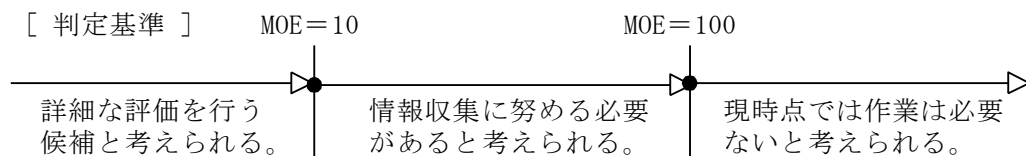
② 健康リスクの初期評価結果

○ 経口曝露

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

表 3.4 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	—	—	—
	公共用水域・淡水	—	—			—



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に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。

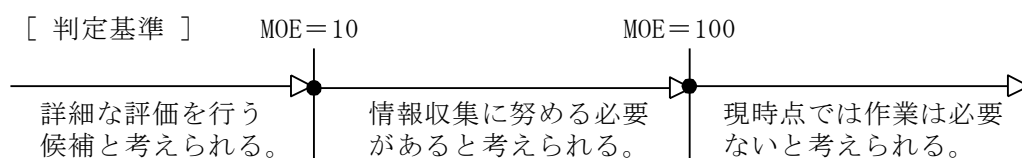
○ 吸入曝露

吸入曝露については、一般環境大気中の濃度についてみると、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度はともに $0.00054 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度であった。無毒性量等 $0.034 \text{ mg}/\text{m}^3$ 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 6,300 超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.5 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	$0.00054 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.00054 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度	$0.034 \text{ mg}/\text{m}^3$	ラット	6,300 超
	室内空気	—	—			—



しかし、化管法に基づく 2019 年度の大気への届出排出量をもとに推定した高排出事業所近傍の大気中濃度 (年平均値) の最大値は $0.14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、参考としてこれから算出した MOE は 24 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

本物質の用途は、接着剤、塗料、スパンデックス繊維、合成皮革用、ウレタンエラストマーなどの原料とされている。化管法に基づき公表された本物質の環境中への総排出量は約 2.5 t であり、届出排出量のうち約 1.1 t は大気へ、0.002 t は公共用水域へ排出されている。本物質の高い加水分解性や一般環境大気における実測値を踏まえると、環境中へ排出された本物質が公共用水域の水質から検出される可能性は低いと考えられる。

また、本物質を取り扱う事業所から搬出された廃棄物中の本物質の移動量（約 898 t）の、環境中への排出については明らかでないが、本物質の高い加水分解性より、通常の活動では水生生物が本物質を水質から曝露する可能性はないと考えられる。

したがって、本物質の水生生物に対する生態リスク初期評価は行わなかった。

なお、本物質の加水分解生成物のうち、4,4'-メチレンジアニリン (CAS 番号 : 101-77-9) については、第 10 次取りまとめの生態リスク評価において、「関連情報の収集が必要」としている。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 化学工業日報社(2021) : 17221 の化学商品.
- 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: 154.
- 4) European Commission (2005): European Union Risk Assessment Report 3rd Priority List Volume 59. Methylenediphenyl diisocyanate (MDI).
- 5) European Chemicals Agency : Registered Substances, 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate;diphenylmethane-4,4'-diisocyanate, (<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15384>, 2021.05.11 現在).
- 6) NIOSH (1997) : NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards, DHHS(NIOSH) Publication No.97-140, Washington, D.C. U.S. Government Printing Office,:208.[Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/2630>, 2021.05.10 現在)].
- 7) F.K. BROCHHAGEN and H.P. SCHAL (1986) : Diphenylmethane Diisocyanate: The concentration of its saturated vapor. American Industrial Hygiene Association Journal. 47(4):225-228.
- 8) 分解度試験報告書 (J-CHECK).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v.1.92.
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) Yakabe Y, Henderson KM, Thompson WC, Pemberton D, Tury B and Bailey RE (1999) : Fate of methylenediphenyl diisocyanate and toluene diisocyanate in the aquatic environment. Environmental Science & Technology. 33(15):2579-2583.
- 12) 4,4'-メチレンビス (フェニルイソシアナート) (被験物質番号 K-43) のコイにおける濃縮度試験(J-CHECK).
- 13) 経済産業省 : 化学物質の製造輸入数量 (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/information/volume_index.html 2021.05.10 現在).
- 14) 薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会 PRTR 対象物質調査会、化学物質審議会管理部会、中央環境審議会環境保健部会 PRTR 対象物質等専門委員会合同会合 (第 4 回)(2008) : 参考資料 1 現行化管法対象物質の有害性・暴露情報, (<http://www.env.go.jp/council/05hoken/y056-04.html>, 2008.11.6 現在).

(2) 曝露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021)：令和元年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律(化学物質排出把握管理促進法)第11条に基づき開示する個別事業所データ。
- 2) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021)：届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項(対象業種・非対象業種・家庭・移動体)別の集計表 3-1 全国, (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/r1kohyo/shukeikekka_csv.html, 2021.04.05 現在)。
- 3) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2021)：令和元年度 PRTR 届出外排出量の推計方法の詳細。(<https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegaiR01/syosai.html>, 2021.04.05 現在)。
- 4) 環境省環境保健部環境安全課 (2018)：平成 29 年度版化学物質と環境（平成 28 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書）, (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>)。
- 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) Laboratoire D'Etudes (1977): Pharmacokinetics of MDI after inhalation exposure of rats to labelled MDI. NTIS/OTS0515197.
- 2) Kennedy AL, Brown WE. (1998): Biochemical and histoautoradiographic characterization of the distribution of radioactivity following exposure to ¹⁴C-MDI Aerosol. Final report. Project ID: 103-AM-MTX. NTIS/OTS0573869.
- 3) Gledhill A, Wake A, Hext P, Leibold E, Shiotsuka R. (2005): Absorption, distribution, metabolism and excretion of an inhalation dose of [¹⁴C] 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate in the male rat. Xenobiotica. 35: 273-292.
- 4) Sepai O, Schütze D, Heinrich U, Hoymann HG, Henschler D, Sabbioni G. (1995): Hemoglobin adducts and urine metabolites of 4,4'-methylenedianiline after 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate exposure of rats. Chem Biol Interact. 97: 185-198.
- 5) Schütze D, Sepai O, Lewalter J, Miksche L, Henschler D, Sabbioni G. (1995): Biomonitoring of workers exposed to 4,4'-methylenedianiline or 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate. Carcinogenesis. 16: 573-582.
- 6) Skarping G, Dalene M, Littorin M. (1995): 4,4'-Methylenedianiline in hydrolysed serum and urine from a worker exposed to thermal degradation products of methylene diphenyl diisocyanate elastomers. Int Arch Occup Environ Health. 67: 73-77.
- 7) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 8) Feron VJ, Kittel B, Kuper CF, Ernst H, Rittinghausen S, Muhle H, Koch W, Gamer A, Mallett AK, Hoffmann HD. (2001): Chronic pulmonary effects of respirable methylene diphenyl diisocyanate (MDI) aerosol in rats: combination of findings from two bioassays. Arch Toxicol. 75: 159-175.

- 9) IPCS (1999): International Chemical Safety Cards. 0298. Methylene bisphenyl isocyanate.
- 10) Reuzel PG, Kuper CF, Feron VJ, Appelman LM, Löser E. (1994): Acute, subacute, and subchronic inhalation toxicity studies of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 22: 186-194.
- 11) Reuzel PG, Arts JH, Lomax LG, Kuijpers MH, Kuper CF, Gembardt C, Feron VJ, Löser E. (1994): Chronic inhalation toxicity and carcinogenicity study of respirable polymeric methylene diphenyl diisocyanate (polymeric MDI) aerosol in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 22: 195-210.
- 12) Hoymann HG, Buschmann J, Heinrich U. (1995): Studies on the chronic toxicity / carcinogenicity of 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI). Research report 116-06-084. Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research. (Fh-ITA). Hanover, Germany. pp 1-70.
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/15384/7/6/3/?documentUUID=fe5b7eac-6148-4618-97d1-afe7e20c602b>. 2021.6.10 現在).
- 13) Buschmann J, Koch W, Fuhst R, Heinrich U. (1996): Embryotoxicity study of monomeric 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosol after inhalation exposure in Wistar rats. *Fundam Appl Toxicol.* 32: 96-101.
- 14) Gamer AO, Hellwig J, Doe JE, Tyl RW. (2000): Prenatal toxicity of inhaled polymeric methylenediphenyl diisocyanate (MDI) aerosols in pregnant wistar rats. *Toxicol Sci.* 54: 431-440.
- 15) Estlander T, Keskinen H, Jolanki R, Kanerva L. (1992): Occupational dermatitis from exposure to polyurethane chemicals. *Contact Dermatitis.* 27: 161-165.
- 16) Tanser AR, Bourke MP, Blandford AG. (1973): Isocyanate asthma: respiratory symptoms caused by diphenyl-methane di-isocyanate. *Thorax.* 28: 596-600.
- 17) Johnson A, Chan-Yeung M, MacLean L, Atkins E, Dybuncio A, Cheng F, Enarson D. (1985): Respiratory abnormalities among workers in an iron and steel foundry. *Br J Ind Med.* 42: 94-100.
- 18) 三木知子, 島正吾, 立川壮一, 吉田勉, 伊藤哲也, 工藤つや (1986): 小規模ポリウレタン製造作業者の健康障害. *産業医学.* 28: 128-129.
- 19) Pham QT, Teculescu D, Meyer-Bisch C, Mur JM. (1987): Effects of chronic exposure to diisocyanates. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 23: 561-564.
- 20) Musk AW, Peters JM, DiBerardinis L, Murphy RL. (1982): Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI. *J Occup Med.* 24: 746-750.
- 21) Musk AW, Peters JM, Berstein L. (1985): Absence of respiratory effects in subjects exposed to low concentrations of TDI and MDI: a reevaluation. *J Occup Med.* 27: 917-920.
- 22) Sulotto F, Romano C, Piolatto G, Coggiola M, Polizzi S, Ciacco C, Berra A. (1990): Short-term respiratory changes in polyurethane foam workers exposed to low MDI concentration. *Int Arch Occup Environ Health.* 62: 521-524.
- 23) Hur GY, Koh DH, Choi GS, Park HJ, Choi SJ, Ye YM, Kim KS, Park HS. (2008): Clinical and immunologic findings of methylene diphenyl diisocyanate-induced occupational asthma in a car upholstery factory. *Clin Exp Allergy.* 38: 586-593.
- 24) Malo JL, Zeiss CR. (1982): Occupational hypersensitivity pneumonitis after exposure to diphenylmethane diisocyanate. *Am Rev Respir Dis.* 125: 113-116.
- 25) Zammit-Tabona M, Sherkin M, Kijek K, Chan H, Chan-Yeung M. (1983): Asthma caused by

- diphenylmethane diisocyanate in foundry workers. Clinical, bronchial provocation, and immunologic studies. *Am Rev Respir Dis.* 128: 226-230.
- 26) Pezzini A, Riviera A, Paggiaro P, Spiazzi A, Gerosa F, Filieri M, Toma G, Tridente G. (1984): Specific IgE antibodies in twenty-eight workers with diisocyanate-induced bronchial asthma. *Clin Allergy.* 14: 453-461.
- 27) Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, Fabbri LM. (1985): Combined asthma and alveolitis due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) with demonstration of no crossed respiratory reactivity to toluene diisocyanate (TDI). *Ann Allergy.* 54: 424-429.
- 28) Liss GM, Bernstein DI, Moller DR, Gallagher JS, Stephenson RL, Bernstein IL. (1988): Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers exposed to methylene diphenyldiisocyanate (MDI). *J Allergy Clin Immunol.* 82: 55-61.
- 29) 日本産業衛生学会 (1998): 感作性物質の提案理由. 産衛誌. 40: 181-186.
- 30) Haskell Laboratory (1976): *In vitro* microbial mutagenicity studies of isocyanic acid, methylenedi-*para*-phenylene ester. NTIS/OTS0514892.
- 31) Andersen M, Binderup ML, Kiel P, Larsen H, Maxild J. (1980): Mutagenic action of isocyanates used in the production of polyurethanes. *Scand J Work Environ Health.* 6: 221-226.
- 32) 清水英佑, 鈴木勇司, 竹村望, 後藤純雄, 松下秀鶴. (1985): 工業化学物質 43 種類の突然変異原性について. 産業医学. 27: 400-419.
- 33) Herbold B, Haas P, Seel K, Walber U. (1998): Studies on the effect of the solvents dimethylsulfoxide and ethyleneglycoldimethylether on the mutagenicity of four types of diisocyanates in the *Salmonella*/microsome test. *Mutat Res.* 412: 167-175.
- 34) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. (1987): *Salmonella* mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ Mutagen.* 9(Suppl. 9): 1-109.
- 35) Bengler WC, Slesinski RS. (1982): Diphenyl methane diisocyanate prepolymer *Salmonella*/Microsome (Ames) bacterial mutagenicity assay. Bushy Run Research Center Project Report 45-65. NTIS/OTS0515753.
- 36) Reichold Chemicals (1977). Cited in: Woolrich PF. (1982): Toxicology, industrial hygiene and medical control of TDI, MDI and PMPP. *Am Ind Hyg Assoc J.* 43: 89-97.
- 37) McGregor DB, Harris WJ, Ross CA. (1981): Testing the mutagenic potential of HE 1002 in the mouse lymphoma mutation test. IRI Project No. 703842. NTIS/OTS0534396.
- 38) Mäki-Paakkanen J, Norppa H. (1987): Chromosome aberrations and sister-chromatid exchanges induced by technical grade toluene diisocyanate and methylenediphenyl diisocyanate in cultured human lymphocytes. *Toxicol Lett.* 36: 37-43.
- 39) 祖父尼俊雄 監修 (1999): 染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版. エル・アイ・シー社. 東京.
- 40) Zhong BZ, Depree GJ, Siegel PD. (2001): Differentiation of the mechanism of micronuclei induced by cysteine and glutathione conjugates of methylenedi-*p*-phenyl diisocyanate from that of 4,4'-methylenedianiline. *Mutat Res.* 497: 29-37.

- 41) Vock EH, Vamvakas S, Gahlmann R, Lutz WK. (1998): Investigation of the induction of DNA double-strand breaks by methylenediphenyl-4-4'-diisocyanate in cultured human lung epithelial cells. *Toxicol Sci.* 46: 83-89.
- 42) JETOC (1982): Micronucleus test - 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI). NTIS/OTS0515431.
- 43) Zhong BZ, Siegel PD. (2000): Induction of micronuclei following exposure to methylene di-phenyl diisocyanate: potential genotoxic metabolites. *Toxicol Sci.* 58: 102-108.
- 44) Pauluhn J, Gollapudi B, Hammond T, Linscombe A, Thiel A, Zischka-Kuhbier D. (2001): Bone marrow micronucleus assay in Brown-Norway rats exposed to diphenyl-methane-4,4'-diisocyanate. *Arch Toxicol.* 75: 234-242.
- 45) Lindberg HK, Korpi A, Santonen T, Säkkinen K, Järvelä M, Tornaes J, Ahonen N, Järventaus H, Pasanen AL, Rosenberg C, Norppa H. (2011): Micronuclei, hemoglobin adducts and respiratory tract irritation in mice after inhalation of toluene diisocyanate (TDI) and 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI). *Mutat Res.* 723: 1-10.
- 46) Vainio H, Rosenberg C, Hirvonen A, Norppa H. (1999): International workshop on biomarkers for isocyanates. *Scand J Work Environ Health.* 25: 157-159.
- 47) Marczyński B, Czuppon AB, Hoffarth HP, Marek W, Baur X. (1992): DNA damage in human white blood cells after inhalative exposure to methylenediphenyl diisocyanate (MDI)--case report. *Toxicol Lett.* 60: 131-138.
- 48) Holmén A, Akesson B, Hansén L, Frithiof J, Mitelman F, Karlsson A, Persson L, Welinder H, Skerfving S, Högstedt B. (1988): Comparison among five mutagenicity assays in workers producing polyurethane foams. *Int Arch Occup Environ Health.* 60: 175-179.
- 49) Sorahan T, Pope D. (1993): Mortality and cancer morbidity of production workers in the United Kingdom flexible polyurethane foam industry. *Br J Ind Med.* 50: 528-536.
- 50) Sorahan T, Nichols L. (2002): Mortality and cancer morbidity of production workers in the UK flexible polyurethane foam industry: updated findings, 1958-98. *Occup Environ Med.* 59: 751-758.
- 51) Hagmar L, Welinder H, Mikoczy Z. (1993): Cancer incidence and mortality in the Swedish polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med.* 50: 537-543.
- 52) Hagmar L, Strömberg U, Welinder H, Mikoczy Z. (1993): Incidence of cancer and exposure to toluene diisocyanate and methylene diphenyldiisocyanate: a cohort based case-referent study in the polyurethane foam manufacturing industry. *Br J Ind Med.* 50: 1003-1007.
- 53) Mikoczy Z, Welinder H, Tinnerberg H, Hagmar L. (2004): Cancer incidence and mortality of isocyanate exposed workers from the Swedish polyurethane foam industry: updated findings 1959-98. *Occup Environ Med.* 61: 432-437.

[10] モノフルオロ酢酸

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：モノフルオロ酢酸

CAS 番号：144-49-0

化審法官公示整理番号：

化管法政令番号：

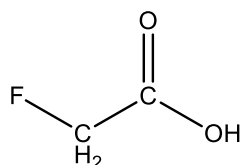
RTECS 番号：AH5950000

分子式：C₂H₃FO₂

分子量：78.04

換算係数：1 ppm = 3.19 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色の結晶である¹⁾。

融点	35.2℃ ^{2),3)} 、31～32℃ ⁴⁾ 、33℃ ⁵⁾
沸点	168℃ (101 kPa) ²⁾ 、165℃ ⁴⁾ 、165℃ (101 kPa) ³⁾ 、168℃ ⁵⁾
密度	1.3693 g/cm ³ (36℃) ²⁾ 、1.37 g/cm ³ ⁴⁾
蒸気圧	530 Pa (20℃) ⁵⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.03 (KOWWIN ⁶⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	2.59 (25℃) ^{2),3)} 、2.59 ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	自由混和 ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

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：0.59 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁷⁾ により計算)

半減期：9.1 ～ 91 日 (OH ラジカル濃度を 3 × 10⁶ ～ 3 × 10⁵ 分子/cm³⁸⁾と仮定し、一日を 12 時間として計算)

加水分解性

半減期：47 年以上（pH=7、25℃）⁹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.2 (BCFBAF¹⁰⁾ により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数 (Koc)：1.4 (KOCWIN¹¹⁾ により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量・輸入量等の情報は、得られなかった。

② 用 途

モノフルオロ酢酸塩 (CAS 番号 62-74-8) の主な用途は、農薬（殺鼠剤）とされている¹²⁾。

また、本物質はフルオロ酢酸メチル (CAS 番号 453-18-9) の加水分解により生成する¹³⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、毒物および劇物取締法の特定毒物に指定されている。農薬登録(用途区分：殺鼠剤)としてのモノフルオロ酢酸塩は、2010 年 7 月 12 日に失効している。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

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

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大気	水域	土壌	大気/水域/土壌
排出速度 (kg/時間)	1,000	1,000	1,000	1,000 (各々)
大 気	7.4	0.0	0.5	1.8
水 域	44.1	99.6	42.8	57.6
土 壌	48.4	0.2	56.7	40.5
底 質	0.1	0.2	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 2.2.1、表 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）

表 2-2-7 各種媒体における状況（表 2-2-3 の調査結果）										
媒 体		幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³									
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<u><0.00076</u>	<0.00076	<0.00076	<u><0.00076</u>	0.00076	0/16	全国	2019	2)

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	<0.00076	<0.00076	<0.00076	<0.00076	0.00076	0/12	全国	2019	2)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

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。

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	検出率	調査地域	測定年度	文 献
一般環境大気 $\mu\text{g/m}^3$									
室内空気 $\mu\text{g/m}^3$									
食物 $\mu\text{g/g}$									
飲料水 $\mu\text{g/L}$									
地下水 $\mu\text{g/L}$									
土壌 $\mu\text{g/g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$									
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$									
魚類(公共用水域・海水) $\mu\text{g/g}$									

（4）人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

公共用水域・淡水の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.3）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m^3 、 2 L 及び $2,000\text{ g}$ 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 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 0.00076 µg/L 未満程度(2019)	データは得られなかった データは得られなかった 0.000030 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
	大 気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水 質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.00076 µg/L 未満程度(2019)	データは得られなかった データは得られなかった 0.000030 µg/kg/day 未満程度
最 大 値	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

表 2.4 人の一日曝露量

媒 体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	
	室内空気	
水 質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	≤0.000030
食 物		
土 壤		

注：1) **太字**の数値は、リスク評価のために採用した曝露量を示す。

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

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 0.000030 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.000030 µg/kg/day 未満程度となった。

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、海水域ともに 0.00076 µg/L 未満程度となった。

表 2.5 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00076 µg/L 未満程度(2019)	0.00076 µg/L 未満程度(2019)
海 水	0.00076 µg/L 未満程度(2019)	0.00076 µg/L 未満程度(2019)

注：1) () 内の数値は測定年度を示す。

2) 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

本物質のナトリウム (Na) 塩は強力な殺鼠剤であり、その毒性作用はクエン酸回路 (TCA 回路) の阻害であることが明らかにされている^{1,2)}。

アセチル CoA は補酵素 A (CoA) 末端のチオール基が酢酸とチオエステル結合した化合物であり、TCA 回路に取り込まれたアセチル CoA はオキサロ酢酸と反応してクエン酸を生じ、クエン酸はアコニターゼの働きによって *cis*-アコニット酸を経てイソクエン酸へと変化し、オキシグルタル酸、スクシニル CoA 等への変化を経て再びオキサロ酢酸となる。本物質は、酢酸の水素一つをフッ素で置換したものであり、その立体構造が酢酸と類似しているため、体内に吸収された本物質は CoA と結合してフルオロアセチル CoA となって TCA 回路に取り込まれ、オキサロ酢酸と反応してフルオロクエン酸となる。しかし、フルオロクエン酸はアコニターゼを阻害するため、*cis*-アコニット酸が生成されず、TCA 回路における以後の化学反応が停止する結果、乳酸アシドーシス、グルタミン欠乏、アンモニア蓄積、脂肪酸酸化障害、ケトーシス、ATP 欠乏などが生じ、死に至る。このような死亡原因となる代謝物 (フルオロクエン酸) の生成は致死合成と呼ばれている。また、本物質はミトコンドリア膜のクエン酸輸送を不活性化し、細胞内のクエン酸濃度を増加させて解糖系を含む酵素系を阻害する。さらに本物質や細胞内に蓄積したクエン酸はカルシウムとキレート化して低カルシウム血症を生じる¹⁾。

ラットに本物質の Na 塩 5.8 mg/kg を単回強制経口投与し、5 時間後に屠殺して本物質 (フッ素代謝物を含む) の体内分布を調べた結果、投与量の 10% が胃・小腸、1% が糞尿中にあり、体内残留は 76% で、血液中濃度が最も高く、次いで心臓、脳、腎臓、皮膚・被毛の順であった。3.3 mg/kg の単回強制経口投与では、24 時間以内に死亡したラットの体内残留は投与量の 71% であったのに対し、24 時間後に屠殺したラットの体内残留は 39% であった。1.8 mg/kg の単回強制経口投与では、48 時間後に屠殺したラットの体内残留は投与量の 10% であり、12% が糞尿中にあった³⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした本物質 Na 塩 1.8、3.5、8.8 mg/kg を腹腔内投与した結果、4 時間で投与した放射活性の 0.26~2.5% が ¹⁴CO₂ として呼気中に排泄された。また、1.77 mg/kg の腹腔内投与では、96 時間で投与した放射活性の 30~35% が尿中に排泄されたが、24 時間後に排泄のピークがあり、その後漸減した。5 mg/kg の腹腔内投与では大多数が 1 日以内に死亡したが、48 時間後までの尿中には投与量の 30~35% の放射活性と少なくとも 7 種類の代謝物があり、その中で同定可能であった未変化の本物質とフルオロクエン酸はそれぞれ投与量の約 3% とわずかであった。10.53 mg/kg を腹腔内投与した 4 時間後の放射活性の体内分布は胴体、肝臓、胃・小腸で高かったが、単位湿重量当たりでみると脳で最も高く、次いで肝臓、心臓、腎臓で高かった。また、肝臓の脂肪酸、コレステロールの分析では、わずかではあるが、放射活性の取込が確認された⁴⁾。

マウスに ¹⁴C でラベルした中毒量の本物質 Na 塩を経口投与し、3 時間後に屠殺して主要臓器を分析した結果、幾つかの代謝物ピークがみられたが、フルオロクエン酸は不検出であった。また、ラットやモルモット、ウサギ、ブタの肝臓や腎臓等のホモジネートを用いた代謝実験でもフルオロクエン酸は不検出であったが、数種類のアミノ酸で放射活性の取込がみられた⁵⁾。

ラットに 0.025、0.075、0.25 mg/kg/day の本物質 Na 塩を 90 日間強制経口投与した後に尿中の本物質 Na 塩濃度を測定（尿量、クレアチニンで未調整）した結果、0.006、0.032、0.059 µg/mL と投与量に伴う増加傾向はみられたが、比例関係にはなかった。また、10 日間投与の 1、12 時間後に採血して血漿中の本物質 Na 塩濃度を測定した結果、1 時間後に 0.038、0.088、0.234 µg/mL、12 時間後に 0.005、0.021、0.069 µg/mL であり、77 日間投与後に同様にして測定したところ、ほぼ同様の結果が得られ、血漿中での蓄積性はないものと考えられた⁶⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性（本物質）⁷⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	4.68 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	7 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	0.468 mg/kg

表 3.2 急性毒性（本物質の Na 塩）⁷⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	0.1 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	0.1 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	0.3 mg/kg
リス	経口	LD ₅₀	0.3 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	0.34 mg/kg
ネコ	経口	LD ₅₀	0.35 mg/kg
イヌ	経口	LD ₅₀	0.066 mg/kg
カニクイザル	経口	LDLo	300 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀	48 mg/kg
マウス	経皮	LD ₅₀	25.3 mg/kg
モルモット	経皮	LD ₅₀	1.6 mg/kg

本物質は腐食性を示し、心血管系、中枢神経系、腎臓に影響を与え、心不全、腎不全などの機能障害を生じることがある。吸入すると咳、咽頭痛、息切れ、息苦しさ、筋痙攣、錯乱、不整脈を生じ、経口摂取ではそれらの症状に加えて口や喉の熱傷、腹痛、痙攣、ショック/虚脱を生じる。皮膚に付くと発赤、重度の皮膚熱傷、痛み、眼に入るとかすみ眼、重度の熱傷を生じる⁸⁾。ヒトの最小致死量として 0.714 mg/kg の報告があった⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 66 匹を 1 群とし、0、2.2、6.6、20 ppm の濃度で本物質 Na 塩を飲水に添加して投与しながら毎日各群 6 匹を屠殺し、7 日間の投与期間終了後も 3、7、14、21 日間飼育した後に各群 6 匹を屠殺して肝臓、腎臓、精巣への影響を調べた。その結果、明白な中毒症状はみられなかったが、20 ppm 群で投与期間の後半（4 日後から）に体重増加の抑制がみられた。肝臓及び腎臓の重量、組織に影響はなかったが、精巣の相対重量は 20 ppm 群で投与 7 日目から、6.6 ppm 群では回復期間の 3 日目から一貫して有意に低く、精巣の ATP 濃度も 6.6 ppm 以上の群で有意に低かった。2.2 ppm 以上の群で精子細胞の湾曲

や減少、精子細胞や精母細胞の巨細胞形成、精細管変性、6.6 ppm 以上の群で精細管の萎縮を認め、6.6 ppm 以上の群では 21 日間の回復期間後も精細管の変性や萎縮がみられた。なお、飲水量から求めた本物質 Na 塩の投与量は 0、0.07、0.18、0.71 mg/kg/day であった⁹⁾。この結果から、LOAEL を 2.2 ppm (0.07 mg/kg/day、本物質換算 0.05 mg/kg/day) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.05、0.20、0.50 mg/kg/day の本物質 Na 塩を 13 週間強制経口投与した結果、0.20 mg/kg/day 以上の群の雌及び 0.50 mg/kg/day 群の雄で心臓の絶対及び相対重量の増加、0.20 mg/kg/day 以上の群の雄で精巣の絶対及び相対重量の有意な減少と精子形成不全、0.50 mg/kg/day 群の雄で脾臓絶対重量の有意な減少を認めた。心臓の組織学的検査では、ごく軽微な炎症巣がみられたが、用量依存性はなかった。79 日目に 0.50 mg/kg/day 群の雌 4 匹で痙攣がみられたが、その後の再発はなかった。血清中のフルオロクエン酸濃度は 0.20 mg/kg/day 以上の群の雌雄で有意に増加し、雌の 0.20 mg/kg/day 以上の群で血清グロブリン、雌の 0.50 mg/kg/day 群で血清総蛋白の減少がみられた¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 0.05 mg/kg/day (本物質換算 0.039 mg/kg/day) とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.025、0.075、0.25 mg/kg/day の本物質 Na 塩を 90 日間強制経口投与した結果、一般状態や体重、血液、血液生化学の検査結果に影響はなく、雌の性周期にも影響はなかったが、0.25 mg/kg/day 群の雄で精子数の有意な減少を認め、99% 以上の精子に形態異常がみられ、精子運動率は 0% であった。0.25 mg/kg/day 群の雄では精巣及び精巣上体の小型化がみられ、精巣の絶対及び相対重量は有意に減少し、精巣上体で重度の精液減少、精細管で重度の変性がみられた。また、0.25 mg/kg/day 群の雄で心臓相対重量、雌で心臓の絶対及び相対重量の有意な増加を認め、0.25 mg/kg/day 群の雄の半数で軽微な心筋症がみられた。なお、雌雄各 10 匹に 0、0.25 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与し、さらに 56 日間飼育した回復試験では、若干の回復傾向はみられたものの、雄の精巣、精巣上体、心臓の組織への影響は残存していた⁶⁾。この結果から、NOAEL を 0.075 mg/kg/day (本物質換算 0.059 mg/kg/day) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラットに本物質 Na 塩を反復経口投与した試験で雄の生殖器官（精巣、精巣上体など）への影響が認められており^{6,9,10)}、7 日間の投与でも 0.07 mg/kg/day 以上の群で影響が現れ⁹⁾、90 日間の投与では 56 日間の回復期間後も 0.25 mg/kg/day 群で影響が残存していた⁶⁾。一方、0.25 mg/kg/day の 90 日間投与では雌の性周期への影響はなかった⁶⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌 5 匹を 1 群とし、0、0.05、0.1、0.5、1 mg/kg/day の本物質 Na 塩を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで強制経口投与した予備試験の結果、1 mg/kg/day 群で体重増加の抑制と死亡 (3 匹)、同腹仔数の減少を認めたが、妊娠子宮重量や着床数、吸収胚数、生存・死亡胎仔数への影響はなかった¹¹⁾。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 26 匹を 1 群とし、0、0.1、0.33、0.75 mg/kg/day の本物質 Na 塩

を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで強制経口投与した結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、0.75 mg/kg/day 群で体重増加の抑制を認め、0.75 mg/kg/day 群では胎仔の体重も低かった。外表系や内臓系の奇形や変異は各群の胎仔になかったが、0.33 mg/kg/day 以上の群で肋骨の弯曲、0.75 mg/kg/day 群で胸骨分節の骨化遅延や前肢の発達異常（肩甲骨や上腕骨、橈骨、尺骨の弯曲）の発生率に増加を認めた¹¹⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 0.33 mg/kg/day（本物質換算 0.26 mg/kg/day）、胎仔で 0.1 mg/kg/day（本物質換算 0.078 mg/kg/day）とする。

エ) Wistar ラット雌数匹を 1 群とし、妊娠 9、10、11 日のいずれか 1 日に本物質 Na 塩 1 mg/kg を腹腔内投与し、妊娠 20 日に屠殺して胎仔への影響を調べた試験では、胎仔や胎盤の重量に影響はなく、胎仔の骨格に奇形や変異の発生もなかった¹²⁾。

オ) ミンクの雄 4 匹、雌 12 匹を 1 群とし、本物質 Na 塩を 0、0.05、0.20、0.80 ppm の濃度で餌に添加して交尾前 2 ヶ月から仔が 6 週齢になるまでの期間（約 6 ヶ月）投与した結果、死亡や一般状態への影響はなかったが、0.80 ppm 群の雌で体重増加の有意な抑制、雌雄で白血球数の有意な増加、0.20 ppm 以上の群の雌雄で心臓相対重量の有意な減少を認めた。0.80 ppm 群では雌 11 匹で交尾を認めたものの、妊娠は 2 匹、出産は 1 匹にみられただけで、出生仔も 3 週齢までに全数が死亡した。0.20 ppm 以下の群では交尾率や出産率、妊娠期間、出生仔数、仔の体重や生存率に影響はなかった。なお、0.80 ppm 群の雌 9 匹では交尾直後の検査で腔内に生存精子を認めなかったことから、同群の雄が精子減少症か無精子症又は精子症であったことが原因と考えられた¹³⁾。なお、5～8 週における雌雄平均摂餌量をもとに本物質 Na 塩の投与量を概算すると、雄で 0、0.01、0.03、0.09 mg/kg/day 程度、雌で 0、0.01、0.05、0.18 mg/kg/day 程度となった。

④ ヒトへの影響

ア) 台湾で 1988 年から 1993 年に自殺目的で本物質 Na 塩を服用して大学病院に搬送された 38 人の患者のうち 7 人（18%）が死亡しており、搬送時の症状としては吐き気・嘔吐が 74% と最も多く、次いで下痢や興奮、腹痛が 26～29%、呼吸困難が 21%、痙攣が 5%にみられ、生存者と死亡者を比べると、呼吸困難、痙攣の症状が死亡者で有意に多かった。また、心電図所見では非特異的 ST-T 及び T 波異常（72%）、血液生化学所見では低カルシウム血症（42%）、低カリウム血症（65%）が高い頻度でみられ、低血圧と早期発症の代謝性アシドーシス、血清クレアチニンの増加は初期の生存率低下と関連していた¹⁴⁾。

イ) 国内でも 2 例の中毒事例が報告されており、意識障害や痙攣、代謝性アシドーシスなど¹⁵⁾の他にも、腎不全の出現・増悪¹⁶⁾もあった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.3 に示すとおりである。

表 3.3 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、本物質 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^{17, 18)}、大腸菌^{17, 18)}、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)¹⁹⁾ で遺伝子突然変異を誘発しなかった。S9 無添加のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で DNA 傷害を誘発しなかった²⁰⁾。

in vivo 試験系では、経口投与したマウスの骨髓細胞で小核を誘発しなかった²¹⁾。

○ 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 0.039 mg/kg/day (心臓重量の増加、精巣重量の減少と精子形成不全) を慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.0039 mg/kg/day が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを用

毒性量等に設定する。

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。

② 健康リスクの初期評価結果

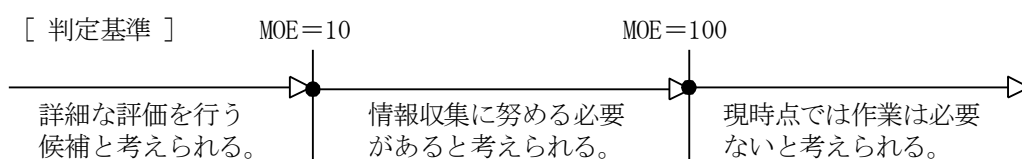
○ 経口曝露

経口曝露については、公共用水域・淡水を摂取すると仮定した場合、平均曝露量、予測最大曝露量はともに $0.000030 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度であった。無毒性量等 0.0039 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 13,000 超となる。

このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 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	—	—	0.0039 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	$0.000030 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度	$0.000030 \mu\text{g/kg/day}$ 未満程度			13,000 超



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。

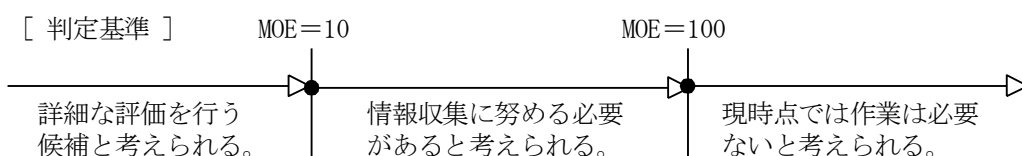
したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

○ 吸入曝露

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

表 3.5 吸入曝露による健康リスク (MOE の算定)

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



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

とんどなく、水溶解度は高いにもかかわらず公共用水域・淡水、海水で不検出であったことから、一般環境大気に起因した本物質の曝露は小さいと考えられた。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	モノフルオロ酢酸毒性値 [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		○	0.244	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)	Na 塩
		○	0.34* ¹	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	3)	
		○	2.1* ²	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-180320	
	○		4.2	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)	Na 塩
	○		8.3	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	3)	
	○		14* ²	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-180320	
	○		51.5	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-98568	Na 塩
甲殻類等	○		14,000* ³	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	C	3)	
	○		17,000 * ²	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	3)	
	○		51,000* ³	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	C	1)-707	
	○		230,000* ³	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-5718	
	○		312,000* ²	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-707	
魚類	○		54,000* ³	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	C	3)	
	○		83,000 * ²	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	3)	
	○		280,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	2	D	C	1)-547	

生物群	急性	慢性	モノフルオロ酢酸毒性値 [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
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

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

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

影響内容

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

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 実測濃度の幾何平均値 (0.0034 mg/L) と公比から算出した推定値

*2 pH を中性付近に調整

*3 pH は無調整

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²⁾は、「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2011) に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata*（旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*）の生長阻害試験を、GLP 試験として実施した。被験物質としてモノフルオロ酢酸ナトリウムが用いられた。設定試験濃度は、0（対照区）、0.290、0.640、1.41、3.10、6.82、15.0 μg/L（公比 2.2、モノフルオロ酢酸当たり）であった。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、<0.100（対照区）、0.244、0.595、1.30、3.17、7.17、14.0 μg/L（モノフルオロ酢酸当たり）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 88.9～111%及び 70.0～107%であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は 4.2 μg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は 0.244 μg/L であった。

2) 甲殻類等

「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2011) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾。試験は止水式で行われ、pH は 6～9 に調整された。設定試験濃度は 0（対照区）、6.3、13、25、50、100 mg/L（公比 2）であった。被験物質の実測濃度（幾何平均値）は、0（対照区）、6.0、14、25、51、96 mg/L であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 17,000 μg/L であった。

3) 魚 類

「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2011) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された³⁾。試験は止水式で行われ、pH は 6～8 に調整された。設定試験濃度は 0（対照区）、26、36、51、71、100 mg/L（公比 約 1.4）であった。被験物質の実測濃度（幾何平均値）は、0（対照区）、26、38、56、76、101 mg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 83,000 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（モノフルオロ酢酸当たり）

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ （生長阻害）	4.2 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	17,000 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	83,000 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（藻類等の 4.2 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 0.042 µg/L が得られた。

慢性毒性値（モノフルオロ酢酸当たり）

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC（生長阻害）	0.244 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 0.244 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 0.0024 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 0.0024 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.00076 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度（PEC）も、淡水域、海水域ともに 0.00076 µg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比は、淡水域、海水域ともに 0.3 未満であり、生態リスクの判定はできなかった。

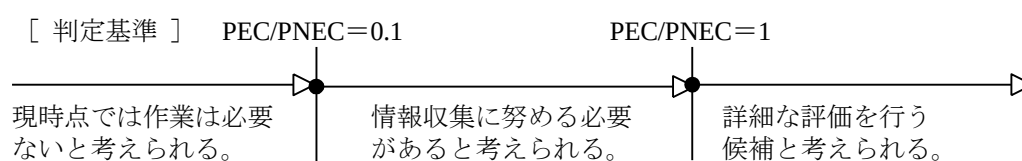
本物質の総合判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。本物質や環境中で本物質に変化する物質の製造輸入量等の把握に努め、環境中濃度に関する情報や、甲殻類及び魚類の慢性毒性に関する情報の充実について検討することが望ましいと考えられる。

表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00076 µg/L 未満程度 (2019)	0.00076 µg/L未満程度 (2019)	0.0024 µg/L	< 0.3
公共用水域・海水	0.00076 µg/L未満程度 (2019)	0.00076 µg/L未満程度 (2019)		< 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



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 : 619.
- 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: 277.
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 765
- 5) Verschuere, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 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) J. Jackson Ellington, Frank E. Stancil Jr., William D. Payne, Cheryl D. Trusty(1988) : Measurement of Hydrolysis Rate Constants for the Evaluation of Hazardous Waste Land Disposal:Volume3. Data of 70 Chemicals. USEPA/600/S3-88/028. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/2082>, 2021.05.10 現在)]
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 12) 化学工業日報社 (2021) : 2022 年版 新化学インデックス: 723.
- 13) メチルフルオロアセタートの新規化学物質審査シート, 化審法データベース(J-CHECK).

(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 (2021) : 令和 2 年度版化学物質と環境 (2019 年度 (令和元年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Proudfoot AT, Bradberry SM, Vale JA. (2006): Sodium fluoroacetate poisoning. Toxicol Rev. 25: 213-219.
- 2) 福島英賢, 奥地一夫 (2009): 特集 症例・事例から学ぶ中毒診療. モノフルオロ酢酸ナトリウム (殺鼠剤) . 救急医学. 33: 379-381.

- 3) Hagan EC, Ramsey LL, Woodard G. (1950): Absorption, distribution, and excretion of sodium fluoroacetate (1080) in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 99: 432-434.
- 4) Gal EM, Drewes PA, Taylor NF. (1961): Metabolism of fluoroacetic acid-2-C¹⁴ in the intact rat. *Arch Biochem Biophys.* 93: 1-14.
- 5) Schaefer H, Machleidt H. (1971): Conversion of fluoroacetic acid to amino acids in the mammal. *Biochim Biophys Acta.* 252: 83-91.
- 6) Eason CT, Turck P. (2002): A 90-day toxicological evaluation of Compound 1080 (sodium monofluoroacetate) in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 69: 439-447.
- 7) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 8) IPCS (2017): International Chemical Safety Cards. 0274. Fluoroacetic acid.
- 9) Sullivan JL, Smith FA, Garman RH. (1979): Effects of fluoroacetate on the testis of the rat. *J Reprod Fertil.* 56: 201-207.
- 10) U.S. EPA. (1988): Subchronic toxicity study in rats with sodium fluoroacetate. HLA study No. 2399-118. Cited in: Integrated Risk Information System (IRIS). Sodium fluoroacetate; CASRN 62-74-8. http://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0469_summary.pdf
- 11) Eason CT, Wickstrom M, Turck P, Wright GRG. (1999): A review of recent regulatory and environmental toxicology studies on 1080: Results and implications. *NZ J Ecol.* 23: 129-137.
- 12) Spielmann H, Meyer-Wendeker R, Spielmann F. (1973): Influence of 2-deoxy-D-glucose and sodium fluoroacetate on respiratory metabolism of rat embryos during organogenesis. *Teratology.* 7: 127-133.
- 13) Hornshaw TC, Ringer RK, Aulerich RJ, Casper HH. (1986): Toxicity of sodium monofluoroacetate (Compound 1080) to mink and European ferrets. *Environ Toxicol Chem.* 5: 213-223.
- 14) Chi CH, Chen KW, Chan SH, Wu MH, Huang JJ. (1996): Clinical presentation and prognostic factors in sodium monofluoroacetate intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol.* 34: 707-712.
- 15) 福島英賢, 則本和伸, 西尾健治, 奥地一夫 (2008): モノフルオロ酢酸ナトリウムによる急性中毒の1例. *中毒研究.* 21: 391-392.
- 16) 松浦文昭, 飯沼泰史, 広瀬保夫, 宮島衛, 田中敏春, 熊谷謙, 山崎芳彦 (2004): 腎不全を呈したモノフルオロ酢酸ナトリウム (フラトール™) 中毒の1例. *中毒研究.* 17: 430-431.
- 17) 大塚薬品工業株式会社開発研究部 (1993): モノフルオロ酢酸ナトリウムの毒性試験の概要. *日本農薬学会誌.* 18: S157-S159.
- 18) MPI Research. (1998): Microbial mutagenesis testing of sodium monofluoroacetate using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*, with and without metabolic activation (the Ames test). MPI Research LLC Study Number: 779-004. Cited in: New Zealand Environmental Risk Management Authority (2007): Evaluation and review report: Reassessment of 1080 (HRE05002).
- 19) MPI Research. (1998): *In vitro* forward mutation assay of sodium monofluoroacetate using the L5178Y/tk+/- mouse lymphoma cell mutagenesis assay (MLA) with colony sizing, with and without metabolic activation. MPI Research LLC Study Number: 779-005. Cited in: New Zealand Environmental Risk Management Authority (2007): Evaluation and review report: Reassessment of 1080 (HRE05002).

- 20) Garberg P, Åkerblom 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.
- 21) MPI Research. (1998): *In vivo* cytogenetics testing of sodium monofluoroacetate using the mouse bone-marrow micronucleus test preceded by dose range-finding. MPI Research LLC Study Number 779-006. Cited in: New Zealand Environmental Risk Management Authority (2007): Evaluation and review report: Reassessment of 1080 (HRE05002).

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S.EPA 「ECOTOX」

- 547 : Juhnke, I., and D. Luedemann (1978): Results of the Investigation of 200 Chemical Compounds for Acute Fish Toxicity with the Golden Orfe Test (Ergebnisse der Untersuchung von 200 Chemischen Verbindungen auf Akute Fischtoxizität mit dem Goldorfe Test). *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 11(5):161-164.
- 707 : Bringmann, G., and R. Kuehn (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.
- 5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977): Results of the Damaging Effect of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schadwirkung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 10(5):161-166.
- 98568 : AFEAS (1995): Comparison of the Toxicity of Sodium Trifluoroacetate, Difluoroacetic Acid, Sodium Monofluoroacetate & Sodium Fluoride to the Alga with Cover Letter Dated 05/12/95. EPA/OTS Doc.#86950000254:31 p..
- 180320 : Kusk,K.O., A.M. Christensen, and N. Nyholm (2018): Algal Growth Inhibition Test Results of 425 Organic Chemical Substances. *Chemosphere*204:405-412.
- 2) 環境省 (2017) : 平成 28 年度 生態影響試験
- 3) 化審法情報 (審査シート) : 新規化学物質審査シート. 化審法データベース (J-CHECK). (https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/detail.action?cno=453-18-9&mno=2-4235&request_locale=ja, 2021. 11. 9 現在)

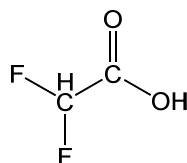
(Ⅱ) 化学物質の生態リスク初期評価
(5物質：追加実施分)の結果

[1] ジフルオロ酢酸

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ジフルオロ酢酸
CAS 番号：381-73-7
化審法官報公示整理番号：
化管法政令番号：
RTECS 番号：AG9900000
分子式：C₂H₂F₂O₂
分子量：96.03
換算係数：1 ppm = 3.93 mg/m³ (気体、25℃)
構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は液体である¹⁾。

融点	-1℃ ¹⁾
沸点	133℃ (101 kPa) ¹⁾
密度	1.526 g/cm ³ (25℃) ¹⁾
蒸気圧	1.17×10 ³ Pa (25℃) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.600 (37℃) (pH=2.03) ³⁾
解離定数 (pKa)	1.34 (25℃) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	1×10 ⁶ mg/L (37℃) ³⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

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：0.53×10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁵⁾により計算)

半減期：10 ～ 100 日 (OH ラジカル濃度を 3×10⁶～3×10⁵ 分子/cm³⁶⁾と仮定し、一日を 12 時間として計算)

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 (BCFBAF⁷⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 2.3 (KOCWIN⁸⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の生産量・輸入量等の情報は、得られなかった。

② 用 途

本物質の主な用途は、試薬である⁹⁾。

(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）の第一種指定化学物質ではないため、排出量及び移動量は得られなかった。

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量及び下水道への移動量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 Level III Fugacity Model による媒体別分配割合（％）

排出媒体	大 気	水 域	土 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	16.4	0.1	0.7	2.6
水 域	41.1	99.5	41	57.5
土 壤	42.4	0.2	58.2	39.8
底 質	0.1	0.2	0.1	0.1

注：環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
公共用水域・淡水 μg/L	<u><0.00032</u>	<0.00032	<0.00032	<u><0.00032</u>	0.00032	0/16	全国	2019	2)
公共用水域・海水 μg/L	<u><0.00032</u>	<0.00032	<0.00032	<u><0.00032</u>	0.00032	0/12	全国	2019	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文 献
魚類(公共用水域・海水) μg/g									

注：a) 最大値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。

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	検出率	調査地域	測定年度	文 献
公共用水域・淡水 μg/L									
公共用水域・海水 μg/L									
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									

（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、海水域ともに 0.00032 μg/L 未満程度となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00032 μg/L 未満程度(2019)	0.00032 μg/L 未満程度(2019)
海 水	0.00032 μg/L 未満程度(2019)	0.00032 μg/L 未満程度(2019)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、その信頼性及び採用の可能性を確認したものを生物群（藻類等、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		○	18.9 ^{*1,2}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	1)
	○		>12,000 ^{*1}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	C	C	2)-2015134
	○		62,000 ^{*1}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	C	1)
	○		>101,000 ^{*3}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	1)
	○		>120,000 ^{*3}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-2015134
甲殻類等	○		75,000 ^{*1}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	C	1)
	○		>100,000 ^{*3,4}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	1)
魚 類	○		>100,000 ^{*3,5}	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	1)
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

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

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 は無調整

*2 試験溶液の pH の低下は見られなかった

- *3 pH を中性付近に調整
- *4 最高濃度区においても影響が見られなかった
- *5 限度試験（毒性値を求めるのではなく、定められた濃度において影響の有無を調べる試験）により得られた値

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

1) 藻類等

環境省¹⁾は、「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2011)に準拠して、緑藻類 *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）、0.0194、0.0427、0.0939、0.207、0.455、1.00 mg/L（公比 2.2、pH 無調整）及び 0（対照区）、0.626、1.25、12.5、25.0、50.0、100 mg/L（pH を中性付近に調整）であった。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、それぞれ<0.01（対照区）、0.0189、0.0393、0.0846、0.185、0.402、0.889 mg/L 及び<0.01（対照区）、0.621、1.22、11.8、26.7、53.4、101 mg/L であった。それぞれ設定濃度の 85.5～98.5%及び 93.0～110%であり、毒性値の算出には実測濃度が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、pH を調整した試験から 101,000 µg/L 超とされた。速度法による 72 時間無影響濃度（NOEC）は、pH 無調整の試験から 18.9 µg/L であった。なお、NOEC 付近での pH の低下は見られなかった。

2) 甲殻類等

環境省¹⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2011)に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を、GLP 試験として実施した。試験は止水式（密閉容器使用）で行われ、設定試験濃度は 0（対照区）、9.5、17.1、30.9、55.6、100（pH を中性付近に調整）mg/L（公比 1.8）であった。試験には Elendt M4 培地が用いられた。被験物質の実測濃度（算術平均値）は、<0.01（対照区）、9.94、15.0、34.2、61.1、102 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、それぞれ設定濃度の 93.1～118%及び 82.2～114%であった。pH を対照区と同等に調整すると最高濃度区でも遊泳阻害は見られず、48 時間半数影響濃度（EC₅₀）は設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

3) 魚 類

環境省¹⁾は「新規化学物質等に係る試験の方法について（化審法テストガイドライン）」(2011)に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式（48 時間後換水）で行われ、0（対照区）、100（pH を中性付近に調整）mg/L（限度試験）であった。試験用水には硬度 36 mg/L（CaCO₃ 換算）の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、<0.01（対照区）、103 mg/L であり、試験溶液調製時と換水後及び換水直前と終了時において、それぞれ設定濃度の 95.0～118%及び 90.9～109%であった。被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度（LC₅₀）は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	101,000 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	100,000 µg/L 超
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 µg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群 (藻類等、甲殻類等、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、小さい方の値 (甲殻類等及び魚類の 100,000 µg/L 超) 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 1,000 µg/L 超が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	18.9 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 18.9 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 0.18 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 0.18 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.00032 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) も、淡水域、海水域ともに 0.00032 µg/L 未満程度であった。

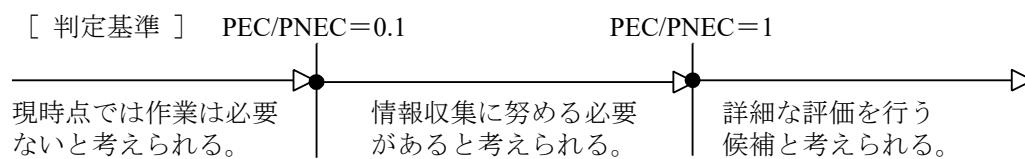
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域及び海水域ともに 0.002 未満であった。

したがって、生態リスクの判定としては、本物質について現時点では作業の必要はないと考えられた。総合的な判定も同様とした。

表 3.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00032 µg/L未満程度 (2019)	0.00032 µg/L未満程度 (2019)	0.18 µg/L	<0.002
公共用水域・海水	0.00032 µg/L未満程度 (2019)	0.00032 µg/L未満程度 (2019)		<0.002

- 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) Haynes, W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 3) European Chemicals Agency : Registered Substances, Difluoroacetic acid
(<https://www.echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11679>, 2021.05.10 現在).
- 4) J. L. Kurz and J. M. Farrar(1969) : The entropies of dissociation of some moderately strong acids. Journal of the American Chemical Society. 91:6057-6062.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 6) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 9) 環境省 : 化学物質情報検索支援システム
(http://www.chemicoco.env.go.jp/detail.html?word=381-73-7&chem_id=3651&n_id=21, 2021.05.10 現在).

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™v.4.11
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2021) : 令和 2 年度版化学物質と環境 (2019 年度 (令和元年度) 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) 環境省 (2017) : 平成 28 年度 生態影響試験
- 2) その他
2015134 : Berends, AG, J. C. Boutonnet, C. G. De Rooij, and R. S. Thompson (1999): Toxicity of Trifluoroacetate to Aquatic Organisms. Environ. Toxicol. Chem.,18(5): 1053-1059.

[2] セルトラリン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：セルトラリン

(別の呼称:(1*S*,4*S*)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-*N*-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン)

CAS 番号：79617-96-2

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

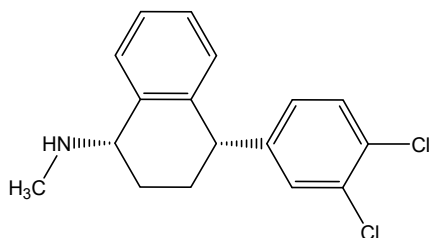
RTECS 番号：QJ0400000

分子式：C₁₇H₁₇Cl₂N

分子量：306.23

換算係数：1 ppm = 12.52 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質の塩酸塩は白色の結晶もしくは粉末である¹⁾。

融点	139.73℃ (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、 243～245℃ (塩酸塩) ³⁾
沸点	387.42℃ (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、 544.95℃ (塩酸塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
密度	1.37 g/cm ³ (塩酸塩) ³⁾
蒸気圧	1.56×10 ⁻⁴ Pa (MPBVPWIN ²⁾ により計算)、1.11× 10 ⁻⁹ Pa (塩酸塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	5.29 (KOWWIN ⁴⁾ により計算)、 2.18 (塩酸塩) (KOWWIN ⁴⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	9.48 (塩酸塩) ³⁾
水溶性 (水溶解度)	3.8×10 ³ mg/L (25℃) (pH=5.3) (塩酸塩) ¹⁾ 、 3.8×10 ³ mg/L (室温) (塩酸塩) ³⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

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： $98 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁵⁾により計算)

半減期： 0.65 ～ 6.5 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁶⁾と仮定し計算)

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)： 1,400 (BCFBAF⁷⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)： 1.7×10^5 (KOCWIN⁸⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ヒト用医薬品には、塩酸セルトラリン (CAS 番号 79559-97-0) が承認されている。塩酸セルトラリンの生産数量から求めた本物質の生産数量の推移を表 1.1 に示す⁹⁾。

表 1.1 生産数量の推移^{a), b), c)}

年	2015	2016	2017	2018	2019
生産数量(t)	7.4	6.1	5.2	5.0	6.5

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、2019 年からは製造販売業者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) 医薬品のうち、特掲医薬品（年間生産（輸入）金額が 1 億円以上かつ複数業者から報告のある品目又は頻用されているもの）を集計した値。

c) 特掲医薬品の生産数量と、医薬品規格情報が得られた錠剤中の本物質の含有量（100mg/錠、50mg/錠、25mg/錠）⁹⁾を用いて事務局が計算した値。

② 用 途

塩酸セルトラリンの主な用途は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤である¹⁰⁾。適応症は、うつ病・うつ状態、パニック障害、外傷後ストレス障害である¹⁰⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

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

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。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	0.0	3.9	0.0	0.0
土 壌	99.7	0.0	99.7	99.5
底 質	0.3	96.1	0.3	0.5

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<u>0.00049</u>	0.00083	<0.00044	<u>0.0036</u>	0.00044	6/12	全国	2016	2)
公共用水域・海水 μg/L	<u><0.00044</u>	<0.00044	<0.00044	<u>0.00044</u>	0.00044	1/4	全国	2016	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

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

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	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 µg/L									
公共用水域・海水 µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

（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 0.0036 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.00044 µg/L となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.00049 µg/L 程度(2016)	0.0036 µg/L 程度(2016)
海 水	概ね 0.00044 µg/L 未満(2016)	概ね 0.00044 µg/L(2016)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類等、甲殻類等、魚類及びその他の生物）ごとに整理すると表 3.1 のとおりとなった。

表 3.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	セルトラリン 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		○	4.6	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC ₁₀ GRO	4	B	B	1)-107936	
	○		12.1	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO	4	B	B	1)-107936	
		○	31	<i>Skeletonema marinoi</i>	珪藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	4	B	B	2)-2021072	塩酸塩
	○		38	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-109393	塩酸塩
		○	45	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	1)-119228	塩酸塩
		○	48	<i>Desmodesmus quadricauda</i>	緑藻類	IC ₁₀ GRO	4	B	B	1)-107936	
	○		60	<i>Skeletonema marinoi</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	B	B	2)-2021072	塩酸塩
	○		125	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	1)-119228	塩酸塩
	○		317	<i>Desmodesmus quadricauda</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO	4	B	B	1)-107936	
甲殻類等		○	4.8	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP (F0世代)	14	B	B	1)-168099	塩酸塩
		○	9	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7～8	B	B	1)-80408	塩酸塩
		○	59.7*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP (F0世代)	35	B	B	2)-2021073	塩酸塩
	○		120	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-80408	塩酸塩
	○		126	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-168099	塩酸塩
	○		433	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-168118	

生物群	急性	慢性	セルトラリン 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
魚 類	○		143	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-155180	
	○		191	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-155180	
	○		205	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC ₅₀ MOR (pH 8.2)	4	B	B	2)-2019236	
	○		340	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-119228	塩酸塩
			1,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC MOR / HAT	～受精後 80時間	C	—	2)-2021074	
その他			8.9	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ (胚)	NOEC DVP	36 時間	B	—	2)-2021086	塩酸塩
			<10	<i>Paracentrotus lividus</i>	ヨーロッパムラサ キウニ (胚)	NOEC DVP	2	B	—	2)-2021074	
			36	<i>Lampsilis siliquoidea</i>	イシガイ科 (稚貝)	LC ₅₀ MOR	28	C	—	2)-2021085	塩酸塩
	○		54	<i>Lampsilis siliquoidea</i>	イシガイ科 (グロキディア 幼生)	LC ₅₀ MOR	1	C	C	2)-2021085	塩酸塩
	○		60	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ (胚)	EC ₅₀ DVP	36 時間	B	B	2)-2021086	塩酸塩
			>268	<i>Lampsilis siliquoidea</i>	イシガイ科 (成貝)	LC ₅₀ MOR	21	C	—	2)-2021085	塩酸塩
	○		453	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボワムシ属	LC ₅₀ MOR	1	B	B	2)-2021070	塩酸塩
	○		475	<i>Simulium vittatum</i>	アシマダラブユ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-152234	

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

IC₁₀ (10% Inhibitory Concentration) : 10%阻害濃度、IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、

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

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、DVP (Development) : 発生、HAT (Hatch) : 孵化、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、

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

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献に基づき算出した、実測濃度の幾何平均値。最高濃度区 (設定濃度 100 μg/L) においても繁殖阻害は見られなかった。

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

1) 藻類等

Johnson ら¹⁾⁻¹⁰⁷⁹³⁶ は、米国 EPA の試験方法 (1994) を改良したものに従って、緑藻類 *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)、10、20、40、80、100 µg/L であった。96 時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は、設定濃度に基づき 12.1 µg/L であった。96 時間 10%阻害濃度 (IC₁₀) は、設定濃度に基づき 4.6 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Henry ら¹⁾⁻⁸⁰⁴⁰⁸ は米国 EPA の試験方法 (EPA/600/4-90/027F, 1993) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性毒性試験を実施した。試験にはセルトラリン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、対照区の他に 5 濃度区 (～1.79 mg/L) であった。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、平均濃度に基づき 120 µg/L (セルトラリン当たり) であった。

また、Lamichhane ら¹⁾⁻¹⁶⁸⁰⁹⁹ は米国 EPA の試験方法 (EPA/821/R-02/013, 2002) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験にはセルトラリン塩酸塩が用いられた。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)、0.005、0.05、0.5、5、50 µg/L (公比 10、セルトラリン濃度) であった。試験用水として、EPA の試験方法 (EPA/821/R-02/012, EPA/821/R-02/013) に従った再構成硬水 (RHW、硬度 160～180mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられ、助剤として 0.001%以下のジメチルホルムアミド (DMF) が用いられた。被験物質の実測濃度 (0-24 時間後の平均値) は、<LOD (対照区、助剤対照区)、0.0063、0.056、0.47、4.8、53.4 µg/L であった。繁殖阻害 (F0 世代の累積産仔回数及び産仔数) に関する 14 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 4.8 µg/L (セルトラリン当たり) であった。

3) 魚 類

Johnson ら¹⁾⁻¹⁵⁵¹⁸⁰ は、米国 EPA の試験方法 (EPA-821-R-02-012, 2002) に従って、24 時間未満齢のファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は、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の他に 7 濃度区以上であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 143 µg/L であった。

4) その他の生物

Di Poi ら²⁾⁻²⁰²¹⁰⁸⁶ はフランス規格協会 (AFNOR) の標準化手順 (XP T90-382, 2009) に従って、マガキ *Crassostrea gigas* の胚・幼生発生毒性試験を実施した。試験には、セルトラリン塩酸塩が用いられた。試験用水には、0.22 µm フィルターによる濾過滅菌海水が用いられた。胚の発生異常に関する 36 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 60 µg/L (セルトラリン当たり)

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 (セルトラリン当たり)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 IC ₅₀ (生長阻害)	12.1 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 LC ₅₀	120 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	143 µg/L
その他	<i>Crassostrea gigas</i>	36 時間 EC ₅₀ (発生異常)	60 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 12.1 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 0.12 µg/L が得られた。

慢性毒性値 (セルトラリン当たり)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	96 時間 IC ₁₀ (生長阻害)	4.6 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	14 日間 NOEC (F0 世代繁殖阻害)	4.8 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]

これらの値のうち、小さい方 (藻類等の 4.6 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 0.046 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 0.046 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 0.00049 µg/L 程度、海水域では概ね 0.00044 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 0.0036 µg/L 程度、海水域では概ね 0.00044 µg/L であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.08、海水域では 0.01 であった。

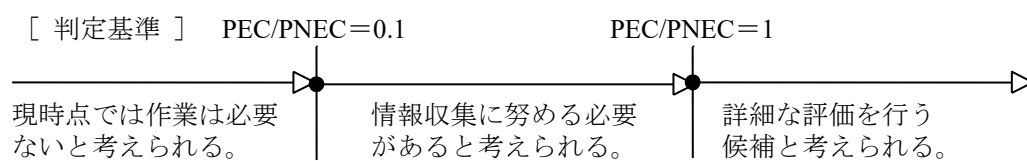
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられた。総合的な判定も同様とした。

表 3.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.00049 μ g/L 程度 (2016)	0.0036 μ g/L 程度 (2016)	0.046 μ g/L	0.08
公共用水域・海水	概ね0.00044 μ g/L未満 (2016)	概ね0.00044 μ g/L (2016)		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) IPCS(1997): Poisons Information Monograph 177 Pharmaceutical.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 1577.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 6) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 9) 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>, 2021.05.18 現在).
- 10) 一般財団法人 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 (2018)：平成 29 年度版化学物質と環境（平成 28 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書）, (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) US EPA 「ECOTOX」
 80408 : Henry, T.B., J.W. Kwon, K.L. Armbrust, and M.C. Black (2004): Acute and Chronic Toxicity of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. Environ.Toxicol.Chem. 23(9):2229-2233.
 98086 : Richards,S.M., and S.E. Cole (2006): A Toxicity and Hazard Assessment of Fourteen Pharmaceuticals to *Xenopus laevis* Larvae. Ecotoxicology15(8): 647-656.
 107936 : Johnson,D.J., H. Sanderson, R.A. Brain, C.J. Wilson, and K.R. Solomon (2007): Toxicity and Hazard of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants Fluoxetine, Fluvoxamine, and Sertraline to Algae. Ecotoxicol. Environ. Saf.67(1): 128-139.
 119228 : Minagh,E., R. Hernan, K. O'Rourke, F.M. Lyng, and M. Davoren (2009): Aquatic Ecotoxicity of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Sertraline Hydrochloride in a Battery of Freshwater Test Species. Ecotoxicol. Environ. Saf.72(2): 434-440.
 152234 : Overmyer,J.P., P.F. Smith, K.A. Kellock, J.W. Kwon, and K.L. Armbrust (2010): Assessment of the Toxicological Interaction of Sertraline with Cholinesterase Inhibiting Insecticides in Aquatic

- Insects Using the Black Fly, *Simulium vittatum* IS-7. Environ. Toxicol.25(1): 28-37.
- 155180 : Johnson,D.J. (2004): Risk Assessment of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Comparing Methods in Tiered Environmental Risk Assessment. Ph.D. Thesis, University of Guelph, Ontario, Canada:124 p.
- 168099 : Lamichhane,K., S.N. Garcia, D.B. Huggett, D.L. DeAngelis, and T.W. La Point (2014): Exposures to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI), Sertraline Hydrochloride, over Multiple Generations: Changes in Life History Traits in *Ceriodaphnia dubia*. Ecotoxicol. Environ. Saf.101:124-130.
- 168118 : Goolsby,E.W., C.M. Mason, J.T. Wojcik, A.M. Jordan, and M.C. Black (2013): Acute and Chronic Effects of Diphenhydramine and Sertraline Mixtures in *Ceriodaphnia dubia*. Environ. Toxicol. Chem.32(12): 2866-2869.
- 171489 : Chevalier,J., E. Harscoet, M. Keller, P. Pandard, J. Cachot, and M. Grote (2015): Exploration of *Daphnia* Behavioral Effect Profiles Induced by a Broad Range of Toxicants with Different Modes of Action. Environ. Toxicol. Chem.34(8): 1760-1769.
- 2) その他
- 2019236 : Alsop, D., and J.Y. Wilson (2019): Waterborne Pharmaceutical Uptake and Toxicity is Modified by pH and Dissolved Organic Carbon in Zebrafish. Aquatic Toxicology 210: 11-18.
- 2021070 : Byeon, E., J.C Park, A. Hagiwara, J. Han and J. Lee (2020): Two Antidepressants Fluoxetine and Sertraline Cause Growth Retardation and Oxidative Stress in the Marine Rotifer *Brachionus koreanus*. Aquatic Toxicology 218: 105337.
- 2021072 : Minguez, L.,C. Di Poi, E. Farcy, C. Ballandonne, A. Benchouala, C. Bojic, C. Cossu-Leguille, K. Costil, A. Serpentine, J.M. Lebel, and M.P. Halm-Lemeille (2014): Comparison of the Sensitivity of Seven Marine and Freshwater Bioassays as Regards Antidepressant Toxicity Assessment. Ecotoxicology, 23: 1744-1754
- 2021073 : Minguez, L., C.Ballandonne, C. Rakotomalala, C. Dubreule, V. Kientz-Bouchart, and M.-P. Halm-Lemeille (2015): Transgenerational effects of two antidepressants (sertraline and venlafaxine) on *Daphnia magna* life history traits. Environ. Sci. Technol. 49,1148-1155.
- 2021074 : Ribeiro, S., T. Torres, R. Martins, and M.M Santos (2015): Toxicity screening of diclofenac propranolol, sertraline and simvastatin using *Danio rerio* and *Paracentrotus lividus* embryo bioassays. Ecotoxicol. Environ. Saf. 114, 67-74.
- 2021085 : Gilroy, E.A.M., P.L. Gillis, L.E. King, N.A. Bendo, J. Salerno, M. Giacomini, and S.R.D. Solla (2017): The Effects of Pharmaceuticals on a Unionid Mussel (*Lampsilis Siliquoidea*): An Examination of Acute and Chronic Endpoints of Toxicity Across Life Stages. Environmental Toxicology and Chemistry, 36(6): 1572-1583.
- 2021086 : Di Poi, C., L. Evariste, A. Serpentine, M.P. Halm-Lemeille. J.M. Lebel, and K. Costil (2014): Toxicity of Five Antidepressant Drugs on Embryo-larval Development and Metamorphosis Success in the Pacific Oyster, *Crassostrea Gigas*. Environ Sci Pollut Res, 21: 13302-13314.

[3] トリメトプリム

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：トリメトプリム

(別の呼称：2,4-ジアミノ-5-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピリミジン)

CAS 番号：738-70-5

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

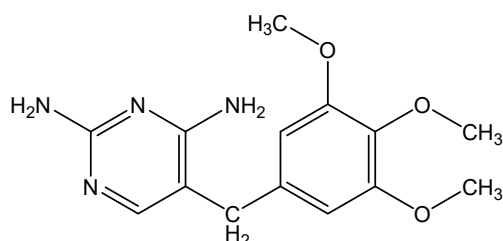
RTECS 番号：UV8225000

分子式：C₁₄H₁₈N₄O₃

分子量：290.32

換算係数：1 ppm = 11.87 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は白色の結晶または結晶性粉末である¹⁾。

融点	199℃ ²⁾ 、199～203℃ ^{3), 4)}
沸点	449.23℃ (MPBVPWIN ⁵⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	1.00×10 ⁻⁶ Pa (MPBVPWIN ⁵⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.91 ^{4), 6)}
解離定数 (pKa)	6.6 ^{2), 3)} 、7.12 (20℃) ⁴⁾
水溶性 (水溶解度)	400 mg/1,000g (25℃) ²⁾ 、400 mg/L (25℃) ^{3), 4)} 、400.0 mg/L (25℃) ⁷⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

生分解性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：200×10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN⁸⁾ により計算)

半減期：0.32 ～ 3.2 時間 (OH ラジカル濃度を 3×10⁶～3×10⁵ 分子/cm³⁹⁾と仮定し計算)

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 (BCFBAF¹⁰⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc) : 720 (KOCWIN¹¹⁾により計算)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ヒト用医薬品にはスルファメトキサゾール (CAS 番号 723-46-6) との合剤として承認されている。スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の生産数量から求めた本物質の生産数量の推移を表 1.1 に示す¹²⁾

表 1.1 生産数量の推移^{a), b), c)}

年	2010	2011	2012	2013	2014
生産数量(t)	2.6	2.7	2.8	3.8	4.8
年	2015	2016	2017	2018	2019
生産数量(t)	4.0	- ^{d)}	5.5	4.9	5.9

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、2019 年からは製造販売業者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) 医薬品のうち、特掲医薬品（年間生産（輸入）金額が 1 億円以上かつ複数業者から報告のある品目又は頻用されているもの）を集計した値。

c) 特掲医薬品の生産数量と、国内で公表されている医薬品インタビューフォームに記載されている合剤中の本物質の含有量（80mg/錠、80mg/顆粒 1g）¹³⁾ を用いて事務局が計算した値。

d) 公表されていない。

本物質の動物医薬品としての販売量と対象動物別推定割合を表 1.2 に示す¹⁴⁾。

表 1.2 動物医薬品としての販売量と対象動物別推定割合

年	販売量 ^{a),b)} (t)	投与経路	対象動物別推定割合 (%)					
			肉用牛	乳用牛	豚	肉用鶏	採卵鶏	犬・猫
2010	11.8	経口	0	0	98.6	0.8	0.6	0.1
	0.0713	注射	0	0	85.9	0	0	14.1
2011	12.3	経口	0	0	88.9	4.4	6.5	0.1
	0.0904	注射	0	0	88.8	0	0	11.2
2012	12.9	経口	0	0	89.9	4.7	5.3	0.1
	0.0764	注射	0	0	87.0	0	0	13
2013	13.8	経口	0	0	87.2	5.7	7.1	0
	0.0740	注射	0	0	87.5	0	0	12.5
2014	12.7	経口	0	0	77.2	18.0	4.9	0
	0.0744	注射	0	0	84.9	0	0	15.1
2015	12.1	経口	0	0	79.7	16.1	4.2	0
	0.0704	注射	0	0	85.7	0	0	14.3
2016	10.7	経口	0	0	86.4	11.0	2.7	0
	0.0783	注射	0	0	87.3	0.0	0.0	12.7
2017	11.6	経口	0	0	91.3	7.4	1.3	0
	0.0744	注射	0	0	87.3	0	0	12.7
2018	10.6	経口	0	0	92.5	6.5	1.0	0
	0.0687	注射	3.6	7.1	75.8	0	0	13.5
2019	10.2	経口	0	0	82.5	17.5	0	0
	0.0973	注射	2.6	5.1	85.4	4.3	0	2.6

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。

② 用 途

本物質の主な用途は、ヒト用及び動物用の合成抗菌剤である^{15),16)}。ヒト用医薬品では本物質とスルファメトキサゾールとの合剤が承認されている¹⁵⁾。適応菌種は大腸菌、赤痢菌、チフス菌、インフルエンザ菌、ニューモシスチス・カリニなどで、適応症は肺炎・腎盂腎炎・複雑性膀胱炎・腸チフス・カリニ肺炎などである¹⁵⁾。

動物用医薬品では本物質とスルファメトキサゾール、スルファドキシム、スルファジメトキシムとの合剤が承認されている¹⁶⁾。適応症は豚の大腸菌による細菌性下痢症・子豚細菌性下痢症・ヘモフィルス感染症・豚胸膜肺炎、鶏のコクシジウム病・大腸菌症及びロイコチゾーン病の予防である¹⁶⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

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

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。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	1.6	94.4	1.4	2.2
土 壌	98.3	0.0	98.5	97.7
底 質	0.1	5.6	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 2.2.1、表 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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<u>0.0069</u>	0.014	<0.005	<u>0.061</u>	0.005	6/13	全国	2014	2)
公共用水域・海水 μg/L	<u><0.005</u>	<0.005	<0.005	<u><0.005</u>	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									
底質(公共用水域・海水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

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

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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 µg/L	0.011 ^{c)}	0.029 ^{c)}	<0.0021	0.11 (0.23 ^{d)})	0.0021	28/42	全国	2018	3)
	<u>0.016</u>	0.042	<0.0021	<u>0.13</u>	0.0021	29/38	全国	2017	3)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<i>0.01</i>	1/4	埼玉県	2014	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<i>0.01</i>	0/4	埼玉県	2013	4)
	0.01	0.02	<0.01	0.03	<i>0.01</i>	3/4	埼玉県	2012	4)
	—	—	N.D. ^{e)}	0.13 ^{e)}	—	5/14 ^{e)}	埼玉県、 京都府、 徳島県	2011～ 2012	5)
	0.0009	0.0028	0.0002	0.0097	—	4/4	京都府	2011～ 2012	6)
	0.002	0.004	<0.002	0.011	<i>0.002</i>	2/4	京都府、 大阪府	2009	7)
	<0.005	<0.005	<0.005	0.006	<i>0.005</i>	1/18	北海道	2009	8)
	<0.001	0.001	<0.001	0.004	<i>0.001</i>	3/7	神奈川県	2008～ 2009	9)
	<0.0016	<0.0016	<0.0016	<0.0016	0.0016	0/2	茨城県	2008	10)
	<0.00001	<0.00001	<0.00001	<0.00001	0.0000003 ～0.00001	0/5	宮城県	—	11)
	0.0159	0.0159	0.0159	0.0159	—	1/1	東京都	2007	12)
	0.000006	0.0014	<0.000003	0.0086	<i>0.000003</i>	1/6	群馬県	2007	12)
	0.0002	0.00020	0.00009	0.00034	0.000008 ～0.00006	4/4	埼玉県	2007	13)
	0.0073	0.0080	0.0047	0.0113	0.00011	2/2	京都府	2007	14)
	0.014	0.014	0.014	0.014	—	1/1	東京都	2006	12)
	0.0002	0.0028	<0.000003	0.0083	<i>0.000003</i>	4/5	群馬県	2006	12)
	0.0042	0.0197	<0.0002	0.0419	<i>0.0002</i>	6/9	東京都	2006	12)
	0.0022	0.0037	<0.0012	0.0095	0.0012	3/5	千葉県	2006	15)
	<0.0012	0.0018	<0.0012	0.0065	0.0012	1/5	茨城県	2006	16)
	<0.030	<0.030	<0.030	<0.030	<i>0.006～ 0.030</i>	0/17	利根川流 域	2005～ 2006	17)
	0.006	0.0045	<0.00003	0.0360	<i>0.00003</i>	17/18	全国	2005	12)
	0.017	0.026	0.001	0.054	<i>0.0006</i>	7/7	東京都、 鹿児島県	2005	18)
	<0.00003	0.0007	<0.00003	0.0136	<i>0.00003</i>	2/20	全国	2004	12)
公共用水域・海水 µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g	<0.00011	<0.00011	<0.00011	<0.00011	0.00011	0/1	京都府	2008	14)

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
底質(公共用水域・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) 最大濃度0.23 µg/Lを除いて算出した平均値

d) 最大濃度0.23 µg/Lは、排出源の排水に近い水質と考えられる調査地点の濃度のため曝露の推定に採用しない。

e) 原著の値を転記

(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 0.061 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公共用水域・淡水において最大で 0.13 µg/L 程度であった。養豚場がある地域での調査¹²⁾においても 0.13 µg/L 程度を超える濃度の報告は得られていない。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0069 µg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.016 µg/L 程度(2017)]	0.061 µg/L 程度(2014) [限られた地域で 0.13 µg/L 程度(2017)]
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	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	1,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC GRO	7	B	C	1)-73383
	○		>1,000	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	EC ₅₀ GRO	7	B	C	1)-73383
		○	3,100	<i>Anabaena variabilis</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
		○	3,100	<i>Nostoc</i> sp.	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
		○	3,100	<i>Microcystis wesenbergii</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
		○	6,250	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO	7	B	B	1)-160085
	○		11,000	<i>Anabaena variabilis</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
	○		27,430	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC ₅₀ GRO	7	B	B	1)-160085
	○		53,000	<i>Nostoc</i> sp.	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
	○		>200,000	<i>Microcystis wesenbergii</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105
甲殻類等		○	<u>3,120</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-160085
		○	6,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-119413
	○		54,800	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-119413
	○		92,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-119413
	○		100,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-168878

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類 ／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
魚 類			10,000* ¹	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR / DVP / HAT / BEH	～受精後 6	A	—	1)-164153
			>10,000* ¹	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	～受精後 6	A	—	1)-164153
			25,000	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	NOEC BEH (移動距離)	14	B	—	1)-160085
	○		>100,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-120987
その他		○	100,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	NOEC POP	4	B	B	1)-102314
			>100,000* ²	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	NOEC DVP	4	B	—	1)-98086
	○		>100,000* ²	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメ ガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-98086
	○		>100,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-102314
	○		189,500	<i>Brachionus koreanus</i>	ツボウムシ属	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-160575

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

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

影響内容

BEH (Behavior) : 行動、GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、DVP (Development) : 発生 (奇形)、
HAT (Hatch) : 孵化、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
POP (Population Change) : 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)

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

*2 最高濃度で影響が見られなかった

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

1) 藻類等

De Liguoro ら¹⁾⁻¹⁶⁰⁰⁸⁵は OECD テストガイドライン No.221 (2006) に従って、コウキクサ *Lemna minor* の生長阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、6.25、12.5、25、50、100 mg/L (公比 2) であった。試験には BBM (Bold Basal Medium) 培地が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度の 20%以内に維持されていた。ウキクサの生長阻害に関して、7 日間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 27,430 µg/L、7 日間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 6,250 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Park と Choi¹⁾⁻¹¹⁹⁴¹³は米国 EPA の試験方法 (EPA-821-R-02-012, 2002)に準拠して、タマミジンコ *Moina macrocopa* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験用水は中程度の硬水であった。予備試験により濃度区の範囲が決定された。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 54,800 µg/L であった。

また、De Liguoro ら¹⁾⁻¹⁶⁰⁰⁸⁵は、OECD テストガイドライン No.211 (1998)に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (2 日毎換水) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、0.39、0.78、1.56、3.12、6.25、12.5、25、50 mg/L (公比 2) であった。試験に硬度 193 mg/L (CaCO₃ 換算) の ADaM 培地が用いられた。換水前の 48 時間後においても、被験物質の実測濃度は、設定濃度の±20%以内に維持されていた。親個体当たりの産仔数に関して、21 日間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 3,120 µg/L であった。

3) 魚 類

Kim ら¹⁾⁻¹²⁰⁹⁸⁷は OECD テストガイドライン No.203 (1992)に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験溶液の調製には、助剤として 0.5%のジメチルスルホキシド (DMSO)が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀)は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

なお、ゼブラフィッシュ胚を用いた 10,000 µg/L の限度試験でも、生存や発生、孵化、行動において影響が見られないことが確かめられている¹⁾⁻¹⁶⁴¹⁵³。

4) その他の生物

Richards と Cole¹⁾⁻⁹⁸⁰⁸⁶は米国 ASTM の試験方法 (E1439-98, 2002)に準拠して、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚を用いてカエル胚催奇形性試験 (FETAX) を実施した。試験は半止水式試験 (24 時間毎 90%換水) で行われ、設定試験濃度区の範囲は 1.0~100 mg/L であった。試験用水には FETAX 溶液が用いられた。最高濃度区 (100 mg/L) においても死亡や奇形は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。

また、Quinn ら¹⁾⁻¹⁰²³¹⁴はヒドラ属 *Hydra attenuata* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0 (対照区、助剤対照区)、0.1、1、5、10、25、50、100 mg/L であった。試験溶液の調製には、助剤としてエタノールが 0.31%、試験用水としてヒドラ培地が用いられた。最高濃度においても 50%を超える死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 100,000 µg/L 超とされた。また、最高濃度区においてもヒドラポリプ数に有意な減少は見られず、増殖に関する 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 100,000

μg/L とされた。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Lemna minor</i>	7 日間 EC ₅₀ (生長阻害)	27,430 μg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	54,800 μg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 μg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 μg/L 超
その他	<i>Hydra attenuata</i>	96 時間 LC ₅₀	100,000 μg/L 超

アセスメント係数：100 [3 生物群（藻類等、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 27,430 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 270 μg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Lemna minor</i>	7 日間 NOEC (生長阻害)	6,250 μg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	3,120 μg/L
その他	<i>Hydra attenuata</i>	96 時間 NOEC (増殖)	100,000 μg/L

アセスメント係数：100 [2 生物群（藻類等、甲殻類等）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、その他の生物を除き小さい方の値（甲殻類等の 3,120 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 31 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 31 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 0.0069 μg/L 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 0.061 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 0.002、海水域では 0.0002 未満であった。

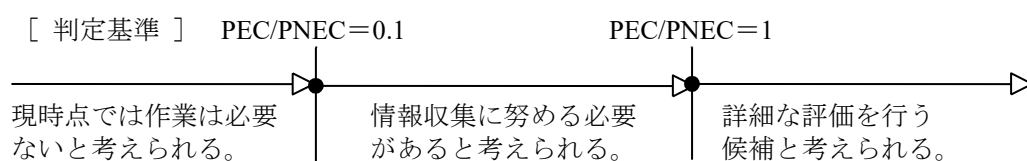
生態リスクの判定としては、現時点で作業の必要はないと考えられる。

表 3.2 生態リスクの初期評価結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0069 µg/L 程度 (2014) [限られた地域で 0.016 µg/L 程度 (2017)]	0.061 µg/L 程度 (2014) [限られた地域で 0.13 µg/L 程度 (2017)]	31 µg/L	0.002
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)		<0.0002

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



なお公共用水域・淡水では、限られた地域を対象とした調査において最大で 0.13 µg/L 程度であり、この値と PNEC の比は 0.004 であった。養豚場がある地域での調査においても 0.13 µg/L を超える濃度の報告は得られていない。

したがって、総合評価としても、さらなる情報収集を行う必要性は低いと考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 640.
- 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: 1799.
- 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: 510.
- 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: 124.
- 7) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, 1019.
- 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) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html> , 2021.05.18 現在).
- 13) 塩野義製薬 株式会社(2021) : 医薬品インタビューフォーム バクタ®配合錠 バクタミニ®配合錠 バクタ®配合顆粒 (2021 年 8 月改訂第 17 版) .
- 14) 動物用医薬品検査所 : 動物用医薬品等販売高年報 (<https://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2021.05.18 現在).
- 15) 日本医薬情報センター(2019) : 日本の医薬品 構造式集 2019.
- 16) 公益社団法人 日本動物用医薬品協会(2020) : 動物用医薬品医療機器要覧 2020 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 (2016) : 平成 27 年度版化学物質と環境 (平成 26 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 3) 西野貴裕, 加藤みか, 宮沢佳隆, 東條俊樹, 市原真紀子, 浅川大地, 松村千里, 羽賀雄紀, 吉識亮介, 長谷川瞳, 宮脇崇, 高橋浩司, 片宗千春, 下間志正 (2020) : 国内都市域の水環境における生活由来化学物質の環境実態解明及び生態リスク評価. 環境化学. 30:37-56.
- 4) 大川勝実, 森口知彦, 大島慎也, 石井里枝 (2016) : 荒川水系河川水中のヒト用及び動物用医薬品の検出状況. 埼玉県衛生研究所報. 50:67-74.

- 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.
- 6) Seiya Hanamoto, Norihide Nakada, Naoyuki Yamashita, Hiroaki Tanaka (2013) : Modeling the Photochemical Attenuation of Down-the-Drain Chemicals during River Transport by Stochastic Methods and Field Measurements of Pharmaceuticals and Personal Care Products. *Environmental Science & Technology*. 47:13571-13577.
- 7) 鶴田朋子, 林広宣 (2011) : 医薬品類の水道水源での実態及び浄水処理性について. 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 62: 48-53.
- 8) 中島純夫, 南部佳弘, 柏原守, 矢野公一 (2009) : 札幌市内河川水及び下水処理場放流水中の医薬品等調査結果について. 札幌市衛生研究所年報. 36: 67-74.
- 9) 眞鍋晋 (2012) : 水道水源における動物用医薬品等の存在実態と浄水処理性. 水道協会雑誌. 81:11-20.
- 10) 南山瑞彦, 小森行也, 北村友一, 村山康樹 (2010) : 生理活性物質の水環境中での挙動と生態系影響の評価方法に関する研究. 平成21年度下水道関係調査研究年次報告書集. 180-189.
- 11) 遠藤美砂子, 中村朋之, 畠山敬, 川向和雄 (2008) : 宮城県の水環境に分布する医薬品類の分析. 宮城県保健環境センター年報. 51-56.
- 12) Ayako Murata, Hideshige Takada, Kunihiro Mutoh, Hiroshi Hosoda, Arata Harada, Norihide Nakada (2011) : Nationwide monitoring of selected antibiotics: Distribution and sources of sulfonamides, trimethoprim, and macrolides in Japanese rivers. *Science of the Total Environment*. 409:5305-5312.
- 13) Hong Chang, Jianying Hu, Mari Asami, Shoichi Kunikane (2008) : Simultaneous analysis of 16 sulfonamide and trimethoprim antibiotics in environmental waters by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*. 1190:390-393.
- 14) 田中宏明 (2008) : 河川水中で見出される医薬品の底質汚染の実態と生物影響に関する研究. 平成19年度河川整備基金助成事業.
- 15) 小森行也, 鈴木穰 (2009) : 生活排水の処理状況が異なる都市域小河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価. *水環境学会誌*. 32(3): 133-138.
- 16) 小森行也, 岡安祐司, 鈴木穰 (2007) : 下水道未整備地域の小河川における医薬品の実態調査. *EICA*. 12:37-44.
- 17) N. Nakada, K. Komori, Y. Suzuki, C. Konishi, I. Houwa and H. Tanaka (2007) : Occurrence of 70 pharmaceutical and personal care products in Tone River basin in Japan. *Water Science and Technology*. 56(12):133-140.
- 18) Satoshi Managaki, Ayako Murata, Hideshige Takada, Bui Cach Tuyen and Nguyen H. Chiem (2007) : Distribution of macrolides, sulfonamides and trimethoprim in tropical waters: ubiquitous occurrence of veterinary antibiotics in the Mekong Delta. *Environmental Science & Technology*. 41:8004-8010.

(3) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 73383 : Brain, R.A., D.J. Johnson, S.M. Richards, H. Sanderson, P.K. Sibley, and K.R. Solomon (2004): Effects of 25 Pharmaceutical Compounds to *Lemna gibba* Using a Seven-Day Static-Renewal Test. Environ.Toxicol.Chem. 23(2):371-382.
- 98086 : Richards,S.M., and S.E. Cole (2006): A Toxicity and Hazard Assessment of Fourteen Pharmaceuticals to *Xenopus laevis* Larvae. Ecotoxicology15(8): 647-656.
- 102314 : Quinn, B., F. Gagne, and C. Blaise (2008): An Investigation into the Acute and Chronic Toxicity of Eleven Pharmaceuticals (and Their Solvents) Found in Wastewater Effluent on the Cnidarian, *Hydra attenuata*. Sci.Total Environ. 389(2/3):306-314.
- 119413 : Park,S., and K. Choi (2008): Hazard Assessment of Commonly Used Agricultural Antibiotics on Aquatic Ecosystems. Ecotoxicology17(6): 526-538.
- 120987 : Kim,Y., K. Choi, J. Jung, S. Park, P.G. Kim, and J. Park (2007): Aquatic Toxicity of Acetaminophen, Carbamazepine, Cimetidine, Diltiazem and Six Major Sulfonamides, and Their Potential Ecological Risks in Korea. Environ. Int.33(3): 370-375.
- 155105 : Ando,T., H. Nagase, K. Eguchi, T. Hirooka, T. Nakamura, K. Miyamoto, and K. Hirata (2007): A Novel Method Using Cyanobacteria for Ecotoxicity Test of Veterinary Antimicrobial Agents. Environ. Toxicol. Chem.26(4): 601-606.
- 160085 : De Liguoro,M., V. Di Leva, M. Dalla Bona, R. Merlanti, G. Caporale, and G. Radaelli (2012): Sublethal Effects of Trimethoprim on Four Freshwater Organisms. Ecotoxicol. Environ. Saf.82:114-121.
- 160575 : Rhee,J.S., C.B. Jeong, B.M. Kim, and J.S. Lee (2012): P-Glycoprotein (P-gp) in the Monogonont Rotifer, *Brachionus koreanus*: Molecular Characterization and Expression in Response to Pharmaceuticals. Aquat. Toxicol.114:104-118.
- 164153 : Carlsson,G., J. Patring, J. Kreuger, L. Norrgren, and A. Oskarsson (2013): Toxicity of 15 Veterinary Pharmaceuticals in Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos. Aquat. Toxicol.126:30-41.
- 168095 : Lang,J., and L. Kohidai (2012): Effects of the Aquatic Contaminant Human Pharmaceuticals and Their Mixtures on the Proliferation and Migratory Responses of the Bioindicator Freshwater Ciliate Tetrahymena. Chemosphere89(5): 592-601.
- 168878 : Kolar,B., L. Arnus, B. Jeretin, A. Gutmaher, D. Drobne, and M.K. Durjava (2014): The Toxic Effect of Oxytetracycline and Trimethoprim in the Aquatic Environment. Chemosphere115:75-80.

[4] パロキセチン

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：パロキセチン

(別の呼称：(3*S*,4*R*)-3-[(2*H*-1,3-ベンゾジオキシル-5-イルオキシ)メチル]-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン)

CAS 番号：61869-08-7

化審法官報公示整理番号：

化管法政令番号：

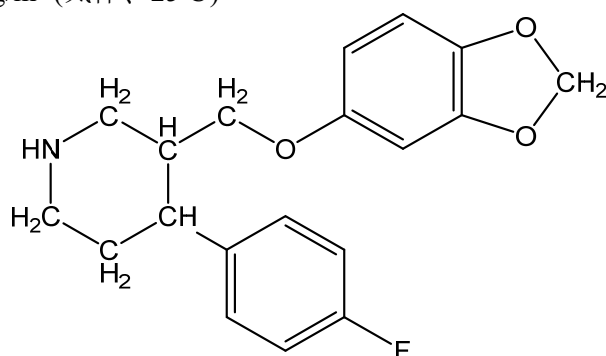
RTECS 番号：TM4569200

分子式：C₁₉H₂₀FNO₃

分子量：329.37

換算係数：1 ppm = 13.47 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質の塩酸塩水和物(CAS 番号 110429-35-1)は白色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	174.57℃ (MPBVPWIN ²⁾ により計算) 248.11℃ (塩酸塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算) 129～131℃ (塩酸塩 1/2 水和物) ³⁾
沸点	428.18℃ (MPBVPWIN ²⁾ により計算) 576.02℃ (塩酸塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	6.39×10 ⁻⁶ Pa (MPBVPWIN ²⁾ により計算) 1.56×10 ⁻¹⁰ Pa (塩酸塩) (MPBVPWIN ²⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	4.74 (KOWWIN ⁴⁾ により計算) 2.89 (塩酸塩) (KOWWIN ⁴⁾ により計算)
解離定数 (pKa)	9.6(塩酸塩 1/2 水和物) ⁵⁾
水溶性 (水溶解度)	7.46 mg/L (25℃) (WSKOWWIN ⁶⁾ により計算) 17.14 mg/L (25℃) (塩酸塩) (WSKOWWIN ⁶⁾ により計算)、5.4×10 ³ mg/L (塩酸塩 1/2 水和物) ³⁾ 、 1.132×10 ³ mg/L (25℃、pH=7)(塩酸塩 1/2 水和物) ⁵⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解しないとの報告がある（塩酸塩 1/2 水和物）⁵⁾。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $160 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁷⁾により計算）

半減期：0.40 ～ 4.0 時間（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁸⁾と仮定し計算）

加水分解性

安定（塩酸塩 1/2 水和物）（25℃、半減期：1 年以上）⁵⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：190（BCFBAF⁹⁾により計算）

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：12,000（KOCWIN¹⁰⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

ヒト用医薬品には、パロキセチン塩酸塩水和物(CAS 番号 110429-35-1)が承認されている。パロキセチン塩酸塩水和物の生産数量・輸入品数量から求めた本物質の生産数量・輸入品数量¹¹⁾の推移を表 1.1 に示す。

表 1.1 生産数量・輸入品数量の推移^{a), b), c)}

年	2012	2013	2014	2015
生産数量(t)	7.7	2.1	8.0	2.8
輸入品数量(t)	0	0	0	0
年	2016	2017	2018	2019
生産数量(t)	2.4	4.3	35.4	1.4
輸入品数量(t)	0.05	0.24	0.29	0.29

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、2019 年からは製造販売業者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) 医薬品のうち、特掲医薬品（年間生産（輸入）金額が1億円以上かつ複数業者から報告のある品目又は頻用されているもの）を集計した値。

c) 特掲医薬品の生産数量と、医薬品規格情報が得られた錠剤中の本物質の含有量（20mg/錠、10mg/錠、5mg/錠）¹¹⁾を用いて事務局が計算した値。

② 用 途

本物質の塩酸塩水和物の主な用途は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤である¹²⁾。効能は、うつ病・うつ状態、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害である¹²⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

特になし。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

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

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。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	0.1	34.1	0.1	0.2
土 壌	99.7	0.6	99.7	99.6
底 質	0.2	65.3	0.2	0.3

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

(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、表 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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	<0.00065	<0.00065	<0.00065	0.0029	0.00065	1/12	全国	2016	2)
公共用水域・海水 μg/L	<0.00065	<0.00065	<0.00065	<0.00065	0.00065	0/4	全国	2016	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									

媒体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

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

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	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 µg/L									
公共用水域・海水 µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

（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 0.0029 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.00065 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	0.00065 µg/L 未満程度(2016)	0.0029 µg/L 程度(2016)
海 水	概ね 0.00065 µg/L 未満 (2016)	概ね 0.00065 µg/L 未満 (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	パロキセチン 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	○		130	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-109393	塩酸塩
甲殻類等		○	220	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7～8	B	B	1)-80408	塩酸塩
	○		580	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-80408	塩酸塩
	○		5,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-109393	塩酸塩
魚 類			—	—	—	—	—	—	—	—	
その他			2,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	NOEC DVP	4	B	—	1)-98086	
	○		5,120	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-98086	

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

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

影響内容

DVP (Development)：発生、GRO (Growth)：生長（植物）、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）

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

Christensen ら¹⁾⁻¹⁰⁹³⁹³ は ISO 8692 (2004) の試験方法を小規模にしたものに従って、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の生長阻害試験を実施した。試験にはパロキセチン塩酸塩が用いられた。速度法による 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 130 µg/L (パロキセチン当たり) であった。

2) 甲殻類等

Henry ら¹⁾⁻⁸⁰⁴⁰⁸ は米国 EPA の試験方法 (EPA/600/4-90/027F, 1993) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性毒性試験を実施した。試験にはパロキセチン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、対照区の他に 5 濃度区 (～7.03 mg/L) であった。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、平均濃度に基づき 580 µg/L (パロキセチン当たり) であった。

また、Henry ら¹⁾⁻⁸⁰⁴⁰⁸ は米国 EPA の試験方法 (EPA/600/4-91/002, 1994) に従って、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験にはパロキセチン塩酸塩が用いられた。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)、0.04、0.09、0.22、0.44、0.88 mg/L (パロキセチン換算値) であった。雌 1 個体当たりの産仔数及び産仔回数に関する 7～8 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 220 µg/L (パロキセチン当たり) であった。

3) その他の生物

Richards と Cole¹⁾⁻⁹⁸⁰⁸⁶ は米国 ASTM の試験方法 (E1439-98, 2002) に準拠して、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚を用いて催奇形性試験 (FETAX) を実施した。試験は半止水式試験 (24 時間毎 90%換水) で行われ、設定試験濃度区は、対照区、助剤対照区のほかに 6 濃度区 (～60 mg/L) であった。試験用水には FETAX 溶液が用いられた。尾部屈曲に関する 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 4,100 µg/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 5,120 µg/L であった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	48 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	130 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 LC ₅₀	580 µg/L
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC ₅₀	5,120 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群 (藻類等、甲殻類等) 及びその他の生物の信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた小さい方の値 (藻類等の 130 µg/L) をアセスメント係数 1,000 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.13 µg/L が得られた。

慢性毒性値甲殻類等 *Ceriodaphnia dubia*

7～8 日間 NOEC (繁殖阻害)

220 µg/L

アセスメント係数：100 [1 生物群（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（甲殻類等の 220 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 2.2 µg/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 0.13 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 0.00065 µg/L 未満程度、海水域でも概ね 0.00065 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.0029 µg/L 程度、海水域では概ね 0.00065 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 0.02、海水域では 0.005 未満であった。

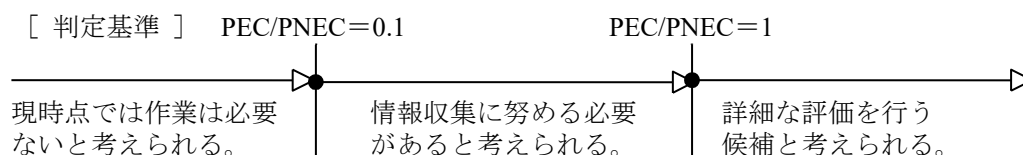
したがって、生態リスクの判定としては、現時点で作業の必要はないと考えられた。総合的な判定も同様とした。

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	0.00065 µg/L 未満程度 (2016)	0.0029 µg/L 程度 (2016)	0.13 µg/L	0.02
公共用水域・海水	概ね 0.00065 µg/L 未満 (2016)	概ね 0.00065 µg/L 未満 (2016)		<0.005

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省：第十七改正日本薬局方(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/JP17.pdf>, 2021.05.18 現在).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:1308
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 5) Cunningham, V.L., D.J.C. Constable, and R.E. Hannah (2004): Environmental Risk Assessment of Paroxetine. Environmental Science & Technology. 38:3351-3359. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/5428>, 2021.05.10 現在)].
- 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) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 11) 厚生労働省医政局：薬事工業生産動態統計年報(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2021.05.18 現在).
- 12) 一般財団法人 日本医薬情報センター(2019):日本の医薬品構造式集 2019.

(2) 曝露評価

- 1) U.S. Environmental Protection Agency, EPIWIN™ v.4.11.
- 2) 環境省環境保健部環境安全課 (2017) : 平成 28 年度化学物質環境実態調査.

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) US EPA 「ECOTOX」
 80408 : Henry, T.B., J.W. Kwon, K.L. Armbrust, and M.C. Black (2004): Acute and Chronic Toxicity of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*. Environ.Toxicol.Chem. 23(9):2229-2233.
 98086 : Richards, S.M., and S.E. Cole (2006): A Toxicity and Hazard Assessment of Fourteen Pharmaceuticals to *Xenopus laevis* Larvae. Ecotoxicology 15(8): 647-656.
 109393 : Christensen, A.M., S. Faaborg-Andersen, F. Ingerslev, and A. Baun (2007): Mixture and Single-Substance Toxicity of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Toward Algae and Crustaceans. Environ. Toxicol. Chem. 26(1): 85-91.

[5] フェニトイン

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：フェニトイン

(別の呼称：5,5-ジフェニル-2,4-イミダゾリジンジオン)

CAS 番号：57-41-0

化審法官報公示整理番号：9-621

化管法政令番号： (改正後政令番号*：1-230)

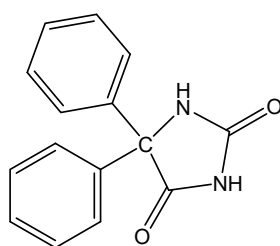
RTECS 番号：MU1050000

分子式：C₁₅H₁₂N₂O₂

分子量：252.27

換算係数：1 ppm = 10.32 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



*注：令和5年4月1日施行の改正政令における番号

(2) 物理化学的性状

本物質は白色の結晶性粉末又は粒であり、無味無臭である¹⁾。

融点	286℃ ²⁾ 、295～298℃ ^{3), 4)} 、293～295℃ ⁵⁾
沸点	511.82℃ (MPBVPWIN ⁶⁾ により計算)
密度	
蒸気圧	1.81 × 10 ⁻⁹ Pa (MPBVPWIN ⁶⁾ により計算)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	2.47 ^{4), 7)}
解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	32.0 mg/L (22℃) ⁴⁾ 、19.0 mg/L (25℃) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解 (難分解性と判断される物質⁹⁾)

分解率：BOD 0.6 %、GC 2.4 %

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

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数：11 × 10⁻¹² cm³/(分子・sec) (AOPWIN¹¹⁾により計算)

半減期： 0.50 ～ 5.0 日（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5$ 分子/cm³¹²⁾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ため、環境中では加水分解しない¹³⁾。

生物濃縮性（高濃縮性ではないと判断される物質¹⁴⁾）

生物濃縮係数(BCF)：

< 5.0（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：10.0 µg/L）¹⁵⁾

1.7（試験生物：コイ、試験期間：4 週間、試験濃度：100 µg/L）¹⁵⁾

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1,500（KOCWIN¹⁶⁾により計算）

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質はヒト用医薬品に承認されている。ヒト用医薬品から求めた本物質の生産数量の推移を表 1.1 に示す¹⁷⁾。

表 1.1 生産数量の推移^{a),b)}

年	2010	2011	2012	2013
生産数量(t) ^{c)}	5.3	291.7	5.4	4.1

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、2019 年からは同じく許可を受けた製造販売業者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) 医薬品のうち、特掲医薬品（年間生産（輸入）金額が 1 億円以上かつ複数業者から報告のある品目又は頻用されているもの）を集計した値。

c) 特掲医薬品の生産数量と、医薬品規格情報が得られた散剤中の本物質の含有量（10%）¹⁷⁾を用いて事務局が計算した値。

② 用 途

本物質は、てんかんの痙攣発作（強直間代発作、焦点発作）、自立神経発作、精神運動発作に効果があるヒダントイン系抗てんかん剤である¹⁸⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第二種指定化学物質（政令番号：38）に指定されていたが平成 20 年改正法によって除外された。令和 3 年 10 月 20 日に公布された「特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律施行令の一部を改正する政令」（令和 5 年 4 月 1 日施行）により、新たに第一種指定化学物質（政令番号：230）に指定される予定。

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：815）に指定されていた。

2. 曝露評価

生態リスクの初期評価のため、水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には水生生物の生息が可能な環境を保持すべき公共用水域における化学物質の曝露を評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

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

(2) 媒体別分配割合の予測

化管法に基づく排出量が得られなかったため、Mackay-Type Level III Fugacity Model¹⁾により媒体別分配割合の予測を行った。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	0.8	86.8	0.7	1.1
土 壌	99.1	0.0	99.2	98.7
底 質	0.1	13.2	0.1	0.2

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、表 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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 μg/L	< 0.0021 0.0023	0.0039 0.0036	<0.0021 <0.0022	0.028 0.01	0.0021 0.0022	2/11 2/5	全国 全国	2016 2006	2) 3)
公共用水域・海水 μg/L	< 0.0021 < 0.0022	<0.0021 <0.0022	<0.0021 <0.0022	< 0.0021 <u>0.0042</u>	0.0021 0.0022	0/4 1/6	全国 全国	2016 2006	2) 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 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

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

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 ^{a)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 µg/L	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<i>0.01</i>	1/4	埼玉県	2014	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<i>0.01</i>	0/4	埼玉県	2013	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<i>0.01</i>	0/4	埼玉県	2012	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<i>0.01</i>	1/12	埼玉県	2010	4)
	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<i>0.01</i>	2/12	埼玉県	2009	4)
	0.004	0.004	0.004	0.004	<i>0.002</i>	1/1	兵庫県	— ^{b)}	5)
	<0.018	<0.018	<0.018	<0.018	<i>0.018</i>	0/4	京都府、 滋賀県	2007	6)
公共用水域・海水 µg/L									
底質(公共用水域・淡水) µg/g									
底質(公共用水域・海水) µg/g									
魚類(公共用水域・淡水) µg/g									
魚類(公共用水域・海水) µg/g									

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

b) 公表されていない

(4) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.3 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.028 µg/L 未満程度、同海水域では概ね 0.0021 µg/L 未満となった。

なお、過去のデータではあるが、公共用水域の海水域では最大で 0.0042 µg/L 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	0.0021 µg/L 未満程度(2016)	0.028 µg/L 程度(2016)
海 水	概ね 0.0021 µg/L 未満(2016) [過去のデータではあるが 0.0022µg/L 未満程度(2006)]	概ね 0.0021 µg/L 未満 [過去のデータではあるが 0.0042µg/L 程度(2006)]

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 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		○	1,630	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)-2016156
	○		28,300	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	IC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)-2016156
甲殻類等		○	3,210	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	6～8	A	A	2)-2016156
	○		62,600	<i>Streptocephalus proboscideus</i>	ハウネンエビ目	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)-13669
	○		>9,990,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)-13669
	○		>9,990,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	C	C	1)-13669
魚類	○		>16,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2021180
			16,400*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR / HAT	9	B	—	2)-2016156
			>63,100	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	69.5時間	B	—	1)-155723
その他	○		9,081	<i>Arbacia punctulata</i>	アスナロウニ科 (胚)	EC ₅₀ DVP	1	B	B	1)-167861
			25,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	NOEC DVP	4	C	—	1)-90116
	○		31,800	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	EC ₅₀ DVP (プリズム期)	4	B	B	1)-167733
	○		71,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-167733
	○		>75,000	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (成体)	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-90116
	○		>9,990,000	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボウムシ	LC ₅₀ MOR	1	C	C	1)-13669

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性: 本初期評価における信頼性ランク

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

E: 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性: PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

—: 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration): 半数影響濃度、IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration): 半数阻害濃度、

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

影響内容

DVP (Development): 発生、GRO (Growth): 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatch): 孵化

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

毒性値の算出方法

RATE: 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 最高濃度で影響が見られなかった

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

1) 藻類等

Watanabe ら²⁾⁻²⁰¹⁶¹⁵⁶ は 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*) の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は、対照区及び 6 濃度区 (～32 mg/L) であった。被験物質の実測濃度の範囲は、0.88 ～27.0 mg/L であった。速度法による 72 時間半数阻害濃度 (IC₅₀) は、実測濃度に基づき 28,300 µg/L であり、72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 1,630 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Watanabe ら²⁾⁻²⁰¹⁶¹⁵⁶ はカナダ環境省 (Environment Canada) の試験方法 (EPS1/RM/21, 2010) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (2 日毎換水) で行われた。設定試験濃度区は、対照区及び 6 濃度区 (～32 mg/L) であった。試験用水には硬度 80 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質の実測濃度の範囲は、0.86～26.2 mg/L であった。繁殖阻害 (累積産仔数) 対照区の 6 割が 3 腹目を産仔するまで (6～8 日間) の無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 3,210 µg/L であった。

3) 魚 類

(財) 化学物質評価研究機構²⁾⁻²⁰²¹¹⁸⁰ は OECD テストガイドライン No.203 及び日本工業規格の試験方法 (JIS K0102 の 71) に準拠し、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (48 時間後換水) で行われた。試験溶液調製には、助剤として界面活性作用のある硬化ヒマシ油 (HCO-40) が 800 mL/L 以下の濃度で用いられた。試験最高濃度 (16 mg/L) においても死亡率が 10% であったため、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 160,000 µg/L 超とされた。

なお、ゼブラフィッシュ胚を用いた 9 日間の試験においても、16,400 µg/L で孵化や生存に影響

響が見られないことが確認されている²⁾⁻²⁰¹⁶¹⁵⁶。

4) その他の生物

Estus と Blumer¹⁾⁻¹⁶⁷⁸⁶¹ は、アスナロウニ科 *Arbacia punctulata* の胚を用いて催奇形性試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験用水として人工海水が用いられた。胚発生（プリズム期まで）における奇形率に関する 24 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 9,081 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 IC ₅₀ (生長阻害)	28,300 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	16,000 µg/L 超
その他	<i>Arbacia punctulata</i>	24 時間 EC ₅₀ (発生異常)	9,081 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群（藻類等、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確定値（藻類等の 28,300 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 28 µg/L が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、PNEC の参考値は 9.0 µg/L となる。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	1,630 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	6～8 日間 NOEC (繁殖阻害)	3,210 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 1,630 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 16 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 16 µg/L を採用する。なお、その他の生物を採用した場合の PNEC の参考値は 9.0 µg/L となる。

(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 0.0021 µg/L 未満程度、海水域でも概ね 0.0021 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.028 µg/L 程度、海水域では概ね 0.0021 µg/L 未満程度であった。

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.002、海水域では 0.0001 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。

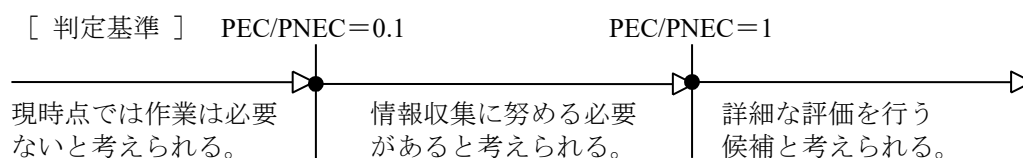
表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0021 µg/L 未満程度(2016)	0.028 µg/L 程度(2016)	16 (9.0) µg/L	0.002 (0.003)
公共用水域・海水	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2016) [過去のデータではあるが 0.0022µg/L未満程度(2006)]	概ね 0.0021 µg/L 未満 (2016) [過去のデータではあるが 0.0042µg/L程度(2006)]		<0.0001 (<0.0002)

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) PNEC 及び PEC/PNEC 欄の () 内には、その他の生物から導出した参考値を示す



なお、その他の生物から導出した PNEC の参考値を用いても、PEC との比が 0.1 を超えることはなかった。

また、過去のデータではあるが、公共用水域の海水域では最大で 0.0042 µg/L の報告があったが、PNEC との比は 0.0003 であり、PNEC の参考値との比も 0.0005 であった。

以上から、総合的な判定としても、さらなる情報収集の必要性は低いと考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 799.
- 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) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 129.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, 1047.
- 9) 経済産業公報(2002.3.26).
- 10) 微生物等による K-1577 の分解度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) Lyman WJ et al(1990); Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington,DC: Amer Chem Soc:7-4, 7-5.[Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/3160>, 2021.05.10 現在)].
- 14) 経済産業公報(2002.11.8).
- 15) 魚介類の体内における K-1577 の濃縮度試験.化審法データベース(J-CHECK).
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 17) 厚生労働省医政局 : 薬事工業生産動態統計年報(<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/105-1c.html>, 2021.05.18 現在).
- 18) 一般財団法人 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 (2018) : 平成 29 年度版化学物質と環境 (平成 28 年度 化学物質環境実態調査 調査結果報告書) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).

- 3) 環境省環境保健部環境安全課 (2008) : 平成 19 年度版化学物質と環境 (平成 18 年度化学物質環境実態調査結果) , (<https://www.env.go.jp/chemi/kurohon/>).
- 4) 大川勝実, 森口知彦, 大島慎也, 石井里枝 (2016) : 荒川水系河川水中のヒト用及び動物用医薬品の検出状況. 埼玉県衛生研究所報. 50:67-74.
- 5) Kaori Hoshina, Shizuyo Horiyama, Hisami Matsunaga, Jun Haginaka (2009) : Molecularly imprinted polymers for simultaneous determination of antiepileptics in river water samples by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography A. 1216:4957-4962.
- 6) 大西勇輔, 森口泰男, 宮田雅典 (2007) : 淀川水系における医薬品類の分析方法および実態について (その 2). 大阪市水道局水質試験所調査研究ならびに試験成績. 36-46.

(3) 生態リスクの初期評価

1) US EPA 「ECOTOX」

- 13669 : Calleja, M.C., G. Persoone, and P. Geladi (1994): Comparative Acute Toxicity of the First 50 Multicentre Evaluation of In Vitro Cytotoxicity Chemicals to Aquatic Non-Vertebrates. Arch.Environ.Contam.Toxicol. 26(1):69-78.
- 90116 : Daston, G.P., J.M. Rogers, D.J. Versteeg, T.D. Sabourin, D. Baines, and S.S. Marsh (1991): Interspecies Comparisons of A/D Ratios: A/D Ratios are not Constant Across Species. Fundam.Appl.Toxicol. 17(4):696-722.
- 155723 : Weigt,S., N. Huebler, R. Strecker, T. Braunbeck, and T.H. Broschard (2011): Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos as a Model for Testing Proteratogens. Toxicology281(1-3): 25-36.
- 167733 : Fort,D.J., and J.A. Bantle (1990): Use of Frog Embryo Teratogenesis Assay - *Xenopus* and an Exogenous Metabolic Activation System to Evaluate the Developmental Toxicity of Diphenylhydantoin. Fundam. Appl. Toxicol.14:720-733.
- 167861 : Estus,S., and J.L. Blumer (1989): Critical Period of Phenytoin Teratogenic Action in the Sea Urchin *Arbacia punctulata* Embryo. J. Pharmacol. Exp. Ther.251(2): 782-789.

2) その他

- 2016156 : Watanabe, H., I. Tamura, R. Abe, H. Takanobu, A. Nakamura, T. Suzuki, A. Hirose, T. Nishimura, and N.Tatarazako (2016): Chronic Toxicity of an Environmentally Relevant Mixture of Pharmaceuticals to Three Aquatic Organisms (Alga, Daphnid, and Fish). Environmental Toxicology and Chemistry 35(4):996-1006.
- 2021180 : 経済産業省 (2002): 魚介類の体内における K-1577 の濃縮度試験.