

化学物質の環境リスク初期評価（第 23 次取りまとめ）結果（案）

I. 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（令和6年11月版）	2
II. 化学物質の環境リスク初期評価（第23次取りまとめ）の結果	41
(I) 化学物質の環境リスク初期評価（6物質）の結果	
[1] 2-(2-エトキシエトキシ)エタノール	43
[2] クロロ酢酸 ^{注1}	66
[3] <i>N,N</i> -ジメチルドデシルアミン ^{注1}	95
[4] ダイアジノン ^{注1}	117
[5] トリエタノールアミン	150
[6] 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-トリオン	177
(II) 化学物質の健康リスク初期評価（1物質：追加実施分）の結果	
[1] キシレン ^{注2}	204
(III) 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] アンピシリン	244
[2] クロトリマゾール	259
[3] バルプロ酸ナトリウム	271
[4] 14-(<i>R</i>)-ヒドロキシクラリスロマイシン	282
[5] メトホルミン	292
付属資料 生態リスク初期評価における定量的構造活性相関(QSAR)等による検討の詳細	
[1] 2-(2-エトキシエトキシ)エタノール	306
[2] <i>N,N</i> -ジメチルドデシルアミン	312
[3] 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-トリオン	320

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6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）管理番号、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）¹、酸解離定数（pKa）、水溶性（水溶解度）

③ 環境運命に関する基礎的事項

- ・水中に存在する化学形態（pH 7付近の化学形態が解離状態の場合）と存在率（pKa 7.0±5.0の場合）

¹ log Pow と表現されることもある。

- ・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（大氣中）、オゾンとの反応性（大氣中）、硝酸ラジカルとの反応性（大氣中）、加水分解性
- ・生物濃縮性：生物濃縮係数（BCF）
- ・土壤吸着性：有機炭素補正土壤吸着係数（K_{oc}）

④ 製造輸入量等及び用途

- ・製造輸入量等
- ・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、有害大氣汚染物質優先取組物質、有害大氣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
 - ・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1,000 kg/hr排出された場合、並びにこの3媒体それぞれに1,000 kg/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0.11 g/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（大人100 mg/day、子供200 mg/day）を基に生涯年数70年（子供6年、大人64年）として算出した生涯平均値として設定したものである。食事の1日食事量2,000 g/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）で大気中及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様式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

(イ) 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TD₀₅で、予測最大曝露濃度をTC₀₅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TD₀₅・TC₀₅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（TD₀₁、TC₀₁）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、TD₀₅・TC₀₅）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）

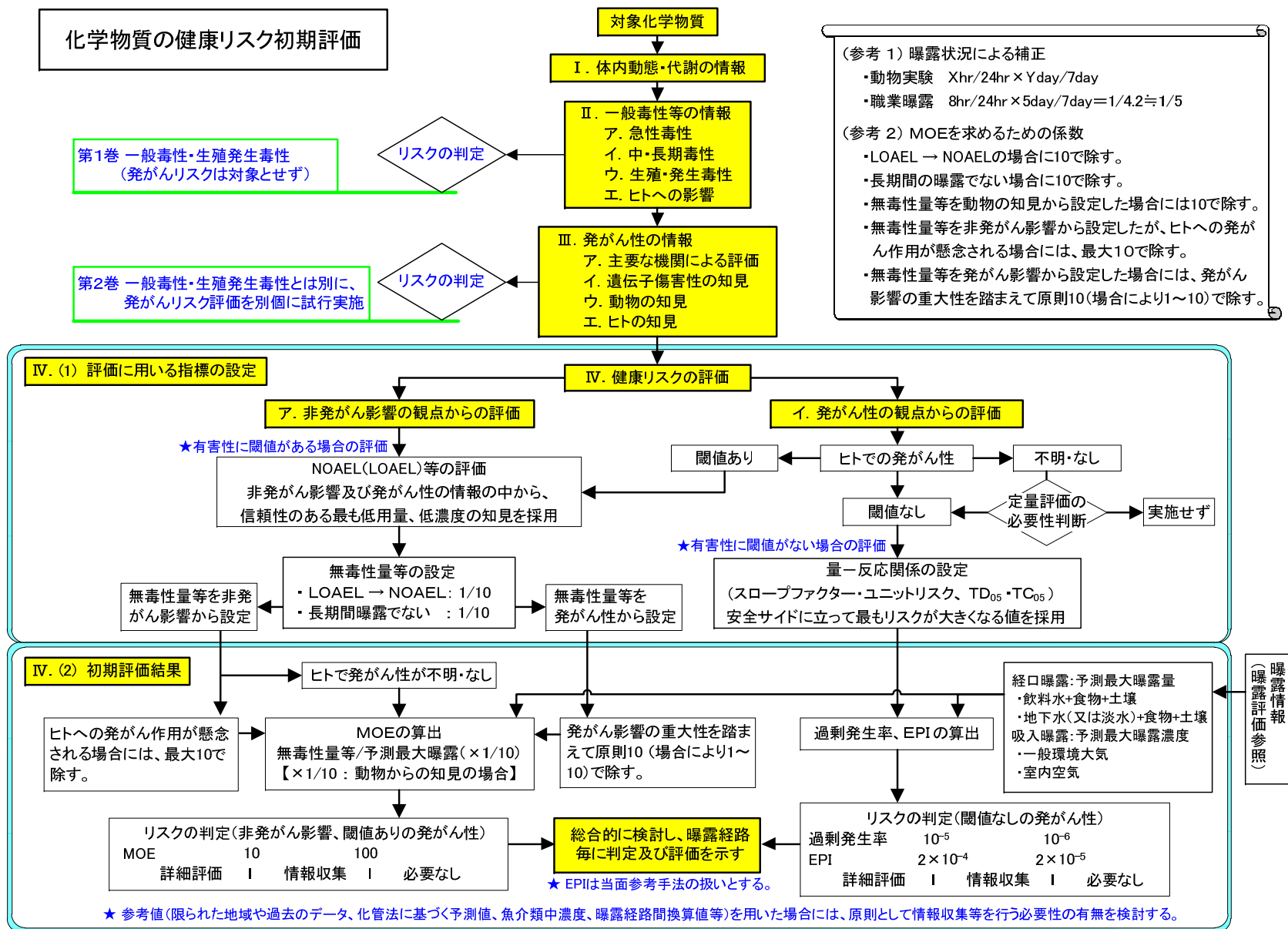
曝露経路・媒体		平均曝露濃度	予測最大曝露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気				*	
	室内空気					

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を通じて得られた実験値を用いることとする。
- (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) により導出された予測無影響濃度 (PNEC) を比較し、PEC / PNEC 比による生態リスクの判定を行う。
- (4) PEC / PNEC比による判定結果を踏まえつつ、定量的構造活性相関 (QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship) 等による生態毒性推定や、モデル等による環境中濃度の推定等の関連情報を活用し、専門的な観点から総合的な判定を実施する。この総合的な判定が、本生態リスク初期評価の結論となる。

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（生態毒性試験による実験値）^{注3}を抽出する。

(7) 参照する情報源

- ・環境省（庁）生態影響試験結果

- ・ ECOTOX (ECOTOXicology database : U.S. EPA)
- ・ SIAR (SIDS Initial Assessment Report: OECD)
- ・ EU RAR (European Union Risk Assessment Report)
- ・ ECHA (European Chemical Agency) CHEM
- ・ 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：収集する生態毒性に関する知見は、当面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

収集した生態毒性に関する知見について、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。予測無影響濃度(PNEC)の導出に向けて、生物群ごとに値の小さい順に整理する。

(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。

(イ) 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。

(4) 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 µg/Lであり、LOECが23 µg/Lの場合は、NOECは13 µg/Lとなる。試験濃度の公比が1.5でLOECが23 µg/Lの場合は、NOECは15 µg/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±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。

- 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。
- 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) 生態リスクの評価

予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比較による生態リスクの判定を行うとともに、関連情報を活用し専門的な観点から総合的な判定を実施する。

① PEC / PNEC比による生態リスクの判定

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

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

評価の分類	
$PEC/PNEC < 0.1$	現時点では作業は必要ないと考えられる。
$0.1 \leq PEC/PNEC < 1$	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。

② 総合的な判定

総合的な判定は、PEC / PNEC比のほか、その他の生物も含めた水生生物に対する有害性（生態毒性）、QSAR及び類似物質等に基づく類推による生態毒性推定結果（別添4参照）、モデル等による公共用水域濃度の推定結果、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。その他の生物も含めた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。上述の各項目の評価の視点は次項のとおり。

ア. その他の生物も含めた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100 µg/L程度以下の物質に着目する。また、その他の生物の毒性値が3生物群の毒性値を下回る場合に着目する。

イ. QSAR予測及び類似物質等に基づく類推：妥当性のある推定による生態毒性推定結果に着目する。

ウ. モデル等による公共用水域濃度の推定結果：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。

エ. 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＝約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。

オ. 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。

カ．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 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

毒性値の算出方法

(PNECの導出のために採用された知見の概要)

1) 藻類等

2) 甲殻類等

3) 魚類

4) その他の生物

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC比による生態リスクの判定】

表 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

【総合的な判定】

(再評価物質の場合)

(5) 前回と今回の評価の概要

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 1 km 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10 km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：1.5 m
- ・ 事業所煙源高さ：10 m
- ・ 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及び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淡水への排出量を河道構造データベース²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）

²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5.7 km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。
(<https://gbank.gsj.jp/geochemmap/zenkoku/zenkoku.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. BMDL₁₀³⁾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 (-)

³ 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生する用量であり、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⁴）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

⁴ 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⁵及びユニットリスク⁶を算出する⁷。

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

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

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

⁵ 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。

⁶ 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。

⁷ 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。

定量的構造活性相関 (QSAR : Quantitative Structure-Activity Relationship) 及び類似物質等に基づく類推による生態毒性推定の実施手順

この実施手順は、本生態リスク初期評価での利用に限定したものである。

I. 生態毒性推定の実施対象

生態毒性試験結果に基づく評価の不確実性が減少する可能性がある場合に、QSAR 等による生態毒性推定の実施を検討する。

II. QSAR 予測の実施

上記 I. において実施対象とされた物質について、QSAR 予測による生態毒性の推定を行う。

(1) 使用するソフトウェア

- KAshinhou Tool for Ecotoxicity (以下、KATE⁸)
- Ecological Structure Activity Relationships (以下、ECOSAR⁹)

(2) 使用する化学物質情報

生態毒性の原因と考えられる化学構造式、log Kow 等

(3) 化学構造の入力形式

Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) 形式

(4) QSAR 予測の妥当性の判断基準

① QSAR 式と適用領域の妥当性

- QSAR 式に対する統計的指標が以下の条件にすべて適合すること
 - 決定係数 (R^2) ≥ 0.7
 - Leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q^2) ≥ 0.5 (KATE のみ)
 - データ数 (n) ≥ 5

⁸ 国立環境研究所 「KAshinhou Tool for Ecotoxicity (Ecotoxicity prediction system) 」
<https://kate.nies.go.jp/>

⁹ United States Environmental Protection Agency 「Ecological Structure Activity Relationships (ECOSAR) Predictive Model」 <https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

- 予測物質の logKow が参照物質の logKow の範囲内であること
- 部分構造の構造判定結果が適用領域内 (in) 又は条件付き適用領域内 (in (conditionally)) であること (KATE のみ)

② 予測物質と参照物質の類似性

用いる手法は一律に規定せず、予測する物質に適した手法により類似性を判断する。以下に例を示す。

- 毒性の作用機序
- 構造
 - 構造類似性 (例: PubChem fingerprint を用いた Tanimoto 係数¹⁰)
 - 特定構造の有無 (官能基の有無・結合位置、炭素鎖長の違い等)
- 他の生物種/エンドポイントにおける有害性情報

III. 類似物質等に基づく類推の実施

上記 II. において予測結果の妥当性が十分ではないと判断された場合、類似物質等に基づく類推による生態毒性の推定を行う。

(1) 類似物質 (群) 等

上記 II. (4) ①において妥当性を検討した QSAR 式を構成する物質群から、上記 II. (4) ②における手法により抽出したものを類似物質 (群) とする。必要に応じて、部分構造及びそれに基づく類縁物質も考慮する。

(2) 用いる類似物質 (群) 等の生態毒性値

- 過去に環境省で実施された生態影響試験結果
- 過去に生態リスク初期評価において信頼性が確認された毒性値
- (上記が得られない場合) QSAR 式構築に使用された毒性値

(3) 類推

類似物質の総数や毒性傾向等により適した手法が変わるため、用いる手法を一律には規定しない。以下に例を示す。

- Trend Analysis
- Read Across

¹⁰ 構造類似性指標の一つであり、KATE において利用されている

定量的な生態毒性値が得られないと判断される場合には、定性的な毒性傾向の推定を検討する。

IV. 生態毒性推定結果の活用

環境リスク初期評価において、予測無影響濃度 (PNEC) の導出は原則として生態毒性に関する試験によって得られた実験値を用いることとしているため、上記 II. 及び III. により得られた毒性予測値からは生態リスクの判定に用いる PNEC は導出しない。しかし、総合的な判定の参考とするため、実験値が得られた場合と同じように、毒性予測値により不確実性が減少したとみなせる場合には、適したアセスメント係数で除して PNEC の参考値を導出する。

類似物質（群）から定性的な毒性傾向についてのみ推定結果が得られた場合には、PNEC の参考値は導出しないが、推定結果により不確実性が減少するか、用いるアセスメント係数に変更が必要かを検討し、定性的な推定結果に適用し、総合的な判定の参考とする。

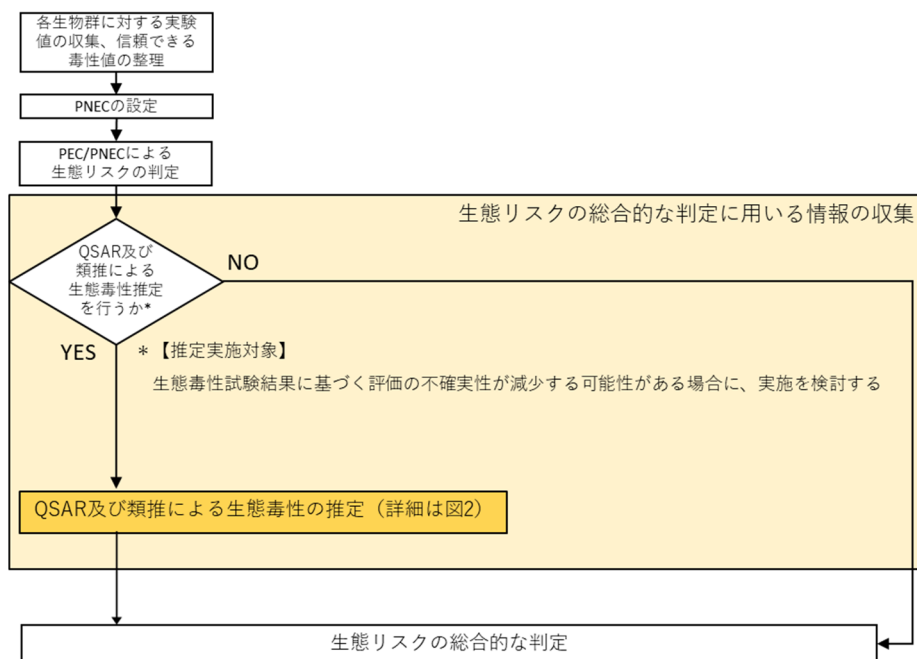


図1 予測手法を用いた生態リスク初期評価の流れ

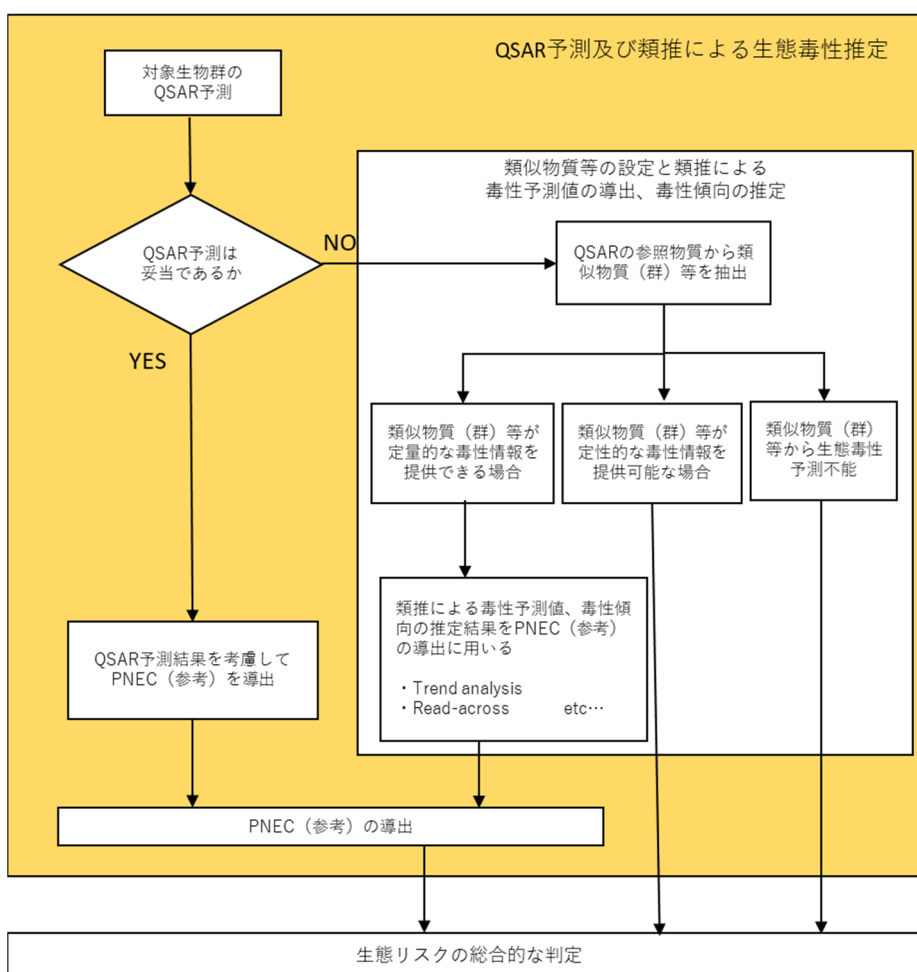


図2 QSAR予測及び類推による生態毒性推定の手順

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 23 次取りまとめ）結果

（Ⅰ） 化学物質の環境リスク初期評価（6物質）の結果

[1] 2-(2-エトキシエトキシ)エタノール

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：2-(2-エトキシエトキシ)エタノール

(別の呼称：ジエチレングリコールモノエチルエーテル)

CAS 番号：111-90-0

化審法官報公示整理番号：2-422 (ジエチレングリコールモノアルキル(C=1~4)エーテル)、7-97 (ポリオキシアルキレン(C2~4,8)モノアルキル(又はアルケニル)(C1~24)エーテル(n=1~150))

化管法管理番号：

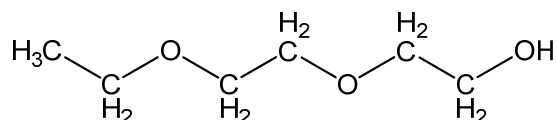
RTECS 番号：KK8750000

分子式：C₆H₁₄O₃

分子量：134.17

換算係数：1 ppm = 5.49 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は、芳香のある無色の吸湿性液体である¹⁾。

融点	-76℃ ²⁾ 、-90℃ ³⁾ 、-54℃ ⁴⁾
沸点	202℃ (101 kPa) ⁵⁾ 、201℃ ⁶⁾ 、 196℃ (101 kPa) ²⁾ 、202℃ ³⁾
密度	0.9885 g/cm ³ (20℃) ⁵⁾
蒸気圧	17 Pa (25℃) ^{3), 5)} 、9 Pa (20℃) ⁶⁾ 、 16.8 Pa (25℃) ^{2), 4)} 、40 Pa (20℃) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-0.54 (pH 不明、25℃、精製水) ⁷⁾ 、 -0.54 (pH 不明) ⁶⁾ 、-0.43 (pH 不明) ³⁾
酸解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.00 × 10 ⁶ mg/L (20℃) ²⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

良分解性 (類似化学物質の分解性との比較により判定)⁸⁾

嫌氣的分解

未順化の微生物を用いた嫌氣的条件での分解半減期は 28~112 日とされている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： $57.2 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値)¹⁰⁾

半減期：1.1～11 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾と仮定し推定)

加水分解性

加水分解の基を持たない⁹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFBAF¹²⁾により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数(Koc)：1 (KOCWIN¹³⁾により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された優先評価化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁴⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2013	2014	2015	2016	2017
製造・輸入数量(t) ^{a)}	7,695	6,560	5,282	5,520	3,082
年度	2018	2019	2020	2021	2022
製造・輸入数量(t) ^{a)}	4,003	4,444	5,189	4,590	5,437

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

② 用 途

本物質の主な用途は、ブレーキフルード、各種樹脂溶剤、可塑剤原料とされている¹⁵⁾。また化粧品に減粘剤、香料、溶剤として配合されている¹⁶⁾ほか、業務用及び家庭用水性フローアポリッシュ製品中に被膜形成助剤として添加されている¹⁷⁾との情報がある。

(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：110）に指定されている。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化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。

本物質は、揮発性有機化合物（VOC）排出インベントリ¹⁾により排出量が推計されている。工業用洗浄剤の使用段階での排出量を推計した結果を表 2.1 に示す。

表 2.1 推計排出量の推移

年度	2013	2014	2015	2016	2017
推計排出量(t)	5	5	5	5	6
年度	2018	2019	2020	2021	2022
推計排出量(t)	6	6	5	6	6

(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 Model²⁾により媒体別分配割合の予測を行った。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	1.3	0.0	0.0	0.4
水 域	24.6	99.8	20.9	40.2
土 壌	74.0	0.0	79.0	59.3
底 質	0.0	0.2	0.0	0.1

注：環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの。

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.3.1、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 平均值 ^{a)}	算術 平均值	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>0.21</u>	0.24	0.11	<u>0.48</u>	0.054	11/11	全国	2015	3)
公共用水域・海水	μg/L	<u>0.29</u>	0.32	0.12	<u>0.48</u>	0.054	9/9	全国	2015	3)
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**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 ^{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	— ^{b)}	— ^{b)}	<2.5	<u>7.1</u>	2.5	— ^{b)} /18	東京都	2016	4)
室内空気	μg/m ³									
食物	μg/g									
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L									
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	>0.1	>0.1	>0.1	>0.1	0.1	5/5	埼玉県	2019	5) ^{c)}
公共用水域・海水	μg/L									

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
底質(公共用水域・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) 公表されていない。

c) 精度管理の検討が不十分のため、定量的な曝露の推定には採用しない。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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

表 2.4 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.21 µg/L 程度 (2015)	データは得られなかった データは得られなかった <u>0.0084 µg/kg/day 程度</u>
	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 限られた地域で 7.1 µg/m ³ 程度の報告がある (2016)	データは得られなかった 限られた地域で 2.1 µg/kg/day 程度の報告がある
	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 0.48 µg/L 程度 (2015)	データは得られなかった データは得られなかった <u>0.019 µg/kg/day 程度</u>
	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：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.4 に示すとおり、一般環境大気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。室内空気については、限られた地域を対象とした調査において、最大 $7.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。

表 2.5 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気		
	室内空気		
	参考値 a), b)		(2.1)
水 質	飲料水		
	地下水		
	公共用水域・淡水	<u>0.0084</u>	<u>0.019</u>
食 物			
土 壌			

注：1) **太字**の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

2) 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

経口曝露量については、表 2.5 に示すとおり曝露量を設定できる飲料水、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には平均曝露量は $0.0084 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度、予測最大曝露量は $0.019 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 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 2.6 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 $0.48 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度、海水域では $0.48 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度となった。

表 2.6 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$0.21 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2015)	$0.48 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2015)
海 水	$0.29 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2015)	$0.48 \mu\text{g}/\text{L}$ 程度 (2015)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

本物質は、皮膚及び胃腸管から吸収されることが示されている。ヒトの腹部皮膚や皮膚全体における本物質の吸収については *in vitro* で実験されており、皮膚の吸収速度は 0.125 ± 0.103 mg/cm²/hr、ヒトの腹部皮膚の透過係数は 1.32×10^{-4} cm/hr、損傷率（皮膚の完全性の尺度）は 1.20 ± 2.62 であった¹⁾。本物質の物理化学データに基づき、皮膚表面積 2,000 cm² として Guy and Potts (1993)²⁾、Wilschut et al. (1995)³⁾ のモデルを用いて吸収速度を計算すると、それぞれ 228 mg/hr、404 mg/hr となり、これらの計算値は *in vitro* 実験で決定された値 (0.125 ± 0.103 mg/cm²/hr $\times$ 2,000 cm² = 250 ± 206 mg/hr) とよく相関していた⁴⁾。

ジエチレングリコールエーテル類はアルコール脱水素酵素の基質としては不十分であり⁵⁾、本物質による P-450 の誘導を測定した実験の結果、シトクロム P-450 の良好な基質であると予想された⁶⁾。ヒト志願者に本物質 11.2 mmol を単回経口投与した結果、投与量の約 68% が 12 時間以内に 2-(2-エトキシエトキシ)酢酸として尿中排泄された⁷⁾。ジエチレングリコールエーテル類を用いたげっ歯類の代謝研究では、主な代謝変換にはアルコキシエトキシ酢酸 (alkoxyethoxy acetic acids) の形成が含まれているが、アルコキシ酢酸 (alkoxyacetic acids) は全く形成されないか、または微量しか形成されない⁴⁾。高用量の本物質を投与すると、生体内でアルコキシ酢酸が生成され、精巣の損傷や赤血球の溶血を引き起こす可能性がある⁴⁾。本物質をラットに 90 日間経口投与した試験では、2,500 mg/kg/day 群の雌で投与後 45 日、雄で投与後 90 日にヘモグロビン濃度の低下が報告された⁸⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁹⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	7,500 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	7,250 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	3,620 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	3,000 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	> 5,240 mg/m ³ (4hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	6 mL/kg
マウス	経皮	LD ₅₀	6 mL/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	4,200 µL/kg
モルモット	経皮	LD ₅₀	> 32 g/kg

注：（ ）内の時間は曝露時間を示す。

本物質は皮膚の脱脂を起こし、乾燥やひび割れを生じることがあり、眼を軽度刺激する¹⁰⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし（対照群の匹数不明）、0、1,340、2,680、5,360 mg/kg/day を 6 週間強制経口投与した結果、2,680 mg/kg/day 群で 1/10 匹、5,360 mg/kg/day 群の 4/10 匹が死亡し、5,360 mg/kg/day 群の 3/10 匹が瀕死状態となった。2,680 mg/kg/day 群で投与後 1 週間に嗜眠がみられた。2,680 mg/kg/day 群では、肝臓、心臓、腎臓の相対重量の増加、前胃の角化亢進、脾臓のうっ血、5,360 mg/kg/day 群で血尿、肝臓、腎臓の相対重量の増加、前胃の角化亢進、脾臓のうっ血、腎臓の沈着、肝臓の核大小不同、赤血球数の減少、平均赤血球容積（MCV）及び平均赤血球血色素量（MCH）の増加、平均赤血球色素濃度（MCHC）の減少、アルカリホスファターゼの減少が認められた。1,340 mg/kg/day 群では影響はなかった¹¹⁾。また、生殖器官への影響としては、2,680 mg/kg/day 群の 1/10 匹で精巣上体における精巣萎縮、精子の変性、精液減少がみられたが、1,340 mg/kg/day 群及び 5,360 mg/kg/day 群ではみられなかった¹¹⁾。

この結果から、一般毒性についての NOAEL を 1,340 mg/kg/day とする。

イ) CFE ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、本物質（エチレングリコール 0.4%以下含有、トータルの純度不明）を 0、0.5、5.0%の濃度で餌に混ぜて 90 日間投与した結果（0、250、2,500 mg/kg/day 相当）、5.0%群の雌雄で尿中のシュウ酸の結晶、腎臓相対重量の増加、雄 6 匹及び雌 1 匹の腎臓で近位尿細管の水腫性変性、雄 3 匹及び雌 1 匹で腎皮質の石灰化が認められた。また、5.0%群の雄で体重増加の抑制、投与後 90 日にヘモグロビン濃度の低下、雌では投与後 45 日にヘモグロビン濃度の低下、赤血球数の減少を認めた。5.0%群の雌では脾臓及び甲状腺の相対重量増加も認められた⁸⁾。なお、雌雄の生殖器官の重量や組織に、投与に関連した影響はみられなかった⁸⁾。この結果から、一般毒性の NOAEL を 0.5%（250 mg/kg/day）とする。

ウ) CD-1 マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.2、0.6、1.8、5.4%の濃度で餌に添加し（0、300、900、2,700、8,100 mg/kg/day 相当）、90 日間投与した結果、5.4%群の雄 7/16 匹（20 匹中 2 匹は肺感染症で死亡、2 匹は原因不明で死亡）が腎臓の進行性の細胞内浮腫（水腫変性）の徴候を示し、うち 5 匹が死亡した。1.8%以上の群の雄及び 5.4%群の雌で腎臓相対重量の増加、5.4%群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、尿細管の変性と萎縮、雄で赤血球数の減少、膀胱内腔内のタンパク質貯留、膀胱粘膜下の炎症性細胞浸潤が認められた⁸⁾。なお、雌雄の生殖器官の組織で、投与に関連した影響はみられなかった⁸⁾。この結果から、一般毒性の NOAEL を 0.6%（900 mg/kg/day）とする。

エ) ラット（系統不明）の雌雄各 12 匹を 1 群とし、本物質（エチレングリコール 0.4%含有）を 0.25、1、5%の濃度（約 200、800、4,000 mg/kg/day 相当）で餌に混ぜて 90 日間混餌投与した試験で、5%群の雄 1 匹が投与後 23 日で体重減少し、死亡した。この個体は尿細管、肝臓の水腫性変性がみられた。5%群の雌雄で投与後 12 週の平均体重の低下、尿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の高値、腎臓重量（相対重量）の増加、雄の 2 匹及び雌 1 匹で腎臓の水腫性変性、雄でタンパク尿、生殖器官重量の増加、精巣水腫（5

匹)が認められた。5%群のほとんどの個体で(匹数の記載なし)、肝臓の軽微～中等度の脂肪変性がみられた。0.25、1%群では投与に関連した影響はなかった¹²⁾。また、5%群の雄の5/12匹で精巣水腫がみられたが、他の投与群では精巣に影響はなかった。なお、この試験では対照群の有無は不明とされている⁴⁾。

オ) ブタ雌雄各3匹を1群とし、0、167、500、1,500 mg/kg/dayを90日間経口投与(投与方法の報告なし)した結果、1,500 mg/kg/day群では投与後14～21日で3匹(雌2匹、雄1匹)が死亡または尿毒症の症状を示して安楽殺され、1,500 mg/kg/day群は投与量を1,000 mg/kg/dayに減らされた。1,500 mg/kg/day群では雌雄ともに赤血球数の減少がみられた。500 mg/kg/day群の雌の1匹及び1,500→1,000 mg/kg/day群のほぼ全数で肝臓及び腎臓の尿細管の水腫性変性、1,000～1,500 mg/kg/day群の雄で腎臓相対重量の増加がみられた⁸⁾。生殖器官の重量や組織病理学的な影響については報告されていない。この結果から、一般毒性のNOAELを167 mg/kg/dayとする。

カ) Sprague-Dawley ラット雌雄各5匹を1群とし、0、16、49、200 ppm (0、90、270、1,100 mg/m³)を28日間(6時間/日、5日/週)鼻部吸入させた結果、49 ppm群及び200 ppm群の雄のそれぞれ2/5匹及び3/5匹で、喉頭の腹側軟骨に壊死の病巣が認められた。曝露群で全身性の影響はなかった¹³⁾。また、雌雄の臓器の重量や組織に、投与に関連した影響はみられなかった¹³⁾。この結果から、一般毒性のNOAELを16 ppm (90 mg/m³、曝露状況で補正して16 mg/m³)とする。

キ) ラット(系統、性別、対照群の有無、使用動物数のいずれも不明)に、0.2、1、4 ppm (1、5、25 mg/m³)を4ヶ月間連続して吸入曝露(24時間/日、7日/週)した結果、主に5 mg/m³以上の群で神経系の機能状態の変化、血液の分析によって白血球数、尿素、乳酸、ピルビン酸の濃度の変化、貧血の徴候、曝露期間終了前の剖検で肝臓重量の増加がみられ、5 mg/m³以上に曝露したラットでは曝露期間と回復期間の両方で、ナルコーシスは観察されなかった¹⁴⁾。本報告は、どの曝露群でどのような影響が観察されたかの詳細が不明であり、報告に限界がある⁴⁾とされている。

③ 生殖・発生毒性

ア) Swiss CD-1 マウスのF₀世代の雌雄各20匹を1群とし(対照群は雌雄各40匹)、0、0.25、1.25、2.5%の濃度で飲料水に添加(0、440、2,200、4,400 mg/kg/day相当)して交配前1週間から交配期間14週間を経て、その後F₀ペアを分離して3週間投与した。F₀世代の対照群及び2.5%群が産んだ最後の同腹仔(F₁世代)は生後74日時点で対照群及び2.5%群の非兄弟マウスとペアにされ、F₂世代が産まれるまで投与が続けられた。F₀世代については、投与期間中に生殖への影響が観察されなかったため、解剖は行われなかった。F₁世代(親動物)の2.5%群(4,400 mg/kg/day相当)の雌雄で肝臓の絶対重量または相対重量の増加、雄で精子の運動性の34%減少を認めた。F₀世代、F₁世代の雌雄で生殖に対する機能的な影響はみられなかった。著者らは、2.5%レベルの用量のみの投与であったため、NOAELを特

定しなかった¹⁵⁾。

イ) Sprague-Dawley ラット雌（妊娠雌は対照群で 15 匹、102 ppm 群で 20 匹）に、0、102 ppm を妊娠 7 日から 15 日まで（7 時間/日）吸入させた結果、102 ppm 群の母ラットの妊娠数、一腹当たりの着床数や吸収胚数、一腹当たりの出生仔数、出生仔の体重、異常な胎仔を持つ同腹仔数、胎児の内臓系、骨格系の奇形や変異への影響はなかった¹⁶⁾。本試験は曝露群が 1 群のみのため、NOAEL の設定は行わないこととした。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 13～17 匹を 1 群とし、0、1.4 mL/kg/day（0、1,385 mg/kg/day 相当）を妊娠 7 日から 16 日まで皮膚塗布した結果、1.4 mL/kg/day 群の母ラットで体重増加の抑制、完全に胚吸収された腹数の増加が認められたが、一腹当たりの着床数、着床後胚損失数及び生存胎仔数、胎仔の体重への影響はなく、胎仔の内臓系、骨格系の奇形や変異についても影響はなかった¹⁷⁾。本試験は曝露群が 1 群のみのため、NOAEL の設定は行わないこととした。

エ) CD-1 マウス雌 50 匹を 1 群とし、0、5,500 mg/kg/day を妊娠 6 日から 13 日まで（プラグが観察された日を妊娠 0 日として数えたもの）強制経口投与した結果、5,500 mg/kg/day 群の母マウスでは死亡率の増加（7/50 匹）が認められた。仔では、同腹仔の生存率、出生時の一腹当たりの生存仔数、出生後生存率、出生時の体重、体重増加の抑制に投与に関連した影響は認められなかった^{18, 19)}。本試験は曝露群が 1 群のみのため、NOAEL の設定は行わないこととした。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質 300 mL（体重を 70 kg として約 4,224 mg/kg に相当）を摂取した男性で、呼吸困難、口渇、アシドーシス、尿中のアルブミンがみられたが、対症療法により回復した²⁰⁾との報告がある。

イ) ヒト志願者実験として、25 人の被験者に、本物質を 20%混ぜたワセリンを 48 時間、閉塞パッチテストした結果、刺激は認められなかった²¹⁾。濃度不明の本物質に 10 日間経皮曝露した被験者 60 人のうち、3 人が刺激性の徴候を示したとの報告がある²²⁾。

本物質 50%溶液を 48 時間、閉塞パッチテストした実験では、曝露した男性の 45%が紅斑と浮腫を示した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 3.2 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 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかった^{24,25)}。また、S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌で弱い遺伝子突然変異が認められたとの報告²⁶⁾もあったが、統計分析が行われておらず、陽性反応の基準も示されていないものであった。S9 無添加の酵母では細胞毒性が生じた用量で弱い遺伝子突然変異が認められた²⁶⁾との報告があった。

イ) *in vivo* 試験系では、腹腔内投与したマウスで小核を誘発しなかった²⁶⁾。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) Albino ラット雌 4 匹、雄 6 匹を 1 群とし、0、2.16% の濃度で餌に添加し (0、約 1,000 mg/kg/day 相当)、2 年間投与した試験の結果、2.16% 群で軽度の慢性的な肝臓傷害 (小葉中心性肝細胞萎縮、胆管増生、脂肪変性)、精巣傷害 (間質の水腫、重度の精細管萎縮)、腎臓でシュウ酸結石がみられたが、慢性的な腎臓の組織傷害はみられなかった²⁷⁾。腫瘍についての言及はなかった。

イ) Albino ラット雌雄各 8 匹を 1 群とし、0.01、0.04、0.2、1% の濃度 (対照群なし) で飲水に添加し (10、40、200、950 mg/kg/day 相当)、718 日間投与した 3 世代試験の結果、投与による腫瘍の増加はなかったとの報告²⁸⁾がある。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ア) 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。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性オ)に示したブタの知見から得られた NOAEL 167 mg/kg/day（肝臓及び腎臓の尿細管の水腫性変性）を、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 17 mg/kg/day が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

吸入曝露の非発がん影響については、中・長期毒性カ)に示したラットの知見から得られた NOAEL 16 ppm（喉頭の腹側軟骨の壊死）を曝露状況で補正して 2.9 ppm（16 mg/m³）とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 1.6 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

ア) 経口曝露

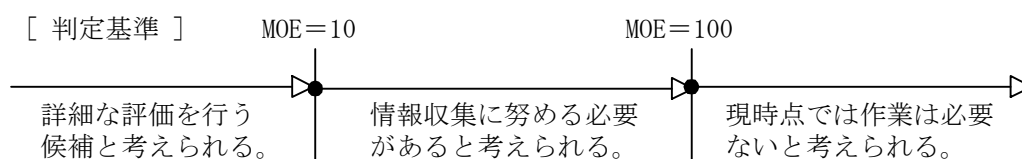
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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 0.0084 µg/kg/day 程度、予測最大曝露濃度は 0.019 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 17 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 は 89,000 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	—	—	17 mg/kg/day	ブタ	—
	公共用水域・淡水	0.0084 µg/kg/day 程度	0.019 µg/kg/day 程度			89,000



【総合的な判定】

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 やがん過剰発生率が大きく変化することはないと考えられる。

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

イ) 吸入曝露

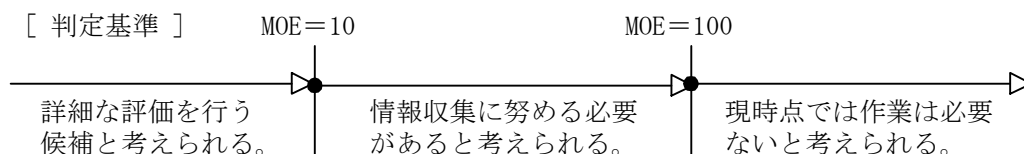
【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、一般環境大気及び室内空気の曝露濃度が把握されていないため、健

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	—	—	1.6 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	—	—			—



【総合的な判定】

限られた地域の室内空気の実測データ（2016 年）から求めた予測最大曝露濃度は 7.1 µg/m³ であったが、参考としてこれと無毒性量等 1.6 mg/m³ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 23 となる。なお、本物質は化管法の第一種指定化学物質ではなく排出量及び移動量は得られなかったため、大気への届出排出量に基づく大気中濃度の推定はできなかった。

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及び室内空気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要があると考えられる。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [µg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等	○		14,900,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-2024071
甲殻類等		○	7,380	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC ₁₀ REP	7	D	C	1)-676814)
	○		<u>1,982,000</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	3)-1
	○		4,670,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-12004
	○		> 10,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	3)-24)
	○		> 10,000,000	<i>Artemia salina</i>	アルテミア属	TLm MOR	1	B	B	1)-24084)
魚 類	○		6,010,000	<i>Ictalurus punctatus</i>	アメリカナマズ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-120044)
	○		9,650,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミノ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-12004
	○		> 10,000,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッドミノ	LC ₅₀ MOR	4	C	C	3)-3
	○		> 10,000,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-8634)
	○		> 10,000,000	<i>Menidia beryllina</i>	トウゴロウイワシ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-8634)
その他	○		7,611,000	<i>Arbacia punctulata</i>	アスナロウニ科（胚）	EC ₅₀ DVP	2	B	B	1)-10509
	○		18,800,000	<i>Paratanytarsus dissimilis</i>	ニセヒゲユスリカ属	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-12004
	○		20,900,000	<i>Lithobates catesbeianus</i>	ウシガエル（幼生）	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-12004

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

EC₁₀ (10% Effective Concentration)：10%影響濃度、EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、
LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、TLm (Median Tolerance Limit)：半数生存限界濃度

影響内容

DVP (Development)：発生、GRO (Growth)：生長（植物）、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

Aruoja ら²⁾⁻²⁰²⁴⁰⁷¹は、難溶性物質及び揮発性物質に対応するため、OECD TG No.201 (2011) を若干改変した方法及び ISO の試験方法 (ISO 14442, 2006) に準拠して、*Raphidocelis subcapitata* (旧名 *Pseudokirchneriella subcapitata*) の藻類生長阻害試験を実施した。試験は止水式（密閉容器使用）で行われた。試験培地には 0.3g NaHCO₃/L を添加し、pH を 7.0 に調整し、培地中の溶存 CO₂ 濃度を高めた。また、限られた CO₂ 供給に対応できるように、初期藻類密度を 3,000 cells/mL まで減らした。設定試験濃度区は、対照区及び 6～7 濃度区であった。72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 14,900,000 µg/L であった。

2) 甲殻類等

OECD テストガイドライン No.202 と同等の米国 EPA の試験方法に従って、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性毒性試験が実施された³⁾⁻¹。試験は止水式で行われた。試験用水として脱塩素化ヒューロン湖水が用いられた。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,982,000 µg/L であった。

3) 魚 類

Thurston ら¹⁾⁻¹²⁰⁰⁴はアメリカナマズ *Ictalurus punctatus* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式（換水時間：3～8 時間）で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 5 濃度区（公比 1.3～2）であった。試験溶液の調製には試験用水として地下水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 6,010,000 µg/L であった。

4) その他の生物

Jackim と Nacci¹⁾⁻¹⁰⁵⁰⁹は、アスナロウニ科 *Arbacia punctulata* の胚発生毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度区は、対照区 (0 mL) 及び 5 濃度区 (5,000～50,000 mg/L) であった。試験用水として濾過滅菌海水（塩分 30）が用いられた。発生異常に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 7,611,000 µg/L であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

環境リスク初期評価において、予測無影響濃度 (PNEC) の導出には、原則として生態毒性に関する試験によって得られた実験値を用いることとしており、定量的構造活性相関 (QSAR) による予測結果及び類似物質に基づく類推等は、総合的な判定の実施に活用される。

本物質の 3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性において、採用可能とされた実験値は得られているものの、藻類等については信頼性のあるものが 1 データのみと少なかった。また、慢性毒性においては、3 生物群ともに採用可能な実験値は得られていない。

そこで、藻類の急性毒性及び 3 生物群の慢性毒性において、予測手法を用いた生態毒性の推定を実施し、藻類の急性毒性については、その結果が実験値を補強する証拠の 1 つとして用いることができるか、3 生物群の慢性毒性についてはリスク評価に活用できるかを検討した（付属資料「2-(2-エトキシエトキシ)エタノール」参照）。

1) QSAR による生態毒性の推定

藻類の慢性毒性について、指標^aを満たし、かつ適用領域内^bのものとして、ECOSAR (Neutral Organics) から 511,000 µg/L が得られた（表 4.2）。しかし、QSAR クラスを構成している参照物質の構造を確認したところ、本物質のようなポリエチレンオキシドを有する物質は含まれておらず、藻類の慢性毒性としてこの予測結果を採用するのは妥当ではないと判断された。

表 4.2 QSAR を用いた藻類慢性毒性予測結果の概要
(KOWWIN v1.69 による推定値 log Kow = -0.69 を用いた予測)

QSAR 予測値 [µg/L]	エンドポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow Range]	R ²	n	Q ²
511,000	ChV	ECOSAR 2.2	Neutral Organics	8 [-1.2, 5.9]	0.70	34 (5)	—

R² : QSAR 式の決定係数

n : 毒性試験データ数

() の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値 >6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、クラスの構造定義に合致するものの QSAR 式の構築には使用されないデータの数。

Q² : leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE 2020 のみ)

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

Max log Kow: ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する log Kow では「No Effects at Saturation」と予測される。

[log Kow Range] : QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

2) 類推による生態毒性の推定

藻類の急性毒性及び 3 生物群（藻類、甲殻類及び魚類）の慢性毒性について、類似物質による類推により、毒性予測を検討した。

a KATE、ECOSAR に共通：決定係数 (R²) が 0.7 以上、毒性試験データ数 (n) が 5 以上。KATE のみ：leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q²) が 0.5 以上

b KATE、ECOSAR に共通：推定 logKow が QSAR を構築する参照物質の log Kow の最大値と最小値の間に存在する。
KATE のみ：部分構造適用領域に対する判定が「in」又は「in (conditionally)」である

本物質が分類される QSAR 式を構築している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が比較的高い物質を抽出した（表 4.3）。類似物質について、藻類等の急性及び慢性毒性値、甲殻類等の慢性毒性値は得られたが、魚類の慢性毒性値は得られなかった。そのため、魚類慢性毒性については、参照物質による類推はできなかった。

類似物質の毒性傾向を確認したところ、log Kow と毒性の間にはっきりとした傾向は見られなかった。しかし、限度試験濃度で影響なしという物質が多く見られた。log Kow の観点から見ると、本物質は表 4.3 の類似物質の範囲内に内挿されていると考えられる。したがって、これら類似物質と同様に、本物質の藻類急性・慢性毒性予測値及び甲殻類の慢性毒性予測値も、限度試験成立濃度で影響なし（つまり、藻類急性毒性予測値；100,000 µg/L 超、藻類及び甲殻類の慢性毒性予測値；100,000 µg/L 程度）と推測された。また、藻類急性毒性予測値（100,000 µg/L 超）は、文献からの藻類急性実験値（14,900,000 µg/L）を補強する証拠の 1 つであると考えられた。

表 4.3 KATE2020 及び ECOSAR2.2 で毒性予測した QSAR クラスの参照物質に含まれる化学構造的に類似性が比較的高い物質と毒性値

	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	毒性値 [µg/L] (出典)			
					藻類等		甲殻類等	魚 類
					急 性	慢 性	慢 性	慢 性
類似物質 1	112-27-6	トリエチレン グリコール		-1.75	—	—	—	—
類似物質 2	111-46-6	ジエチレン グリコール		-1.47	57,400,000 (第 17 巻*)	5,000,000 (第 17 巻*)	—	—
類似物質 3	109-86-4	エチレングリ コールモノメ チルエーテル		-0.91	> 100,000 (第 4 巻*)	100,000 (第 4 巻*)	92,000 (第 4 巻*)	—
本物質 (予測対象 物質)	111-90-0	2-(2-エトキシ エトキシ) エタノール		-0.69	14,900,000 (文献 2024071)	—	—	—
類似物質 4	110-80-5	エチレングリ コールモノエチル エーテル		-0.42	> 100,000 (第 4 巻*)	100,000 (第 4 巻*)	97,000 (第 4 巻*)	—
類似物質 5	109-59-1	2-イソ プロポキシ エタノール		0.00	> 1,000,000 (MOE, 2001)	1,000,000 (MOE, 2001)	98,000 (MOE, 2001)	—
類似物質 6	143-22-6	トリエチレン グリコール モノブチル エーテル		0.02	> 920,000 (MOE, 1998)	86,000 (MOE, 1998)	100,000 (MOE, 1998)	—
類似物質 7	7580-85-0	2- <i>t</i> -ブトキシ エタノール		0.46	> 870,000 (MOE, 2000)	23,000 (MOE, 2000)	100,000 (MOE, 2000)	—
類似物質 8	111-76-2	2-ブトキシ エタノール		0.57	> 1,000,000 (第 6 巻*)	125,000 (第 6 巻*)	100,000 (第 6 巻*)	—

出典

*:『化学物質の環境リスク評価』、MOE：環境省（庁）生態影響試験（数字は公表年）、そのほかの文献は「5.引用文献等」を参照

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験により得られた毒性値のうち、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)	14,900,000 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 LC ₅₀	1,982,000 µg/L
魚 類	<i>Ictalurus punctatus</i>	96 時間 LC ₅₀	6,010,000 µg/L
その他	<i>Arbacia punctulata</i>	48 時間 EC ₅₀ (発生異常)	7,611,000 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小値（甲殻類等の 1,982,000 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 19,000 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 19,000 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

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 0.21 µg/L 程度、海水域では 0.29 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、海水域ともに 0.48 µg/L 程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域、海水域ともに 0.00003 となる。

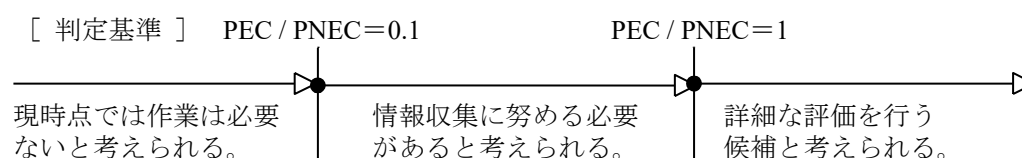
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.4 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.21 µg/L 程度 (2015)	0.48 µg/L 程度 (2015)	19,000 µg/L	0.00003
公共用水域・海水	0.29 µg/L 程度 (2015)	0.48 µg/L 程度 (2015)		0.00003

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



【総合的な判定】

本物質の慢性毒性においては3生物群ともに採用可能な実験値は得られていないため、QSAR等による生態毒性の推定を検討した結果、藻類及び甲殻類の慢性毒性については、100,000 µg/L程度で影響がないということが推測された。これらの慢性毒性予測結果を考慮しても、総合的な判定は、現時点では作業の必要はないと考えられた。

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：295.
- 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: 210.
- 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. (CDROM).
- 4) OECD High Production Volume Chemicals Program (2007) : SIDS Initial Assessment Report, Diethylene Glycol Ethers.
- 5) Haynes, W.M. ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 6) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 566.
- 7) N. Funasaki et al. (1984) : Intramolecular Hydrophobic Association of Two Alkyl Chains of Oligoethylene Glycol Diethers and Diesters In Water, The Journal of Physical Chemistry, Vol. 88, No. 24, 5786-5790. [Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 25.]
- 8) 平成 24 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 化学物質審議会第 118 回審査部会 第 125 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会 (2012) : 資料 2-2 分解性未判定物質の分解性に関する情報について, (https://www.env.go.jp/council/content/i_04/900420793.pdf, 2024.05.20 現在).
- 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 : 432-433.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.11.
- 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.3.02.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 14) 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, 2024.05.17 現在).
- 15) 化学工業日報社 (2024) : 2024 年版 17524 の化学商品 : 489.
- 16) 日本化粧品工業連合会（編集） (2013) : 日本化粧品成分表示名称事典 第 3 版 株式会社薬事日報社 : 229.
- 17) 大貫文, 斎藤育江, 瀬戸博, 上村尚 (2005) : 水性フローアポリッシュ（ワックス）清掃による室内空气中 VOC 濃度の変化. 東京都健康安全研究センター研究年報. 56:259-263.

(2) 曝露評価

- 1) 揮発性有機化合物 (VOC) 排出インベントリ検討会 (2024): 揮発性有機化合物 (VOC) 排出インベントリについて 令和6年3月 (<https://www.env.go.jp/air/osen/voc/inventory.html>).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™v.4.11.
- 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) 大貫文, 角田徳子, 菱木麻佑, 大久保智子, 斎藤育江, 小西浩之, 守安貴子, 阿部圭美, 熊野眞理, 牧倫郎, 佐藤弘和 (2017): 居住環境における空气中化学物質濃度と発生源について. 東京都健康安全研究センター研究年報. 68:239-247.
- 5) Li Xie, Fumiyuki Nakajima, Ikuro Kasuga, Futoshi Kurisu (2016): Simultaneous screening for chemically diverse micropollutants in public water bodies in Japan by high-performance liquid chromatography-Orbitrap mass spectrometry. Chemosphere. 273:128524.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Dugard PH, Walker M, Mawdsley SJ, Scott RC.(1984): Absorption of some glycol ethers through human skin *in vitro*. Environ Health Perspect. 57: 193-197.
- 2) Guy RH, Potts RO. (1993): Penetration of industrial chemicals across the skin: A predictive model. Am J Ind Med. 23: 711-719.
- 3) Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE. (1995): Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. Chemosphere. 30: 1275-1296.
- 4) OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21. Diethylene glycol ethers.
- 5) Dow Chemical Company (1982): In vitro studies to evaluate glycol ethers as substrates for alcohol dehydrogenase. EPA Document No. 86-890001231S, Fiche No. OTS0520741, 1982. Cited in: OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21. Diethylene glycol ethers.
- 6) Kawamoto T, Matsuno K, Kayama F, Hirai M, Arashidani K, Yoshikawa M, Kodama Y. (1990): Effect of ethylene glycol monomethyl ether and diethylene glycol monomethyl ether on hepatic metabolizing enzymes. Toxicology. 62: 265-274.
- 7) Miller RR. (1987): Metabolism and disposition of glycol ethers. Drug Metab Rev. 18: 1-22.
- 8) Gaunt IF, Colley J, Grasso P, Lansdown ABG, Gangolli SD. (1968): Short-term toxicity of diethylene glycol monoethyl ether in the rat, mouse and pig. Food Cosmet Toxicol. 6: 689-705.
- 9) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 10) IPCS (2004): International Chemical Safety Cards. 0039. Diethylene glycol monoethyl ether.
- 11) Krasavage WJ, Vlaovic MS. (1982): Comparative toxicity of nine glycol ethers: III. Six weeks repeated dose study. Eastman Kodak Company, Health Safety and Human Factors Laboratory, Report dated March 15, 1982 (unpublished study). Cited in: OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21. Diethylene glycol ethers.
- 12) Hall DE, Lee FS, Austin P, Fairweather FA. (1966): Short-term feeding study with diethylene glycol monoethyl ether in rats. Food Cosmet Toxicol. 4: 263-268.
- 13) Hardy CJ, Coombs DW, Lewis DJ, Klimisch HJ. (1997): Twenty-eight-day repeated-dose inhalation

- exposure of rats to diethylene glycol monoethyl ether. *Fund Appl Toxicol.* 38:143-147.
- 14) Krotov YA, Lykova AS. et al. (1981): Sanitary-toxicological characteristics of diethylene glycol ethers (Carbitols) used in air pollution control. *Gig Saint.* 2: 14-17. Cited in: OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21. Diethylene glycol ethers.
 - 15) Williams J, Reel JR, George JD, Lamb JC. (1990): Reproductive effects of diethylene glycol and diethylene glycol monoethyl ether in Swiss CD-1 mice assessed by a continuous breeding protocol. *Fund Appl Toxicol.* 14: 622-635.
 - 16) Nelson BK, Setzer JV, Brightwell WS, Mathinos PR, Kuczuk MH, Weaver TE, Goad PT. (1984): Comparative inhalation teratogenicity of four glycol ether solvents and an amino derivative in rats. *Environ Health Perspect.* 57: 261-271.
 - 17) Hardin BD, Goad PT, Burg JR. (1984): Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. *Environ Health Perspect.* 57: 69-74.
 - 18) Schuler RL, Hardin BD, Niemeier RW, Booth G, Hazelden K, Piccirillo V, Smith K. (1984): Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term *in vivo* reproductive toxicity assay. *Environ Health Perspect.* 57: 141-146.
 - 19) Hardin BD, Schuler RL, Burg JR, Booth GM, Hazelden KP, MacKenzie KM, Piccirillo VJ, Smith KN. (1987): Evaluation of 60 chemicals in a preliminary developmental toxicity test. *Terat Carc Mutagen.* 7: 29-48.
 - 20) 20) European Chemicals Bureau (2000): IUCLID file for CAS No. 111-90-0. date 18-FEB-2000.
 - 21) Kligman AM. (1972): Report to RIFM, Aug 25, 1972. Cited in: Opdyke DLJ. (1974): Monograph on fragrance raw materials: Diethylene glycol monoethyl ether. *Food Cosmet Toxicol.* 12: 517-537.
 - 22) Smyth HF. et al. (1938): Mellon Inst Indust Res Project Report 9-9-38, NTIS/OTS 0516797 (unpublished study). Cited in: OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21. Diethylene glycol ethyl ether.
 - 23) Motoyoshi K, Nozawa S, Yoshimura M, Matsuda K. (1984): The safety of propylene glycol and other humectants. *Cosmetics and Toiletries.* 99: 83-91.
 - 24) EI DuPont de Nemours et Co. (1989): Haskell Laboratory Report no 959-77, NTIS/OTS 0520945. Cited in: OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21. Diethylene glycol ethyl ether.
 - 25) Huels-Bericht no 83/9 (1983): unpublished. Cited in VCI, BASF, Hoechst Existing substances data for the review of effects on man and environment. Cited in: OECD (2005): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21. Diethylene glycol ethyl ether.
 - 26) Berté F, Bianchi A, Gregotti C, Bianchi L, Tateo F. (1986): *In vivo* and *in vitro* toxicity of carbitol. *Boll Chim Farm.* 125: 401-403.
 - 27) Morris HJ, Nelson AA, Calvery HO.(1942): Observations on the chronic toxicities of propylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, ethylene glycol mono-ethyl-ether, and diethylene glycol mono-ethyl-ether. *J Pharmacol Exp Therapeutics.* 74: 266-273.
 - 28) Smyth HF, Carpenter CP, Shaffer CB. (1964): A 2-yr study of diethylene glycol monoethyl ether in rats. *Food Cosmet Toxicol.* 2: 641-642.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

863 : Dawson, G.W., A.L. Jennings, D. Drozdowski, and E. Rider (1977) : The Acute Toxicity of 47 Industrial Chemicals to Fresh and Saltwater Fishes. J.Hazard.Mater. 1(4):303-318.

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

10509 : Jackim, E., and D. Nacci (1984) : A Rapid Aquatic Toxicity Assay Utilizing Labeled Thymidine Incorporation in Sea Urchin Embryos. Environ.Toxicol.Chem. 3(4):631-636.

12004 : Thurston, R.V., T.A. Gilfoil, E.L. Meyn, R.K. Zajdel, T.L. Aoki, and G.D. Veith (1985) : Comparative Toxicity of Ten Organic Chemicals to Ten Common Aquatic Species. Water Res. 19(9):1145-1155.

67681 : Devillers,J., A. Chezeau, V. Poulsen, and E. Thybaud (2003) : Effects of Ethylene Glycol Ethers on the Reproduction of Ceriodaphnia dubia. Chemosphere50(3): 373-376.

2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2024071 : Aruoja,V., M.Moosus, A.Kahru, M.Sihtmae, and U. Maran (2014) : Measurement of Baseline Toxicity and QSAR Analysis of 50 Non-Polar and 58 Polar Narcotic Chemicals for the Alga *Pseudokirchneriella Subcapitata*. Chemosphere 96: 23-32.

3) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 2-(2-ethoxyethoxy) ethanol., REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full, Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)

1. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental study (1979).

2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 004 Supporting Experimental study (1988).

3. Short term toxicity to fish. 010 Supporting Experimental study (1979).

4) OECD High Production Volume Chemicals Program (2005) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report for SIAM 21, Diethylene Glycol Ethers Category.

[2] クロロ酢酸

本物質は、第 3 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、また新たな環境実測データ(水質)と生態毒性に関する知見が得られたため、生態リスクについても改めて初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：クロロ酢酸

(別の呼称：モノクロロ酢酸、モノクロル酢酸)

CAS 番号：79-11-8

化審法官報公示整理番号：2-1145

化管法管理番号：98

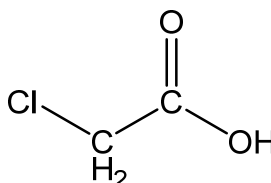
RTECS 番号：AF8575000

分子式： $C_2H_3ClO_2$

分子量：94.50

換算係数：1ppm = 3.86 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色の固体である¹⁾。

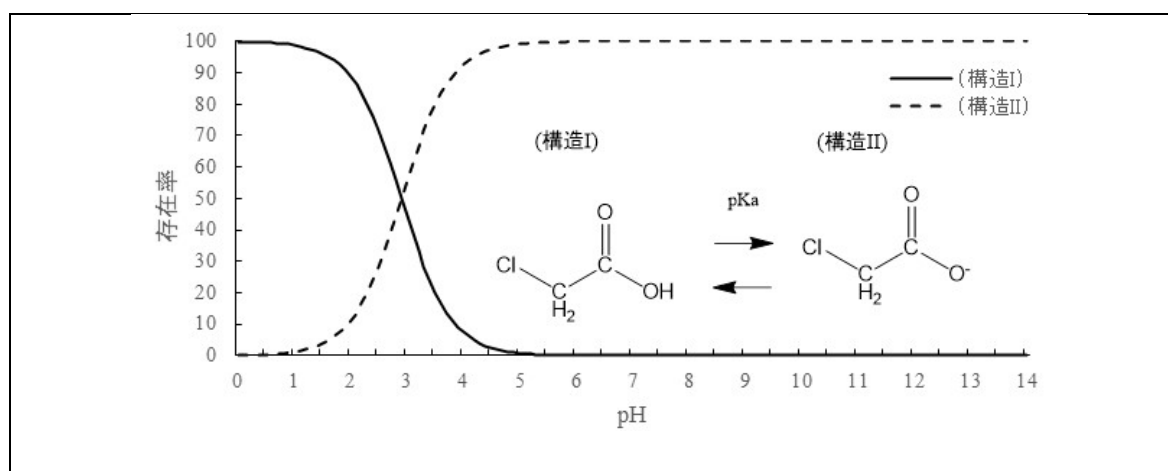
融点	62.0℃ ²⁾ 、61～63℃ ^{3), 4)} 、61.5～62.3℃ ⁶⁾ 、63℃ (101 kPa) ⁷⁾ 、63℃ (α 型) ^{3), 5)} 、55～56℃ (β 型) ^{3), 5)} 、50℃ (γ 型) ^{3), 5)}
沸点	189.11℃ (101 kPa) ²⁾ 、189℃ ^{3), 5)} 、189℃ (101 kPa) ^{4), 6)} 、190℃ (101 kPa) ⁷⁾
密度	1.580 g/cm ³ (20℃) ⁶⁾ 、1.64 g/cm ³ (20℃) ⁷⁾
蒸気圧	8.67 Pa (25℃) ⁴⁾ 、20 Pa (20℃) ⁵⁾ 、2.14 Pa (20℃) ⁷⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.22 (pH 不明) ^{4), 8)} 、0.2 (pH 不明) ⁵⁾
酸解離定数 (pKa)	2.87 (25℃) ^{2), 4)} 、2.85 (25℃) ⁶⁾ 、2.8 (20℃) ⁷⁾
水溶性 (水溶解度)	6.14 × 10 ⁶ mg/1,000g (25℃) ⁹⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 II として存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pKa = 2.9 ± 0.4

(Percepta¹⁰⁾の ACD/pKa GALAS 法)



本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解（分解性の良好な物質¹¹⁾）

分解率※：BOD 65.0%、TOC 98.8%、GC 100%

（試験期間：3 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L）¹²⁾

（備考：※（汚泥＋被験物質）系 2 点のうち分解傾向を示した 1 点のみの結果を示した¹²⁾）

嫌氣的分解

未順化の微生物を用いた嫌氣的条件下での分解半減期は 4～28 日とされている¹³⁾。

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大氣中）

反応速度定数： $0.79 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN¹⁴⁾により推定）

半減期：6.8～68 日（OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ ¹⁵⁾と仮定し、一日を 12 時間として推定）

加水分解性

半減期：960 日¹³⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.2（BCFBAF¹⁶⁾により推定）

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：1.4（KOCWIN¹⁷⁾により推定）

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された優先評価化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁸⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2013	2014	2015	2016	2017
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	18,608	16,496	16,133	16,879	15,846
年度	2018	2019	2020	2021	2022
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	16,802	15,555	15,677	18,727	17,423

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。

本物質は、水道の原水中の有機物質と消毒剤（塩素）との反応によって生成されることがある¹⁾。また、本物質はクロロ酢酸メチル（CAS 番号 96-34-4）の加水分解により生成する¹⁹⁾。

② 用 途

本物質は、食品や土木、建材など幅広い分野で増粘剤や品質を安定させるための安定剤などとして利用されるカルボキシメチルセルロースの原料に使われているほか、除草剤、界面活性剤やパーマ液をつくる原料として使われている¹⁾。本物質を原料としている除草剤には 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸（CAS 番号 94-75-7）がある²⁰⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質（クロロ酢酸）は、人健康影響及び生態影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号：119）に指定されている。

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（管理番号：98、政令番号：123）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、水道水質基準が設定されている。

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

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：1054）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、2022 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2022 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	210	8	0	0	0	3,491	-	-	-	-	217	-	217
業種別排出量(割合)													
化学工業	210 (100%)	8 (100%)	0	0	0	2,851 (81.7%)					総排出量の構成比(%) 届出 届出外 100% -		
医薬品製造業	0	0	0	0	0	640 (18.3%)							

本物質の 2022 年度における環境中への総排出量は約 0.22 t であり、すべて届出排出量であった。届出排出量のうち約 0.21 t が大気、0.008 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。この他に廃棄物への移動量が約 3.5 t であった。届出排出量の主な排出源は、化学工業（100%）であった。

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.2 に示す¹⁾。

表 2.2 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移

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			
2022	210	8	0	0	0	3,491					217	0	217
2021	209	7	0	0	0	4,663					217		217
2020	208	6	0	0	0	12,713					215	0	215
2019	184	5	0	0	0	12,401	0				189	0	189
2018	184	7	0	0	5	7,073					190	0	190
2017	191	6	0	0	0	2,674	0				197	0	197
2016	181	5	0	0	3	2,174					186	0	186
2015	201	4	0	0	0	2,303	38				205	38	243
2014	190	3	0	0	110	5,088	0				193	0	193
2013	209	3	0	0	0.2	6,955					213		213

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合は、環境中への推定排出量を基に USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、2022 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 0.18

t)、公共用水域への排出量が最大であった福井県（大気への排出量 0.002 t、公共用水域への排出量 0.007 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合 (%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	兵庫県	兵庫県	福井県
大 気	0.0	0.0	0.0
水 域	58.7	58.7	92.9
土 壌	40.7	40.7	6.4
底 質	0.5	0.5	0.7

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4.1、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 ^{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	<20	<20	<1	20	1～20	957/9368	全国	2021	4)
		<20	<20	<1	20	1～20	999/9320	全国	2020	5)
		<20	<20	<1	20	1～20	792/8758	全国	2019	6)
		<20	<20	<1	20	1～20	606/8618	全国	2018	7)
		<20	<20	<1	20	1～20	526/8308	全国	2017	8)
		<20	<20	<1	20	1～20	355/6596	全国	2016	9)
		<20	<20	<1	7 ^{c)}	1～20	294/6169	全国	2015	10)
		<20	<20	<1	20	1～20	311/6054	全国	2014	11)
		<20	<20	<1	20	1～20	250/5973	全国	2013	12)
地下水	μg/L	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	0.3	0/15	全国	2000	13)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<0.029	<0.029	<0.029	0.033	0.029	1/18	全国	2018	14)
		<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	0.3	0/65	全国	2000	13)
		<1	<1	<0.2	0.28	0.2～1	1/2	北海道、	1984	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
公共用水域・海水	μg/L						長野県		
	<u><0.029</u>	0.032	<0.029	<u>0.10</u>	0.029	2/6	全国	2018	14)
	<0.3	<0.3	<0.3	<0.3	0.3	0/11	全国	2000	13)
	<1	<1	<1	<1	1	0/5	北海道、 宮城県、 岡山県	1984	15)
底質(公共用水域・淡水)	μg/g						北海道、 長野県	1984	15)
底質(公共用水域・海水)	μg/g						北海道、 宮城県、 岡山県	1984	15)
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太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

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

c) 最大濃度を上回る下限値による不検出データが報告されているため、最大濃度よりも高濃度の地点が存在する可能性がある。

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
一般環境大気	μg/m ³								
室内空気	μg/m ³								
食物	μg/g								
飲料水	μg/L								
地下水	μg/L								
土壌	μg/g								
公共用水域・淡水	μg/L								
公共用水域・海水	μg/L								
底質(公共用水域・淡水)	μg/g								
底質(公共用水域・海水)	μg/g								
魚類(公共用水域・淡水)	μg/g								
魚類(公共用水域・海水)	μg/g								

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
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(公共用水域・海水) µg/g									

表 2.4.3 水道原水の調査結果

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査 地域	測定 年度	文献
公共用水域・淡水 ^{b)} µg/L	<20 <2 <2 <2 <2 <2 <2 <2 <2	<20 <2 <2 <2 <2 <2 <2 <2 <2	<1 <1 <1 <1 <1 <1 <1 <1 <1	<20 <2 <2 <2 2 2 2 2 2	<i>1~20</i> <i>1~2</i> <i>1~2</i> <i>1~2</i> <i>1~2</i> <i>1~2</i> <i>1~2</i> <i>1~2</i> <i>1~2</i>	0/83 0/77 0/78 1/78 1/81 2/68 0/68 1/74 1/82	全国 全国 全国 全国 全国 全国 全国 全国 全国	2021 2020 2019 2018 2017 2016 2015 2014 2013	4) 5) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 12)
公共用水域・海水									

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

b) 水道原水のうち、「表流水」、「湖沼水」、「ダム直接」又は「ダム放流」のデータを集計対象とした。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

本物質については、吸入曝露による健康リスクの初期評価を行うため、一般環境大気、室内空気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量を 15 m³、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
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

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 2022 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¹⁶⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.055 µg/m³ 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 2.6 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 0.033 µg/L 程度、海水域では 0.10 µg/L 程度となった。

化管法に基づく 2022 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¹⁷⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.011 µg/L となった。また他の年よりも多く届け出られていた 2014 年度の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¹⁷⁾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 0.0063 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	0.029 µg/L 未満程度 (2018)	0.033 µg/L 程度 (2018)
海 水	0.029 µg/L 未満程度 (2018)	0.10 µg/L 程度 (2018)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

^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（1%）¹⁸⁾をそのまま採用した。

3. 健康リスクの初期評価

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

なお、本物質については、既に水道水質基準が設定されているため、経口曝露の初期評価については対象外とした。

(1) 体内動態、代謝

クロロ酢酸は経口及び経皮により吸収され、速やかに胸腺、肝臓、腎臓、脾臓などの各種組織に分布する。吸収されたクロロ酢酸の多くは *S*-カルボキシメチル-L-システイン、チオ二酢酸などに代謝され、尿中に排泄される。

ラットに $[1-^{14}\text{C}]$ -クロロ酢酸 $1.0\ \mu\text{Ci}$ を単回経口投与した実験で、血漿、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、及び精巣における放射活性は投与 1～2 時間後に最高濃度に達し、その後 2～7 時間の半減期で減少した。一方、脳における放射活性の濃度は他組織より低かったが、8 時間後まで増加し、24 時間後までほぼ一定であった¹⁾。

雄の Sprague-Dawley ラットに $[1-^{14}\text{C}]$ -クロロ酢酸 $9.5\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与し、4、8、12、24、48 時間後の各組織への分布を調べた実験で、4、8 時間後に放射活性は腎臓及び小腸に最も高濃度に分布し、次いで肝臓、脾臓、精巣、肺、脳、心臓の順に分布した。8 時間後以降、各組織の放射活性は減少を示し、12 時間後以降、肝臓及び腎臓で他組織よりも高濃度の放射活性が検出された。24 時間後までに投与した放射活性の約 90%が尿中に排泄された。さらに、 $95\ \text{mg/kg}$ を単回及び 3 日間経口投与した実験で、24 時間後には $9.5\ \text{mg/kg}$ 投与時とほぼ同様の組織分布がみられたが、各組織には $9.5\ \text{mg/kg}$ 投与時よりも高濃度（単回投与の場合で 1.4～3.8 倍）の放射活性が検出された²⁾。

雄の Sprague-Dawley ラットに $[\text{U}-^{14}\text{C}]$ -クロロ酢酸 10 、 $225\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与した実験で、 $10\ \text{mg/kg}$ の投与では、2 時間後までに放射活性の大半が胃から消失した。一方、 $225\ \text{mg/kg}$ の投与では、15 分後までに放射活性の約 37%が胃から消失したが、残りの大半は 8 時間後まで胃に滞留し、その後速やかに消失した。滞留の原因として、幽門部の刺激による括約筋のけいれんが示唆されている。血漿中の放射活性濃度は $10\ \text{mg/kg}$ の投与では 2 時間後に、 $225\ \text{mg/kg}$ の投与では 15 分後に最高濃度に達し、その後減少した。投与後、ほとんどの組織において、放射活性は血漿中と同等、もしくはより高濃度で検出された。特に、胸腺、腎臓、肝臓及び脂肪組織で高かった。各組織における放射活性は概ね 15 分～8 時間後に最高濃度に達し、その後減少した。胸腺（ $225\ \text{mg/kg}$ 投与）と脳（ 10 、 $225\ \text{mg/kg}$ 投与）は 16 時間後に最高濃度に達し、特に胸腺では他組織よりも放射活性が高濃度で長時間保持される傾向がみられた。また、小腸及び小腸内容物で極めて高濃度の放射活性が検出されたが、小腸内容物中の放射活性に占める未変化体の割合が投与 4 時間後には 67～76%に減少したことから、代謝体の胆汁中分泌が示唆された。投与 32 時間後までの尿及び糞中への排泄はそれぞれ放射活性の 66～72%及び 0.8～0.9%であり、糞中への排泄が極めて微量であったことから、代謝体の腸肝循環の可能性が示唆されている³⁾。

雄の Sprague-Dawley ラットに $[\text{U}-^{14}\text{C}]$ -クロロ酢酸 $125\ \text{mg/kg}$ を単回皮膚塗布した実験で、15 分後の塗布部位の表皮には放射活性の 1.8%しか残存していなかったが、真皮には 45 分、4、32 時間後にそれぞれ放射活性の約 50、20、7%が保持されていた。血漿中の放射活性は投与 45 分

後に最高濃度に達し、その後 3.70 時間の半減期で減少した。ほとんどの組織において、放射活性濃度は血漿中と同等、もしくはより高濃度であり、投与 2～4 時間後に最高濃度に達した後、減少した。特に、胸腺、肝臓、腎臓、脂肪組織、小腸及びその内容物で高濃度の放射活性が検出された。投与 32 時間後までに放射活性の 64、0.9%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された³⁾。

雌のアルビノマウスに[1-¹⁴C]-クロロ酢酸を 2 mg (70～100 mg/kg 相当) を単回腹腔内投与した実験で、72 時間後までに 82～88 %が尿中、7～9 %が呼気中、0.2～3 %が糞中に排泄され、2～3 %が動物体内に残存していた。投与から 24 時間後までの尿中の未変化体は 6～22 %、主要代謝物は *S*-カルボキシメチル-L-システイン (遊離型 33～43 %、抱合型 1～6 %) とチオ二酢酸 (33～42 %) であり、少量のグリコール酸 (3～5 %)、シュウ酸 (0.1～0.2 %) も検出された⁴⁾。

労働者が高温の [1-¹⁴C]-クロロ酢酸 (12 mCi/mmol、0.3 mL) に手指が曝露された事例において、17.5 時間後の血中の放射活性濃度は 24 時間後までに採取された尿中の放射活性濃度よりもはるかに低濃度であり、6 日後には検出限界以下であったことから、血中の放射活性は速やかに尿中に排泄されることが示唆された。観察期間中に約 330 μ Ci (クロロ酢酸 0.002 mL 相当) の放射活性が尿中に排泄された。放射活性の尿中への排泄は二相性を示し、第 1 相の半減期は 15 時間であった。また、15 日後の放射活性の呼気及び尿中への排泄はほぼ同程度であった⁵⁾。

なお、ヒトの胸部から摘出した皮膚にクロロ酢酸の水溶液 (1,000 mg/L) を曝露して皮膚透過性を調べた実験で、遅延時間 (皮膚透過が定常状態に達するのに要する時間) 及び透過係数として 3.67 時間及び 1.1×10^{-3} cm/hr の値が得られている⁶⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性⁷⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	55 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	180 mg/m ³
ラット	皮下投与	LD ₅₀	5 mg/kg
マウス	皮下投与	LD ₅₀	250 mg/kg
ラット	経皮	LDLo	125 mg/kg
ラット	経皮	LDLo	852 mg/kg
ラット	経口	LDLo	225 mg/kg
ヒト	経口	LDLo	0.89 mL/kg

本物質は眼、皮膚及び気道に対して、腐食性を示す。高濃度で吸入すると、眼や上気道に腐食の影響が現われてから、肺水腫を引き起こすことがある。皮膚表面の 5%以上が重度の影響を受けると、生命をも危うくする中毒が生ずる可能性がある。曝露により代謝への影響、代謝性アシドーシス及び多臓器不全を生じることがあり、死を引き起こすこともある。これらの影響は、遅れて現れることがある。医学的な経過観察が必要である⁸⁾。

② 中・長期毒性

ア) ラット (全体数 75 匹) 及びモルモット (全体数 18 匹) に 0、5.8、20.8 mg/m³ を少なくとも 4 ヶ月間吸入曝露した結果、5.8 mg/m³ 以上の群で尿中塩素イオン濃度の減少、20.8

mg/m³ 群で体重及び酸素消費量の減少、体温の低下、ヘモグロビン血症、尿比重の増加、気道（気管、気管支及び肺）の炎症性変化がみられた⁹⁾と報告されているが、試験の詳細は不明である。

イ) B6C3F₁マウス雄 6 匹を 1 群とし、飲水を介して 0、265、386、482 mg/kg/day を 14 日間投与した結果、体重、肝臓の相対重量への影響はみられず、ペルオキシソーム増殖作用も認められなかった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 482 mg/kg/day 以上とする。

ウ) B6C3F₁マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、雄には 0、15、30、60、120、240 mg/kg/day、雌には 0、30、60、120、240、480 mg/kg/day を 5 日/週の頻度で 16 日間強制経口投与した結果、120 mg/kg/day 群の雌で流涙がみられ、240 mg/kg/day 以上の群では雌雄の全数が投与開始 2 日後までに流涙、運動失調、自発運動の低下などの症状を示して死亡した¹¹⁾。この結果から、NOAEL を 120 mg/kg/day とする。

エ) B6C3F₁マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、25、50、100、150、200 mg/kg/day を 5 日/週の頻度で 13 週間強制経口投与した結果、150 mg/kg/day 以上の群の雌で血清中コリンエステラーゼ活性の減少がみられ、200 mg/kg/day 群の雌では体重増加抑制、肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたことから、著者らは NOEL を 100 mg/kg/day としている。なお、200 mg/kg/day 群の雄全数、雌 2 匹が投与開始 1 週間以内に死亡している^{11,12)}。この結果から、雄の NOAEL を 150 mg/kg/day、雌の NOAEL を 100 mg/kg/day とする。

オ) Fischer 344/N ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、7.5、15、30、60、120 mg/kg/day を 5 日/週の頻度で 16 日間強制経口投与した結果、7.5 mg/kg/day 以上の群の雌雄で鼻汁、15 mg/kg/day 以上の群の雌及び 60 mg/kg/day 以上の群の雄で流涙がみられ、120 mg/kg/day 群の雄 1 匹が初回投与 4 時間以内に流涙、運動失調などの症状を示して死亡した¹¹⁾。この結果から、雄の NOAEL を 60 mg/kg/day、雌の NOAEL を 120 mg/kg/day 以上とする。

カ) Fischer 344/N ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、30、60、90、120、150 mg/kg/day を 5 日/週の頻度で 13 週間強制経口投与した結果、60 mg/kg/day 群の雌雄併せて 3 匹、90 mg/kg/day 群の雌雄併せて 19 匹、120 mg/kg/day 以上の群の雌雄全数が投与期間中に心筋症のため死亡した。大半が最後まで生存した 0、30、60 mg/kg/day の群では、30 mg/kg/day 群の雌で心臓の相対重量の低下、60 mg/kg/day 群の雌雄で心臓の絶対及び相対重量の低下、肝臓の相対重量の増加、60 mg/kg/day 群の雄で肝臓及び腎臓の絶対重量の増加がみられた。60 mg/kg/day 以上の群の雌、90 mg/kg/day 以上の群の雄で血中尿素窒素（BUN）、60、120、150 mg/kg/day の群の雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の用量依存性の増加がみられた。また、60 mg/kg/day 以上の群の雌雄で用量依存性の心筋症の発現頻度の増加と重篤化がみられたことから、著者らは NOEL を 30 mg/kg/day としている^{11,12)}。この結果から、雄で NOAEL を 30 mg/kg/day、雌で LOAEL を 30 mg/kg/day とする。

キ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、クロロ酢酸ナトリウム 0、15、30、60、120 mg/kg/day を 90 日間強制経口投与した試験で、15、30 mg/kg/day の群の雄で BUN、カルシウム、ALT 及び AST 活性の増加、15 mg/kg/day 以上の群の雄と 30、60 mg/kg/day の群の雌で血中クレアチニン濃度の増加、60 mg/kg/day 群の雄で慢性腎症及び脾臓の色素沈着増加、60 mg/kg/day 以上の群の雌雄で肝臓及び腎臓の相対重量増加、120 mg/kg/day 群の雌で BUN、ALT 及び AST 活性の増加がみられたことから、著者らは LOAEL を 15 mg/kg/day (クロロ酢酸 12 mg/kg/day 相当) としている。なお、120 mg/kg/day 群の雄 4 匹、雌 3 匹が投与開始 3 日後までに急性毒性症状を示して死亡しており、さらに雄 4 匹が投与開始 14 日後以降に死亡している¹³⁾。この結果から、雄で LOAEL を 15 mg/kg/day (クロロ酢酸 12 mg/kg/day 相当)、雌で NOAEL を 15 mg/kg/day (クロロ酢酸 12 mg/kg/day 相当) とする。

ク) Sprague-Dawley ラット雄 5 匹を 1 群とし、飲水を介して 0、19 mg/kg/day 相当 (LD₅₀ 76 mg/kg の約 1/4 の量) を 90 日間投与した結果、肝臓絶対重量の減少が認められた。また、肝臓門脈域に胆管増殖、水腫及び炎症性細胞数の増加、肺小静脈にリンパ球及びマクロファージを含む血管周囲性炎症巣が軽微から軽度でみられた¹⁴⁾。この結果から、LOAEL を 19 mg/kg/day とする。

ケ) Wistar ラット雄 6 匹を 1 群とし、50、100、250、500、1,000 ppm (0、2.5、5.0、12.5、25、50 mg/kg/day 相当) の濃度で 208 日間混餌投与した結果、1,000 ppm 群で体重増加抑制がみられた¹⁵⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) 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¹⁶⁾。この結果から、母ラットで LOAEL を 193 mg/kg/day、胎仔で NOAEL を 193 mg/kg/day 以上とする。

イ) Long-Evans ラット雌 (匹数不明) に 0、17、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) の発生率の有意な増加を認めた¹⁷⁾。この結果から、母ラットと胎仔で NOAEL を 70 mg/kg/day とする。

ウ) 雄の Swiss マウスにクロロ酢酸 12.5、25、50 mg/kg を腹腔内投与し投与 35 日後の精子を調査した結果、25 mg/kg 以上の群で頭部に異常のある精子の数の増加がみられた¹⁸⁾。

④ ヒトへの影響

ア) クロロ酢酸を 80%含むいぼ薬を 5 歳の女児が誤って小匙一杯 (5~6 cc) 程度経口摂取した症例では、直後に嘔吐し、まもなくショックを起こした。1.5 時間後には処置不能のアシドーシス及び不整脈がみられ、8 時間後に死亡した^{19, 20)}。

イ) クロロ酢酸 50～75 mL (濃度不明) を自殺目的で経口摂取した 55 歳の農夫の症例では、嘔吐、血便、乏尿が 3 日間生じ、入院後の検査で重度の腎不全、代謝性アシドーシス、貧血、血管内容血を伴う血小板減少がみられた。溶血性尿毒症症候群の治療のため血漿輸血、腎不全のため血液透析を行ったが、入院中に前壁中隔急性心筋梗塞を発症し、入院 5 日に心肺停止により死亡した²¹⁾。

ウ) 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 日後には小さな瘢痕を残して治癒した。しかし、14 日後に瘢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、クロロ酢酸は陰性であったが、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クロロ酢酸エチルに対して強い陽性反応がみられた。このため、クロロ酢酸エチルによる感作と考えられた²²⁾。

エ) 80%クロロ酢酸溶液に曝露した 38 歳の運転手の症例では、直ちに水洗浄したが、体表の 25～30%に表皮および表在性皮膚熱傷を負い、数時間以内に意識障害、興奮、心不全や昏睡などの全身中毒の特徴が現れ、その後、重度の代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、腎不全、脳浮腫を発症した。24 時間以内にエタノール及びアセチルシステインが投与されたが、7 日後に鉤ヘルニアにより死亡した²³⁾。

オ) 60℃のクロロ酢酸溶液 (濃度不明) に曝露した 25 歳の男性の症例では、顔、首、胸、鼠径部及び両脚に火傷を負い、1 時間後には血痰及びけいれんがみられた。その後意識が消失し、4 時間後に死亡した^{24,25)}。

カ) 融解クロロ酢酸 (約 90℃) に両足を曝露した 47 歳の労働者の症例では、直ちに水洗浄したが、体表の約 6%に火傷を負い、4 時間後に吐き気と嘔吐、不整脈、血圧低下、アシドーシスなどの心血管系機能障害、及び意識消失、昏睡などの神経機能障害を起こした。解毒剤としてエタノールが経口投与され、24 時間後には症状は回復に向かった。火傷は 2～3 ヶ月後には治癒し、仕事に復帰した²⁶⁾。

(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	—

機 関 (年)		分 類
USA	EPA	—
	ACGIH (2006)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、代謝活性化系 (S9) 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌及び大腸菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったとする報告が大半である^{11,27~34)}。S9 添加又は無添加のネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発したとする報告もあったが、菌株によって誘発しない場合もあり、その結果は一貫していなかった³⁵⁾。チャイニーズハムスター細胞 V79 を用いた HGPRT アッセイでは陰性³⁶⁾、S9 添加の有無にかかわらずマウスリンパ腫細胞 (L5178Y) で遺伝子突然変異は細胞毒性の見られる濃度で陽性^{11,37,38)}、S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞^{11,39)}、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞⁴⁰⁾で染色体異常を誘発せず、ネズミチフス菌を用いた SOS-umu テストで S9 添加の有無にかかわらず陰性^{41,42,43)}、又は S9 無添加で弱陽性⁴⁴⁾、大腸菌を用いた Rec アッセイ⁴⁵⁾、SOS 修復試験で陰性²⁹⁾であった。ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験は陽性であった⁴⁶⁾。マウス及びラット肝細胞、ヒトリンパ球細胞を用いた DNA 損傷試験は陰性であった⁴⁷⁾。姉妹染色分体交換 (SCE) 試験では、S9 無添加のチャイニーズハムスター卵巣細胞^{11,39)}でのみ陽性、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞⁴⁰⁾は S9 添加の有無にかかわらず陰性であった。コメットアッセイでは、ヒトの小腸上皮細胞⁴⁸⁾、ヒトリンパ球細胞⁴⁶⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞^{49,50)}で陽性であった。

イ) *in vivo* 試験系では、ショウジョウバエの伴性劣性致死突然変異^{11,51)}について、混餌投与では陰性、注入投与では陽性、陰性混合の結果であった。マウスの骨髓細胞の染色体異常試験は、腹腔内投与では陽性、経口及び皮下投与では陰性であった¹⁸⁾。イモリの赤血球では小核を誘発しなかった²⁹⁾。DNA 損傷試験では経口投与した B6C3F₁ マウスの肝臓、脾臓、十二指腸、胃及び、F344 ラット雄の肝臓では陰性であった⁴⁷⁾。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) X 系統 (C57BL/6×C3H/Anf) 及び Y 系統 (C57BL/6×AKR) のマウス雌雄各 18 匹を 1 群とし、出生後 7~28 日目にクロロ酢酸 46.4 mg/kg/day を強制経口投与し、その後はクロロ酢酸を 149 ppm (19.4 mg/kg/day 相当) の濃度で含む餌を 18 ヶ月齢まで与えた結果、腫瘍発生の有意な増加はみられなかった⁵²⁾。

イ) B6C3F₁ ウス雌雄各 60 匹を 1 群とし、0、50、100 mg/kg/day を 104 週間 (5 日/週) 経口投与した NTP による 2 年間発がん試験の結果、100 mg/kg/day 群の雌で 2 年目から平均体重が対照群よりも 8~11%低く、100 mg/kg/day 群の雄の生存率が対照群よりも有意に低かった。

発がん性については、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。

100 mg/kg/day 群の雌 2 匹の前胃に扁平上皮乳頭腫が発生した。前胃の限局性または多巣性の扁平上皮過形成は、100 mg/kg/day 群の雌雄で発生率の増加が有意であった。急性鼻炎は 50 mg/kg/day 群の雌、100 mg/kg/day 群の雌雄で発生率の増加が有意であった。嗅覚上皮の化生は 100 mg/kg/day 群の雌で発生率の増加が有意であった¹¹⁾。

この結果から、一般毒性の LOAEL を 50 mg/kg/day とする。

ウ) Fischer 344 ラット雌雄各 70 匹を 1 群とし、0、15、30 mg/kg/day を 104 週間（5 日/週）経口投与した NTP による 2 年間発がん試験の結果、30 mg/kg/day 群の雄で 2 年目から平均体重が対照群よりも約 5% 低く、15 mg/kg/day 群の雌、30 mg/kg/day 群の雌雄の生存率が対照群よりも有意に低かった。

発がん性については、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった¹¹⁾。

この結果から、一般毒性の LOAEL を 15 mg/kg/day とする。

エ) Fischer 344/N ラット雄 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。

発がん性については、腫瘍発生の有意的な増加はみられなかった⁵³⁾。

この結果から、一般毒性の NOAEL を 3.5 mg/kg/day とする。

オ) ICR/Ha Swiss マウス雌 50 匹を 1 群とし、2.0 mg を 580 日間（3 回/週）経皮投与、及び 0.5 mg を 580 日間（1 回/週）皮下投与した結果、生存日数の中央値は経皮投与では 506 日間（アセトンのみ投与 543 日間）、皮下投与では 454 日間（トリカプリリンのみ投与 493 日間）であった。

発がん性については、経皮投与で乳頭腫、扁平上皮癌が発生した個体は 0 匹、皮下投与で肉腫が発生した個体は 3 匹、扁平上皮癌、腺癌は 0 匹であり、いずれの投与においても腫瘍発生の有意的な増加はみられなかった⁵⁴⁾。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ア) 人に関する発がん性の知見はなかった。

(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、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。

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

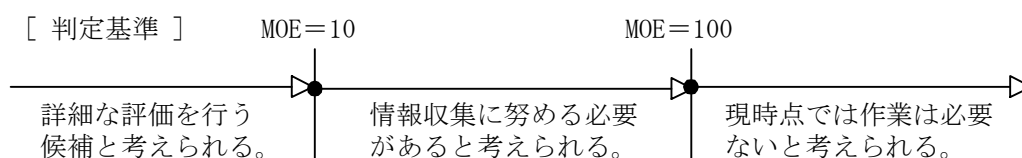
ア) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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 3.3 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	—	—			—



【総合的な判定】

吸入曝露については、無毒性量等の設定ができなかった。経口投与試験ではあるが、実験動物に関する発がん性の知見(エ)に示したラットの試験から得られた NOAEL 3.5 mg/kg/day (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)を経口曝露の無毒性量等とし、吸収率 100%と仮定し、吸入曝露の無毒性量等に換算すると 12 mg/m³となる。化管法に基づく 2022 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 0.055 µg/m³であり、参考としてこれと無毒性量等 12 mg/m³から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除した MOE は 22,000 となる。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	5.8*1	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	E	C	5)
		○	6*1	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	4)-1
		○	14	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
	○		25*1	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	E	C	5)
		○	33	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		<u>33</u> *1	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	4)-1
	○		70	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
	○		158	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類等		○	32,000*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
	○		74,200*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	3)-2024018
	○		75,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	E	C	5)
	○		77,000*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-846
	○		79,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	E	C	5)
	○		88,000*1	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	4)-2
魚 類		○	< 25,000*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR	35	B	B	4)-5

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
	○		72,500	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	A	A	2)
	○		> 100,000* ¹	<i>Leuciscus idus melanotus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	4	E	C	5)
	○		145,000	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4	E	C	5)
			320,000* ¹	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR	12	B	—	4)-4
	○		369,000* ¹	<i>Poecilia reticulata</i>	グッピー	LC ₅₀ MOR	4	B	C	4)-3 5)
	○		370,000* ¹	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	E	C	5)
その他		○	2,500	<i>Myriophyllum spicatum</i>	ホザキノフサモ	NOEC GRO	14	B	B	1)-110399
		○	2,500	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	フサモ属	NOEC GRO	14	B	B	1)-110399
	○		5,800	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	フサモ属	EC ₅₀ GRO	14	B	B	1)-110399
	○		6,600	<i>Myriophyllum spicatum</i>	ホザキノフサモ	EC ₅₀ GRO	14	B	B	1)-110399
	○		16,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ属	IC ₅₀ POP	36 時間	B	B	1)-16142
		○	40,000* ¹	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	NOEC REP	2	B	B	1)-20489

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、
IC₅₀ (Median Inhibitory Concentration) : 半数阻害濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度

影響内容

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、
POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖阻害)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産、

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 pH は中性付近

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、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が GLP 試験として実施された⁴⁾⁻¹。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.0058、0.01、0.018、0.032、0.058、0.1 mg/L (公比 1.8) であった。速度法による生長阻害に関する 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 33 µg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 6 µg/L であった。

2) 甲殻類等

また、Melo ら³⁾⁻²⁰²⁴⁰¹⁸は、OECD テストガイドライン No.202 (2004) 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、試験濃度区は対照区及び 6~8 濃度区 (80~200 mg/L) であった。試験用水には、ASTM の試験法 (2004) に従った硬度 160~180 mg/L (CaCO₃ 換算) の硬水が用いられた。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 74,200 µg/L であった。

また、Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁷はドイツ連邦環境庁 (FEA) 提案の暫定方法 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を行った。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度の範囲は、0.032~100 mg/L (公比√10) であった。試験用水にはドイツ工業規格 (DIN38412 Part I, II, 1982) に従った人工調製水 (硬度 250 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度より 20%以上減少しなかったため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。繁殖阻害 (繁殖率) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 32,000 µg/L であった。

3) 魚 類

環境省²⁾は OECD テストガイドライン No.203 (1992) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を、GLP 試験として実施した。試験は半止水式 (24 時間ごとに換水、水面をテフロンシートで被覆) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、20.0、30.0、45.0、67.0、100 mg/L (公比 1.5) であった。試験用水には、硬度 55 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が用いられた。被験物質に起因する pH 低下による影響が懸念されたため、試験溶液の pH は 6.0~8.5 に調整された。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.2 (対照区)、20.0、30.4、44.1、66.1、98.9 mg/L であり、試験溶液調製時及び換水前において、それぞれ設定濃度の 98~103%及び 97~101%であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 72,500 µg/L であった。

また、OECD テストガイドライン No.210 (1992) に準拠し、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の胚を用いた魚類初期生活段階毒性試験が GLP 試験として実施された⁴⁾⁻⁵。試験は半止水式 (2~7 日目まで毎日換水、その後は 2~3 日ごとに換水) で行われた。設定試験濃度は、0 (対照区)、25、50、100、200、400 mg/L (公比 2) であった。試験用水の硬度は、136~178 mg/L (CaCO₃ 換算) であった。被験物質の実測濃度は、試験を通して設定濃度の 87~118%であった。最低濃度区においても対照区に対して有意差が認められたため、致死に関する 35 日間無影響濃度

(NOEC) は、設定濃度に基づき 25,000 µg/L 未満とされた。

4) その他の生物

Hanson と Solomon¹⁾⁻¹¹⁰³⁹⁹ は、米国 ASTM の試験方法 (E1913-97, 1999) に準拠して、フサモ属 *Myriophyllum sibiricum* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、1、2.5、5、10、20、30 mg/L 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。14 日間半数影響濃度 (EC₅₀) は設定濃度に基づき 5,800 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* 及びフサモ属 *Myriophyllum sibiricum* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、1、2.5、5、10、20、30 mg/L 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。2 種ともに、14 日間無影響濃度 (NOEC) は設定濃度に基づき 2,500 µg/L であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	33 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	74,200 µg/L
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	72,500 µg/L
その他	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	14 日間 EC ₅₀ (生長阻害)	5,800 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 33 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 0.33 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	6 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	32,000 µg/L
魚 類	<i>Danio rerio</i>	35 日間 NOEC (致死)	25,000 µg/L 未満
その他	<i>Myriophyllum spicatum</i>	14 日間 NOEC (生長阻害)	2,500 µg/L
その他	<i>Myriophyllum sibiricum</i>	14 日間 NOEC (生長阻害)	2,500 µg/L

アセスメント係数：10 [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 6 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 0.6 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 0.33 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

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 0.029 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 0.033 µg/L 程度、海水域では 0.10 µg/L 程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.1、海水域では 0.3 となる。

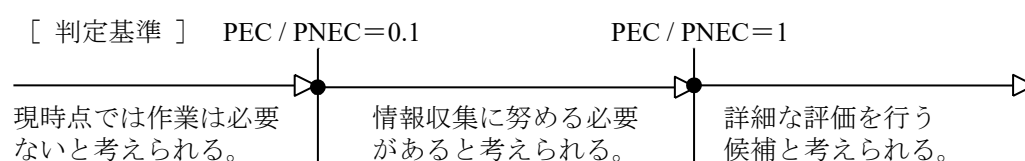
したがって、生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

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	0.029 µg/L 未満程度 (2018)	0.033 µg/L 程度 (2018)	0.33 µg/L	0.1
公共用水域・海水	0.029 µg/L 未満程度 (2018)	0.10 µg/L 程度 (2018)		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



【総合的な判定】

化管法に基づく 2022 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.011 µg/L であり、この値と PNEC の比は 0.03 となる。

しかし、PEC/PNEC 比による生態リスクの判定を考慮すると、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。慢性毒性値に基づく PNEC 値を考慮しても同様の結論が導かれる。

本物質については、表 4.1 から藻類等への毒性影響が大きいことが窺えるため、高い感受性を示す生物種について更なる情報収集と精査が必要であると考えられる。

(4) 前回と今回の評価の概要

前回（第3次取りまとめ）の生態リスク評価では、水質実測データから設定した予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比が4.3未満だったことから、「現時点でリスクの判定はできない」とされ、「試験の実施等を通じて生態毒性に関する知見を充実させる必要がある」と提言された。

本物質については新たな環境実測データ（水質）と生態毒性に関する知見が得られたため、改めて評価を行った。

生態毒性においては、前回のPNEC導出の根拠データよりも小さな毒性値から今回のPNECが導出されたが、収集された生態毒性データ量が増え、3生物群の毒性値が揃ったため、アセスメント係数が1,000から100となり、新たなPNECは前回の評価時から少し大きな値の0.33 µg/Lとなった。

検出下限値が下がったため、水質実測データから設定されたPEC値は淡水域、海水域ともに確定値となった。

PEC/PNEC比は淡水域で0.1、海水域では0.3となるため、「情報収集に努める必要があると考えられる」とされた。

今回の評価では化管法に基づく排出量から、河川中濃度は最大で0.011 µg/Lと推定され、この値はPNEC値を下回っていたが、水質実測データに基づくPEC/PNEC比による判定を考慮して、総合的な判定も「情報収集に努める必要があると考えられる」とされた。

表 4.3 前回と今回の評価の概要

		前回の評価 (第3次取りまとめ)	今回の評価 ¹⁾ (第23次取りまとめ)
予測無影響濃度 (PNEC)	生物種	緑藻類	緑藻類
	エンドポイント	EC ₅₀ 生長阻害	EC ₅₀ 生長阻害
	アセスメント係数	1,000	100
	PNEC (µg/L)	0.070	0.33
予測環境中濃度 (PEC)	淡水 (µg/L)	< 0.3	0.033
	海水 (µg/L)	< 0.3	0.10
PEC / PNEC 比	淡水	< 4.3	0.1
	海水	< 4.3	0.3
PEC / PNEC 比による判定 ²⁾	判定表記 ³⁾	×	▲
総合的な判定	化管法に基づく直近年度の届出排出量による推定河川中濃度 (µg/L)		0.011
	上記推定河川中濃度とPNECの比		0.03
	判定表記 ³⁾		▲

注：1) 表中の網掛けは、前回評価結果からの変更箇所を示す

2) 前回の評価では「評価結果」という項目名で表記されている

3) ○：現時点では作業は必要ないと考えられる、▲：情報収集に努める必要があると考えられる、

■：詳細な評価を行う候補と考えられる、×：現時点ではリスクの判定はできない

4) 表中の斜線は、実施していないことを示す

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2024): リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対象物質), クロロ酢酸 (作成年: 2012 年).
(<https://www2.env.go.jp/chemi/prtr/factsheet/factsheet.html>, 2024.05.17 現在).
- 2) Haynes, W.M. ed. (2013): CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry: 375.
- 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: 75.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) European Commission (2005): European Union Risk Assessment Report 3rd Priority List Volume 52, monochloroacetic acid (MCAA).
- 7) European Chemicals Agency (2024): ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Chloroacetic acid, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype: Article10-full, Registration role: Lead) (2024.05.21 現在).
- 8) Hansch, C. et al. (1995): Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 4.
- 9) Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology 5th Ed, John Wiley & Sons. Vol 1:137.
- 10) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 11) 通産省公報 (1976.5.28).
- 12) モノクロル酢酸の分解度試験成績報告書, 化審法データベース (J-CHECK).
- 13) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: 194-195.
- 14) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM v.1.92.
- 15) 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.
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAFTM v.3.02.
- 17) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWINTM v.2.01.
- 18) 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, 2024.05.17 現在).
- 19) クロロ酢酸メチル (被験物質番号 K-961) の微生物による分解度試験, 化審法データベース(J-CHECK).
- 20) 化学工業日報社 (2024): 2024 年版 17524 の化学商品: 661.

(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 (2024) : 令和 4 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,
(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html,2024.02.27 現在).
- 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 (2024) : 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/r4kohyo/shukeikekka.html, 2024.02.27 現在).
- 3) 国立環境研究所 (2025) : 令和 6 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 4) (公社)日本水道協会 (2023) : 令和 3 年度水道統計 水質編 第 104-2 号.
- 5) (公社)日本水道協会 (2022) : 令和 2 年度水道統計 水質編 第 103-2 号.
- 6) (公社)日本水道協会 (2021) : 令和元年度水道統計 水質編 第 102-2 号.
- 7) (公社)日本水道協会 (2020) : 平成 30 年度水道統計 水質編 第 101-2 号.
- 8) (公社)日本水道協会 (2019) : 平成 29 年度水道統計 水質編 第 100-2 号.
- 9) (公社)日本水道協会 (2018) : 平成 28 年度水道統計 水質編 第 99-2 号.
- 10) (公社)日本水道協会 (2017) : 平成 27 年度水道統計 水質編 第 98-2 号.
- 11) (公社)日本水道協会 (2016) : 平成 26 年度水道統計 水質編 第 97-2 号.
- 12) (公社)日本水道協会 (2015) : 平成 25 年度水道統計 水質編 第 96-2 号.
- 13) 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.
- 14) 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/>).
- 15) 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) .
- 16) 経済産業省 (2019) : 経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.3.
- 17) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.1.2.
- 18) 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 (2024) : 令和 4 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/todokedegaiR04/syosai.html>, 2024.02.27 現在).

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Berardi M, Snyder R. (1983): Toxicity and pharmacokinetics of monochloroacetic acid. Pharmacologist. 25: 228.
- 2) Kaphalia BS, Bhat HK, Khan MF, Ansari GAS. (1992): Tissue distribution of monochloroacetic acid and its binding to albumin in rats. Toxicol Ind Health. 8: 53-61.

- 3) Saghir SA, Rozman KK. (2003): Kinetics of monochloroacetic acid at subtoxic and toxic doses in rats after single oral and dermal administrations. *Toxicol Sci.* 76: 51-64.
- 4) Yllner S. (1971): Metabolism of chloroacetate-1-¹⁴C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol.* 30: 69-80.
- 5) Dancer GH, Morgan A, Hutchinson WP. (1965): A case of skin contamination with carbon-14 labelled chloroacetic acid. *Health Phys.* 11: 1055-1058.
- 6) Xu X, Mariano TM, Laskin JD, Weisel CP. (2002): Percutaneous absorption of trihalomethanes, haloacetic acids and haloketones. *Toxicol Appl Pharmacol.* 184: 19-26.
- 7) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 8) IPCS (2016): International Chemical Safety Cards. 0235. Chloroacetic acid.
- 9) Maksimov GG, Dubinina ON. (1974): Materials for experimental substantiation of maximally permissible concentration of monochloroacetic acid in the air of production area. (English title). *Gig Tr Prof Zabol.* 9: 32-35. (in Russian).
- 10) DeAngelo AB, Daniel FB, McMillan L, Wernsing P, Savage RE Jr. (1989): Species and strain sensitivity to the induction of peroxisome proliferation by chloroacetic acids. *Toxicol Appl Pharmacol.* 101: 285-298.
- 11) NTP (1992): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of monochloroacetic acid (CAS NO. 79-11-8) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). National Toxicology Program Technical Report Series. No. 396. NIH Publication No. 90-2851.
- 12) Bryant BJ, Jokinen MP, Eustis SL, Thompson MB, Abdo KM. (1992); Toxicity of monochloroacetic acid administered by gavage to F344 rats and B6C3F₁ mice for up to 13 weeks. *Toxicology.* 72: 77-87.
- 13) Daniel FB, Robinson M, Stober JA, Page NP, Olson GR. (1991): Ninety-day toxicity study of sodium monochloroacetate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology.* 67: 171-185.
- 14) Bhat HK, Kanz MF, Campbell GA, Ansari GAS. (1991): Ninety day toxicity study of chloroacetic acids in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 17: 240-253.
- 15) Fuhrman FA, Field J, Wilson RH, DeEds F. (1955): Monochloroacetate: effects of chronic administration to rats on growth, activity and tissue metabolism and inhibitory effects *in vitro* compared with monoiodoacetate and monobromoacetate. *Arch Int Pharmacodyn.* 102: 113-125. Cited in: 新エネルギー・産業技術総合開発機構(2006): 有害性評価書 Ver. 1.0 No.102 クロロ酢酸.
- 16) Johnson PD, Dawson BV, Goldberg SJ. (1998): Cardiac teratogenicity of trichloroethylene metabolites. *J Am Coll Cardiol.* 32: 540-545.
- 17) Smith MK, Randall JL, Read EJ, Stober JA. (1990): Developmental effects of chloroacetic acid in the Long-Evans rat. *Teratology.* 41: 593.
- 18) Bhunya SP, Das P. (1987): Bone marrow chromosome aberration and sperm abnormality in mice *in vivo* induced by monochloroacetic acid (MCA). *Chromosome Inf Serv.* 42: 28-30.
- 19) Feldhaus K, Hudson D, Rogers D, Horowitz RS, Brent J, Dart RC, Gomez H. (1993): Pediatric fatality associated with accidental oral administration of monochloroacetic acid (MCA). *Vet Hum Toxicol.* 35: 344.

- 20) Rogers DR. (1995): Accidental fatal monochloroacetic acid poisoning. *Am J Forensic Med Pathol.* 16: 115-116.
- 21) Nayak SG, Satish R, Gokulnath (2007): An unusual toxic cause of hemolytic-uremic syndrome. *J Toxicol Sci* 32: 197-199.
- 22) Braun CL, van der Walle HB. (1987): The ethylester of monochloroacetic acid. *Contact Dermatitis.* 16: 114-115.
- 23) Kulling P, Andersson H, Boström K, Johansson LÅ, Lindström B, Nyström B. (1992): Fatal systemic poisoning after skin exposure to monochloroacetic acid. *Clin Toxicol.* 30: 643-652.
- 24) von Oettingen. (1958): *Poisoning. A Guide to Clinical Diagnosis and Treatment.* 2nd Ed. Philadelphia/London. WB Saunders. Cited in: Kulling P, Andersson H, Boström K, Johansson LÅ, Lindström B, Nyström B. (1992): Fatal systemic poisoning after skin exposure to monochloroacetic acid. *Clin Toxicol.* 30: 643-652.
- 25) Zeldenrust J. (1951): Over een geval van peracute vergifting door monochloorazijnzuur. *Arch Belg Med Soc.* 9: 19-22. Cited in: Kulling P, Andersson H, Boström K, Johansson LÅ, Lindström B, Nyström B. (1992): Fatal systemic poisoning after skin exposure to monochloroacetic acid. *Clin Toxicol.* 30: 643-652.
- 26) Ruty J, Millischer RJ, Contassot JC, Vincenti M, Jouglard J. (1987): Monochloroacetic acid: a report of systemic poisoning from percutaneous absorption. *Occup Health in the Chem Ind.* 22th ICOH-Congress. Sydney. Cited in: 新エネルギー・産業技術総合開発機構(2006): 有害性評価書 Ver. 1.0. No.102 クロロ酢酸.
- 27) Bartsch H, Montesano R. (1975): Mutagenic and carcinogenic effects of vinyl chloride. *Mutat Res.* 32: 93-114.
- 28) Bartsch H, Malaveille C, Montesano R. (1975): Human, rat and mouse liver-mediated mutagenicity of vinyl chloride in *S. typhimurium* strains. *Int J Cancer.* 15: 429-437.
- 29) Giller S, Le Curieux F, Erb F, Marzin D. (1997): Comparative genotoxicity of halogenated acetic acids found in drinking water. *Mutagenesis.* 12: 321-328.
- 30) Malaveille C, Bartsch H, Barbin A, Camus AM, Montesano R, Croisy A, Jacquignon P. (1975): Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethylene oxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol. *Biochem Biophys Res Commun.* 63: 363-370.
- 31) McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. (1975): Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 72: 5135-5139.
- 32) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mutagen.* 8: 1-119.
- 33) Rannug U, Göthe R, Wachtmeister CA. (1976): The mutagenicity of chloroethylene oxide, chloroacetaldehyde, 2-chloroethanol and chloroacetic acid, conceivable metabolites of vinyl chloride. *Chem Biol Interact.* 12: 251-263.
- 34) 労働省 (1996): 化学物質調査課監修：既存化学物質変異原性試験データ集.
- 35) Kargalioglu Y, McMillan BJ, Minear RA, Plewa MJ. (2002): Analysis of the cytotoxicity and mutagenicity of drinking water disinfection by-products in *Salmonella typhimurium*. *Teratog Carcinog Mutagen.* 22: 113-128.

- 36) Huberman E, Bartsch H, Sachs L. (1975): Mutation induction in Chinese hamster V79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. *Int J Cancer*. 16: 639-644.
- 37) Amacher DE, Turner GN. (1982): Mutagenic evaluation of carcinogens and non-carcinogens in the L5178Y/TK assay utilizing postmitochondrial fractions (S9) from normal rat liver. *Mutat Res*. 97: 49-65.
- 38) McGregor DB, Martin R, Cattanaach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ. (1987): Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay to coded chemicals. I: Results for nine compounds. *Environ Mutagen*. 9: 143-160.
- 39) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 10: 1-175.
- 40) Sawada M, Sofuni T, Ishidate M Jr. (1987): Cytogenetic studies on 1,1-dichloroethylene and its two isomers in mammalian cells in vitro and in vivo. *Mutat Res*. 187: 157-163.
- 41) Nakamura S, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K. (1987): SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat Res*. 192: 239-246.
- 42) Ono Y, Somiya I, Kawamura M. (1991): The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Sci Tech*. 23: 329-338.
- 43) Stalter D, O'Malley E, von Gunten U, Escher BI. (2016): Fingerprinting the reactive toxicity pathways of 50 drinking water disinfection by-products. *Water Res*. 91: 19-30.
- 44) Zhang S-h, Miao D-y, Tan L, Liu A-l, Lu W-q (2016): Comparative cytotoxic and genotoxic potential of 13 drinking water disinfection by-products using a microplate-based cytotoxicity assay and a developed SOS/*umu* assay. *Mutagenesis*. 31: 35-41.
- 45) Mamber SW, Bryson V, Katz SE. (1983): The *Escherichia coli* WP2/WP100 rec assay for detection of potential chemical carcinogens. *Mutat Res*. 119: 135-144.
- 46) Escobar-Hoyos LF, Hoyos-Giraldo LS, Londoño-Velasco E, Reyes-Carvajal I, Saavedra-Trujillo D, Carvajal-Varona S, Sánchez-Gómez A, Wagner ED, Plewa MJ. (2013): Genotoxic and clastogenic effects of monohaloacetic acid drinking water disinfection by-products in primary human lymphocytes. *Water Res*. 47: 3282-3290.
- 47) Chang LW, Daniel FB, DeAngelo AB. (1992): Analysis of DNA strand breaks induced in rodent liver in vivo, hepatocytes in primary culture, and a human cell line by chlorinated acetic acids and chlorinated acetaldehydes. *Environ Mol Mutagen*. 20: 277-288.
- 48) Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ. (2010): Comparative human cell toxicogenomic analysis of monohaloacetic acid drinking water disinfection byproducts. *Environ sci technol*. 44: 7206-7212.
- 49) Plewa MJ, Kargalioglu Y, Vankerk D, Minear RA, Wagner ED. (2002): Mammalian cell cytotoxicity and genotoxicity analysis of drinking water disinfection by-products. *Environ Mol Mutagen*. 40: 134-142.

- 50) Komaki Y, Pals J, Wagner ED, Mariñas BJ, Plewa MJ. (2009): Mammalian cell DNA damage and repair kinetics of monohaloacetic acid drinking water disinfection by-products. *Environ Sci Technol.* 43: 8437-8442.
- 51) Foureman P, Mason JM, Valencia R, Zimmering S. (1994): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IX. Results of 50 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen.* 23: 51-63.
- 52) Innes JRM, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Pallotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J. (1969): Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst.* 42: 1101-1114.
- 53) 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.
- 54) Van Duuren BL, Goldschmidt BM, Katz C, Seidman I, Paul JS. (1974): Carcinogenic activity of alkylating agents. *J Natl Cancer Inst.* 53: 695-700.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. 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.
- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K.-D. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510 .
- 2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.
- 16142 : Sauvart, M.P., D. Pepin, J. Bohatier, and C.A. Groliere (1995) : Microplate Technique for Screening and Assessing Cytotoxicity of Xenobiotics with *Tetrahymena pyriformis*. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 32(2):159-165.
- 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.
- 110399 : Hanson,M.L., and K.R. Solomon (2004) : Haloacetic Acids in the Aquatic Environment. Part I: Macrophyte Toxicity. *Environ. Pollut.*130(3): 371-383.

2) 環境省 (2005) : 平成 16 年度 生態影響試験

3) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

- 2024018 : Melo,A.,C.Ferreira,I.M.P.L.V.O.Ferreira,and C.Mansilha (2019) : Acute and chronic toxicity assessment of haloacetic acids using *Daphnia magna*.

- 4) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), Chloroacetic acid., REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full,Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)
 1. Short-term toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental study (1992).
 2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 002 Supporting Experimental study (1985).
 3. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental study (1985).
 4. Short-term toxicity to fish. 002 Supporting Experimental study (1985).
 5. Long-term toxicity to fish. 001 Key Experimental study (2000).
- 5) European Commission (2003) : European Union Risk Assessment Report 3rd Priority List, monochloroacetic acid (MCAA), Volume 52.

[3] *N,N*-ジメチルドデシルアミン

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、また新たな環境実測データ（水質）と生態毒性に関する知見が得られたため、生態リスクについても改めて初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：*N,N*-ジメチルドデシルアミン

(別の呼称：*N,N*-ジメチルドデカン-1-イルアミン)

CAS 番号：112-18-5

化審法官報公示整理番号：2-176 (*N,N,N*-トリ-アルキル(又はアルケニル，アルキル又はアルケニルのうち少なくとも 1 個は C8～24 で他は H 又は C1～5)アミン)

化管法管理番号：223

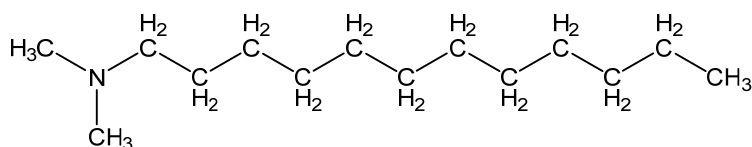
RTECS 番号：JR6600000

分子式： $C_{14}H_{31}N$

分子量：213.40

換算係数：1 ppm = 8.73 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⁾。

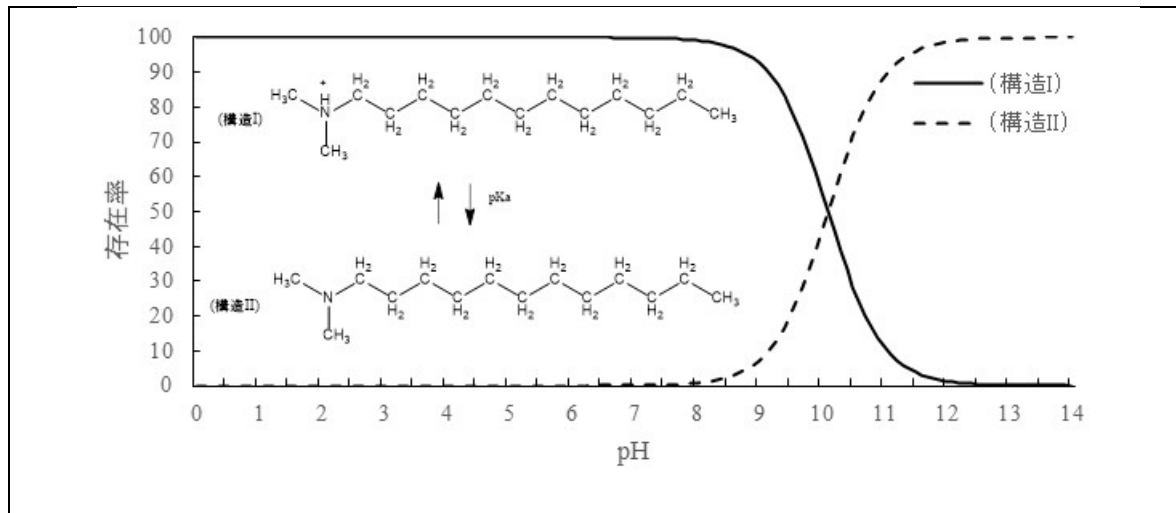
融点	-17℃ ²⁾
沸点	271℃ ²⁾
密度	0.77 g/cm ³ (60℃) ²⁾
蒸気圧	2.1 Pa (25℃) (MPBPWIN ³⁾ により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	5.44 (KOWWIN ⁴⁾ により推定)
酸解離定数 (pKa)	10.1±0.4 (Percepta ⁵⁾ の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	37 mg/L (20℃) ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 I として存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0)：pKa = 10.1±0.4

(Percepta⁵⁾の ACD/pKa GALAS 法)



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 (NH₃) 74%（平均値）、GC 100%（平均値）

（試験期間：4 週間、被験物質濃度：30 mg/L、活性汚泥濃度：100 mg/L）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： $93 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ （AOPWIN⁹⁾により推定）

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

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる¹¹⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：76 (BCFBAF¹²⁾により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (K_{oc})：5,600 (KOCWIN¹³⁾により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された優先評価化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁴⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2014	2015	2016	2017	2018
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	3,293	3,815	3,289	3,330	2,839
年度	2019	2020	2021	2022	
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	3,292	4,171	3,441	5,593	

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

② 用 途

本物質の主な用途は、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、樹脂処理剤、石油回収剤、消毒剤、アミノオキサイド、第四級アンモニウム塩原料、浮遊選鉱剤、顔料表面処理剤、顔料フラッシング剤、肥料固結防止剤、繊維の柔軟仕上剤とされている¹⁵⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、生態影響の観点から化学物質審査規制法優先評価化学物質（通し番号：165）に指定されている。

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（管理番号：223、政令番号：252）に指定されている。

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

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、2022 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2022 年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	4	0.2	0	0	2	152	0	-	-	-	5	0	5
業種等別排出量(割合)													
化学工業	4 (100%)	0.2 (100%)	0	0	2 (100%)	117 (77.0%)					総排出量の構成比(%) 届出 届出外 100% 0%		
下水道業							0.0						
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	0	35 (23.0%)							

本物質の 2022 年度における環境中への総排出量は 0.005 t であり、ほとんどが届出排出量であった。届出排出量のうち 0.004 t が大気、0.0002 t が公共用水域（海域）へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が 0.002 t、廃棄物への移動量が約 0.15 t であった。届出排出量の排出源は、化学工業（100%）であった。

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.2 に示す¹⁾。

表 2.2 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移

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			
2022	4	0.2	0	0	2	152	0				5	0	5
2021	4	0	0	0	2	141	0				4	0	4
2020	0.3	0	0	0	2	116	0				0.3	0	0.3
2019	0.3	0	0	0	2	95					0.3	0	0.3
2018	290	0	0	0	0.7	109	0				290	0	290
2017	72	0	0	0	12	128	0				72	0	72
2016	61	9	0	0	12	67	7				70	7	77
2015	60	2	0	0	20	132	0				62	0	62
2014	76	0	0	0	0.9	92					76		76
2013	78	0	0	0	0	358					78		78

(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、2022 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった栃木県（大気への排出量 0.004 t）、公共用水域への排出量が最大であった和歌山県（公共用水域への排出量 0.0002 t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合 (%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	栃木県	栃木県	和歌山県
大 気	61.8	61.8	0.6
水 域	1.0	1.0	68.7
土 壌	34.8	34.8	0.3
底 質	2.4	2.4	30.5

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4.1、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 ^{b)}	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 $\mu\text{g}/\text{L}$	0.0035	0.012	<0.002	0.19	0.002	23/39	全国	2017	5)
	0.0093	0.14	<0.0062	1.2	0.0062	3/9	全国	2013	6)
公共用水域・海水 $\mu\text{g}/\text{L}$	<0.002	<0.002	<0.002	0.003	0.002	2/8	全国	2017	5)
	<0.0062	<0.0062	<0.0062	<0.0062	0.0062	0/4	全国	2013	6)
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g}/\text{g}$									
底質(公共用水域・海水) $\mu\text{g}/\text{g}$									

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
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**太字**で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

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

表 2.4.2 各媒体中の存在状況（国以外の調査結果）

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気 μg/m ³									
室内空気 μg/m ³									
食物 μg/g									
飲料水 μg/L									
地下水 μg/L									
土壌 μg/g									
公共用水域・淡水 μg/L									
公共用水域・海水 μg/L									
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									
貝類(公共用水域・淡水) μg/g									
貝類(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 2.5）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	データは得られなかった データは得られなかった 0.0093 µg/L 程度 (2013)	データは得られなかった データは得られなかった 0.00037 µg/kg/day 程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
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 1.2 µg/L 程度 (2013)	データは得られなかった データは得られなかった 0.048 µg/kg/day 程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

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

一方、化管法に基づく 2022 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⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.00069 µg/m³ となった。化管法に基づく大気への排出量は年度により変動しているため、安全側に立った評価を行う観点から近年で大気への排出量が多い 2018 年度のデータを用いて同様に大気中濃度を推定すると、最大で 0.081 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	0.00037	0.048
食 物			
土 壤			

注：1) 太字の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり曝露量を設定できる飲料水、地下水、食物及び土

壤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には平均曝露量は $0.00037 \mu\text{g/kg/day}$ 程度、予測最大曝露量は $0.048 \mu\text{g/kg/day}$ 程度となった。

一方、化管法に基づく 2022 年度の公共用水域への届出排出量 0.2 kg の全量は海域への排出であり、下水道から公共用水域への移行率は $0\%^{3)}$ のため、排出事業所に由来する公共用水域・淡水の水質濃度は高くないと考えられる。

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

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では $1.2 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では $0.003 \mu\text{g/L}$ 程度となった。なお、2013 年度調査と 2017 年度調査の淡水の最大値は、異なる地点である。

化管法に基づく 2022 年度の公共用水域への届出排出量 0.2 kg の全量は海域への排出であり、下水道から公共用水域への移行率が $0\%^{3)}$ のため、排出事業所に由来する公共用水域・淡水の水質濃度は高くないと考えられる。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$0.0093 \mu\text{g/L}$ 程度 (2013)	$1.2 \mu\text{g/L}$ 程度 (2013)
海 水	$0.002 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)	$0.003 \mu\text{g/L}$ 程度 (2017)

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

本物質の体内動態、代謝に関する実験等の知見は得られなかったが、構造の類似した 3 級アミンである本物質、*N,N*-ジメチルドコシルアミン (CAS No. 21542-96-1)、及びヘキサデシルジメチルアミン (CAS No. 112-69-6) の代謝経路について、OECD QSAR Toolbox 2017 年版を用いて推定し、アルキル鎖の酸化、N 酸化、N 脱アルキル化などを経ると予想した報告¹⁾があった。また、本物質の N 酸化物である *N,N*-ジメチルドデシルアミン=*N*-オキシド (CAS No.1643-20-5) の体内動態、代謝の知見を、本物質の体内動態等の知見の代替 (surrogate) として示した報告²⁾があったため、参考としてこの知見を以下に示した。

Sprague-Dawley ラット雌雄に、[1-ドデシル-¹⁴C]-ジメチルドデシルアミン=*N*-オキシド 100 mg/kg を経口投与し、雄は 72 時間後、雌は 48 時間後まで尿中、呼気中、糞便中の放射能を測定した結果、雄ではそれぞれ 54%、23%、9%、雌ではそれぞれ 54%、23%、12%であり、放射能の排泄割合は同程度であった。また、放射能の組織への分布も雌雄で同様であり、放射能の分布が最も高かったのは肝臓 (雄で 1.1%、雌で 1.5%) であった³⁾。Sprague-Dawley ラット雄に [メチル-¹⁴C]-ジメチルドデシルアミン=*N*-オキシド 100 mg/kg を経口投与し、72 時間後まで尿中、呼気中、糞便中の放射能を測定した実験では、それぞれ 71%、13%、12%の放射能が排出された³⁾。ボランティア 2 人 (性別不明) に [1-ドデシル-¹⁴C]-ジメチルドデシルアミン=*N*-オキシド 50 mg を経口投与し、尿、糞便、呼気を採集して放射能の排泄を調べた結果では、投与後 24 時間以内に放射能の 37~50%が尿中、18~22%が呼気中に排泄された。糞便中への排泄は実験終了時までで 2.5~2.7%であった³⁾。

また、別の研究で、[1-ドデシル-¹⁴C]-ジメチルドデシルアミン=*N*-オキシドを Sprague-Dawley ラット雄、New Zealand ウサギ雌雄に 1 mg/kg 経口投与した結果、投与後 72 時間の尿中、糞便中、呼気中の排泄量の割合は、ラットではそれぞれ 66%、7%、26%、ウサギではそれぞれ 59%、9%、32%であった⁴⁾。ボランティア (男性) 2 人に [1-ドデシル-¹⁴C]-ジメチルドデシルアミン=*N*-オキシドを 0.72~0.76 mg/kg 経口投与し、投与後 144 時間まで尿中、糞便中、呼気中の排泄量の割合を測定した結果、それぞれ 44~57%、3%、19~23%であった⁴⁾。さらに、ラット、ウサギ、ヒトにおけるジメチルドデシルアミン=*N*-オキシドの代謝物を調べた結果、代謝には脂肪酸鎖の ω, β -酸化、アミノキシドの還元、脂肪酸中鎖の水酸化などの代謝経路が関与していると推定された。また、ラット、ウサギ、ヒトはアルキル鎖を分解できるが、ウサギとヒトはラットよりも効率的に分解できることが示された⁴⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット (雌)	経口	LD ₅₀	1,450 mg/kg(Genamin12R 302D を投与) ⁵⁾
ラット (雄)	経口	LD ₅₀	1,890 mg/kg(Genamin12R 302D を投与) ⁵⁾
ラット (雌)	経口	LD ₅₀	1,200 mg/kg(Genamin LA 302D を投与) ⁶⁾

Genamin 12R 302D：工業製品。C₁₂-ジメチルドデシルアミンを95%以上含む (CAS 番号 112-18-5)。

Genamin LA 302D：工業製品。C₁₂-ジメチルアルキルアミンを約70%、C₁₂₋₁₄-ジメチルアルキルアミン25%、およびC₁₆-ジメチルアルキルアミン5%で構成される (CAS 番号 84649-84-3)。

本物質は皮膚及び眼を重度に刺激する⁷⁾。

ヒトの急性毒性の知見は得られなかったが、ウサギに本物質の工業製品 (Genamin 12R 302D、Genamin LA 302D) を皮膚塗布した急性皮膚刺激性／腐食性試験 (OECD テストガイドライン 404 準拠) では、3 分間または 4 時間の曝露後に強い腐食作用を示した^{8,9)}。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質 0、50、150、300 mg/kg/day を 28 日間強制経口投与した結果 (OECD テストガイドライン 407 準拠)、300 mg/kg/day 群の雌の 3/5 匹が投与 5 日～28 日の間に死亡したが、雄では死亡はなかった。生存動物では投与に関連した病理組織学的な変化はなかった。50 mg/kg/day 群及び 150 mg/kg/day 群では死亡はなく、体重、摂餌量、血液学的検査、臨床生化学的検査、尿検査、臓器重量への影響もなかった。150 mg/kg/day 群の雌雄では、投与 2 日～28 日の間に、本物質の投与直後の約 5 分間、全動物に鼻を敷料にこすりつける行動がみられた¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 50 mg/kg/day とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄 10 匹を 1 群とし、0、50、150、300、450 mg/kg/day を、雄には交配前 14 日間及び交配期間の 14 日間、雌には交配前 14 日から交配期間、妊娠期間、哺育期間を通して強制経口投与した生殖/発生毒性スクリーニング試験 (OECD テストガイドライン 421 準拠) の結果、450 mg/kg/day 群では試験 4 日目に雄 1/10 匹、雌 2/10 匹が死亡し、残りのラットの一般状態が悪化したため、この投与群の試験は 5 日目に中止された。300 mg/kg/day 群では、交配期間の 5 日目に雄 1 匹が死亡し、雌では妊娠 10 日から哺育 3 日までの間に 6/10 匹が死亡した。この投与群の出生仔は 1 匹の雌から生まれたものだけだった。150 mg/kg/day 群では、妊娠 22 日及び哺育 3 日にそれぞれ雌 1 匹が死亡し、また、雌 2 匹の分娩に影響があり、仔を生まなかった。仔については、出生仔数の有意な減少、死産仔数の有意な増加を認めた。出生仔の雄では平均体重が低かったが、雌では正常範囲内であった。着床後胚損失 (平均) の有意な増加 (対照群 13.3%、150 mg/kg/day 群 50.4%)、出生仔の平均生存率の有意な低下 (対照群 99.3%、150 mg/kg/day 群 36.9%) を認めた。母ラ

ット数匹で哺育行動への影響がみられ、臍帯が切断されず、出生仔が共喰され、仔集めされない状態であった。50 mg/kg/day 群では、雌雄で行動、外観、体重、生殖パラメータ（交尾までに要した日数、妊娠期間を含む）への影響はなく、着床後胚損失、出生仔の生存率、出生仔数、出生仔の体重、性比、成長に影響はなかった¹¹⁾。この結果から、生殖発生毒性のNOAELを50 mg/kg/dayとする。

④ ヒトへの影響

ア) ヒトへの影響に関して、知見は得られなかった。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、本物質の工業製品 Genamin 12R 302D を使用した試験で、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⁾、大腸菌¹²⁾で遺伝子突然変異を誘発しなかった。

イ) *in vivo* 試験系では、本物質の工業製品 Genamin LA 302D を経口投与したマウスの赤血球で小核を誘発しなかった¹³⁾。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) 実験動物での発がん性に関して、知見は得られなかった。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ア) 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。

経口曝露の非発がん影響については、中・長期毒性ア)のラットの知見から得られた NOAEL 50 mg/kg/day (本物質の投与直後に鼻を敷料にこすりつける行動)を慢性毒性への補正が必要なことから 10 で除した 5 mg/kg/day 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。なお、生殖・発生毒性ア)のラットの知見においても NOAEL 50 mg/kg/day (母ラットの妊娠期、哺育期の死亡、分娩、哺育行動への影響、着床後胚損失の増加、出生仔数の減少など)であった。

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。

② 健康リスクの初期評価結果

ア) 経口曝露

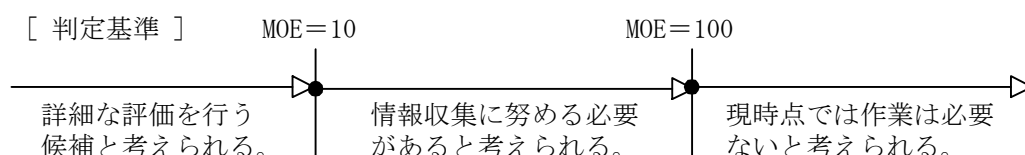
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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 0.00037 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.048 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 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 は 10,000 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	—	—	5 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00037 µg/kg/day 程度	0.048 µg/kg/day 程度			10,000



【総合的な判定】

化管法に基づく 2022 年度の公共用水域への届出排出量 0.2 kg の全量は海域への排出であり、下水道から公共用水域への移行率は 0%のため、排出事業所に由来する公共用水域・淡水

の水質濃度は高くないと考えられる。食物からの曝露量は得られていないが、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、環境媒体から食物経路で摂取される曝露量は少ないと推定される。以上の点から、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。

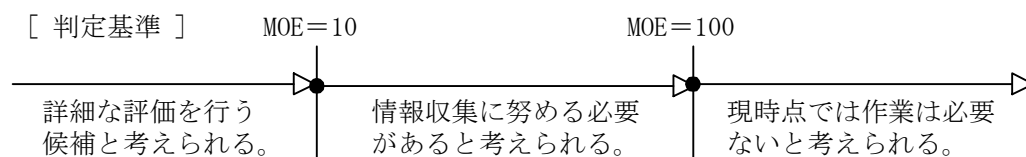
イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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	—	—			—



【総合的な判定】

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 17 mg/m^3 となる。また、化管法に基づく 2022 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の年平均値は、最大で $0.00069 \mu\text{g/m}^3$ であり、これと吸入換算した無毒性量等から算出した MOE は 2,500,000 となる。さらに、化管法に基づく大気への排出量は年度により変動しているため、安全側に立った評価を行う観点から近年で大気への排出量が多い 2018 年度のデータを用いて同様に大気中濃度を推定すると、最大で $0.081 \mu\text{g/m}^3$ であり、これと吸入換算した無毒性量等から算出した MOE は 21,000 となる。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	2.6 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2) 3)-1
		○	8	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-180320
		○	< 10 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3 (OECD培地)	C	C	2) 3)-2
	○		14 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3 (OECD培地)	C	C	2) 3)-2
		○	20 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3 (Elbe河川水／ Böhme河川水)	B	B	2) 3)-2
	○		23.5 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2) 3)-1
	○		27	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-180320
	○		56 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3 (Böhme河川水)	B	B	2) 3)-2
	○		92 ^{*1}	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3 (Elbe河川水)	B	B	2) 3)-2
甲殻類等		○	36	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21 (Böhme河川水)	B	B	2)-1
	○		83 ^{*1}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	2) 3)-3
魚 類	○		570 ^{*2}	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-4
	○		710～1,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2
その他		○	97	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	EC ₂₀ REP	2	B	B	1)-17861

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、EC₂₀ (20% Effective Concentration)：20%影響濃度、
EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、
NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

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

毒性値の算出方法

RATE：生長速度より求める方法（速度法）

*1 *N,N*-ジメチルドデシルアミン（アルキル鎖長 C12 が 70%、アルキル鎖長 C12～14 のものが 25%、アルキル鎖長 C16 のものが 5%含まれた製品）を用いた試験結果

*2 *N,N*-ジメチルドデシルアミン（C12 体が主成分の製品）を用いた試験結果

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

1) 藻類等

Reinhardt³⁾⁻¹は、OECD テストガイドライン No. 201 に準拠し、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus*（旧名 *Scenedesmus subspicatus*）の生長阻害試験を GLP 試験として実施した。試験濃度区は 0（対照区、助剤対照区）、2.6、5、10、20、40 µg/L が設定された。試験溶液の調製には、助剤として Tween 80 が 1 mg/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、試験開始時には最高濃度区において設定濃度の 80%であったが、72 時間後には全濃度区において検出限界未満となった。毒性値の算出には設定濃度の 80%値が用いられた。速度法による 72 時間半数影響濃度（EC₅₀）は 23.5 µg/L、72 時間無影響濃度（NOEC）は 2.6 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Stuhlfauth³⁾⁻³は、OECD テストガイドライン No. 202 及びドイツ工業規格の試験方法（DIN 38 412, Part11）、EU の試験方法（84/449/EEC）、ISO の試験方法（ISO 6431）に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を GLP 試験として実施した。設定試験濃度は 0（対照区、助剤対照区）、0.10、0.14、0.20、0.28、0.40、0.57、0.80、1.13 mg/L が設定された。試験溶液の調製には、助剤として Tween 80 が 100 mg/L の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、0.10、0.14、0.80、1.13 mg/L 区において、48 時間後にはそれぞれ設定濃度の 66.7、53.6、59.8、49.6%であった。48 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、実測濃度に基づき 83 µg/L であった。

また、Clariant GmbH²⁾⁻¹は、OECD テストガイドライン No. 211 (1998) に準拠し、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を GLP 試験として実施した。試験は半止水式（週 3 回換水）で行われ、試験用水には河川水が用いられた。被験物質の実測濃度は、曝露から 2 日目には検出限界以下となった。繁殖阻害に関する 21 日間無影響濃度（NOEC）は設定濃度に基づき 36 µg/L であった。

3) 魚類

Jenkins³⁾⁴⁾は、ニジマス *Oncorhynchus mykiss* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式（緩やかな曝気あり）で行われ、設定試験濃度は 0、0.1、0.32、1.0、3.2、10、32、100 mg/L であった。試験用水には硬度 216~244 mg/L (CaCO₃ 換算) の水道水が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 570 µg/L であった。

4) その他の生物

Versteeg ら¹⁾⁻¹⁷⁸⁶¹は、Snell and Moffat (1992) を改良した方法に基づき、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* の繁殖阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、試験濃度は対照区及び助剤対照区のほかに 4~6 濃度区が設定された。試験は飽和濃度まで行われた。繁殖阻害に関する 48 時間 20%影響濃度 (EC₂₀) は 97 µg/L であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

環境リスク初期評価において、予測無影響濃度 (PNEC) の導出には、原則として生態毒性に関する試験によって得られた実験値を用いることとしており、定量的構造活性相関 (QSAR) による予測及び類似物質に基づく類推は、総合的な判定の実施に活用される。

本物質について、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性及び 2 生物群（藻類等、甲殻類等）の慢性毒性において採用可能とされた実験値は得られているものの、魚類慢性毒性の実験値は得られていない。そこで魚類慢性毒性において予測手法を用いた生態毒性の推定を検討した（付属資料「*N,N*-ジメチルドデシルアミン」参照）。

1) QSAR による生態毒性の推定

本物質の魚類慢性毒性について、指標^aを満たし、かつ適用領域内^bである予測結果として、ECOSAR の Neutral Organics (Baseline Toxicity) のみが得られたが、構造分類の定義を確認し、本物質と参照物質を比較したところ、参照物質に本物質のような脂肪族アミン類は含まれていなかった。したがって、QSAR 予測結果をそのまま用いることは妥当とは言えず、生態毒性の推定に使用可能な結果は得られなかった。

2) 類推による生態毒性の推定

QSAR 予測結果の妥当性が十分でなかったため、類似物質による類推を検討した。類似物質として本物質と同様の脂肪族アミン類の情報を収集したが、本物質と物理化学的性状や構造の面で類似する物質について魚類慢性毒性試験結果は得られず、本物質の魚類慢性毒性は類推できなかった。

a KATE、ECOSAR に共通：決定係数 (R²) が 0.7 以上、毒性試験データ数 (n) が 5 以上。KATE のみ：leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q²) が 0.5 以上

b KATE、ECOSAR に共通：推定 logKow が QSAR を構築する参照物質の log Kow の最大値と最小値の間に存在する。
KATE のみ：部分構造適用領域に対する判定が「in」又は「in (conditionally)」である

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

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

急性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	23.5 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	83 µg/L
魚 類	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	96 時間 LC ₅₀	570 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 23.5 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.23 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	2.6 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	36 µg/L
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	48 時間 EC ₂₀ (繁殖阻害)	97 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 2.6 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 0.026 µg/L が得られた。

本物質の PNEC としては藻類の慢性毒性値から得られた 0.026 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

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 0.0093 µg/L 程度、海水域では 0.002 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 1.2 µg/L 程度、海水域では 0.003 µg/L 程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は淡水域で 46、海水域では 0.1 となる。

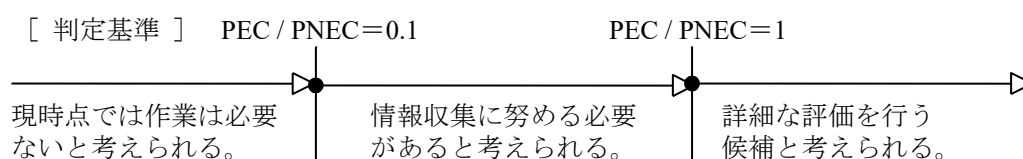
したがって、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補であると考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0093 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2013)	1.2 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2013)	0.026 $\mu\text{g/L}$	46
公共用水域・海水	0.002 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2017)	0.003 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2017)		0.1

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



【総合的な判定】

化管法に基づく排出量及び移動量の総排出量は、前回（第14次取りまとめ）の評価以降、減少傾向が見られる。PECに採用した2013年度水質調査後に実施された2017年度水質調査においても最大値 0.19 $\mu\text{g/L}$ と PNEC 0.026 $\mu\text{g/L}$ との比は 7 となり、PNEC を超過する地点は複数存在している（図 4.1）。また、公共用水域や下水道への移動量の届出があるものの、水質の検出原因を特定できる情報は得られていない。

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であると考えられる。

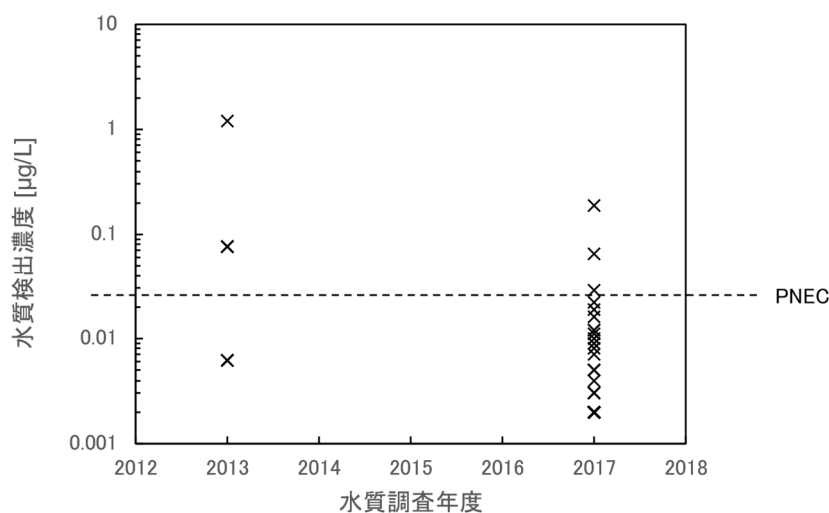


図 4.1 水質検出濃度と PNEC

(5) 前回と今回の評価の概要

前回（第14次取りまとめ）の生態リスク評価では、水質実測データから設定した予測環境中濃度（PEC）と予測無影響濃度（PNEC）の比が淡水域で46だったことから、「詳細な評価を行う候補と考えられる」とされた。

その後、新たな環境実測データ（水質）と生態毒性に関する知見が得られたため、改めて評価を行った。

生態毒性について、新たに藻類等の毒性値が得られたもののPNEC導出の根拠データは、前回の評価時から変更はなかった。魚類の慢性毒性値は、試験による実験値とQSAR等による毒性予測結果ともに得られず、アセスメント係数も前回の評価時から変更はなかった。

新たな水質実測データが得られたものの、淡水域のPECに変更はなかった。水質の検出原因を特定できる情報は得られず、水質検出地点にはPNECを超過する地点が複数存在しているため、総合的な判定でも「■：詳細な評価を行う候補であると考えられる」とされた。

表 4.3 前回と今回の評価の概要

		前回の評価 (第14次取りまとめ)	今回の評価 ¹⁾ (第23次取りまとめ)
予測無影響濃度 (PNEC)	生物種	緑藻類	緑藻類
	エンドポイント	NOEC 生長阻害	NOEC 生長阻害
	アセスメント係数	100	100
	PNEC (μg/L)	0.026	0.026
予測環境中濃度 (PEC)	淡水 (μg/L)	1.2	1.2
	海水 (μg/L)	0.0062	0.003
PEC / PNEC 比	淡水	46	46
	海水	< 0.2	0.1
PEC / PNEC 比による判定 ²⁾	判定表記 ³⁾	■	■
総合的な判定	化管法に基づく直近年度の総排出量	78 kg	5 kg
	化管法に基づく直近年度の公共用水域への届出排出量	0 kg	0.5 kg
	化管法に基づく直近年度の下水道への移動量	0 kg	2 kg
	判定表記 ³⁾	斜線	

注：1) 表中の網掛けは、前回評価結果からの変更箇所を示す

2) 前回の評価では「評価結果」という項目名で表記されている

3) ○：現時点では作業は必要ないと考えられる、▲：情報収集に努める必要があると考えられる、
■：詳細な評価を行う候補と考えられる、×：現時点ではリスクの判定はできない

4) 表中の斜線は、実施していないことを示す

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) Lewis, R.J., Sr ed. (2007) : Hawley's Condensed Chemical Dictionary. 15th ed. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc: 742. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/939>, 2024.05.20 現在)].
- 2) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWIN™ v.1.44.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.69.
- 5) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 6) European Chemicals Agency (2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Dodecyl dimethylamine, REACH registrations, Dossier (Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2024.05.21 現在).
- 7) 通産省公報 (1977.12.1).
- 8) *N,N*-ジメチルドデシルアミン (被験物質番号 K-283B) の微生物による分解度試験 (試験番号 : 20283BⅢ) 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/939>, 2024.05.20 現在)].
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v3.02.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 14) 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, 2024.05.17 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 (2024) : 令和 4 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, (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html, 2024.02.27 現在).
- 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 (2024) : 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/r4kohyo/shukeikekka.html, 2024.02.27 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 (2024) : 令和 4 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/todokedegaiR04/syosai.html>, 2024.02.27 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2025) : 令和 6 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・大気環境局水環境課 (2018) : 平成 29 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 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) 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.3.4.3.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Environment and Climate Change Canada, Health Canada (2021): Draft Screening Assessment. Aliphatic Amines Group.
(<https://www.canada.ca/en/environment-climate-change/services/evaluating-existing-substances/draft-screening-assessment-aliphatic-amines-group.html>). (2024.11.19 現在)
- 2) European Chemicals Agency (ECHA): REACH registered substance factsheet. Dodecyldimethylamine. EC number: 203-943-8 | CAS number: 112-18-5. Toxicological information. Toxicokinetics, metabolism and distribution. Basic toxicokinetics.
(<https://www.echa.europa.eu/web/guest/registration-dossier/-/registered-dossier/14856/7/2/2>). (2024.09.19 現在)
- 3) Rice DP.(1977): The absorption, tissue distribution, and excretion of dodecyldimethylamine oxide (DDAO) in selected animal species and the absorption and excretion of DDAO in man. Toxicol Appl Pharmacol. 39: 377-389.
- 4) Turan TS, Gibson WB. (1981): A comparison of the elimination and biotransformation of dodecyldimethylamine oxide (DDAO) by rats, rabbits and man. Xenobiotica. 11: 447-458.
- 5) Hoechst AG. (1988): Unpublished study (in German). (Ber.-Nr. 88.0459). Cited in: OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 11. N,N-Dimethyldodecylamine.
- 6) Hoechst AG. (1978): Unpublished study (in German).(Ber.-Nr. 78.0496). Cited in: OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 11. N,N-Dimethyldodecylamine.
- 7) Lewis RJ. (1996): Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. 9th ed. Volumes 1-3. New York, NY.
- 8) Hoechst AG. (1988): Unpublished study (in German). (Ber.-Nr. 88.0427). Cited in: OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 11. N,N-Dimethyldodecylamine.
- 9) Hoechst AG. (1989): Unpublished study (in German). (Ber.-Nr. 89.0679). Cited in: OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 11. N,N-Dimethyldodecylamine.
- 10) Hoechst AG. (1995): Unpublished study (in German). (LPT-Report No. 8767/94). Cited in: OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 11. N,N-Dimethyldodecylamine.

- 11) Hoechst AG (1995): Unpublished study (in German).(LPT-Report No. 8768/94). Cited in: OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 11. *N,N*-Dimethyldodecylamine.
- 12) Hoechst AG. (1988): Unpublished study (in German).(Ber.-Nr. 88.0373). Cited in: OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 11. *N,N*-Dimethyldodecylamine.
- 13) Clariant GmbH (1999): Unpublished study (in German). (99.0074). Cited in: OECD (2001): SIDS Initial Assessment Report for SIAM 11. *N,N*-Dimethyldodecylamine.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

17861 : Versteeg, D.J., D.T. Stanton, M.A. Pence, and C. Cowan (1997) : Effects of Surfactants on the Rotifer, *Brachionus calyciflorus*, in a Chronic Toxicity Test and in the Development of QSARs. Environ.Toxicol.Chem. 16(5):1051-1058.

180320 : Kusk,K.O., A.M. Christensen, and N. Nyholm (2018) : Algal Growth Inhibition Test Results of 425 Organic Chemical Substances. Chemosphere204:405-412.

2) OECD High Production Volume Chemicals Program (2001) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, *N,N*-Dimethyldodecylamine.

1 : Clariant GmbH (2001) : (Project-No.001114CK) Dr. U. Noack Laboratorium für Angewandte Biologie (17.01.2001)

2 : Hoechst AG (1988) : Unveröffentlichte Untersuchung (88.0432)

3) U.S. EPA (2003) : High Production Volume Information System, FND Ether Amines Category HPV Chemicals Challenge - Appendix A, *N,N*-Dimethyldodecylamine.

1 : Reinhardt, D.I.(1995) : Prüfung der Schadwirkung gegenüber Algen (Algentoxizität) von Genamin LA 302D. [Study of the adverse effects in algae (algae toxicity) with Genamin LA 302D] Report No. 93-0161-22. Hoechst AG, Abteilung Umweltschutz Biologische Laboratorien, Germany.

2 : Noack, U. (2000) : Genamin LA 302 D. Alga, Growth Inhibition Test with 2 Natural River Waters, with *Scenedesmus subspicatus*, 72 h.. Study No. SSO7535N. Dr. U. Noack-Laboratory for Applied Biology. Sarstedt, Germany.

3 : Stuhlfauth (1995) : Study of the Toxic Effect of Genamin LA 302 D to *Daphnia magna*. Study Number 93-0161-32. Hoechst AG, Frankfurt, Germany.

4 : Jenkins, C.A. (1996) : FARMIN DM20: Acute Toxicity to Rainbow Trout. Report No. 96/KAS163/0891. Huntingdon Life Sciences Ltd. Eye, Suffolk, UK. Including cover letter from High Point Chemical to U.S. E.P.A. concerning reference report. January 22, 1999.

[4] ダイアジノン

本物質は、第 2 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、また新たな環境実測データ(水質)と生態毒性に関する知見が得られたため、生態リスクについても改めて初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：ダイアジノン

(別の呼称：チオリン酸 *O,O*-ジエチル-*O*-(2-イソプロピル-6-メチル-4-ピリミジニル))

CAS 番号：333-41-5

化審法官報公示整理番号：5-923

化管法管理番号：248

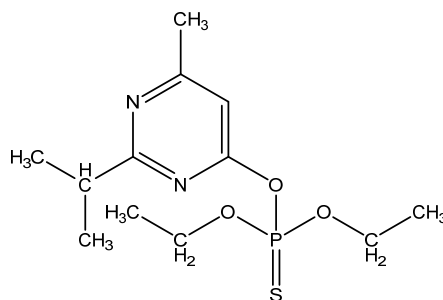
RTECS 番号：TF3325000

分子式：C₁₂H₂₁N₂O₃PS

分子量：202.55

換算係数：1 ppm = 8.28 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は特有の臭いをもつ常温で淡黄色の液体である¹⁾。

融点	< -70℃ ²⁾
沸点	> 120℃ (分解) ^{3), 5)} 、> 215℃ (分解) ²⁾
密度	1.1088 g/cm ³ (20℃) ⁶⁾ 、1.1 g/cm ³ (20℃) ²⁾
蒸気圧	0.019 Pa (20℃) ³⁾ 、1.49 Pa (25℃) ⁴⁾ 、 0.018 Pa (20℃) ⁵⁾ 、0.012 Pa (25℃) ²⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.806 (pH 不明、20℃、蒸留水) ⁷⁾ 、3.3 (pH 不明) ³⁾ 、 3.81 (pH 不明) ⁴⁾ 、1.92 (pH 不明) ⁵⁾ 、3.14 (pH 不明) ⁵⁾ 、 3.42 (pH 不明、24℃) ²⁾
酸解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	40 mg/1,000g (20℃) ³⁾ 、40.0 mg/L (25℃) ⁴⁾ 、 40 mg/L (室温) ⁵⁾ 、40.00~68.81 mg/L (20℃) ⁸⁾ 、 40.50~68.80 mg/L (22℃) ⁸⁾ 、 60 mg/L (pH = 7、22℃) ²⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 0%

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

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)反応速度定数： $200 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹⁰⁾半減期：0.32～3.2 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹¹⁾と仮定し計算)加水分解性半減期：1.8 日(pH=4、25℃)、67.9 日(pH=7、25℃)、44.7 日(pH=9、25℃) ²⁾半減期：約 7 日(pH=5、25℃)、約 93 日(pH=7、25℃)、約 65 日(pH=9、25℃) ²⁾半減期：31 日(pH=5.0、20℃)、185 日(pH=7.4、20℃)、136 日(pH=9.0、20℃) ¹²⁾生物濃縮性 (濃縮性が無いまたは低いと判断される物質 ¹³⁾)

生物濃縮係数 (BCF)：

7.0～46.9 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：40 µg/L) ¹⁴⁾(10.7)～(36.6) (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：4 µg/L) ¹⁴⁾

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：400～2,500 (水田土壌) ²⁾210～640 (畑地土壌) ²⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の家庭用殺虫剤及び防疫用殺虫剤としての全国出荷量の推移を表 1.1 に示す ¹⁵⁾。

表 1.1 家庭用殺虫剤及び防疫用殺虫剤としての全国出荷量の推移

年度	2013	2014	2015	2016	2017
家庭用殺虫剤 (t) ^{a)}	0.062	0.100	0.040	— ^{c)}	— ^{c)}
防疫用殺虫剤 (t) ^{b)}	0.418	0.410	0.340	0.260	0.230
年度	2018	2019	2020	2021	2022
家庭用殺虫剤 (t) ^{a)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}
防疫用殺虫剤 (t) ^{b)}	0.062	0.052	0.052	— ^{c)}	0.039

注：a) 家庭で使用されている殺虫剤のうち、蚊、ハエ、ゴキブリ等の衛生害虫の駆除を目的とした殺虫剤。

b) 自治体や防除業者等が衛生害虫の駆除のために使用されている殺虫剤。

c) 記載がない。

本物質の農薬原体としての国内生産量・輸出量の推移を表 1.2 に示す¹⁶⁾。

表 1.2 農薬原体としての国内生産量・輸出量の推移

農薬年度	2013	2014	2015	2016	2017
国内生産量 (t, kL)	368.1	1,017.6	1,154.2	1,121.5	334.2
輸出量 (t, kL)	— a)	— b)	— b)	— b)	— a)
農薬年度	2018	2019	2020	2021	2022
国内生産量 (t, kL)	334.2	447.0	223.7	313.4	335.7
輸出量 (t, kL)	— a)	11.9	— a)	— a)	— b)

注：a) 不明もしくは出荷、生産がないもの。

b) 記載がない。

環境調査が行われた 1993 年度前後の本物質の農薬原体としての国内生産量・輸出量の推移を表 1.3 に示す¹⁶⁾。

表 1.3 農薬原体としての国内生産量・輸出量の推移

農薬年度	1991	1992	1993	1994	1995
国内生産量 (t, kL)	2,715	2,979	1,995	2,489	2,148
輸出量 (t, kL)	1,444	1,674	1,203	1,344	1,152

② 用 途

本物質は、有機リン系殺虫剤の有効成分（原体）で、主に農薬として使われている¹⁾。適用農作物等は、雑穀、果樹、野菜、いも、豆、飼料作物、花き、樹木、芝等がある²⁾。

また、本物質は、防疫用殺虫剤としてウジやボウフラ駆除のための散布剤、ゴキブリ用の残留散布剤などにも利用されるほか、家庭で用いられる園芸用の殺虫剤にも本物質が含まれるものがある¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法（化管法）第一種指定化学物質（管理番号：248、政令番号：286）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

本物質は、水質汚濁に係る要監視項目に選定されているほか、水質汚濁防止法の指定物質に指定されている。本物質は水生生物保全に係る水質目標を優先的に検討すべき物質に選定されている。

本物質は、農薬取締法の登録農薬であり、航空防除農薬に係る気中濃度評価値が設定されている。

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：437）及び第三種監視化学物質（通し番号：29）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、2022 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体^{2), 3)}から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2022 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	0.3	0	0	0	0	474	-	262,275	-	-	0.3	262,275	262,275
業種等別排出量(割合)													
農業製造業	0.3 (100%)	0	0	0	0	447 (94.3%)					総排出量の構成比(%) 届出 届出外 0% 100%		
化学工業	0	0	0	0	0	27 (5.7%)							
農薬								262,236 (100.0%)					
殺虫剤								39 (0.01%)					

本物質の 2022 年度における環境中への総排出量は約 260 t となり、そのうち届出排出量は 0.0003 t でほとんどが届出外排出量であった。届出排出量はすべて大気へ排出されるとしている。この他に廃棄物への移動量が約 0.47 t であった。届出排出量の主な排出源は、農薬製造業(100%)であった。

表 2.1 に示したように PRTR データでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量非対象業種の媒体別配分は「令和 4 年度 PRTR 届出外排出量の推計方法等の詳細」³⁾をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表 2.2 に示す。なお、届出外排出量の推計において農薬に係る排出量は、防疫用のくん蒸剤を除き、全量が土壌への排出と仮定している。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量 (kg)
大気	0.3
水域	39
土壌	262,236

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.3 に示す³⁾。

表 2.3 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移

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			
2022	0.3	0	0	0	0	474		262,275			0.3	262,275	262,275
2021	0.2	0	0	0	0	744		265,424			0.2	265,424	265,424
2020	0.2	0	0	0	0	1,018	1	265,095			0.2	265,096	265,096
2019	0.1	0	0	0	0.9	1,658	2	288,251			0.1	288,253	288,253
2018	0	0	0	0	3	862	2	293,096			0	293,098	293,098
2017	1	0	0	0	2	1,784	2	331,767			1	331,769	331,770
2016	2	0	0	0	2	1,511	2	314,011			2	314,012	314,014
2015	0.1	0	0	0	2	987	0	341,407	40		0.1	341,447	341,447
2014	0.1	0	0	0	0.1	1,282	1	336,417	100		0.1	336,518	336,518
2013	0.1	0	0	0	1	1,437	0	360,703	62		0.1	360,765	360,765

(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、2022 年度に環境中及び土壌への排出量が最大であった青森県（公共用水域への排出量 0.0004 t、土壌への排出量 26 t）、大気への排出量が最大であった佐賀県（大気への排出量 0.0002 t、公共用水域への排出量 0.0004 t、土壌への排出量 0.69 t）、公共用水域への排出量が最大であった東京都（公共用水域への排出量 0.003 t、土壌への排出量 2.2 t）とした。予測結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 媒体別分配割合の予測結果

媒 体	分配割合 (%)			
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域			
	環境中	大 気	公共用水域	土 壌
	青森県	佐賀県	東京都	青森県
大 気	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	2.1	14.6	6.7	2.1
土 壌	95.8	70.3	86.3	95.8
底 質	2.1	15.1	7.0	2.1

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

(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 2.5.1、表 2.5.2、表 2.5.3 に示す。表 2.5.2 は河川における農薬濃度の実態と河川への流出状況を確認することなどを目的に実施した河川モニタリング調査結果である。

表 2.5.1 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 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³	<u><0.012</u>	<0.012	<0.012	<u><0.012</u>	0.012	0/18	全国	1993	5)
室内空気	μg/m ³	<u><0.00026</u>	<0.00026	<0.00026	<u><0.00026</u>	0.00026	0/72	全国	2021	6)
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<3	<3	<0.01	0.03 ^{c)}	0.01 ~ 3	33/1407	全国	2021	7)
		<3	<3	<0.01	0.05 ^{c)}	0.01 ~ 3	35/1379	全国	2020	8)
		<3	<3	<0.01	0.3 ^{c)}	0.01 ~ 3	27/1385	全国	2019	9)
		<3	<3	<0.01	3	0.01 ~ 3	30/1348	全国	2018	10)
		<3	<3	<0.01	0.3 ^{c)}	0.01 ~ 3	11/1229	全国	2017	11)
		<3	<3	<0.01	0.05 ^{c)}	0.01 ~ 3	8/1111	全国	2016	12)
		<5	<5	<0.01	0.5 ^{c)}	0.01 ~ 5	28/1149	全国	2015	13)
		<5	<5	<0.01	0.5 ^{c)}	0.01 ~ 5	11/1149	全国	2014	14)
		<0.5	<0.5	<0.01	0.5	0.01 ~ 0.5	19/1182	全国	2013	15)
		<0.5	<0.5	<0.01	0.05 ^{c)}	0.01 ~ 0.5	12/1180	全国	2012	16)
地下水	μg/L	<0.5	<0.5	<0.2	<0.5	0.2 ~ 0.5	0/206	全国	2022	17)
		<0.5	<0.5	<0.2	<0.5	0.2 ~ 0.5	0/246	全国	2021	18)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/214	全国	2020	19)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/222	全国	2019	20)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/224	全国	2018	21)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/239	全国	2017	22)
		<0.5	<0.5	<0.2	<0.5	0.2 ~ 0.5	0/241	全国	2016	23)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/231	全国	2015	24)
		<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.5	0/280	全国	2014	25)
		<0.5	<0.5	<0.4	<0.5	0.4 ~ 0.5	0/286	全国	2013	26)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<1	<1	<0.1	<1	0.1 ~ 1	0/691	全国	2022	27)
		<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	0.1 ~ 0.5	0/706	全国	2021	28)
		<1	<1	<0.1	<1	0.1 ~ 1	0/747	全国	2020	29)
		<1	<1	<0.1	<1	0.1 ~ 1	0/758	全国	2019	30)
		<1	<1	<0.1	<1	0.1 ~ 1	0/812	全国	2018	31)
		<5	<5	<0.1	<5	0.1 ~ 5	0/802	全国	2017	32)
		<5	<5	<0.1	<5	0.1 ~ 5	0/729	全国	2016	33)
		<5	<5	<0.1	0.7 ^{c)}	0.1 ~ 5	1/761	全国	2015	34)
		<1	<1	<0.1	<1	0.1 ~ 1	0/841	全国	2014	35)
		<1	<1	<0.1	<1	0.1 ~ 1	0/730	全国	2013	36)
公共用水域・海水	μg/L	<u><0.5</u>	<0.5	<0.1	<u><0.5</u>	0.1 ~ 0.5	0/70	全国	2022	27)
		<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	0.1 ~ 0.5	0/73	全国	2021	28)
		<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	0.1 ~ 0.5	0/79	全国	2020	29)
		<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	0.1 ~ 0.5	0/73	全国	2019	30)
		<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	0.1 ~ 0.5	0/86	全国	2018	31)
		<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	0.1 ~ 0.5	0/94	全国	2017	32)

媒 体	幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文 献
底質(公共用水域・淡水) $\mu\text{g/g}$	<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	<i>0.1~0.5</i>	0/92	全国	2016	33)
	<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	<i>0.1~0.5</i>	0/86	全国	2015	34)
	<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	<i>0.1~0.5</i>	0/89	全国	2014	35)
	<0.5	<0.5	<0.1	<0.5	<i>0.1~0.5</i>	0/92	全国	2013	36)
	<0.014	<0.014	<0.005	<0.014	0.005~ 0.014	0/4	新潟県、 神奈川県、 大阪府	1983	37)
	<0.019	<0.019	<0.005	<0.019	0.005~ 0.019	0/6	全国	1983	37)
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**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) 最大濃度を上回る下限値による不検出データが報告されているため、最大濃度よりも高濃度の地点が存在する可能性がある。

表2.5.2 農薬残留対策総合調査結果等（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 $\mu\text{g/L}$	0.0029	0.006	<0.001	0.025	<i>0.001</i>	12/15	茨城県、 千葉県、 新潟県	2023	38) ^{b)}
	0.0014	0.0031	<0.001	0.022	<i>0.001</i>	14/20	全国	2022	39) ^{c)}
	0.0027	0.0027	0.0024	0.0036	<i>0.001</i>	6/6	埼玉県	2022	40) ^{d)}
	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<i>0.001</i>	0/6	埼玉県	2021	41) ^{e)}
	0.0062	0.011	0.0026	0.027	<i>0.001</i>	3/3	青森県	2021	42) ^{f)}
	0.014	0.068	0.027	0.20	<i>0.001</i>	3/3	茨城県	2021	43) ^{g)}
	0.0081	0.034	0.0016	0.097	<i>0.001</i>	3/3	茨城県	2020	44) ^{h)}
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$									

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

b) 畑地の土壌混和剤使用時期から調査を開始した結果。茨城県と千葉県では2023年4月4日～7月13日までに1～3回/週の頻度で計30回、新潟県では5月18日～10月25日までに1～2回/週の頻度で計32回実施。

c) 水和剤や畑地の土壌混和剤使用時期を考慮して調査を開始し、2回/週の頻度で計30回実施した結果。

d) 2022年4月26日～9月22日に計30回調査を実施した結果。

e) 2021年4月27日～10月12日に計30回調査を実施した結果。

f) 水和剤の使用時期を考慮して2021年6月8日から9月14日まで、1～2回/週の頻度で計27回実施した結果。

g) 畑地の土壌混和剤使用時期となる2021年4月15日から7月29日まで、1～2回/週の頻度で計30回実施した結果。

h) 畑地の土壌混和剤使用時期となる2020年4月27日から8月26日まで、1～2回/週の頻度で計30回（1地点は31回）実施した結果。

表2.5.3 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	0.45	0.67	0.10	1.1	0.08～0.2	2/3	埼玉県	1999	45) ^{a)}
		0.59	0.62	0.42	0.82	0.2～0.3	2/2	埼玉県	1998	45) ^{a)}
		<0.08	<0.08	<0.08	<0.08	0.08	0/4	埼玉県	1994	46) ^{b)}
		<0.03	<0.03	<0.01	<0.03	0.01～ 0.03	0/4	長野県	1989	47) ^{c)}
		<0.006	<0.006	<0.002	<0.006	0.002～ 0.006	0/4	長野県	1989	47) ^{d)}
室内空気	μg/m ³									
食物 ^{e)}	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	0.00063	0.0011	<0.0005	0.0052	0.0005	5/11	岡山県	2023	48)
		<0.0005	0.0014	<0.0005	0.0085	0.0005	3/14	岡山県	2022	48)
		<0.0005	0.0011	<0.0005	0.0053	0.0005	3/11	岡山県	2021	48)
		0.0007	0.0021	<0.0005	0.014	0.0005	5/12	岡山県	2020	48)
		<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/13	岡山県	2019	48)
		<0.001	0.001	<0.001	0.004	0.001	1/4	愛知県	2018	49)
		0.005	0.009	0.001	0.025	0.001	4/4	愛知県	2017	50)
		0.31	0.33	0.15	0.54	0.0073	7/7	広島県	2015～ 2016	51)
		— ^{f)}	— ^{f)}	— ^{f)}	0.04	— ^{f)}	2/6	新潟県	2016	52) ^{g)}
		0.002	0.008	<0.001	0.029	0.001	2/4	愛知県	2016	53)
		0.00080	0.0014	0.00010	0.0062	0.0000050	9/9	川崎市	2015	54)
		0.002	0.002	<0.001	0.004	0.001	3/4	愛知県	2015	55)
		<0.001	<0.001	<0.001	0.001	0.001	2/5	愛知県	2014	56)
		0.002	0.003	<0.001	0.007	0.001	4/5	愛知県	2013	57)
		0.06 ^{h)}	0.07 ^{h)}	0.03 ^{h)}	0.11 ^{h)}	0.02	2/2	新潟県	2013	58)
公共用水域・海水	μg/L	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/1	岡山県	2023	48)
		<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/1	岡山県	2022	48)
		<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/1	岡山県	2021	48)
		<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/1	岡山県	2020	48)
		<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.0005	0/1	岡山県	2019	48)
		0.099	0.10	0.071	0.18	0.008	17/17	瀬戸内海	2017	59)
		0.034	0.038	0.016	0.076	0.008	19/19	瀬戸内海	2016	59)
		0.00026	0.00035	0.00013	0.00071	0.0000050	3/3	川崎市	2015	54)
底質(公共用水域・淡水) μg/g		<0.00005	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00005	0/6	岡山県	2023	48)
		<0.00005	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00005	0/6	岡山県	2022	48)
		<0.00005	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00005	0/6	岡山県	2021	48)
		<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00006	0.00005	1/6	岡山県	2020	48)

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
	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00008	0.00005	1/6	岡山県	2019	48)
底質(公共用水域・海水)μg/g	<0.00005	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00005	0/1	岡山県	2023	48)
	<0.00005	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00005	0/1	岡山県	2022	48)
	<0.00005	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00005	0/1	岡山県	2021	48)
	<0.00005	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00005	0/1	岡山県	2020	48)
	<0.00005	<0.00005	<0.00005	<0.00005	0.00005	0/1	岡山県	2019	48)
	— ^{f)}	— ^{f)}	0.077	0.39	— ^{f)}	— ^{f)}	瀬戸内海	2016～ 2017	59)
魚類(公共用水域・淡水)μg/g									
魚類(公共用水域・海水)μg/g	0.072 ⁱ⁾	0.20 ⁱ⁾	0.014 ⁱ⁾	0.39 ⁱ⁾	— ^{f)}	— ^{f)}	瀬戸内海	2016	59)
貝類(公共用水域・淡水)μg/g									
貝類(公共用水域・海水)μg/g									

注：a) 空中散布区域内を除いた散布前日～散布当日～散布4日後の1日の最大濃度からの算出値。

b) 空中散布区域内を除いた散布前日～散布当日～散布5日後の結果。

c) 農薬の使用の多い夏期（7月）と使用の少ない冬期（12月）の結果。捕集剤にSep-PakC18を用いた場合の結果。

d) 農薬の使用の多い夏期（7月）と使用の少ない冬期（12月）の結果。捕集剤に活性炭系を用いた場合の結果。

e) 1997～2012年度までに行われたマーケットバスケット調査によるダイアジノンの一日摂取量^{60)～66)}は、最大3.6 μg/人/日である。

f) 公表されていない。

g) 精度管理の検討が不十分なため、定量的な曝露の推定には採用しない。

h) 報告されている最高検出濃度（4～6月は週一回、7～10月は隔週一回、11～3月は月一回調査を実施した）による集計結果。

i) 2生物種（タイ、アジ）の切り身中の濃度から算出。

（4）人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

本物質については、吸入曝露による健康リスクの初期評価を行うため、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 2.6）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量を 15 m³、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.6 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平均	大気		
	一般環境大気	過去のデータとして 0.012 μg/m ³ 未満程度 (1993)	過去のデータとして 0.0036 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	0.00026 μg/m³ 未満程度 (2021)	0.000078 μg/kg/day 未満程度
最大値	大気		
	一般環境大気	過去のデータとして 0.012 μg/m ³ 未満程度 (1993)	過去のデータとして 0.0036 μg/kg/day 未満程度
	室内空気	0.00026 μg/m³ 未満程度 (2021)	0.000078 μg/kg/day 未満程度

吸入曝露については、表 2.6 に示すとおり、一般環境大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。また、室内空気の実測データか

ら平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに $0.00026 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度となった。

なお、過去のデータとして一般環境大気の実測データから求めた予測最大曝露濃度は、 $0.012 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満程度となった。

一方、化管法に基づく 2022 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⁶⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $0.000062 \mu\text{g}/\text{m}^3$ となった。

表 2.7 人の一日曝露量

媒 体		平均曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	予測最大曝露量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
大 気	一般環境大気		
	参考値 ^{a)}	(<0.0036)	(<0.0036)
	室内空気	<0.000078	<0.000078

注：1) 括弧内の値は、調査時期や調査地域の観点から参考値としたものを示す。

a) 過去（10 年以上前）の調査結果に基づく曝露量

(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 2.8 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概ね $0.20 \mu\text{g}/\text{L}$ 、同海水域では $0.5 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度となった。淡水域の最大濃度は、農地周辺の環境基準点で土壌混和剤使用時期から 106 日間に 30 回測定した結果の算術平均値で、降雨翌日の測定値を含むものである。

化管法に基づく 2022 年度の公共用水域・淡水への届出排出量及び下水道への移動量の届出はなかったため、化管法に基づく河川中濃度の予測は行わなかった。

表 2.8 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	概ね $0.014 \mu\text{g}/\text{L}$ (2021)	概ね $0.20 \mu\text{g}/\text{L}$ (2021)
海 水	$0.5 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2022)	$0.5 \mu\text{g}/\text{L}$ 未満程度 (2022)

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。

なお、本物質については既に水質汚濁に係る要監視項目に選定されているため、経口曝露の初期評価については対象外とした。

(1) 体内動態、代謝

吸入曝露時の体内動態、代謝に関する知見は得られなかった。

なお、本物質は消化管、皮膚を介して吸収され、吸入によって吸収されることもあるが、ヒトの経皮吸収は少ない。ラット等の実験動物では、経口投与した本物質の 59～95%が 24 時間以内に尿中に排泄され、7 日以内に 95～98%が主に尿中に排泄されることから、体内組織中には蓄積されない。本物質はミクロソームの酵素によってダイアゾキソン、ヒドロキシダイアゾキソン、ヒドロキシダイアジノンなどのコリンエステラーゼ (ChE) 活性を阻害する代謝物に酸化される¹⁾。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性²⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	66 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	17 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	250 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	143 mg/kg
ブタ	経口	LD ₅₀	320 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	3,500 mg/m ³ (4 hr)
マウス	吸入	LC ₅₀	1,600 mg/m ³ (4 hr)
モルモット	吸入	LC ₅₀	5,500 mg/m ³ (4 hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	180 mg/kg
マウス	経皮	LD ₅₀	2,750 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	3,600 mg/kg
ブタ	経皮	LD ₅₀	633 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼、皮膚を軽度刺激し、ChE 活性を阻害する。吸入すると縮瞳、筋痙攣、唾液分泌過剰、息苦しさ、発汗、吐き気、嘔吐、眩暈、痙攣、意識喪失を生じ、経口摂取ではさらに胃痙攣、下痢を生じる。皮膚に付くと発赤、痛みを生じ、眼に入ると充血、痛みを生じる³⁾。

② 中・長期毒性

ア) RAI ラット雌雄各 9 匹を 1 群とし、0、151、245、559 mg/m³を鼻部に 21 日間 (6 時間/日、5 日/週) 曝露して吸入させた結果、151 mg/m³以上の群で眼球突出、下痢、559 mg/m³群で流涎、立毛、持続性間代性痙攣が曝露後に 2 時間程度みられたが、死亡はなかった。151 mg/m³以上の群で脳 ChE 活性の低下、245 mg/m³以上の群で体重増加の抑制、559 mg/m³群で赤血

球 ChE 活性の低下に有意差を認めた⁴⁾。この結果から、LOAEL を 151 mg/m^3 (曝露状況で補正 : 27.0 mg/m^3) とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、50、500、1,500、3,000 mg/m^3 (空気動力学の質量中央粒径 (MMAD) $2.67 \sim 3.49 \mu\text{m}$) を 3 日間 (6 時間/日) 吸入させた予備試験、あるいは Sprague-Dawley ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、40、125、500、2,000 mg/m^3 (MMAD $2.67 \sim 3.49 \mu\text{m}$) を 5 日間 (6 時間/日) 吸入させた予備試験では、いずれも各群で死亡はなかったが、斜視眼や流涎、活動低下、分泌反応亢進、被毛粗剛、呼吸困難、振戦などが濃度依存的にみられた。また、濃度依存的な体重増加の抑制が各群にみられ、125 mg/m^3 以上の群で有意差があり、赤血球や脳、血漿の ChE 活性は 40 mg/m^3 以上の群で有意に低かった。このため、Sprague-Dawley ラット雌雄各 15 匹を 1 群とし、0、0.1、1、10、100 mg/m^3 を 21 日間 (6 時間/日、7 日/週) 吸入させた本試験では、一般状態や体重に影響はなかったが、0.1 mg/m^3 以上の群の雄で赤血球及び血漿の ChE 活性、雌で血漿 ChE 活性、1 mg/m^3 以上の群の雌雄で脳 ChE 活性、雌で赤血球 ChE 活性の低下に有意差を認めた^{5,6)}。血漿 ChE 活性よりも、赤血球 ChE 活性が神経系に対する毒性影響を正確に反映すると考えられていることから、雄の赤血球 ChE 活性の低下に基づき、LOAEL を 0.1 mg/m^3 (曝露状況で補正 : 0.025 mg/m^3) とする。

ウ) ラット (系統不明) 雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、0.05、0.46、1.57、11.6 mg/m^3 を鼻部に 21 日間 (6 時間/日、5 日/週) 曝露して吸入させた結果、一般状態や体重に影響はなかったが、0.05 mg/m^3 以上の群の雌で脳アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性、1.57 mg/m^3 以上の群の雌及び 11.6 mg/m^3 群の雄で赤血球 AChE 活性の低下に有意差を認めた。また、用量依存的な血漿 ChE 低下がみられた。しかし、脳 AChE 活性の低下は雄ではみられず、雌でも 0.05～1.57 mg/m^3 群の低下には用量依存性がなく (0.05、0.46、1.57、11.6 mg/m^3 において、24%、17%、20%、37%の低下)、0.05、0.46 mg/m^3 群では赤血球 AChE 活性の低下を伴わなかった⁷⁾ ことから、1.57 mg/m^3 以下の変化については疑わしいと考えられた。また、1.57 mg/m^3 での雌の 10%の赤血球 AChE 活性の低下は、有害作用とみなされる阻害レベル以下である。この結果から、NOAEL を 1.57 mg/m^3 (曝露状況で補正 : 0.28 mg/m^3) とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) 妊娠 BALB/c マウス 5 匹を 1 群とし、何も処置しない対照群、ダイアジノンを希釈する乳化剤のみを 0.52 μL /容量 (デシケーター内に 5,000 cc) 及び 5.2 μL /容量を投与する溶媒対照群、1.3 μL /容量 (291.2 mg/m^3) 及び、13 μL /容量 (2,912 mg/m^3) のダイアジノン投与群の 5 群について、溶媒対照群及び投与群に対し妊娠 7 日から 18 日まで 1 日おきに 40 分間吸入曝露し、妊娠 18 日に安楽殺し、胎仔の成長と肝臓の発達について調べた。胎仔の平均頭殿長と体重は投与群において増加したが有意な差ではなかった。投与群の胎仔の肝臓において、平均の肝細胞領域の比率とアポトーシスを示す肝細胞の分布領域が有意に増加し、平均類洞領域の比率が有意に減少した⁸⁾。また、同様の試験において、胎仔の前頭皮質にお

ける、皮質板(CP)、中間帯(IZ)、マトリックス(増殖性)帯(MZ)を含む前頭大脳皮質(FCC)について、形態測定定量画像解析を行った。その結果、高用量投与群において FCC、IZ の平均の厚さは対照群と比較して有意に減少し、両投与群で CP の厚さは有意に増加し、MZ の平均の厚さは有意に減少した。高用量投与群の FCC の Ki-67 陽性細胞は有意に減少した。このことから、妊娠中にダイアジノンを曝露すると、胎仔において、前頭大脳皮質における発達の遅れが生じることが示唆された⁹⁾。

イ) 経口投与による生殖・発生毒性では、胎仔毒性又は催奇性の可能性を示す知見はみられず、親動物に対して毒性を示さない用量では繁殖成績にも影響はなかった¹⁾。また、親動物で毒性を示さない用量での仔動物に対する毒性として、ウサギで低体重、ラットで骨化遅延（胸骨分節）がみられている¹⁰⁾。

ウ) 妊娠アルビノマウス 18 匹を 1 群とし、何ら処置のない対照群、溶媒としたオリーブオイル 1 mL/kg を投与した溶媒対照群、ダイアジノン 10 mg/kg/day 投与群について、妊娠 7 日から分娩まで 1 日 1 回、それぞれ腹腔内投与した。処置しない対照群を含め、溶媒対照群、投与群の雄の仔動物を 6 匹のサブグループ 3 つに分け、それぞれ出生時、出生後 7、14 日に安楽殺した。投与群の仔の頭殿長及び体重には、対照群と比較して出生時、出生後 7 日において統計学的に有意な上昇、出生後 14 日において有意な低下がみられた。投与群の仔の AChE 活性は統計学的に有意に低下した。投与群の小脳では、病理組織学的な退行性の変化が観察された。生後、小脳の層間剥離が起こり、細胞が萎縮し、複数の折りたたみ構造を示す空胞化したマトリックスが生じた。出生後 14 日では、軟膜と外顆粒層の間に細胞周囲の空胞化と出血が認められた。超微細構造検査では、粗面小胞体の拡張、ミトコンドリアの腫大、濃縮した核の萎縮が認められた。さらに形態学的研究では、外顆粒層の厚さが統計学的に有意に増加し、プルキンエ細胞数が有意に減少した。これらの結果から、妊娠マウスへのダイアジノン投与は、胎児の発達中の小脳に悪影響を及ぼし、神経変性を引き起こすことが示された¹¹⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 進行性の呼吸困難で夜間に緊急入院した 3 週齢の双子の症例では、入院時、一人にチアノーゼがみられ、発熱や筋痙攣は二人ともなかったが、速くて浅い呼吸、多量の鼻汁や気道分泌物、縮腫がみられ、一人は 48 時間後の血清 ChE 活性が明らかに低かった。臨床像及び検査結果から有機リン中毒が強く示唆されたため聞き取り調査を行った結果、入院した日の午前中に双子の住居に隣接するアパートでゴキブリ駆除のために本物質が噴霧されていたことから、本物質の吸入による中毒と考えられた。なお、二人とも 5 日後に退院した¹²⁾。

イ) 18 人が作業していたキノコ栽培室の一つしかない入口で本物質が噴霧された事例では、15 分以内に 17 人が頭痛、かすみ眼、眩暈、倦怠感、吐き気、嘔吐などのコリン作動性症状を発症し、4 人が病院に運ばれて緊急入院したが、数日で退院した。これらの作業員では血漿 ChE 活性及び赤血球 ChE 活性は約 30% 阻害されていたと見積もられた¹³⁾。

ウ)国内のりんご園で本物質を散布する作業に従事する12人(簡易マスクや防除衣等を装備)を対象にした調査では、最も曝露を受けた人の曝露時間は52分間で呼吸域における本物質の気中濃度は約0.28 mg/m³、防除衣を通して浸透した皮膚曝露量は2.9 mg/人であったが、血漿 ChE、赤血球 ChE の活性阻害は認められなかった¹⁴⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (2017)	2A ヒトに対して恐らく発がん性がある
EU	EU	—
USA	EPA (2016)	おそらくヒトに対して発がん性がない
	ACGIH (2003)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会 (2018)	第2 ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物 群 B 質のうち、証拠が比較的十分でない物質
ドイツ	DFG	—

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *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^{15,16,17)}、大腸菌¹⁶⁾で遺伝子突然変異、酵母¹⁸⁾で染色体間組換えを誘発しなかった。また、S9 無添加の枯草菌で DNA 傷害を誘発しなかった¹⁹⁾。ラット由来神経細胞型 PC12 細胞では DNA 合成を阻害しなかったがラット由来グリア型 C6 細胞で DNA 合成を阻害し²⁰⁾、仔ウシ胸腺 DNA で DNA 傷害を誘発した²¹⁾。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なかったが²²⁾、S9 無添加で誘発した報告もあった²³⁾。S9 無添加のラット肝細胞 (初代培養)²⁴⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)¹⁸⁾、チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL)²⁵⁾で小核、チャイニーズハムスター肺細胞 (V79)^{26,27)}、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)²⁸⁾で姉妹染色分体交換を誘発しなかったが、S9 添加のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL) で染色体異常²⁹⁾を誘発した。一方、ヒトの細胞では、S9 無添加の鼻腔粘膜細胞³⁰⁾、扁桃腺粘膜細胞³¹⁾、精子³²⁾で DNA 傷害、末梢血リンパ球^{33~36)}、乳腺癌細胞 (MCF-7)³⁷⁾、皮膚線維芽細胞³⁴⁾で小核を誘発したが、末梢血リンパ球³⁸⁾で染色体異常を誘発しなかった。S9 無添加の末梢血リンパ球³⁹⁾で姉妹染色分体交換を誘発したが、リンパ球 (LAZ-007)⁴⁰⁾では S9 添加で誘発し、S9 無添加では誘発しなかった。

イ) *in vivo* 試験系では、経口投与したショウジョウバエで体細胞突然変異及び組換えを誘発したが⁴¹⁾、染色体欠失を誘発しなかった⁴²⁾。経口投与したウサギの肝臓、腎臓で DNA 傷害⁴³⁾、腹腔内投与したラットの末梢血リンパ球⁴⁴⁾、マウスの骨髄細胞²⁵⁾、経口投与したラットの血液で小核⁴⁵⁾を誘発したが、経口投与したマウスの骨髄細胞で姉妹染色分体交換⁴⁶⁾を誘発しなかった。羊の疥癬予防のためのダイアジノンを含む浸漬剤に曝露された被験者の末梢血リンパ球では、曝露前と比較して姉妹染色分体交換の頻度が有意に増加した³⁹⁾。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) 吸入曝露による発がん性に関する知見は得られなかった。

下記は経口投与による発がん性に関する知見である。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし（対照群は各 25 匹）、0、0.04、0.08%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した試験では、0.04%群の雄でリンパ腫＋白血病の発生率に有意な増加を認めた以外には、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁴⁷⁾。

IARC 作業部会は、造血器悪性腫瘍の発生率の増加は低用量群の雄でのみ観察され、この発生率（50%）はこの系統のラットにおける過去の対照群の発生率の範囲（平均値 30.1%（699/2320）、範囲 0～46%）⁴⁸⁾の上限をわずかに超える程度の値であったことから、ダイアジノンの投与と明確に関連づけることはできないと結論した⁴⁹⁾。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし（対照群は各 25 匹）、0、0.01、0.02%の濃度で餌に添加して 103 週間投与した試験では、0.01%群の雄で肝細胞癌の発生率に有意な増加を認めた以外には、腫瘍の発生率に有意な増加はなかった⁴⁷⁾。

IARC 作業部会は、肝細胞癌の発生率の増加は低用量群の雄でのみ観察され、この発生率（43%）はこの系統のマウスにおける過去の対照群の発生率の範囲（平均値 21.3%（498/2334）、範囲 8～36%）⁴⁸⁾の上限をわずかに超える程度の値であったことから、ダイアジノンの投与と明確に関連づけることはできないと結論した⁴⁹⁾。

エ) イ)、ウ) の結果から、NTP (1979) はこのバイオアッセイの条件下では、Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウスの雌雄に対する発がん性はなかったと結論した⁴⁷⁾。

オ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、0.00001、0.00015、0.0125、0.025%の濃度で餌に添加して 98 週間投与した試験では、体重に影響はなく、腫瘍の発生率及び全身毒性に有意な増加はなかった。0.0125%以上の群では、赤血球及び脳の ChE 活性が低下した。97 週目の生存率は、対照群、0.00001、0.00015、0.0125、0.025%群において、雄の各群で 45%、30%、50%、35%、58%であり、雌の各群で 58%、40%、44%、68%、58%であった。死亡率は対照群よりも低用量群で高かったため、試験は EPA の許可のもと 97 週目で終了した⁵⁰⁾。IARC の作業部会は、死亡率が対照群よりも低用量群の方が高かったこと、試験期間が 97 週間しかなかったことを指摘した⁴⁹⁾。

カ) IARC はイ)、ウ)、オ) の知見から、動物実験における発がん性について、限定的な証拠があると評価した⁴⁹⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

ア) 農薬に曝露した作業者を対象とした大規模な疫学調査には 3 つのコホート調査と 2 つの症例対照研究がある。このうち、本物質との関連ではアメリカの農業従事者健康コホートで非ホジキンリンパ腫⁵¹⁾、白血病⁵²⁾、肺がん^{52, 53, 54)}、アメリカ中西部の症例対照研究で非ホジキンリンパ腫^{55, 56, 57)} のリスク (オッズ比や率比) の有意な上昇が報告されている。このことから、IARC (2017) はヒトに対する発がん性の限られた証拠があると結論している⁴⁹⁾ が、作業者は本物質以外にも複数の農薬に曝露されており、代理者による質問票の回答を除外すると非ホジキンリンパ腫のオッズ比は有意でなくなったという報告⁵⁶⁾もあったことに留意が必要である。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られている。発がん性についてはヒトにおいては発がん性を示す限定的な知見が得られているが、動物においては発がん性を示す十分な知見は得られなかった。このため、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。ただし、発がん性について定量評価を可能とする知見は得られなかったものの、遺伝毒性試験においては *in vitro* では主にヒト細胞で多くの陽性知見が得られ、*in vivo* でもヒトを含む多くの陽性の知見が報告されていたことから、ヒトに対する発がん性については考慮する必要があると考えられる。

吸入曝露については、中・長期毒性イ) に示したラットの試験から得られた LOAEL 0.1 mg/m³ (赤血球 ChE 活性の低下) を曝露状況で補正し、さらに試験期間が短いことから 10 で除し、LOAEL であることから 10 で除した 0.00025 mg/m³ が信頼性のある最も低濃度の知見と判断し、これを無毒性量等設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

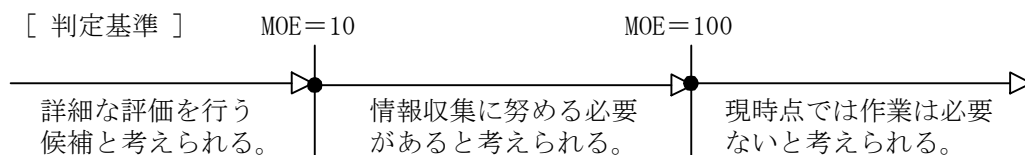
ア) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、一般環境大気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。室内空気中の濃度についてみると、平均曝露濃度、予測最大曝露量はともに 0.00026 µg/m³ 未満程度であった。無毒性量等 0.00025 mg/m³ と予測最大曝露濃度から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE は 9.6 超となり、健康リスクの判定基準の区分を確定できないため、健康リスクを判定できなかった。

表 3.3 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	—	—	0.00025 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	0.00026 µg/m ³ 未満程度	0.00026 µg/m ³ 未満程度			>9.6



【総合的な判定】

過去の一般環境大気中の実測データ（1993 年）から求めた予測最大曝露濃度は 0.012 µg/m³ 未満程度であり、これと無毒性量等 0.00025 mg/m³ から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE は 0.21 超となる。化管法に基づく 2022 年度の大気への届出排出量をもとに推定した大気中濃度（年平均値）の最大値は 0.000062 µg/m³ であったが、参考としてこれと無毒性量等から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除し、さらに発がん性を考慮して 10 で除して求めた MOE は 40 となる。また、室内空気中の濃度についてみると MOE は 9.6 超となり、上記のように、健康リスクを判定できなかった。

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及び室内空気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて情報収集等を行う必要性があると考えられる。

情報収集に当たっては、室内空気については、実測濃度が全て検出下限値未満となり実測値が得られなかったために、健康リスクの判定基準の区分を確定できなかったことを踏まえ、本物質の健康リスクを初期評価として判定するには、検出感度を高めて実測を可能にする必要がある。さらに、本物質は室内において使用される可能性がある物質であることから、実際に使用されている室内での測定であるかどうかなど、曝露状況についても考慮する必要がある。また、一般環境大気中の濃度については、近年、実測データが得られておらず、発生源や排出源及び使用状況を調べたうえで、大気中の濃度の把握を効果的に行う必要がある。なお、詳細評価を実施する際には、有害性評価における適切な不確実係数の設定など、本物質固有の特性を十分に考慮する必要がある。

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		○	< 60	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	7	D	C	3)
		○	500	<i>Scenedesmus quadricauda</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	D	C	1)-102905
		○	1,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	4	B	B	3)
	○		6,400	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	7	D	C	3)
	○		8,540	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	B	B	3)
	○		13,700	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	6)
甲殻類 等		○	0.00005	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	1)-60970
		○	0.05	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	14	D	C	2)- 2024038
		○	0.05	<i>Daphnia lumholtzi</i>	ミジンコ属	NOEC REP	14	D	C	2)- 2024038
		○	0.125	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジ ンコ	NOEC REP	7	B	B	1)-161081
		○	0.15	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	C	C	1)-18872
		○	0.17	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	C	3)
	○		<u>0.21</u>	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジ ンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-76752
	○		0.232	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	6)
	○		0.26	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジ ンコ	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-18190

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		○	3.46	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	NOEC MOR (次世代の致死)	約150	B	B	4)
		○	4.3	<i>Cyprinodon variegatus</i>	シープスヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	～ふ化後 32	A	A	5)
		○	16.5	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	32	B	B	1)-5313
	○		30	<i>Chaenogobius annularis</i>	アゴハゼ	TLm MOR	2	C	C	1)-6128
	○		40	<i>Girella punctata</i>	メジナ	TLm MOR	2	C	C	1)-6128
	○		40	<i>Seriola quinqueradiata</i>	ブリ (モジャコ)	TLm MOR	2	C	C	1)-6128
	○		80	<i>Anguilla anguilla</i>	ウナギ属	LC ₅₀ MOR	4	C	C	1)-11055
	○		85	<i>Anguilla anguilla</i>	ウナギ属	LC ₅₀ MOR	4	C* ¹	C* ¹	1)-15687
	○		270	<i>Misgurnus anguillicaudatus</i>	ドジョウ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	1)-16547
	○		440	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-664
その他	○		1.1	<i>Cyrnus trimaculatus</i>	イワトビケラ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-55077
	○		1.3	<i>Hydropsyche angustipennis</i>	シマトビケラ科	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-20217
	○		1.77	<i>Cheumatopsyche brevilineata</i>	コガタシマトビ ケラ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-152279

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、原著にあって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

NOEC (No Observed Effect Concentration) : 無影響濃度、TLm (Median Tolerance Limit) : 半数生存限界濃度、

影響内容

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

REP (Reproduction) : 繁殖、再生産、

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 試験系の魚体密度が大きく、止水式で試験溶液中の被験物質濃度も実測されていないことから、毒性値が正しく算出されているとは考えられず、試験の信頼性「C」、採用の可能性「C」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

OECD テストガイドライン No.201 (1983) に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus* (旧名 *Scenedesmus subspicatus*) の生長阻害試験が実施された³⁾。設定濃度区は、0 (対照区、助剤対照区)、0.32、1.0、1.8、3.2、5.6、10 mg/L (公比 1.8) であった。試験溶液の調製には助剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。速度法による 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 8,540 µg/L、96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 1,000 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Banks ら¹⁾⁻⁷⁶⁷⁵² は、米国 EPA の試験方法 (EPA 660 /4-90-027F, 1993) に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定濃度区は、0 (対照区)、0.10、0.20、0.40、0.60 µg/L であった。試験溶液の調製には、試験用水として再構成水 (硬度 160~180 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の初期実測濃度は設定濃度の 93% であった。48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、初期実測濃度に基づき 0.21 µg/L であった。

また、Deanovic ら¹⁾⁻¹⁶¹⁰⁸¹ は米国 EPA の試験方法 (EPA 821 /R-02 /013, 2002) 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。試験設定濃度は、0 (助剤対照区)、62.5、125、250、500、1,000 ng/L (公比 2) であった。試験溶液の調製には、試験用水として中硬度に調整された飲料水が、助剤として 0.05% 以下のメタノールが用いられた。累積産仔数に関する 7 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 0.125 µg/L であった。

3) 魚 類

Allison と Hermanutz¹⁾⁻⁶⁶⁴ は、米国公衆衛生協会 (APHA) の試験方法 (1971) に準拠して、ブルーギル *Lepomis macrochirus* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (10 倍容量換水/日) で行われ、試験設定濃度区は助剤対照区のほかに 5 濃度区であった。試験溶液の調製には、試験用水としてスペリオル湖水が、助剤としてアセトンが 24 mg/L 以下の濃度で用いられた。被験物質の実測濃度は、0 (助剤対照区)、0.04、0.10、0.22、0.44、0.80 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 440 µg/L であった。

米国 EPA の試験方法 (OPP 72-5) に一部準拠し、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* のパーシャルライフサイクル毒性試験が実施された⁴⁾。試験は断続的流水式 (F0 世代 : 7.1 倍容量換水/日、F1 世代 : 9.6 倍容量換水/日) で実施され、設定試験濃度は、0 (対照区)、0.50、1.0、2.0、4.0、8.0 µg/L (公比 2) であった。試験溶液の調製には、試験用水として一部脱塩した濾過地下水 (硬度 142~158 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の平均実測濃度は < 0.118 (対照区)、0.427、0.925、1.82、3.46、7.77 µg/L であった。約 150 日間の F1 世代仔魚の致死に関する無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 3.46 µg/L であった。

4) その他の生物

Van der Geest ら¹⁾⁻⁵⁵⁰⁷⁷ は、イワトビケラ科 *Cyrnus trimaculatus* の急性毒性試験を実施した。試験は止水式（穏やかな通気あり）であった。試験用水には、オランダ標準水 (DSW、硬度 210 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 1.1 µg/L であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	96 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	8,540 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	48 時間 LC ₅₀	0.21 µg/L
魚 類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC ₅₀	440 µg/L
その他	<i>Cyrnus trimaculatus</i>	96 時間 LC ₅₀	1.1 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 0.21 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 0.0021 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	96 時間 NOEC (生長阻害)	1,000 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	7 日間 NOEC (繁殖阻害)	0.125 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	約 150 日間 NOEC (次世代の致死)	3.46 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 0.125 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 0.012 µg/L が得られた。

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 0.0021 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域で概ね 0.014 $\mu\text{g/L}$ 、海水域では 0.5 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で概ね 0.20 $\mu\text{g/L}$ 、海水域では 0.5 $\mu\text{g/L}$ 未満程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 95、海水域では 238 未満となる。

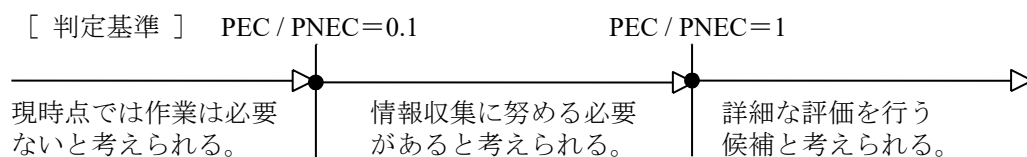
したがって、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補であると考えられる。

表 4.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	概ね 0.014 $\mu\text{g/L}$ (2021)	概ね 0.20 $\mu\text{g/L}$ (2021)	0.0021 $\mu\text{g/L}$	95
公共用水域・海水	0.5 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)	0.5 $\mu\text{g/L}$ 未満程度 (2022)		< 238

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



【総合的な判定】

慢性毒性値に基づく PNEC に対する PEC の割合も、淡水域では 17 であり 1 を超えている。

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であると考えられた。本物質については、下限値を下げた水質実測データを充実させることが望まれる。

(5) 前回と今回の評価の概要

前回（第 2 次取りまとめ）の生態リスク評価では、水質実測データから設定した予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比が淡水域で 19,000 だったことから、「詳細な評価を行う候補」とされた。

今回、健康リスク初期評価の実施に併せて、また新たな環境実測データ(水質)と生態毒性に関する知見が得られたため、改めて評価を行った。

生態毒性においては、3 生物群の情報が揃い、アセスメント係数が一桁小さくなったため、今回の PNEC は前回よりも大きな値となった。

水質実測データから設定された PEC 値は、淡水域では以前よりも小さい値であった。海水域では以前からの変化はなかった。

その結果、PEC / PNEC 比は以前よりも小さく淡水域で 95 となったが、生態リスクの判定は以前と変わらず「詳細な評価を行う候補と考えられる」とされた。

表 4.3 前回と今回の評価の概要

		前回の評価 (第2次取りまとめ)	今回の評価 ¹⁾ (第23次取りまとめ)
予測無影響濃度 (PNEC)	生物種	甲殻類	甲殻类等
	エンドポイント	LC ₅₀ 致死	LC ₅₀ 致死
	アセスメント係数	1,000	100
	PNEC (μg/L)	0.00026	0.0021
予測環境中濃度 (PEC)	淡水 (μg/L)	4.9	0.20
	海水 (μg/L)	< 0.5	< 0.5
PEC / PNEC 比	淡水	19,000	95
	海水	< 1,900	< 238
PEC / PNEC 比による判定 ²⁾	判定表記 ³⁾	■	■

注：1) 表中の網掛けは、前回評価結果からの変更箇所を示す

2) 前回の評価では「評価結果」という項目名で表記されている

3) ○：現時点では作業は必要ないと考えられる、▲：情報収集に努める必要があると考えられる、
■：詳細な評価を行う候補と考えられる、×：現時点ではリスクの判定はできない

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2023) : リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対応) , チオりん酸 *O,O*-ジエチル-*O*-(2-イソプロピル-6-メチル-4-ピリミジニル) (作成年 : 2012 年) (<https://www2.env.go.jp/chemi/prtr/factsheet/factsheet.html>, 2024.05.17 現在).
- 2) 中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会 (第 38 回) (2014) : 水産動植物の被害防止に係る農薬登録保留基準として環境大臣が定める基準の設定に関する資料 ダイアジノン, (<https://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html#list04-ta>, 2024.05.20 現在).
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry, 542.
- 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, 310.
- 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) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD (Version 20 13), CRC Press.
- 7) Bowman B.T.& Sans W.W.(1983) : Determination of octanol-water partitioning coefficients (Kow) of 61 organophosphorus and carbamate insecticides and their relationship to respective water solubility (S) values, Journal of Environmental Science and Health Part B 18 (6),667-683.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book, 106.]
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press, 914.
- 9) *O,O'* - ジエチル - *O* - (2 - イソプロピル - 4 - メチル - 6 - ピリミジニル) ホスホロチオエートの分解度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™ v.4.11.
- 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) Gomaa, H.M., Suffet, I.H. & Faust,S.D.(1969) : Kinetics of hydrolysis of diazinon and diazoxon, Residue Reviews 29, 171-190. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/303> , 2024.05.20 現在)]
- 13) 通産省公報 (1979.12.25).
- 14) *O,O'* - ジエチル - *O* - (2 - イソプロピル - 4 - メチル - 6 - ピリミジニル) ホスホロチオエートの濃縮度試験成績報告書. 化審法データベース (J-CHECK).
- 15) 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 : PRTR 届出外推計資料. (https://www.env.go.jp/chemi/prtr/result/todokedegai_siryo.html, 2024.05.17 現在).

- 16) 一般社団法人 日本植物防疫協会(2014)：農薬要覧-2014-；一般社団法人 日本植物防疫協会(2018)：農薬要覧-2017-；一般社団法人 日本植物防疫協会(2021)：農薬要覧-2020-；一般社団法人 日本植物防疫協会(2023)：農薬要覧-2023-；日本植物防疫協会(1994)：農薬要覧-1994-；日本植物防疫協会(1996)：農薬要覧-1996-。

(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 (2024)：令和 4 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,
(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html,2024.02.27 現在).
- 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 (2024)：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/r4kohyo/shukeikekka.html, 2024.02.27 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 (2024)：令和 4 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/todokedegaiR04/syosai.html>, 2024.02.27 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2025)：令和 6 年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境庁環境保健部環境安全課 (1994)：平成 5 年度化学物質環境汚染実態調査.
- 6) 厚生労働省 (2024)：第 25 回シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 資料 2（室内空気環境汚染化学物質調査（全国実態調査））.
- 7) (公社)日本水道協会 (2023)：令和 3 年度水道統計 水質編 第 104-2 号.
- 8) (公社)日本水道協会 (2022)：令和 2 年度水道統計 水質編 第 103-2 号.
- 9) (公社)日本水道協会 (2021)：令和元年度水道統計 水質編 第 102-2 号.
- 10) (公社)日本水道協会 (2020)：平成 30 年度水道統計 水質編 第 101-2 号.
- 11) (公社)日本水道協会 (2019)：平成 29 年度水道統計 水質編 第 100-2 号.
- 12) (公社)日本水道協会 (2018)：平成 28 年度水道統計 水質編 第 99-2 号.
- 13) (公社)日本水道協会 (2017)：平成 27 年度水道統計 水質編 第 98-2 号.
- 14) (公社)日本水道協会 (2016)：平成 26 年度水道統計 水質編 第 97-2 号.
- 15) (公社)日本水道協会 (2015)：平成 25 年度水道統計 水質編 第 96-2 号.
- 16) (公社)日本水道協会 (2014)：平成 24 年度水道統計 水質編 第 95-2 号.
- 17) 環境省水・大気環境局 (2024)：令和 4 年度地下水質測定結果.
- 18) 環境省水・大気環境局 (2023)：令和 3 年度地下水質測定結果.
- 19) 環境省水・大気環境局 (2022)：令和 2 年度地下水質測定結果.
- 20) 環境省水・大気環境局 (2021)：令和元年度地下水質測定結果.
- 21) 環境省水・大気環境局 (2020)：平成 30 年度地下水質測定結果.
- 22) 環境省水・大気環境局 (2019)：平成 29 年度地下水質測定結果.
- 23) 環境省水・大気環境局 (2018)：平成 28 年度地下水質測定結果.

- 24) 環境省水・大気環境局 (2017) : 平成 27 年度地下水質測定結果.
- 25) 環境省水・大気環境局 (2016) : 平成 26 年度地下水質測定結果.
- 26) 環境省水・大気環境局 (2015) : 平成 25 年度地下水質測定結果.
- 27) 環境省水・大気環境局 (2024) : 令和 4 年度公共用水域水質測定結果.
- 28) 環境省水・大気環境局 (2023) : 令和 3 年度公共用水域水質測定結果.
- 29) 環境省水・大気環境局 (2022) : 令和 2 年度公共用水域水質測定結果.
- 30) 環境省水・大気環境局 (2020) : 令和元年度公共用水域水質測定結果.
- 31) 環境省水・大気環境局 (2019) : 平成 30 年度公共用水域水質測定結果.
- 32) 環境省水・大気環境局 (2018) : 平成 29 年度公共用水域水質測定結果.
- 33) 環境省水・大気環境局 (2017) : 平成 28 年度公共用水域水質測定結果.
- 34) 環境省水・大気環境局 (2016) : 平成 27 年度公共用水域水質測定結果.
- 35) 環境省水・大気環境局 (2015) : 平成 26 年度公共用水域水質測定結果.
- 36) 環境省水・大気環境局 (2014) : 平成 25 年度公共用水域水質測定結果.
- 37) 環境庁環境保健部保健調査室 (1984) : 昭和 59 年版化学物質と環境 (昭和 58 年度化学物質環境実態調査結果) .
- 38) 環境省 (2024) : 令和 5 年度 ダイアジノンの河川への流出実態等調査業務.
- 39) 環境省 (2023) : 令和 4 年度 ダイアジノンの河川への流出実態等調査業務.
- 40) 環境省 : 令和 4 年度農薬残留対策総合調査結果.
- 41) 環境省 : 令和 3 年度農薬残留対策総合調査結果.
- 42) 環境省 (2022) : 令和 3 年度ダイアジノン及びベンフラカルブの河川への流出実態等調査業務調査報告書.
- 43) 環境省 (2022) : 令和 3 年度 茨城県における農薬の河川への流出実態等調査業務調査報告書.
- 44) 環境省 (2021) : 令和 2 年度農薬の河川への流出実態等調査業務調査報告書.
- 45) 成田伊都美, 中村幸二 (2002) : 空中散布農薬の大気中および水系での消長. 埼玉県農林総合研究センター研究報告. 2:1-8.
- 46) 杉山正幸, 高橋武子, 中村幸二 (1995) : 空中散布後の気中における農薬の消長について. 埼玉県農業試験場研究報告. 48:40-53.
- 47) 野溝春子, 箇井春雄, 薩摩林光, 佐々木一敏, 鹿野正明 (1997) : 長野盆地と松本盆地における一般環境大気中の農薬成分濃度. 長野県衛生公害研究所研究報告. 20:37-44.
- 48) 岡山県 : 化学物質環境モニタリング調査結果. (<https://www.pref.okayama.jp/page/detail-92488.html>)
- 49) 愛知県 (2019) : 平成 30 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
- 50) 愛知県 (2018) : 平成 29 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
- 51) Russel C. G. Chidya, Sherif M. Abdel-dayem, Kazuhiko Takeda, Hiroshi Sakugawa (2018) : Spatio-temporal variations of selected pesticide residues in the Kurose River in Higashi-Hiroshima city, Japan. Journal of Environmental Science and Health, Part B. 53(7-9):602-614.
- 52) 廣瀬春美, 赤石智美, 松谷亮, 庭野健太, 村山等, 旗本尚樹 (2019) : 新潟県内の一級河川等における農薬の存在状況について. 平成 30 年度新潟県保健環境科学研究所年報. 34:70-76.

- 53) 愛知県 (2017) : 平成 28 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
- 54) 千室麻由子, 吉川奈保子, 永山恵, 原美由紀, 井上雄一 (2017) : 川崎市内の水環境中における化学物質環境実態調査 (2015~2016 年度) . 川崎市環境総合研究所年報. 5:64-70.
- 55) 愛知県 (2016) : 平成 27 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
- 56) 愛知県 (2015) : 平成 26 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
- 57) 愛知県 (2014) : 平成 25 年度内分泌かく乱化学物質等環境調査結果について.
- 58) 高橋みや子, 茨木剛, 小澤秋男, 高橋司, 旗本尚樹, 村山等 (2017) : 新潟県内の河川水中農薬濃度の年間変動. 環境化学. 27(4):183-192.
- 59) Russel Chidya, Aly Derbalah, Sherif Abdel-Dayem, Chikumbusko Kaonga, Hiroaki Tsuji, Kazuhiko Takeda, Hiroshi Sakugawa (2022) : Contamination, dynamics, and health risk assessment of pesticides in seawater and marine samples from the Seto Inland Sea, Japan. Environmental Science and Pollution Research. 29:67894–67907.
- 60) 松田りえ子, 渡邊敬浩 (2013) : 日常食からの有害物摂取量調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 平成 24 年度 総括・分担研究報告書. 21-44.
- 61) 松田りえ子, 渡邊敬浩 (2012) : 日常食の汚染物摂取量推定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 平成 23 年度 総括・分担研究報告書. 23-44.
- 62) 松田りえ子, 渡邊敬浩 (2011) : 日常食の汚染物摂取量推定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書. 17-29.
- 63) 松田りえ子, 渡邊敬浩 (2010) : 日常食の汚染物摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 13-32.
- 64) 松田りえ子 (2007) : 日常食の汚染物摂取量及び汚染物モニタリング調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 食品中の有害物質等の摂取量の調査及び評価に関する研究 平成 16 年度~18 年度 総合研究報告書. 1-9.
- 65) 松田りえ子, 穂山浩, 米谷民雄, 堀伸二郎 (2002) : 食品中の有害物質等の評価に関する研究. 厚生科学研究費補助金 生活安全総合研究事業 「食品中の有害物質等の評価に関する研究」 平成 13 年度 総括・分担研究報告書. 1-23.
- 66) 国立医薬品食品衛生研究所 食品部 (2001) : 日本におけるトータルダイエット調査 (食品汚染物の 1 日摂取量) 1977~1999 年度. 厚生科学研究費補助金 生活安全総合研究事業 「食品中の有害物の評価に関する研究」 平成 12 年度 総括・分担研究報告書. 197-231.
- 67) 経済産業省 (2019) : 経済産業省一低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry - Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.3.
- 68) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.1.2.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) IPCS (1998): Environmental Health Criteria 198. Diazinon.
- 2) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 3) IPCS (2019): International Chemical Safety Cards.0137. Diazinon.
- 4) Ciba-Geigy (1994): Toxicological evaluation of diazinon G 24480. Unpublished report. Cited in: Hartwig A, MAK Commission. (2017): Diazinon/ Diethoxy-(6-methyl-2-propan-2-ylpyrimidin-4-yl)oxy-sulfanylidene-λ5-phosphan. MAK Value Documentation. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 2: 1473-1544.
- 5) Locke KK, Budd ER. (1989): Data evaluation report. Study type: 82-4. Repeated dose inhalation (21 days) – rat. Tox. Che. No.: 342. MRID No. 408150-02.
- 6) Terrill JB. (1988): A 21-day inhalation toxicity study with diazinon (MG-8) in the rat. Study number: 483-267. Hazleton Laboratories America, Inc. Cited in: Locke KK, Budd ER. (1989): Data evaluation report. Study type: 82-4.
- 7) Hartmann HR. (1990): 21-day repeated exposure inhalation toxicity in the rat, nose only exposure. Project No. 891205. Unpublished report. Cited in: ATSDR (2008): Toxicological profile for diazinon.
- 8) Saraei F, Sadoughi M, Kaka G, Sadraie SH, Foaddodini M. (2016): Study of the effects of diazinon on fetal liver in BALB/c mice. Iran Red Crescent Med J. 18: e28076.
- 9) Saraei F, Sadraie SH, Kaka GR, Sadoughi M, Afzal Nejad N, Sarahian N. (2023): Effects of maternal diazinon exposure on frontal cerebral cortical development in mouse embryo. Int J Neurosci. 133:152-158.
- 10) 日本化薬株式会社(2008): 農薬抄録 ダイアジノン (殺虫剤) .平成 20 年 8 月 25 日改訂. (一部公表).
- 11) Hashem HR. (2022): Evaluation of the postnatal effects induced by diazinon on the growth of the mice offspring and the development of their cerebellar cortex. Cells Tissues Organs. 211: 539-554.
- 12) English T, Ellis EF, Ackerman J. (1970): Organic phosphate poisoning - Cleveland, Ohio. Morbid Mortal. 19: 397-404.
- 13) Coye MJ, Barnett PG, Midtling JE, Velasco AR, Romero P, Clements CL, Rose TG. (1987): Clinical confirmation of organophosphate poisoning by serial cholinesterase analyses. Arch Intern Med. 147: 438-442.
- 14) 河合 正計, 吉田 政雄, 古山 公英, 金子 芳洋. (1986): りんごに対するダイアジノン散布における散布者のばく露について. 日本公衛誌. 33: 173-183.
- 15) Marshall TC, Dorough HW, Swim HE. (1976): Screening of pesticides for mutagenic potential using *Salmonella typhimurium* mutants. J Agric Food Chem. 24: 560-563.
- 16) Moriya M, Ohta T, Watanabe K, Miyazawa T, Kato K, Shirasu Y. (1983): Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay systems. Mutat Res. 116: 185-216.
- 17) Kubo T, Urano K, Utsumi H. (2002): Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. J Health Sci. 48: 545-554.

- 18) Kirpnick Z, Homiski M, Rubitski E, Repnevskaya M, Howlett N, Aubrecht J, Schiestl R H. (2005): Yeast DEL assay detects clastogens. *Mutat Res.* 582: 116-134.
- 19) Shirasu Y, Moriya M, Kato K, Furuhashi A, Kada T. (1976): Mutagenicity screening of pesticides in the microbial system. *Mutat Res.* 40: 19-30.
- 20) Qiao D, Seidler FJ, Slotkin TA. (2001): Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos modeled *in vitro*: comparative effects of metabolites and other cholinesterase inhibitors on DNA synthesis in PC12 and C6 cells. *Environ Health Perspect.* 109:909-913.
- 21) Kashanian S, Gholivand MB, Ahmadi F, Ravan H. (2008): Interaction of diazinon with DNA and the protective role of selenium in DNA damage. *DNA Cell Biol.* 27: 325-332.
- 22) Beilstein P, Dollenmeier P. (1986): L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagenicity test. M RID 406608-02.
- 23) McGregor DB, Brown A, Cattnach P, Edwards I, McBride D, Riach C, Caspary WJ. (1988): Responses of the L5178Y tk⁺/tk⁻ mouse lymphoma cell forward mutation assay: III. 72 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 12: 85-154.
- 24) Frölichsthal P, Piatti E. (1996): Evaluation of micronuclei in primary hepatocyte culture in rats treated with organophosphoric compounds. *Boll Chim Farm.* 135: 541-545. (in Italian).
- 25) Ni Z, Li S, Liu Y, Tang Y, Pang D. (1993): Induction of micronucleus by organophosphorus pesticides both in vivo and in vitro. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 24: 82-86. (in Chinese).
- 26) Chen HH, Hsueh JL, Sirianni SR, Huang CC. (1981): Induction of sister-chromatid exchanges and cell cycle delay in cultured mammalian cells treated with eight organophosphorus pesticides. *Mutat Res.* 88: 307-316.
- 27) Kuroda K, Yamaguchi Y, Endo G. (1992): Mitotic toxicity, sister chromatid exchange, and rec assay of pesticides. *Arch Environ Contam Toxicol.* 23: 13-18.
- 28) Nishio A, Uyeki EM. (1981): Induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells by organophosphate insecticides and their oxygen analogs. *J Toxicol Environ Health.* 8: 939-946.
- 29) 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.
- 30) Tisch M, Schmezer P, Faulde M, Groh A, Maier H. (2002): Genotoxicity studies on permethrin, DEET and diazinon in primary human nasal mucosal cells. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 259: 150-153.
- 31) Tisch M, Faulde M, Maier H. (2007): Genotoxic effects of insecticides in current use on mucosal epithelial cells from human tonsil tissue. *HNO. Suppl.* 1: E15-22. (in German).
- 32) Salazar-Arredondo E, de Jesús Solís-Heredia M, Rojas-García E, Hernández-Ochoa I, Quintanilla-Vega B. (2008): Sperm chromatin alteration and DNA damage by methyl-parathion, chlorpyrifos and diazinon and their oxon metabolites in human spermatozoa. *Reprod Toxicol.* 25: 455-460.

- 33) Bianchi-Santamaria A, Gobbi M, Cembran M, Arnaboldi A. (1997): Human lymphocyte micronucleus genotoxicity test with mixtures of phytochemicals in environmental concentrations. *Mutat Res.* 388: 27-32.
- 34) Čolović M, Krstić D, Petrović S, Leskovac A, Joksić G, Savić J, Franko M, Trebše P, Vasić V. (2010): Toxic effects of diazinon and its photodegradation products. *Toxicol Lett.* 193:9-18.
- 35) Karamian A, Shokrzadeh M, Ahmadi A. (2016): The potential chemoprotective effects of melatonin against genotoxicity induced by diazinon in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicol Ind Health.* 32: 360-366.
- 36) Shokrzadeh M, Ahmadi A, Ramezaninejad S, Shadboorestan A. (2015): Hesperidin, a citrus bioflavonoid, ameliorates genotoxicity-induced by diazinon in human blood lymphocytes. *Drug Res (Stuttg).* 65: 57-60.
- 37) Ukpebor J, Llabjani V, Martin FL, Halsall CJ. (2011): Sublethal genotoxicity and cell alterations by organophosphorus pesticides in MCF-7 cells: implications for environmentally relevant concentrations. *Environ Toxicol Chem.* 30: 632-639.
- 38) Lopez D, Aleixandre C, Merchan M, Carrascal E. (1986): *In vitro* induction of alterations in peripheral blood lymphocytes by different doses of diazinon. *Bull Environ Contam Toxicol.* 37: 517-522.
- 39) Hatjian BA, Mutch E, Williams FM, Blain PG, Edwards JW. (2000): Cytogenetic response without changes in peripheral cholinesterase enzymes following exposure to a sheep dip containing diazinon in vivo and in vitro. *Mutat Res.* 472: 85-92.
- 40) Sobti RC, Krishan A, Pfaffenberger CD. (1982): Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro: organophosphates. *Mutat Res.* 102: 89-102.
- 41) Çakir Ş, Sarikaya R. (2005): Genotoxicity testing of some organophosphate insecticides in the *Drosophila* wing spot test. *Food Chem Toxicol.* 43: 443-450.
- 42) Woodruff RC, Phillips JP, Irwin D. (1983): Pesticide-induced complete and partial chromosome loss in screens with repair-defective females of *Drosophila melanogaster*. *Environ Mutagen.* 5: 835-846.
- 43) Tsitsimpikou C, Tzatzarakis M, Fragkiadaki P, Kovatsi L, Stivaktakis P, Kalogeraki A, Kouretas D, Tsatsakis AM. (2013): Histopathological lesions, oxidative stress and genotoxic effects in liver and kidneys following long term exposure of rabbits to diazinon and propoxur. *Toxicology.* 307: 109-114.
- 44) Shokrzadeh M, Ahangar N, Abdollahi M, Shadboorestan A, Omid M, Payam SS. (2013): Potential chemoprotective effects of selenium on diazinon-induced DNA damage in rat peripheral blood lymphocyte. *Hum Exp Toxicol.* 32: 759-765.
- 45) Hariri AT, Moallem SA, Mahmoudi M, Hosseinzadeh H. (2011): The effect of crocin and safranal, constituents of saffron, against subacute effect of diazinon on hematological and genotoxicity indices in rats. *Phytomedicine.* 18: 499-504.
- 46) Murli H. (1990): *In vivo* sister chromatid exchange assay. MRID 416877-01.

- 47) NTP (1979): Bioassay of diazinon for possible carcinogenicity. NCI-CG-TR-137.
- 48) Haseman JK, Huff J, Boorman GA. (1984): Use of historical control data in carcinogenicity studies in rodents. *Toxicol Pathol.* 12:126-135.
- 49) IARC(2017): Diazinon. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol.112. Some organophosphate insecticides and herbicides. 223-319.
- 50) Kirchner FR, McCormick GC, Arthur P. (1991): Diazinon (MG-8): One/two year oral toxicity study in rats. MRID 419420-02.
- 51) Alavanja MC, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, Buckman DW, Thomas K, Sandler DP, Hoppin JA, Koutros S, Andreotti G, Lubin JH, Blair A, Beane Freeman LE. (2014): Non-hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the Agricultural Health Study. *PLoS One.* 9: e109332.
- 52) Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, Dosemeci M, Lynch CF, Knott C, Alavanja MC. (2005): Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol.* 162: 1070-1079.
- 53) Alavanja MC, Dosemeci M, Samanic C, Lubin J, Lynch CF, Knott C, Barker J, Hoppin JA, Sandler DP, Coble J, Thomas K, Blair A. (2004): Pesticides and lung cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *Am J Epidemiol.* 160: 876-885.
- 54) Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, Lerro CC, Blair A, Lubin J, Heltshe SL, Hoppin JA, Alavanja MC, Beane Freeman LE. (2015): Incidence of solid tumors among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis. *Occup Environ Med.* 72: 496-503.
- 55) Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, Schuman L, Dick FR. (1992): Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.* 52: 2447-2455.
- 56) Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, Cantor KP, Blair A. (2001): Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control.* 12: 509-517.
- 57) De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A. (2003): Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med.* 60: E11.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 664 : Allison, D.T., and R.O. Hermanutz (1977) : Toxicity of Diazinon to Brook Trout and Fathead Minnows. EPA-600/3-77-060, USEPA, Duluth, MN :69 p..
- 5313 : Norberg-King, T.J. (1989) : An Evaluation of the Fathead Minnow Seven-Day Subchronic Test For Estimating Chronic Toxicity. *Environ.Toxicol.Chem.* 8(11):1075-1089.

- 6128 : Hirose, K., and M. Kitsukawa (1976) : Acute Toxicity of Agricultural Chemicals to Seawater Teleosts, with Special Respect to TLm and the Vertebral Abnormality. Bull.Tokai Reg.Fish.Res.Lab. 84:11-20.
- 11055 : Ferrando, M.D., E. Sancho, and E. Andreu-Moliner (1991) : Comparative Acute Toxicities of Selected Pesticides to *Anguilla anguilla*. J.Environ.Sci.Health B26(5/6):491-498.
- 15687 : Sancho, E., M.D. Ferrando, M. Gamon, and E. Andreu-Moliner (1994) : Uptake and Clearance of Diazinon in Different Tissues of the European Eel (*Anguilla anguilla* L.). Biomed.Environ.Sci. 7(1):41-49.
- 16547 : Oh, H.S., S.K. Lee, Y.H. Kim, and J.K. Roh (1991) : Mechanism of Selective Toxicity of Diazinon to Killifish (*Oryzias latipes*) and Loach (*Misgurnus anguillicaudatus*). In: M.A.Mayes and M.G.Barron (Eds.), Aquatic Toxicology and Risk Assessment, Volume 14, ASTM STP 1124, Philadelphia, PA :343-353.
- 16547 : Oh, H.S., S.K. Lee, Y.H. Kim, and J.K. Roh (1991) : Mechanism of Selective Toxicity of Diazinon to Killifish (*Oryzias latipes*) and Loach (*Misgurnus anguillicaudatus*). In: M.A.Mayes and M.G.Barron (Eds.), Aquatic Toxicology and Risk Assessment, Volume 14, ASTM STP 1124, Philadelphia, PA :343-353.
- 18190 : Bailey, H.C., J.L. Miller, M.J. Miller, L.C. Wiborg, L. Deanovic, and T. Shed (1997) : Joint Acute Toxicity of Diazinon and Chlorpyrifos to *Ceriodaphnia dubia*. Environ.Toxicol.Chem. 16(11):2304-2308.
- 18872 : Fernandez-Casalderrey, A., M.D. Ferrando, and E. Andreu-Moliner (1995) : Chronic Toxicity of Diazinon to *Daphnia magna*: Effects on Survival, Reproduction and Growth. Toxicol.Environ.Chem. 49(1/2):25-32.
- 20217 : Van der Geest, H.G., G.D. Greve, E.M. De Haas, B.B. Scheper, M.H.S. Kraak, S.C. Stuijtzand, K.H. Augustijn, and W. Admir (1999) : Survival and Behavioral Responses of Larvae of the Caddisfly *Hydropsyche angustipennis* to Copper and Diazinon. Environ.Toxicol.Chem. 18(9):1965-1971.
- 55077 : Van der Geest, H.G., G.D. Greve, A. Kroon, S. Kuijl, M.H.S. Kraak, and W. Admiraal (2000) : Sensitivity of Characteristic Riverine Insects, the Caddisfly *Cyrtus trimaculatus* and the Mayfly *Ephoron virgo*, to Copper and Diazinon. Environ.Pollut. 109:177-182.
- 60970 : Sanchez, M., M.D. Ferrando, E. Sancho, and E. Andreu-Moliner (1998) : Evaluation of a *Daphnia magna* Renewal Life-Cycle Test Method with Diazinon. J.Environ.Sci.Health Part B 33(6):785-797.
- 76752 : Banks, K.E., P.K. Turner, S.H. Wood, and C. Matthews (2005) : Increased Toxicity to *Ceriodaphnia dubia* in Mixtures of Atrazine and Diazinon at Environmentally Realistic Concentrations. Ecotoxicol.Environ.Saf. 60(1):28-36.
- 102905 : Ma, J., P. Wang, C. Huang, N. Lu, W. Qin, and Y. Wang (2005) : Toxicity of Organophosphorus Insecticides to Three Cyanobacterial and Five Green Algal Species. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 75(3): 490-496.
- 152279 : Yokoyama, A., K. Ohtsu, T. Iwafune, T. Nagai, S. Ishihara, Y. Kobara, T. Horio, and S. Endo (2009): A Useful New Insecticide Bioassay Using First-Instar Larvae of a Net-Spinning

Caddisfly, *Cheumatopsyche brevilineata* (Trichoptera: Hydropsychidae). J. Pestic. Sci.34(1): 13-20.

161081 : Deanovic,L.A., D. Markiewicz, M. Stillway, S. Fong, and I. Werner (2013) : Comparing the Effectiveness of Chronic Water Column Tests with the Crustaceans *Hyaella azteca* (Order: Amphipoda) and *Ceriodaphnia dubia* (Order: Cladocera) in Detecting Toxicity of Current-Use Insecticides. Environ. Toxicol. Chem.32:707-712.

2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2024038 : Thanh-Luu P and B. Ha Manh (2018) : Comparison of Diazinon Toxicity to Temperate and Tropical Freshwater *Daphnia* Species. Journal of Chemistry, 2018, 9217815.

3) European Commission (2005) : Draft Assessment Report (DAR), Initial risk assessment provided by the Rapporteur Member State: Portugal for the existing active substance DIAZINON of the second stage of Council Directive 91/414/EEC, Volume 3, Annex B, B.9 and Appendices.

4) U.S. EPA (2008) : Review of Diazinon Partial Life-Cycle Toxicity Test with the Fathead Minnow (MRID 468670-01) and Waiver Request for Additional Fish Full-lifecycle Testing with Diazinon (MRID 468670-02) (DP Barcode D331659).

5) U.S. EPA (1999) : Data Evaluation Report on Estuarine Fish Early Life-Stage Test. EPA MRID #:445448-02.

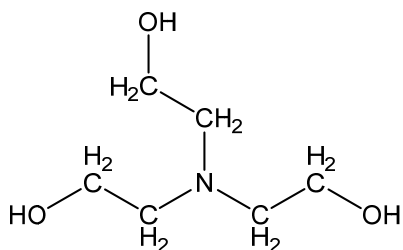
6) 環境省：水域の生活環境動植物の被害防止に係る農薬登録基準
(<https://www.env.go.jp/water/sui-kaitei/kijun.html>, 2024.10.21 現在)

[5] トリエタノールアミン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：トリエタノールアミン
CAS 番号：102-71-6
化審法官報公示整理番号：2-308
化管法管理番号：
RTECS 番号：KL9275000
分子式：C₆H₁₅NO₃
分子量：149.19
換算係数：1 ppm = 6.10 mg/m³（気体、25℃）
構造式：



(2) 物理化学的性状

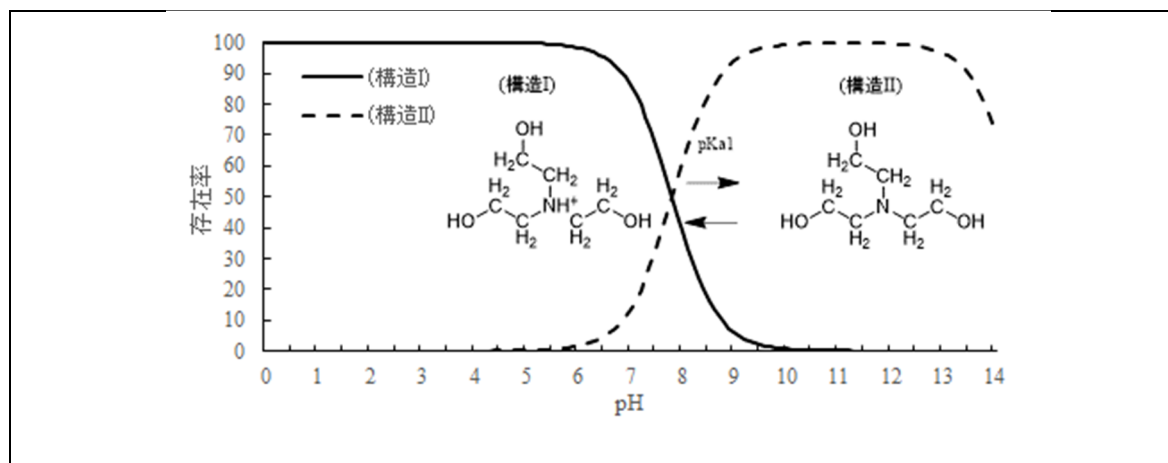
本物質はわずかにアンモニア臭をもつ無色の粘稠な吸湿性液体である¹⁾。

融点	21.5℃ ²⁾ 、21.57℃ ^{3), 4)} 、21.1℃ ⁵⁾
沸点	350℃ (101 kPa) ²⁾ 、335.4℃ (101 kPa) ^{3), 4)} 、360℃ ⁵⁾
密度	1.1242 g/cm ³ (20℃) ²⁾
蒸気圧	< 10 Pa (25℃) ²⁾ 、4.79×10 ⁻⁴ Pa (25℃) ⁴⁾ 、< 1 Pa (20℃) ⁵⁾
分配係数（1-オクタノール/水）(log Kow)	-1.00 (pH = 9.0、緩衝液) ⁶⁾ 、-2.3 (pH 不明) ⁵⁾ 、-2.3 (pH 不明、25℃) ⁷⁾ 、-1.9 (pH = 7.1~7.3、25℃) ⁸⁾
酸解離定数 (pKa)	7.76 (25℃) ^{2), 4)} 、9.50 (25℃) ³⁾
水溶性（水溶解度）	1.00×10 ⁶ mg/L ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 I 及び構造 II として存在すると推定された。

pKa 推定結果（25℃、イオン強度 0）：pKa1 = 7.8±0.4、pKa2 = 14.5±0.5、pKa3 = 15.2±0.5、pKa4 = 15.9±0.5（Percepta⁹⁾の ACD/pKa GALAS 法）



本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性

好氣的分解

分解率：BOD 0%、TOC 1.3%、GC 4.2%

(試験期間：2 週間、被験物質濃度：100 mg/L、活性汚泥濃度：30 mg/L)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： $110 \times 10^{-12} \text{cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹¹⁾により推定)

半減期：0.58～5.8 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{分子}/\text{cm}^3$ ¹²⁾と仮定し推定)

加水分解性

加水分解の基を持たないため環境中では加水分解しないと考えられる¹³⁾。

生物濃縮性 (濃縮性が無い又は低いと判断される物質¹⁴⁾)

生物濃縮係数 (BCF)：

< 0.4 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：2.5 mg/L)¹⁵⁾

< 3.9 (試験生物：コイ、試験期間：6 週間、試験濃度：0.25 mg/L)¹⁵⁾

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：10 (KOCWIN¹⁶⁾により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された優先評価化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁷⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2013	2014	2015	2016	2017
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	14,518	14,883	15,733	15,485	15,121
年度	2018	2019	2020	2021	2022
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	17,079	15,524	14,482	16,247	15,149

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。

本物質の輸出量¹⁸⁾、輸入量¹⁸⁾の推移を表 1.2 に示す。

表 1.2 輸出量・輸入量の推移

年	2014	2015	2016	2017	2018
輸出量 (t) ^{a)}	1,173	422	1,234	86	37
輸入量 (t) ^{a)}	5,317	5,959	5,567	5,441	8,131
年	2019	2020	2021	2022	2023
輸出量 (t) ^{a)}	56	64	74	62	25
輸入量 (t) ^{a)}	6,840	6,868	7,474	6,808	7,404

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

② 用 途

本物質の主な用途は、界面活性剤・医薬原料、ポリウレタン発泡剤、不凍液防錆剤、農薬用溶剤、ガス吸収剤、医薬部外品添加物（薬用石けん、化粧品等）とされている¹⁹⁾。

(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：108）に指定されている。

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

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）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	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	33.9	99.8	31.6	42.2
土 壤	66	0.0	68.3	57.7
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
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								

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
土壌 $\mu\text{g/g}$									
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	0.18	0.48	0.031	2.7	0.0041	13/13	全国	2016	2)
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	0.18	0.26	0.026	0.49	0.026	7/7	全国	2016	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) $\mu\text{g/g}$									
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**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 ^{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 $\mu\text{g/L}$	0.26 0.047 0.036	0.69 0.15 0.063	0.014 <0.0041 <0.0041	1.9 1.5 0.16	0.0001 0.0041 0.0041	5/5 38/41 12/14	埼玉県 岩手県 岩手県	2019 2016 2015	3) ^{b)} 4) ^{c)} 4) ^{c)}
公共用水域・海水 $\mu\text{g/L}$	0.034 0.042	0.035 0.20	0.025 <0.011	0.052 <u>1.0</u>	0.011 0.011	12/12 5/6	岩手県 岩手県	2016 2015	4) ^{c)} 4) ^{c)}
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) 精度管理の検討が不十分なため、定量的な曝露の推定には採用しない。

c) 著者から検体値を入手して事務局で算出した地点別の平均値に基づき集計した結果。

(4) 人に対する曝露量の推定（一日曝露量の予測最大量）

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

表 2.3 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気 室内空気	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 0.18 µg/L 程度 (2016)	データは得られなかった データは得られなかった 0.0072 µg/kg/day 程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	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 2.7 µg/L 程度 (2016)	データは得られなかった データは得られなかった 0.11 µg/kg/day 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：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.3 に示すとおり、一般環境大気及び室内空気の実測データが得られていないため、平均曝露濃度、予測最大曝露濃度ともに設定できなかった。

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	0.0072	0.11
食 物			
土 壤			

注：1) 太字の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

経口曝露量については、表 2.4 に示すとおり曝露量を設定できる飲料水、地下水、食物及び土

壤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には平均曝露量は $0.0072 \mu\text{g/kg/day}$ 程度、予測最大曝露量は $0.11 \mu\text{g/kg/day}$ 程度となった。

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

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.5 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 $2.7 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では $0.49 \mu\text{g/L}$ 程度となった。

なお、限られた地域を対象とした公共用水域・海水において、最大 $1.0 \mu\text{g/L}$ 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	$0.18 \mu\text{g/L}$ 程度 (2016)	$2.7 \mu\text{g/L}$ 程度 (2016)
海 水	$0.18 \mu\text{g/L}$ 程度 (2016)	$0.49 \mu\text{g/L}$ 程度 (2016) [限られた地域で $1.0 \mu\text{g/L}$ 程度の報告がある(2015)]

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は河川河口域を含む。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

C3H/HeJ マウスの雄に ^{14}C でラベルした本物質 1 mg/kg を静脈内投与した結果、放射活性の消失は2相性であり、第1相の半減期は約 0.3 時間、第2相の半減期は約 10 時間であった¹⁾。別の試験でマウスに ^{14}C でラベルした本物質 1 mg/kg を静脈内投与した結果では、第1相の半減期は約 0.58 時間、第2相の半減期は約 10.2 時間であった²⁾。また、純粋な本物質 2,000 mg/kg を非密封で経皮投与した結果、初期急速吸収相（半減期 0.7 時間）の後、2相性で消失（第1相は半減期 1.9 時間、第2相は半減期 31 時間）したが、経皮吸収試験は非密封であったため、グルーミングによってトリエタノールアミンが経口吸収された可能性もあると著者らは考察している¹⁾。

Wistar ラットに本物質 100 mg/kg を経口投与した結果、本物質の 63% が投与後 65 分以内に消化管から吸収された³⁾。

F344 ラットに ^{14}C でラベルした本物質 68、276 mg/kg、C3H/HeJ マウスに 79、1,120 mg/kg を経皮投与して吸収率を比較した結果、投与 72 時間後、ラットで約 20～30% が吸収されたのに対し、マウスで約 60～80% が吸収された⁴⁾。

Wistar ラットに本物質 350 mg/day を経口投与した結果、尿中及び糞中排泄物は主に未変化体であったが、少量のグルクロン酸抱合体も認められた³⁾。C3H/HeJ マウスの雄に ^{14}C でラベルした本物質 1,000 mg/kg を経皮投与した結果、48 時間後に放射活性の 60% が尿中、28% が糞便中に排泄された¹⁾。また、F344 ラットの雄に ^{14}C でラベルした本物質 1,000 mg/kg を経皮投与した結果では、54% が尿中、9% が糞便中に排泄された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⁵⁾

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	5,530 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	7,390 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	5,846 mg/kg
ウサギ	経口	LD ₅₀	2,200 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	2,200 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀	> 2 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	> 16 mL/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	> 20 mL/kg

本物質は眼、皮膚及び気道を刺激する。吸入すると咳、咽頭痛を生じ、眼に入ると充血、痛み、重度の熱傷を生じ、皮膚に付くと発赤を生じる。反復または長期の接触により、皮膚感作を引き起こすことがある⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) F344 ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.5、1、2、4、8%を飲水に添加（通常の飲水量から求めた用量はそれぞれ 0、500、1,000、2,000、4,000、8,000 mg/kg/day に相当）して 14 日間投与した。ただし、4%以上の群では嗜好性に由来した飲水量の低下がみられた。試験の結果、2%以上の群の雌で腎臓重量の増加、4%以上の群の雌で体重増加の抑制、肝臓、胸腺、心臓、肺の重量の減少が認められた（各臓器について、相対重量、絶対重量の表記なし）。試験最後の 4 日間で、高濃度群（詳細な濃度情報は不明）の 8 匹が死亡または瀕死の状態となったため安楽殺したが、この濃度群の動物は体重減少がみられ、鼻周囲の被毛汚染（赤褐色）、脱水に起因して赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の増加がみられた。肉眼病理学的、組織病理学的所見に異常はなかった⁷⁾。この結果から雌で NOAEL を 1% (1,000 mg/kg/day) とする。

イ) Cox CD ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000 mg/kg/day を餌に添加して 91 日間投与したげっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験（OECD テストガイドライン 408 準拠）の結果、体重や臓器重量、病理組織学的、血液学的に有意な変化はみられなかった⁸⁾。この結果から、NOAEL を 1,000 mg/kg/day 以上とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 5 匹を 1 群とし、0、0.5、1、2、4、8%を飲水に添加（通常の飲水量から求めた用量はそれぞれ、0、1,000、2,000、4,000、8,000、16,000 mg/kg/day に相当）して 14 日間投与した。ただし、4%以上の群では嗜好性に由来した飲水量の低下がみられた。試験の結果、4%群で胸腺重量が有意に減少し、8%群では体重増加の抑制、脱水、肝臓の病理組織学的変化がみられた。その他に肉眼病理学的、病理組織学的に異常な所見はみられなかった⁹⁾（有意差の有無については不明、またすべての結果において雌雄の記載なし）。この結果から、NOAEL を 2% (4,000 mg/kg/day) とする。

エ) Wistar ラット雌雄各 5 匹を 1 群とし、本物質のエアロゾル 0、100、200、420 mg/m³（分析値）を 5 日間（6 時間/日）吸入させ、曝露期間後 1 日観察した試験の結果、420 mg/m³ 群の雌雄で曝露 1 日目以降に血様鼻汁（血液反応陰性）がみられた。体重、血液学的検査、臨床化学的検査、機能所見については用量依存的な変化はみられなかった¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を 420 mg/m³ 以上（曝露状況で補正：110 mg/m³）とする。

オ) Wistar ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、本物質のエアロゾル 0、20、100、500 mg/m³（目標濃度）を 28 日間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた 28 日間反復吸入投与毒性試験（OECD テストガイドライン 412 準拠）の結果、500 mg/m³ 群の雌雄で曝露期間の後半に鼻縁に赤い痂皮（血液反応陽性）がみられた。病理組織学的検査では、20 mg/m³ 以上の群の雄、100 mg/m³ 以上の群の雌で喉頭部の粘膜下層における局所的な炎症性変化がみられた。体重、血液学的検査、臨床化学的検査、神経機能所見については用量依存的な変化はみられなかった¹¹⁾。この結果から、雄で LOAEL を 20 mg/m³（曝露状況で補正：3.6 mg/m³）、雌で NOAEL を

20 mg/m³（曝露状況で補正：3.6 mg/m³）とする。

カ) F344 ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day（目標濃度）を 90 日間（5 日/週）経皮投与した亜慢性経皮毒性 90 日試験（OECD テストガイドライン 411 準拠）の結果、2,000 mg/kg/day 群の雌雄で有意な体重増加の抑制がみられた。1,000 mg/kg/day 以上の群の雌雄で右腎臓の絶対重量の増加、250 mg/kg/day 以上の群の雄及び 1,000 mg/kg/day 以上の群の雌で右腎臓の相対重量の増加が認められた。2,000 mg/kg/day 群の雌で脾臓の絶対重量の減少が認められた一方、1,000 mg/kg/day 以上の群の雄では脾臓の相対重量の増加が認められた。2,000 mg/kg/day 群の雄で胸腺の絶対重量の増加、肺の絶対重量の減少が認められた。250 mg/kg/day 及び 2,000 mg/kg/day の群の雄で右の精巣上体の相対重量の増加がみられた一方、2,000 mg/kg/day 群の雄では右の精巣上体の絶対重量の減少がみられた。また、2,000 mg/kg/day 群の雄で左右両方の精巣の相対重量の有意な増加がみられたが、剖検時の体重増加の抑制の結果であると示唆された。さらに、投与部皮膚において、500 mg/kg/day 以上の群の雄及び 1,000 mg/kg/day 以上の雌で皮膚の刺激、1,000 mg/kg/day 以上の群の雌雄で鱗屑、2,000 mg/kg/day 群の雌雄で痂皮、2,000 mg/kg/day 群の雄で潰瘍がみられた。血液学的検査では、2,000 mg/kg/day 群の雌雄で平均赤血球容積の減少、2,000 mg/kg/day 群の雄で白血球数の増加、2,000 mg/kg/day 群の雌で有意なヘマトクリット値の低下が認められた。また、2,000 mg/kg/day 群の雌雄で分葉核好中球の相対数及び絶対数の増加とリンパ球の相対数の低下、2,000 mg/kg/day 群の雄で好酸球の相対数及び絶対数の増加が認められた。これらの血液学的変化は、皮膚刺激に起因する炎症反応によるものと考えられる。さらに、2,000 mg/kg/day 群の雌雄及び 250 mg/kg/day 群の雄で AST 値の増加、2,000 mg/kg/day 群の雌雄で ALT 値の増加、2,000 mg/kg/day 群の雌で血清尿素窒素及びアルブミン値の増加が認められた。また、500 mg/kg/day 群及び 1,000 mg/kg/day 群の雌でソルビトールデヒドロゲナーゼ（SDH）の減少が認められた。尿の分析では、500 mg/kg/day 以上の群の雄で 3 日目以降に尿タンパクの減少が認められた。250 mg/kg/day 以上の群の雌でも、3 日目以降に尿タンパクの減少が認められたが、44 日目に 500 mg/kg/day 群の雌では尿タンパクの増加が認められた。1,000 mg/kg/day 以上の群の雌で結晶数の増加、2,000 mg/kg/day 群の雄及び 1,000 mg/kg/day 以上の群の雌で尿比重の増加、2,000 mg/kg/day 群の雌で尿中グルコース濃度の増加が認められた¹²⁾。

キ) B6C3F₁ マウス雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg/day を 90 日間（5 日/週）経皮投与した亜慢性経皮毒性 90 日試験（OECD テストガイドライン 411 準拠）の結果、体重の有意な変化はみられなかった。250 mg/kg/day 群と 2,000 mg/kg/day 以上の群の雄、及び 4,000 mg/kg/day 群の雌で肝臓の相対重量の増加、4,000 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓の絶対重量の増加、250 mg/kg/day 群の雌及び 2,000 mg/kg/day 以上の群の雌雄で右腎臓の相対重量の増加、4,000 mg/kg/day 群の雌で脾臓の絶対重量及び相対重量の増加、4,000 mg/kg/day 群の雌雄で心臓の相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では 4,000 mg/kg/day 群の雌雄及び 2,000 mg/kg/day 群の雌で、塗布部皮膚において、慢性活動性炎症及び有棘細胞症を特徴とする肉眼的な痂皮、白色皮膚及び白色鱗屑がみられた。また、血液学的検査では、4,000 mg/kg/day 群の雌で白血球数と平均血色素濃度の有意な増加、

2,000 mg/kg/day 群の雌で平均赤血球容積の有意な減少がみられた。さらに、250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で血清 SDH の有意な減少がみられた。さらに、2,000 mg/kg/day 群の雌で血清総タンパク質とアルブミンの増加がみられた¹³⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) Wistar ラットの雌雄 10 匹を 1 群とし、0、100、300、1,000 mg/kg/day を雌雄ともに 2 週間の交配前及び交配期間（最大 2 週間）、雄は交配後約 1 週間、雌は妊娠期間全体と 4 日間の授乳期間に強制経口投与した、生殖/発生毒性スクリーニング試験（OECD テストガイドライン 421、EPA OPPTS 870.3550 準拠）の結果、1,000 mg/kg/day 群の雌で平均着床部位数が 20%減少、平均産仔数が 33%減少し、着床後欠損数の増加（対照群 3.7%に対して 19.4%）がみられた。いずれの用量においても、繁殖能力、受胎能、全身毒性に関する悪影響はみられなかった¹⁴⁾。ただし、Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme（2013）では、経口投与前に被験物質が緩衝化されているといった条件が記載されていないことを考慮すると、観察された生殖・発生の影響が母親の全身性アルカローシスに起因するものであるかどうかは懸念されるとしている¹⁵⁾。以上の結果から、胎仔の発生毒性に関する NOAEL を 300 mg/kg/day とする。

イ) Sprague Dawley ラットの雌 10 匹を 1 群とし、0、100、500、1,000、2,500、5,000 mg/kg/day を妊娠 6～15 日に強制経口投与し、胎仔は妊娠 20 日に帝王切開で出産させ、着床数、吸収、生死、子宮重量を調査した試験の結果、母ラットにおいて、2,500 mg/kg/day 群では妊娠した 8 匹中 1 匹、5,000 mg/kg/day 群では妊娠した 9 匹中 3 匹が死亡したが、食道への傷害の証拠もあったため、本物質に起因する影響かどうかは不明である。妊娠 8 日から、2,500 mg/kg/day 以上の群で仔の体重増加がわずかに減少し、その減少は 5,000 mg/kg/day 群でのみ有意だった。5,000 mg/kg/day 群のうち 1 匹の母ラットでは全ての胚が吸収された。その他については発生毒性の兆候は見られなかった¹⁶⁾。この結果から、胎仔の発生毒性に関する NOAEL を 2,500 mg/kg/day とする。

ウ) CD-1 マウスの雌 50 匹の妊娠 6～15 日に 1,125 mg/kg/day を強制経口投与した試験では、対照群と比較して、母マウスの死亡率、生存産仔数、産仔数、産仔の生存率及び体重に影響はみられなかった¹⁷⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質の原液を志願者 6 人の上腕の皮膚に塗布した試験では、塗布直後において 1 人にわずかな灼熱感と軽度の紅斑がみられた。別の試験では、本物質の原液を志願者の前腕の皮膚に塗布した結果、24 時間後には影響はみられなかったが、72 時間後には 5 人中 2 人に軽度の紅斑が観察された。一方で、本物質をオリーブ油及び水に溶かした 50%溶液では皮膚への影響はみられなかった^{18,19)}。また、白人成人の志願者の前腕皮膚に対し、30 ゲージ、1.5 インチの針で 8 本の十字の傷（一方向に 4 本、直角に 4 本）をつけ、健常皮膚と傷をつけた皮膚にそれぞれ本物質の 5、10、100%エタノール溶液を 1 日 1 回、3 日間局所的に塗

布した試験では、皮膚刺激の閾値濃度は、健常皮膚では 100%、傷をつけた皮膚では 5% であった。傷をつけた皮膚での刺激性は、4 段階（軽微、軽度、中等度、重度）のうち 5% 溶液では軽度、10% 溶液では重度とされた²⁰⁾。

本物質に関しては、健常者及び、職業性皮膚炎患者、医薬品や化粧品に関連した接触性皮膚炎患者のパッチテストに関する研究が多く報告されている。2009 年に報告されたレビュー文献では、本物質 2.5% を含有したワセリンでパッチテストした合計 85,098 人の患者のうち反応したのはわずか 232 人（0.4%）であり、その程度は軽度であった。また、陽性者と非陽性者の職業には明確な違いはみられず、同様に、本物質を含む化粧品や外用治療薬等への、原因と疑われる曝露の頻度に関しても差はなかった。このことから、著者らは、トリエタノールアミンの感作性は非常に低いと結論づけている²¹⁾。

イ) ヒトの皮膚における炎症性メディエーターのシグナル放出の影響について、12 人の男性志願者の前腕に本物質の水溶液または非水溶液を塗布した結果、24 時間後に被験者の 17% に弱い紅斑が観察された。さらに、24 時間後に処置した皮膚部位から採取した吸引水疱液では、アラキドン酸とプロスタグランジンの濃度に有意な増加はみられなかった²²⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (2000)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	—
USA	EPA	—
	ACGIH	—
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *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^{23~26)} 及び大腸菌^{24,25)} で遺伝子突然変異を誘発しなかった。枯草菌では S9 無添加で遺伝子突然変異を誘発し、S9 添加では誘発しなかった²⁷⁾。また、S9 無添加の枯草菌で DNA 傷害を誘発しなかった²⁴⁾。S9 添加の有無にかかわらずの酵母で遺伝子組み換えを誘発しなかった²⁵⁾。S9 無添加のラット肝細胞（初代培養）で不定期 DNA 合成を誘発しなかった²³⁾。S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）で姉妹染色分体交換を誘発しなかった²⁸⁾。S9 無添加のチャイニーズハムスター肺細胞（CHL）²⁴⁾ 及びラット肝細胞（RL）²⁵⁾、S9 添加の有無にかかわらずチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）²⁸⁾、S9 無添加のヒト

リンパ球²⁹⁾で染色体異常を誘発しなかった。S9 無添加のシリアンハムスター胚細胞 (SHE) で形質転換を誘発しなかった²⁴⁾。

イ) *in vivo* 試験系では、経口投与又は腹部注入したショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異を誘発せず³⁰⁾、経皮投与した雌雄マウスの末梢血で小核を誘発しなかった³¹⁾。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) ICR-JCL マウス雌雄各 40 匹を 1 群とし、対照群には未処理の飼料を、投与群には 0.03、0.3%w/w (分析値) の濃度で本物質を添加した粉末飼料を 100℃で 40 分間加熱して調製し、生涯にわたって投与した試験が行われた。その結果、0.03%以上の群の雌ではリンパ腫をはじめとする悪性腫瘍の発生率が有意に増加し、用量依存性が認められた (対照群 2.8%、0.03%群 27%、0.3%群 36%)。腫瘍の種類については、リンパ球性、リンパ芽球性、細網細胞性、形質細胞性のがんがみられ、特にリンパ腫が多かった。一方、雄では腫瘍の発生率の増加は見られなかった²⁷⁾。IARC の作業部会では、対照群の雌マウスのリンパ腫の自然発生率に関する背景データがないこと、及び飼料中のトリエタノールアミンの加熱により分解産物が生じた可能性を指摘している³²⁾。

ICR マウスの腫瘍の自然発生率について、別の長期研究では、ICR マウス雌雄各 20 匹の対照群を 109 週目まで観察した結果、雌におけるリンパ造血器系の腫瘍 (胸腺リンパ腫と非胸腺白血病) の合計発生率は 5/15 (33%) であり、Hoshino and Tanooka (1978)²⁷⁾の研究で観察された雌の対照群の発生率の 10 倍程度、投与群の雌の発生率と同等であった³³⁾。

イ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1、2%の濃度で本物質 (不純物として 1.9%のジエタノールアミンを含む) を飲水に添加して 82 週間投与した試験が行われた。高用量の濃度 2%は最大耐容量と推定される値である。試験の結果、82 週目に生存していたマウスの割合は、雌は全群で 50/50 (100%)、雄は対照群で 43/50 (86%)、1%群で 46/50 (92%)、2%群で 48/50 (96%) であった。体重に有意差は認められなかった。本物質の投与に関連した腫瘍発生率の増加は認められなかった³⁴⁾。なお、飲水量から求めた 0、1、2%群の用量は雄で 0、1,900、3,500 mg/kg/day、雌で 0、1,500、3,600 mg/kg/day であった。

ウ) F344/DuCrj ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、1、2%の濃度で本物質 (不純物として 1.9%のジエタノールアミンを含む) を飲水に添加して 2 年間投与した試験では、約 60 週目に、高用量群の雌で体重増加の抑制と死亡率の増加がみられた。そのため、雌の両群とも 68 週目に本物質の投与を 1 週間中止し、その後 69 週目から本物質濃度を半減させた (0.5%及び 1%)。104 週目に投与を停止し、105 週目以降すべての群において未処理の飲料水を与え、113 週目まで観察を続けた。その結果、低、高用量群の雌、及び高用量群の雄で体重増加の抑制がみられ、雌では腎毒性による死亡率が用量依存的に増加した。低、高用量群の雌雄で腎臓の絶対重量及び相対重量の増加、高用量群の雄で肝臓の絶対重量の減少が認められた。また、低、高用量群の雌雄で腎乳頭の石灰化、低、高用量群の雌及び高用量群の雄で慢性腎症、低、高用量群の雌では腎盂粘膜の結節性過形成が認められた。対照群、低用量群、

高用量群における死亡率は、それぞれ雄で 32、32、34%、雌で 16、32、42%であった。本物質の投与に関連した腫瘍の発生率の増加は観察されなかった³⁵⁾。飲水量から求めた投与量は雄で 0、560、1,300 mg/kg/day、雌で 0、590、1,200 mg/kg/day であった。この結果から、一般毒性の LOAEL を雄で 560 mg/kg/day、雌で 590 mg/kg/day とする。

エ) F344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、32、63、125 mg/kg/day、雌に 0、63、125、250 mg/kg/day を 2 年間（5 日/週）経皮投与した試験の結果、63 mg/kg/day 以上の群の雌及び 125 mg/kg/day 群の雄で投与部の皮膚に炎症や潰瘍形成がみられ、雌では投与 15 ヶ月目の中間評価でも同様の傾向がみられた。また、250 mg/kg/day 群の雌で腎臓の重量が増加した。

発がん性に関しては、32 mg/kg/day 以上の群の雄の 7 匹、雌では対照群の 1 匹と 63 mg/kg/day 群の 1 匹で腎尿細管細胞腺腫がみられた。また、125 mg/kg/day 群の雄 1 匹と 250 mg/kg/day 群の雌 1 匹に腎尿細管過形成、32 mg/kg/day 群の雄 1 匹で腎オンコサイトーマがみられた。試験終了時には対照群、投与群で腎臓の過形成が観察され、過形成の発生率は同程度であったが、雄の群で対照群より投与群の方が重度であった。著者らは、雄における腎尿細管細胞腺腫の発生率のわずかな増加に基づき、本物質の発がん性の証拠はあいまいであるとしている³⁶⁾。

オ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、200、630、2,000 mg/kg/day を 104 週間（5 日/週）、雌に 0、100、300、1,000 mg/kg/day を 104～105 週間（5 日/週）経皮投与した試験の結果、2,000 mg/kg/day 群の雄の平均体重は、第 69 週から試験終了までの期間で対照群と比較して 8～10%低かった。全投与群の生存率は対照群と同程度であった。投与 15 ヶ月目の中間評価では、630 mg/kg/day 以上の群の雄の右腎臓の絶対重量及び相対重量、2,000 mg/kg/day 群の雄の左腎臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。雌雄ともに投与部位の皮膚に表皮の肥厚（有棘細胞症）及び炎症が観察され、2,000 mg/kg/day 群の雄では発生率の有意な増加が認められたが、有棘細胞症及び炎症の重症度に用量依存性はなかった。また、2,000 mg/kg/day 群では毛包及び皮脂腺の萎縮が認められた。

発がん性に関しては、2,000 mg/kg/day 群の雄及び 1,000 mg/kg/day 群の雌で肝細胞腺腫及び多発性腺腫の発生率の増加が認められた。また、2,000 mg/kg/day 群の雄で好酸性変異巣の発生率の増加が認められ、3 匹で肝芽腫が認められた。さらに、2,000 mg/kg/day 群の雄で肝細胞腺腫と癌、肝芽腫をあわせた発生率、1,000 mg/kg/day 群の雌で肝細胞腺腫と癌をあわせた発生率の増加が認められた。しかしながら、雄では非腫瘍性の肝臓病変のパターンを示し、肝臓内に *Helicobacter hepaticus* の感染を示唆する銀染色性のらせん状生物を認め、PCR アッセイと培養により、*Helicobacter hepaticus* の存在が確認された。雄マウスにおける肝細胞がんの発生率の増加は、*Helicobacter hepaticus* 感染と関連することが示されている³⁶⁾。そのため、IARC の作業部会では、この研究を発がん性の評価において考慮しなかった³²⁾。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、雄に 0、200、630、2,000 mg/kg/day を 104 週間（5 日/週）、雌に 0、100、300、1,000 mg/kg/day を 104～105 週間（5 日/週）経皮投与した試験の結果、雌雄の全投与群の生存率は対照群と同程度であった。また、2,000 mg/kg/day 群の

雄は 17 週目から 37 週目まで及び試験終了時に体重増加の抑制がみられた。雌雄で用量依存性の投与部位の皮膚の刺激性変化がみられ、雌よりも雄で顕著だった。剖検ではすべての投与群の投与部位に痂皮、表皮過形成、真皮の慢性炎症がみられ、200 mg/kg/day 以上の群の雄と 300 mg/kg/day 以上の群の雌において化膿性炎症、630 mg/kg/day 以上の群の雄と 1,000 mg/kg/day 群の雌で潰瘍形成がみられ、これらの病変の発生頻度及び重症度は概ね投与量の増加に伴って増加した。

発がん性に関しては、雄で肝芽腫がみられたが、用量依存性がなかったため、著者らは発がん性の明白な証拠はないと結論づけている。一方で、雌では多発性腺腫の発生率の増加がみられ、300 mg/kg/day 以上の群で有意であったことから、著者らは発がん性の証拠があると結論づけている。肝細胞癌の発生数には用量依存性は認められなかった。また、全投与群で肝臓の好酸球の増加がみられ、200 mg/kg/day 以上の群の雄、300 mg/kg/day 以上の群の雌で有意だった⁴⁾。

キ) ③ 実験動物に関する発がん性の知見 オ) の試験における *Helicobacter hepaticus* への感染の肝細胞がんの誘発に対する影響を調べるため、NTP による③ 実験動物に関する発がん性の知見 オ)、カ) の 2 つの試験の結果を比較したデータ解析が同試験機関により実施された。その結果、オ) の試験に関して、モデリング手法で推定された肝細胞がん発生の期待値と比較して、投与群の雄で有意差は確認されず、*Helicobacter hepaticus* への感染が肝腫瘍誘発に影響を与えたことが示唆された。一方、雌では期待値と比較して投与群で肝細胞腺腫の発生率が有意に高かったが、肝細胞癌の発生率は有意に低く、腺腫と癌を合わせた発生率及び、すべての肝細胞がんを合わせた発生率に有意差はみられなかった³⁷⁾。

ク) 消化管の様々な生理的条件下での本物質のニトロソ化の可能性を調べるため、*in vitro* で本物質とニトロソ化剤である亜硝酸ナトリウム (NaNO_2) を酢酸、硫酸、塩酸で調整した数種類の pH (2~10) の水性混合液を 37°C で 23 時間培養、又はマウスの盲腸内容物 (腸内細菌叢) を播種し pH 7.3 に調整した培養液を 27°C で 15 時間培養した試験の結果、本物質のニトロソ化による *N*-ニトロソジエタノールアミンの生成は、水性混合液中で最大 3.1%、ラットの腸内細菌叢を播種した培養液中で最大 0.68% とわずかであった。また、B6C3F₁ マウスの雌 6 匹に 7 日間、本物質 1,000 mg/kg/day を経皮投与、 NaNO_2 0.14 g/L を経口投与した試験の結果、血液、胃の内容物及び尿において *N*-ニトロソジエタノールアミンの体内での生成を確認できなかった。一方、B6C3F₁ マウスの雌 (匹数不明) に本物質 1,000 mg/kg/day と NaNO_2 50 mg/kg を同時に単回経口投与した結果、血液及び摂取物において *N*-ニトロソジエタノールアミンが確認されたが、その濃度はモル等量のジエタノールアミンと NaNO_2 を投与した陽性対照群よりも低かった³⁸⁾。したがって、MAK Value Documentation (2010) では、トリエタノールアミンによって形成される *N*-ニトロソジエタノールアミンによる発がん性の可能性は否定できるとしている³⁹⁾。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ア) スウェーデンのヨーテボリ市の金属部品製造工場で 1958 年から 1976 年までの間に特定の

研削部門に少なくとも 5 年間勤務した男性労働者 556 人のうち、アミン（主にトリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン等のアルカノールアミン）と NaNO_2 の両方を含む切削液（各成分の含有量不明）の使用歴が少なくとも 1 年間以上ある 219 人を対象とした後ろ向きコホート調査が行われた。対照群はヨーテボリ市の人口 440,000 人とした。これらの成分を含む切削油剤は少なくとも 1956 年から使用されているため、10 年間以上の潜伏期間を設け、1966 年から 1983 年まで追跡した。死亡の情報は工場の死亡登録から収集し、その死因を分析に用いた。その結果、死亡率とがんの罹患率について、対照群との有意な差はなかった⁴⁰⁾。また、アメリカの自動車工場で 1938 年から 1967 年までの間に少なくとも 1 年間勤務していた労働者を対象としたコホート調査では、本物質を含む金属加工油剤への曝露と複数のがんとの関連が報告されているが、本物質の曝露との関連は不明である⁴¹⁾。

(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、実験動物に関する発がん性^{ウ)}に示したラットの試験から得られた、LOAEL 560 mg/kg/day (雄の腎臓の絶対重量及び相対重量の増加や腎乳頭の石灰化) を、LOAEL であることから 10 で除した 56 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 20 mg/m³ (鼻縁の痂皮、喉頭部の粘膜下層における局所的な炎症性変化) を曝露状況で補正して 3.6 mg/m³ とし、LOAEL であることから 10 で除し、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.036 mg/m³ が信頼性のある最も低用量の知見と判断し、これを無毒性量等に設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

ア) 経口曝露

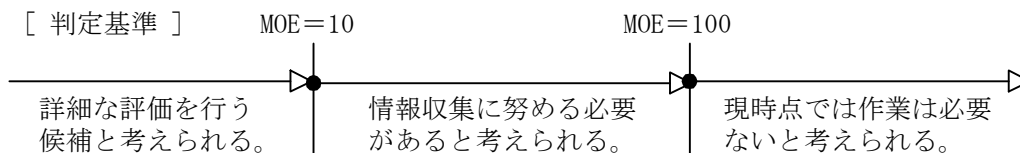
【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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 0.0072 µg/kg/day 程度、予測最大曝露量は 0.11 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 56 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 は 51,000 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	—	—	56 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.0072 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度	0.11 $\mu\text{g/kg/day}$ 程度			51,000



【総合的な判定】

本物質は化管法の第一種指定化学物質ではなく、排出量及び移動量は得られなかった。食物からの曝露量も得られていないが、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。

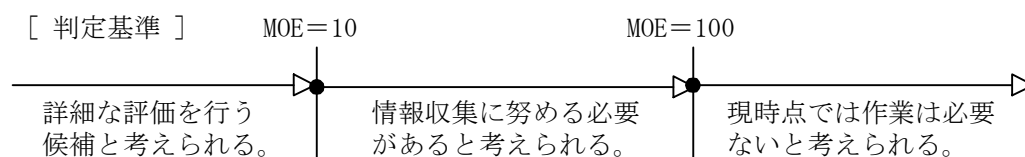
イ) 吸入曝露

【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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	—	—	0.036 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	—	—			—



【総合的な判定】

本物質は化管法の第一種指定化学物質ではなく、排出量及び移動量は得られなかった。本物質は吸入曝露において有害性が認められており、大気への媒体別分別割合は低いものの、ミストとして大気中に存在する可能性があり、曝露量が不明である。

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、健康リスクの評価に向けて情報収集等を行う必要があると考えられる。

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

4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

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

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類等		○	7,900*1	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	D	C	3)-1
		○	26,000*2	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	3	D	C	3)-1
		○	< 28,000	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	NOEC GRO	3	B	B	1)-162932
		○	110,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₁₀ GRO (RATE)	2	B	B	1)-2997
	○		204,000	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	EC ₅₀ GRO	3	B	B	1)-162932
	○		216,000*1	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	3)-1
	○		512,000*2	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	3)-1
	○		750,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	2	D	C	1)-2997
甲殻類等		○	<u>16,000</u>	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	1)-847
	○		> 100,000	<i>Crangon crangon</i>	エビジャコ属	LC ₅₀ MOR	2	D	C	1)-906
	○		577,000	<i>Artemia franciscana</i>	アルテミア属	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-162932
	○		609,980	<i>Ceriodaphnia cf. dubia</i>	ネコゼミジンコ属	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-20672
	○		1,390,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-5718
魚 類	○		> 1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	2)-2024027
	○		> 10,000,000	<i>Leuciscus idus</i>	コイ科	LC ₅₀ MOR	2	D	C	3)-2

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類／和名	エンドポイント ／影響内容	曝露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
	○		11,800,000 *2	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ドミノ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-3217
その他	○		112,000	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	ムラサキガイ	EC ₅₀ DVP	2	B	B	1)-162932
	○		236,000	<i>Crassostrea gigas</i>	マガキ	EC ₅₀ DVP	1	B	B	1)-162932
	○		8,390,000	<i>Tetrahymena pyriformis</i>	テトラヒメナ 属	IGC ₅₀ POP	40 時間	B	B	2)-2011133

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、

IGC₅₀ (Median Growth Inhibitory Concentration) : 半数増殖阻害濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration) : 半数致死濃度、

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

影響内容

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

POP (Population Change) : 個体群の変化 (ここでは増殖)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産、

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 pH は無調整

*2 pH は中性付近に調整

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

1) 藻類等

Libralato ら¹⁾⁻¹⁶²⁹³² は ISO の試験方法 (ISO 10253, 2006) に基づき、珪藻類 *Phaeodactylum tricornutum* の藻類生長阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は対照区及び 6 濃度区 (28~907.97 mg/L) であった。生長阻害に関する 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 204,000 μg/L、72 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 28,000 μg/L 未満とされた。

2) 甲殻類等

Libralato ら¹⁾⁻¹⁶²⁹³² は、イタリア APAT の試験方法 (APAT-IRSA / CNR, 2003) に基づき、アルテミア属 *Artemia franciscana* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は対照区及び 6 濃度区であった。試験用水には人工海水が用いられた。遊泳阻害に関する 24 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 577,000 μg/L であった。

また、Kühn ら¹⁾⁻⁸⁴⁷はドイツ連邦環境庁 (FEA) 提案の暫定方法 (1984) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を行った。試験は半止水式 (週 3 回換水) で行われ、設定試験濃度の範囲は、8~1,000 mg/L (公比 2) であった。試験用水にはドイツ工業規格 (DIN38412 Part I, II, 1982) に従った人工調製水 (硬度 250 mg/L、CaCO₃ 換算) が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度より 20%以上減少しなかったため、毒性値の算出には設定濃度が用いられた。繁殖阻害 (親個体の死亡率) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 16,000 µg/L であった。

3) 魚 類

Geiger ら¹⁾⁻³²¹⁷は、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の急性毒性試験を実施した。試験は流水式 (14.4 倍容量換水/日) で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、7.30、11.2、17.3、26.6、40.9 g/L (公比 1.5) であった。試験用水には、スペリオル湖水又は脱塩素水道水が用いられた。分析時の回収率で補正した被験物質の実測濃度は、<0.02 (対照区)、6.14、9.86、15.4、24.4、38.1 g/L であった。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 11,800,000 µg/L であった。

4) その他の生物

Libralato ら¹⁾⁻¹⁶²⁹³²は、修正した米国 ASTM の試験方法 (E724-98, 2004) に基づき、ムラサキイガイ *Mytilus galloprovincialis* の胚急性毒性試験を実施した。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は対照区及び 10 濃度区であった。試験用水には海水が用いられた。発生異常に関する 48 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 112,000 µg/L であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、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>Phaeodactylum tricornutum</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	204,000 µg/L
甲殻類等	<i>Artemia franciscana</i>	24 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	577,000 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	96 時間 LC ₅₀	11,800,000 µg/L
その他	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	48 時間 EC ₅₀ (発生異常)	112,000 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 204,000 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 2,000 µg/L が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、急性毒性値に基づく PNEC の参考値は 1,100 µg/L となる。

慢性毒性値

藻類等	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	28,000 µg/L 未満
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	16,000 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、確定値（甲殻類等の 16,000 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 160 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 160 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果**【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】**

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 0.18 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 2.7 µg/L 程度、海水域では 0.49 µg/L 程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.02、海水域では 0.003 となる。

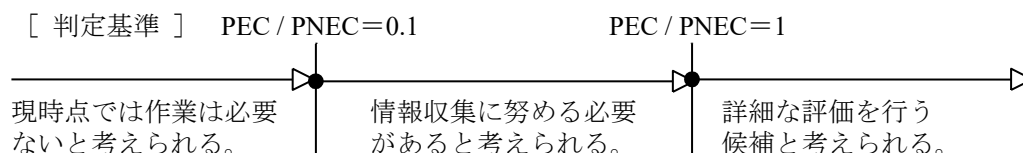
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

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	0.18 µg/L 程度 (2016)	2.7 µg/L 程度 (2016)	160 µg/L	0.02
公共用水域・海水	0.18 µg/L 程度 (2016)	0.49 µg/L 程度 (2016) [限られた地域で 1.0 µg/L 程度の報告がある (2015)]		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

**【総合的な判定】**

限られた地域を対象とした公共用水域・海水において、最大 1.0 µg/L 程度の報告がある。この濃度と PNEC の比は 0.006 であった。

また、本物質は、公共用水域の水質調査地点（表 2.2.1～2.2.2）の多くで検出されているものの、水質濃度は PNEC よりも十分に小さい値となっている。

以上より、総合的な判定としても、現時点では作業の必要はないと考えられた。

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：478.
- 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: 1791.
- 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: 157.
- 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: 25.
- 7) OECD High Production Volume Chemicals Program (2001)：SIDS Initial Assessment Report, Triethanolamine.
- 8) European Chemicals Agency (2024)：ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 2,2',2''-nitritotriethanol, REACH registrations, Dossier (Dossier subtype：Article10-full, Registration role：Lead) (2024.05.21 現在).
- 9) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 10) トリエタノールアミンの分解度試験成績報告書, 化審法データベース(J-CHECK).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 12) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991)：Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 13) Lyman WJ et al. (1990)：Handbook of Chemical Property Estimation Methods. Washington, DC :Amer Chem Soc: 7-4,7-5,8-12,8-13. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/893>, 2024.05.22 現在)].
- 14) 通産省公報 (1978.12.16).
- 15) トリエタノールアミン(2,2',2''-トリオキシエチルアミン)の濃縮度試験成績報告書. 化審法データベース(J-CHECK).
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 17) 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, 2024.05.17 現在).
- 18) 財務省：貿易統計 (<https://www.customs.go.jp/toukei/info/index.htm>, 2024.05.20 現在).
- 19) 化学工業日報社 (2018)：実務者のための化学物質等法規制便覧 2018 年度版.

(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 (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) Li Xie, Fumiyuki Nakajima, Ikuro Kasuga, Futoshi Kurisu (2021) : Simultaneous screening for chemically diverse micropollutants in public water bodies in Japan by high-performance liquid chromatography-Orbitrap mass spectrometry. *Chemosphere*. 273:128524.
- 4) 葉澤やよい, 千崎則正 (2017) : PPCPs(Pharmaceutical and Personal Care Products)等の未規制化学物質及び化審法等による規制化学物質に着目した環境実態調査. 岩手県環境保健研究センター年報. 16:57-58.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Stott WT, Waechter JM Jr, Rick DL, Mendrala AL. (2000): Absorption, distribution, metabolism and excretion of intravenously and dermally administered triethanolamine in mice. *Food Chem. Toxicol.* 38: 1043-1051.
- 2) Waechter JM, Rick DL. (1988): Triethanolamine: pharmacokinetics in C3H/HeJ mice and Fischer-344 rats following dermal administration. Dow Chemical Company. Midland, MI. Cited in: Knaak JB, Leung HW, Stott WT, Busch J, Bilsky J. (1997): Toxicology of mono-, di-, and triethanolamine. *Rev Environ Contam Toxicol.* 149: 1-86.
- 3) 郡 修徳, 松田 俊之, 梅庭 和敏, 宮崎 勝巳, 有田 隆一 (1982): トリエタノールアミンの体液中定量法の検討と 2, 3 の体内動態. *薬剤学*. 42: 342-348.
- 4) NTP (2004): Toxicology and carcinogenesis studies of triethanolamine (CAS No.102-71-6) in B6C3F₁ mice (dermal studies). Technical Report Series No.518.
- 5) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 6) IPCS (2003): International Chemical Safety Cards. 1034. Triethanolamine.
- 7) NTP (1987a): The prechronic studies of triethanolamine (CAS 102-71-6) in Fischer 344 rats to National Toxicology Program. April 1987. Battelle Columbus Laboratories. Columbus, Ohio 43201, USA. Unpublished report. Cited in: Hartwig A, MAK Commission. (2017): Triethanolamine / 2-[bis(2-hydroxy-ethyl)amino]ethanol.[MAK Value Documentation, 2010]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. 2: 1568-1609.
- 8) European Chemical Agency: REACH substance fact sheets. 2,2',2''-nitrilotriethanol. Toxicological information. Repeated dose toxicity: oral. Report date:1989. (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15134/7/6/2>). (2023. 12. 28 現在).
- 9) NTP (1987b): The prechronic studies of triethanolamine (CAS 102-71-6) in B6C3F₁ mice to National Toxicology Program. March 1987. Battelle Columbus Laboratories. Columbus, Ohio 43201, USA. Unpublished report. Cited in: Hartwig A, MAK Commission. (2017): Triethanolamine / 2-[bis(2-hydroxy-ethyl)amino]ethanol. [MAK Value Documentation, 2010]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. 2: 1568-1609.
- 10) European Chemical Agency: REACH substance fact sheets. 2,2',2''-nitrilotriethanol. Toxicological

- information. Repeated dose toxicity: inhalation. 002 Supporting| Experimental result. Report date: 1991.(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15134/7/6/3/?documentUUID=64a91f40-23cf-428a-aa29-9a6846797118>). (2023. 12. 28 現在).
- 11) Gamer AO, Rossbacher R, Kaufmann W, van Ravenzwaay B. (2008): The Inhalation toxicity of di- and triethanolamine upon repeated exposure. *Food and Chemical Toxicology*. 46: 2173-2183.
 - 12) European Chemical Agency: REACH substance fact sheets. 2,2',2"-nitrilotriethanol. Toxicological information. Repeated dose toxicity: dermal. 001 key| Experimental result. Report date: 1987. (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15134/7/6/4>). (2023. 12. 28 現在).
 - 13) European Chemical Agency: REACH substance fact sheets. 2,2',2"-nitrilotriethanol. Toxicological information. Repeated dose toxicity: dermal. 002 key| Experimental result. Report date: 1987.(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15134/7/6/4/?documentUUID=ac1d2c36-2619-4bad-af21-1a0b2e66bf59>). (2023. 12. 28 現在).
 - 14) European Chemical Agency: REACH substance fact sheets. 2,2',2"-nitrilotriethanol. Toxicological information. Toxicity to reproduction. 001 weight of evidence: Experimental results. Report date: 2010. (<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15134/7/9/2>). (2023. 12. 28 現在).
 - 15) Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme (2013): IMAP Single Assessment Report. Ethanol, 2,2',2"-nitrilotris-: Human health tier II assessment.
 - 16) NIEHS (National Institute of Environmental Health Service). (1990): Range finding studies: developmental toxicity, triethanolamine when administered via gavage in CD Sprague-Dawley rats. Study No. NTP-89-RF/DT-004. submitted by Environmental Health Research and Testing (EHRT), Inc. Lexington Kentucky, USA. Cited in: Hartwig A, MAK Commission. (2017): Triethanolamine / 2-[bis(2-hydroxy-ethyl)amino]ethanol. [MAK Value Documentation, 2010]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. 2: 1568-1609.
 - 17) Environmental Health Research and Testing Inc. (1987): Screening of priority chemicals for reproductive hazards. Monoethanolamine (CAS No. 141-43-5), Diethanolamine (CAS No. 111-42-2), Triethanolamine (CAS No. 102-71-6). National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).
 - 18) BASF AG (1930): Abteilung Toxikologie, Unpublished report. Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set. Year 2000 CD-ROM edition.
 - 19) BASF AG (1934): Abteilung Toxikologie, Unpublished report. Cited in: IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set. Year 2000 CD-ROM edition.
 - 20) Frosch PJ, Kligman AM. (1976): The chamber-scarification test for irritancy. *Contact Dermatitis*. 2: 314-324.
 - 21) Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J. (2009): Skin sensitizing properties of the ethanolamines mono-, di-, and triethanolamine. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK) and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 60: 243-255.

- 22) Müller-Decker K, Heinzelmann T, Fürstenberger G, Kecskes A, Lehmann WD, Marks F. (1998): Arachidonic acid metabolism in primary irritant dermatitis produced by patch testing of human skin with surfactants. *Toxicol Appl Pharmacol.* 153: 59-67.
- 23) Beyer KH, Bergfeld WF, Berndt WO, Boutwell RK, Carlton WW, Hoffmann DK, Schroeder AL. (1983): Final report on the safety assessment of triethanolamine, diethanolamine, and monoethanolamine. *J Am Coll Toxicol.* 2: 183-235.
- 24) Inoue K, Sunakawa T, Okamoto K, Tanaka Y. (1982): Mutagenicity tests and *in vitro* transformation assays on triethanolamine. *Mutat Res.* 101: 305-313.
- 25) Dean BJ, Brooks TM, Hodson-Walker G, Hutson DH. (1985): Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals. *Mutat Res.* 153: 57-77.
- 26) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. (1986): *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 8 (Suppl. 7): 1-119.
- 27) Hoshino H, Tanooka H. (1978): Carcinogenicity of triethanolamine in mice and its mutagenicity after reaction with sodium nitrite in bacteria. *Cancer Res.* 38: 3918-3921.
- 28) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. (1987): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 10 (Suppl. 10): 1-175.
- 29) Arutiunian RM, Zalinian GG, Mugnettsian EG, Gukasian LA. (1987): Mutagenic action of latex polymerization stabilizers in various test systems. *Tsitol Genet* 21: 450-454. (in Russian). Cited in: Hartwig A, MAK Commission. (2017): Triethanolamine / 2-[bis(2-hydroxy-ethyl)amino]ethanol. [MAK Value Documentation, 2010]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. 2: 1568-1609.
- 30) Yoon JS, Mason JM, Valencia R, Woodruff RC, Zimmering S. (1985): Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. IV. Results of 45 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ Mol Mutagen.* 7: 349-367.
- 31) Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, Mirsalis J, Shelby MD, MacGregor JT. (2000): Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F₁ mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP Carcinogenesis Bioassay Program. *Environ Mol Mutagen.* 36: 163-194.
- 32) IARC (2000): Triethanolamine. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 77. Some industrial chemicals. 381-401.
- 33) Inai K, Aoki Y, Tokuoka S. (1979): Chronic toxicity of sodium nitrite in mice, with reference to its tumorigenicity. *Gann.* 70: 203-208.
- 34) Konishi Y, Denda A, Uchida K, Emi Y, Ura H, Yokose Y, Shiraiwa K, Tsutsumi M. (1992): Chronic toxicity carcinogenicity studies of triethanolamine in B6C3F₁ mice. *Fundam appl Toxicol.* 18: 25-29.
- 35) Maekawa A, Onodera H, Tanigawa H, Furuta K, Kanno J, Matsuoka C, Ogiu T, Hayashi Y. (1986): Lack of carcinogenicity of triethanolamine in F344 rats. *J Toxicol Environ Health.* 19: 345-357.
- 36) NTP (1999): Toxicology and carcinogenesis studies of triethanolamine (CAS No.102-71-6) in

- F344/N rats and B6C3F₁ mice (dermal studies). Technical Report Series No.449.
- 37) Stout M, Kissling GE, Suárez FA, Malarkey DE, Herbert RA, Bucher JR. (2008): Influence of *Helicobacter hepaticus* infection on the chronic toxicity and carcinogenicity of triethanolamine in B6C3F₁ mice. *Toxicol Pathol.* 36: 783-794.
- 38) Saghir SA, Brzak KA, Markham DA, Bartels MJ, Stott WT. (2005): Investigation of the formation of *N*-nitrosodiethanolamine in B6C3F₁ mice following topical administration of triethanolamine. *Regul Toxicol Pharmacol.* 43: 10-18.
- 39) Hartwig A, MAK Commission. (2017): Triethanolamine / 2-[bis(2-hydroxy-ethyl)amino]ethanol. [MAK Value Documentation, 2010]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety: Annual Thresholds and Classifications for the Workplace. 2: 1568-1609.
- 40) Järholm B, Lavenius B, Sällsten G. (1986): Cancer morbidity in workers exposed to cutting fluids containing nitrites and amines. *Br J Ind Med.* 43: 563-565.
- 41) Kazerouni N, Thomas TL, Petralia SA, Hayes RB. (2000): Mortality among workers exposed to cutting oil mist: Update of previous reports. *Am J Ind Med.* 38: 410-416.

(4) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 847 : Kühn, R., M. Pattard, K.-D. Pernak, and A. Winter (1989) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to *Daphnia magna* in the 21 Day Reproduction Test. *Water Res.* 23(4):501-510 .
- 906 : Portmann, J.E., and K.W. Wilson (1971) : The Toxicity of 140 Substances to the Brown Shrimp and Other Marine Animals. Shellfish Information Leaflet No.22 (2nd Ed.), Ministry of Agric.Fish.Food, Fish.Lab.Burnham-on-Crouch, Essex, and Fish Exp.Station Conway, North Wales :12 p.
- 2997 : Kühn, R., and M. Pattard (1990) : Results of the Harmful Effects of Water Pollutants to Green Algae (*Scenedesmus subspicatus*) in the Cell Multiplication Inhibition Test. *Water Res.* 24(1):31-38.
- 3217 : Geiger, D.L., L.T. Brooke, and D.J. Call (1990) : Acute Toxicities of Organic Chemicals to Fathead Minnows (*Pimephales promelas*), Volume 5. Ctr.for Lake Superior Environ.Stud., Univ.of Wisconsin-Superior, Superior, WI 5:332 p.
- 5718 : Bringmann, G., and R. Kühn (1977) : Results of the Damaging Effect of Water Pollutants on *Daphnia magna* (Befunde der Schädigung Wassergefährdender Stoffe Gegen *Daphnia magna*). *Z.Wasser-Abwasser-Forsch.* 10(5):161-166.
- 20672 : Warne, M.S.J., and A.D. Schifko (1999) : Toxicity of Laundry Detergent Components to a Freshwater Cladoceran and Their Contribution to Detergent Toxicity. *Ecotoxicol.Environ.Saf.* 44(2):196-206.
- 162932 : Libralato,G., A.V. Ghirardini, and F. Avezzu (2010) : Seawater Ecotoxicity of Monoethanolamine, Diethanolamine and Triethanolamine. *J. Hazard. Mater.*176(1-3): 535-539.

2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

- 2011133 : Sinks, G.D., and T.W. Schultz (2001) : Correlation of Tetrahymena and Pimephales

Toxicity: Evaluation of 100 Additional Compounds. Environ. Toxcol. Chem. 20(4) : 917-921.

2024027 : 通商産業省 (1978) : トリエタノールアミン (2,2',2"-トリオキシエチルアミン) の濃縮度試験.

- 3) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 2,2',2"-nitrilotriethanol, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full,Registration role: Lead) (2024.10.10 現在).
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental study (1989).
 2. Short-term toxicity to fish. 003 Disregarded Experimental study (1978).

[6] 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオン
(別の呼称：1,3,5-トリグリシジルイソシアヌラート、1,3,5-トリグリシジル-*S*-トリアジ
ントリオン)

CAS 番号：2451-62-9

化審法官報公示整理番号：5-1052

化管法管理番号：291

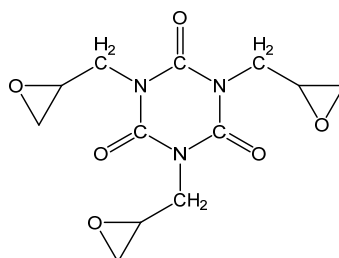
RTECS 番号：XZ1994900

分子式：C₁₂H₁₅N₃O₆

分子量：297.26

換算係数：1 ppm = 12.16 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は常温で白色の固体である¹⁾。

融点	～96℃ ²⁾
沸点	210℃ (30 Pa) ²⁾
密度	1.434 g/cm ³ (20℃) ³⁾
蒸気圧	< 7.2 × 10 ⁻⁴ Pa (25℃) ³⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-1.07 (24.1℃、pH = 6.3、精製水) ⁴⁾
酸解離定数 (pKa)	
水溶性 (水溶解度)	1.300 × 10 ⁴ mg/L (0℃) ⁵⁾ 、9,000～10,000 mg/L (25℃) (pH = 5～8) 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 (難分解性と判断される物質⁶⁾)

分解率：BOD 0% (平均)、TOC 3% (平均)、HPLC 100% (平均)

(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⁾

(注：被験物質は水中で変化するが、被験物質及び変化物は微生物により分解されないと推察される)⁷⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $19 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾により推定)

半減期：0.29～2.9 日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾と仮定し、一日を 12 時間として推定)

加水分解性

半減期は 5 日 (pH = 7、22℃) で加水分解生成物を生じる³⁾。

海水中では塩化物イオンによりグリシジル基の開環が進むため、加水分解反応は淡水よりも速いことが予想される¹⁰⁾。

生物濃縮性 (高濃縮性ではないと判断される物質¹¹⁾)

生物濃縮係数 (BCF) : 2.9 (BCFBAF¹²⁾ により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc) : 10 (KOCWIN¹³⁾ により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

本物質の化審法に基づき公表された一般化学物質としての製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁴⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2013	2014	2015	2016	2017
製造・輸入数量(t) ^{a)}	4,000	5,000	5,000	X ^{b)}	X ^{b)}
年度	2018	2019	2020	2021	2022
製造・輸入数量(t) ^{a)}	X ^{b)}	5,000	X ^{b)}	X ^{b)}	4,000

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

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。

② 用 途

本物質は、ポリエステル粉体塗料用の硬化剤に使われるほか、高発熱のある電気機器部品成形材料への改質剤、ソルダーレジストインキ（プリント配線板表面にコーティングされているインキ）の改質剤や、光半導体封止樹脂の原料などとして使われている¹⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は、化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号：291）に指定されて

いたが、2021 年（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」（2023 年（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（管理番号：291、政令番号：71）に指定された。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。

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

なお、本物質は旧化学物質審査規制法（平成 15 年改正法）において第二種監視化学物質（通し番号：799）に指定されていた。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

本物質は、化管法の対象物質見直し前においては第一種指定化学物質であった。同法に基づき公表された 2022 年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表 2.1 に示す。なお、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（2022 年度）^a

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）					移動量（kg/年）	排出量（kg/年）				届出 排出量	届出外 排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	0.2	18	0	0	0.2	25,641	-	-	-	-	18	-	18

業種等別排出量(割合)								総排出量の構成比(%)			
業種	排出量 (kg/年)						移動量 (kg/年)	届出排出量 (%)	届出外排出量 (%)	届出排出量 (%)	届出外排出量 (%)
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動					
電気機械器具製造業	0.2 (100%)	18 (100%)	0	0	0.2 (100%)	9,430 (36.8%)				100%	-
農業製造業	0	0	0	0	0	7,400 (28.9%)					
化学工業	0	0	0	0	0	4,238 (16.5%)					
プラスチック製品製造業	0	0	0	0	0	3,849 (15.0%)					
金属製品製造業	0	0	0	0	0	710 (2.8%)					
輸送用機械器具製造業	0	0	0	0	0	14 (0.05%)					

本物質の 2022 年度における環境中への総排出量は 0.018 t となり、すべて届出排出量であった。届出排出量のうち 0.0002 t が大気、0.018 t が公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。この他に下水道への移動量が 0.0002 t、廃棄物への移動量が約 26 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電気機械器具製造業（100%）であり、公共用水域への排出が多い業種は電気機械器具製造業（100%）であった。

本物質の化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表 2.2 に示す¹⁾。

a：届出を行った事業者にヒアリングを行い一部修正した結果

表 2.2 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の推移^a

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			
2022	0.2	18	0	0	0.2	25,641					18	0	18
2021	0.2	15	0	0	0.2	31,921	83				15	83	98
2020	0.2	12	0	0	83	36,335	110				12	110	122
2019	0.2	10	0	0	110	31,073	98				10	98	108
2018	0.2	11	0	0	98	65,675	19				11	19	30
2017	0.5	9	0	0	19	44,583	14				10	14	24
2016	0.5	7	0	0	14	28,762					8	0	8
2015	0.1	7	0	0	0.2	39,199	8				7	8	15
2014	0.2	9	0	0	9	35,418	13				9	13	22
2013	37	7	0	0	13	32,026	14				44	14	58

(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、2022 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長野県（大気への排出量 0.0002 t、公共用水域への排出量 0.018 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
	長野県	長野県	長野県
大 気	0.0	0.0	0.0
水 域	99.0	99.0	99.0
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	µg/m ³ <0.000039	<0.000039	<0.000039	0.000040	0.000039	1/20	全国	2020	5)
室内空気	µg/m ³								
食物	µg/g								
飲料水	µg/L								

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
地下水 μg/L									
土壌 μg/g									
公共用水域・淡水 μg/L	<0.014	<0.014	<0.014	0.027	0.014	2/23	全国	2022	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									
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**太字**で示した数字は、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 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									
貝類(公共用水域・淡水) μg/g									
貝類(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）

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

表 2.5 各媒体中の濃度と一日曝露量

	媒 体	濃 度	一 日 曝 露 量
平 均	大気 一般環境大気	0.000039 µg/m³ 未満程度 (2020)	0.000012 µg/kg/day 未満程度
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質		
	飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	データは得られなかった	データは得られなかった
	公共用水域・淡水	0.014 µg/L 未満程度 (2022)	0.00056 µg/kg/day 未満程度
最 大 値	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった
	大気 一般環境大気	0.000040 µg/m³ 程度 (2020)	0.000012 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	0.027 µg/L 程度 (2022)	0.0011 µg/kg/day 程度
	食 物	データは得られなかった	データは得られなかった
	土 壤	データは得られなかった	データは得られなかった

注：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.5 に示すとおり、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は 0.000039 µg/m³ 未満程度、予測最大曝露濃度は 0.000040 µg/m³ 程度となった。

一方、化管法に基づく 2022 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⁷⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で 0.000079 µg/m³ となった。

表 2.6 人の一日曝露量

媒 体	平均曝露量 (µg/kg/day)	予測最大曝露量 (µg/kg/day)
大 気	一般環境大気	<0.000012
	室内空気	
水 質	飲料水	
	地下水	
	公共用水域・淡水	0.00056
食 物		
土 壤		

注：1) 太字の数値は、リスク評価に用いた曝露量を示す。

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

経口曝露量については、表 2.6 に示すとおり曝露量を設定できる飲料水、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には、予測最大曝露量は 0.0011 µg/kg/day 程度となった。

一方、化管法に基づく 2022 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁸⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.016 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 0.00064 µg/kg/day となった。また、下水道への移動量 0.2 kg は湖沼への排出のため、河川中濃度は推定しなかった。化管法に基づく下水道への移動量は年度により変動しているため、安全側に立った評価を行う観点から、下水道から河川^bへの排出が近年で最も多い 2017 年度のデータを用いて、同様に河川中濃度を推定すると、最大で 0.028 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 0.0011 µg/kg/day となった。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと考えられる。

(5) 水生生物に対する曝露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対する曝露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.027 µg/L 程度となった。なお海水域では PEC を設定できるデータは得られなかった。

化管法に基づく 2022 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベース⁸⁾の平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.016 µg/L となった。また、下水道への移動量 0.2 kg は湖沼への排出のため、河川中濃度は推定しなかった。化管法に基づく下水道への移動量は年度により変動しているため、安全側に立った評価を行う観点から、下水道から河川^bへの排出が近年で多い 2017 年度のデータを用いて、同様に河川中濃度を推定すると、最大で 0.028 µg/L となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.014 µg/L 未満程度 (2022)	0.027 µg/L 程度 (2022)
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。

b：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%超）³⁾をそのまま採用した。

3. 健康リスクの初期評価

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

(1) 体内動態、代謝

マウスに ^{14}C でラベルした本物質を経口投与した結果、24 時間以内に投与量の少なくとも 17% が吸収され、プロピレングリコール水溶液を溶媒にした方がゴマ油に比べ吸収量が 2 倍となることが血液解析により示された。肝臓、胃、精巣について調べたところ本物質の分布が確認された。血漿では、本物質は加水分解によりジオールジエポキシド、ビスジオールエポキシド、完全に加水分解を受けたトリスジオールに代謝され、投与 8 時間後には遊離の未変化体は検出されなかった¹⁾。

本物質をラットの肝臓のミクロソームで処理すると、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) の有無にかかわらず速やかに分解され、この反応はミクロソームのエポキシド加水分解酵素の阻害剤であるシクロヘキセンオキシドで阻害された²⁾。ヒトのミクロソーム内のエポキシド加水分解酵素活性には 63 倍もの大きな個人差がみられたが、男女差はなく、活性の中央値は活性の低い動物種であるマウスより高く、ラットよりわずかに高かった³⁾。

ウサギに ^{14}C でラベルした本物質の α -鏡像異性体 10 mg/kg を静脈内投与した結果、血漿における未変化体の半減期は 5 分未満と非常に短かったが、放射能の半減期は 60 分程度と長く、代謝物は血漿中に長く留まることが示唆された。放射能は血漿と赤血球に同程度に分布しており、24 時間蓄積尿への未変化体の排泄は 1% 未満、放射能の排泄は約 65% であった。ウサギに ^{14}C でラベルした本物質の α -鏡像異性体 10 mg/kg を強制経口投与した結果、血漿中に未変化体は検出されず、放射能は検出されたが静脈内投与に比べてその濃度は低かった。また、24 時間蓄積尿への排泄は、放射能として約 30% であった²⁾。

ヒトへ抗腫瘍剤として本物質の α -鏡像異性体を 36 または 72 mg/m² で点滴静脈内投与した結果、血漿中に本物質は検出されず、140~500 mg/m² (3~10 分間) で投与した場合には、全ての患者の血漿中で検出され、半減期は 1.4 分と短かった^{2,4)}。血漿中半減期が 0.91 分という報告もある⁵⁾。定常状態の血漿中濃度は患者間でばらつきはあったが、輸液速度が増加するにつれて上昇し、注入速度 12.5~45 mg/分では 0.13~10.3 $\mu\text{g/mL}$ であった²⁾。本物質 α -鏡像異性体の血漿中濃度は速やかに定常状態に達し、点滴している間一定であり、中止すると速やかに減少した⁴⁾。1,000 mg/m² (45mg/分) の急速静脈内投与は、不快感と局所静脈刺激の徴候をもたらした。24 時間蓄積尿への未変化体の排泄は、1% 未満であった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⁶⁾

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	188 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	222 mg/kg

動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	138 mg/kg
マウス	吸入	LC ₅₀	2000 mg/m ³ (4hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	> 4,160 mg/m ³ (4hr)
ラット	吸入	LC ₅₀	650 mg/m ³ (4hr)
ラット	経皮	LD ₅₀	> 3,100 mg/kg
ラット	経皮	LD ₅₀	> 2,000 mg/kg
ウザギ	経皮	LD ₅₀	> 200 mg/kg
モルモット	経皮	LD ₅₀	> 200 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

本物質は眼を重度に刺激する。眼に入ると充血、痛みを生じる⁷⁾。

② 中・長期毒性

ア) CFE ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、雄に 0、54、216 mg/kg/day、雌に 0、43、172 mg/kg/day を 7 日間強制経口投与した試験で、216 mg/kg/day 群の雄、172 mg/kg/day 群の雌で腎細尿管傷害、胃及び十二指腸粘膜の出血及び変性がみられた。54 mg/kg/day 群の雄で遠位尿管上皮細胞の軽度の空胞化、43 mg/kg/day 群の雌 1 匹で尿管上皮の壊死、剥離がみられた⁸⁾。この結果から、LOAEL を雄で 54 mg/kg/day、雌で 43 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット（詳細情報不明）に、0、10、40、160、640 ppm の濃度で餌に添加して 19 日間投与した生殖・発生毒性試験の用量設定試験において、640 ppm 群では血液学的及び肉眼的所見と関連した臨床状態不良の徴候（立毛、円背姿勢、体重減少）が多数認められた。160 ppm 群では、体重増加の抑制、摂餌量の減少、腸間膜リンパ節の腫大、前立腺（雄 1/6 匹）及び精囊の萎縮がみとめられており、著者らはこれらのリンパ組織や生殖器組織の病理組織学的所見は体重増加の抑制に関連したものと結論付けている。40 ppm 群では、体重増加の抑制、摂餌量の減少、前立腺の縮小（雄 1/6 匹）が認められた。10 ppm 群では、雄で体重増加がわずかに低下した。著者らは 10、40 ppm 群でみられた体重増加率または摂餌量の低下は嗜好性の問題に起因するものであるとしている⁹⁾。なお、摂餌量から求めた投与量の平均値は 0、0.5、2、8、32 mg/kg/day であった。本知見においては、体重増加及び摂餌量のデータについて具体的な数字及び統計検定等の詳細な記載はなかったため、NOAEL 等の設定は行わないこととした。

ウ) CD-1 マウス雄 12 匹を 1 群とし、0、10、40、140 mg/m³（粒子径の記載なし）を 5 日間（6 時間/日）鼻部から吸入させた結果、140 mg/m³ 群で 4 匹が曝露 4 日目に安楽死させられ、5 匹は 5 日目又は 6 日目に死亡が確認された。40 mg/m³ 群で 2 匹が 5 日目に死亡した。40 mg/m³ 以上の群の死亡例では肺の暗赤色化がみられ、140 mg/m³ 群では肝臓及び腎臓の蒼白化、小腸のうっ血がみられた。10 mg/m³ 群では曝露 1 日目に 1 匹の死亡が確認され、わずかな肺の赤色化がみられたが、本物質との関連性はないと結論付けられている。40 mg/m³ 以上の群で体重減少、円背姿勢、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、あえぎ呼吸、被毛汚染が観察された¹⁰⁾。この結果から、NOAEL を雄で 10 mg/m³（曝露状況で補正：2.5 mg/m³）とする。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雄 10 匹を 1 群とし、0、10、30、100 ppm の濃度で餌に添加して 64 日間投与した後、それまで通常の餌を与えられていた雌 20 匹を 1 群として交尾が成立するまで雄 1 匹につき雌 2 匹を夜のみ同居させた (OECD テストガイドライン 408 準拠)。同居中は本物質が無添加の餌が与えられ、交尾の成立は 6 日間で完了した。雌は妊娠 19 日に帝王切開群と自然分娩群の 2 群 (各 10 匹) に分け、帝王切開群は妊娠 20 日に帝王切開して検査した。自然分娩群は分娩後仔を検査し、分娩後 22～25 日に母ラットと仔ラットを屠殺した。その結果、10 ppm 以上の群の雄で用量に依存した精子数の減少傾向がみられたが、精子の生存率には差がなく、雄の交尾率、受胎率にも差はみられなかった。また、胎仔及び出生仔の発達、着床前後胚損失、生存胎仔数、胎仔体重、性比、出生仔数、分娩後 4 日、21 日生存率、出生仔の体重、外表、反射機能にも異常はみられなかった⁹⁾。雄は 6 日間の交尾期間中 (夜間の雌との同居中を除く) も経口投与を継続し 13 週間の一般毒性試験では、投与に関連した一般状態の悪化や死亡はなかった。100 ppm 群で投与開始後 6 週間まで体重増加の抑制がみられ、試験期間を通して体重が対照群と比較して低かった (13 週目では 8% の低値)。また 100 ppm 群の 2/10 匹で白血球数及びリンパ球数の減少、4/10 匹に腸間膜リンパ節のヘモジデリン沈着及び/またはうっ血、2/10 匹に腸間膜リンパ節の赤色化がみられた。全ての群において尿、器官重量に影響はみられなかった⁹⁾。

なお、摂餌量から求めた投与量の平均値は 0、0.72、2.08、7.32 mg/kg/day であった。この結果から生殖・発生毒性の NOAEL を雄で 100 ppm (7.32 mg/kg/day) とし、一般毒性の NOAEL を雄で 30 ppm (2.08 mg/kg/day) とする。

イ) CD-1 マウス雄 10 匹を 1 群とし 0、1.79、10.3、49.6 mg/m³ の本物質の粉塵 (空気動力学的質量中央径はそれぞれ 2.837、3.492、2.563 µm) を 5 日間 (6 時間/日) 吸入させ、精細胞を単離後、精祖細胞について染色体異常などの影響を調べた。10.3 mg/m³ 以上の群では分裂期の細胞の割合に用量依存的な減少がみられ、特に分裂中期の精祖細胞は解析に必要な数 (50 個) を回収するのが困難なマウス個体数が増加した。そのため、10.3 mg/m³ 以上の群については、染色体異常試験結果について統計解析による評価を行うことができなかった。1.79 mg/m³ 群では染色体異常頻度に差は認められなかった¹¹⁾。

一般毒性に関しては、死亡はなく、一般状態にも異常はみられなかったが、体重は 49.6 mg/m³ 群で有意に減少した¹¹⁾。

この結果から、生殖発生毒性の NOAEL を雄で 1.79 mg/m³ (曝露状況で補正 : 0.45 mg/m³) とし、一般毒性の NOAEL を雄で 10.3 mg/m³ (曝露状況で補正 : 2.6 mg/m³) とする。

ウ) CD-1 マウス雄 30 匹を 1 群とし 0、1.79、10.3、49.6 mg/m³ の本物質の粉塵 (空気動力学的質量中央径はそれぞれ 2.837、3.492、2.563 µm) を 5 日間 (6 時間/日) 吸入させ、優性致死試験を実施し、B 型精祖細胞から精子成熟までの、どの分化段階で曝露の影響があったのかをみるために、6 日目から毎週 8 週間、雄 1 匹につき新しい未経産の雌 2 匹を交

配させ、その後、雄を解剖した。雌は交尾から 15 日目に解剖し、胎仔の生死数及び子宮着床部位等を記録した。その結果、49.6 mg/m³ 群では、雄の交尾率（膣栓陽性にさせた交配が確認された雄の数/同居させた雄の総数）及び雌の交尾率（膣栓がみられた雌の数/同居した雌の数）は、3 週目まで低下し、雌の交尾率は 6 週目にも低下した。10.3 mg/m³ 群では雌の交尾率が 3 週目に低下した。これは成熟精子、精細胞、B 型精祖細胞への影響を示唆するものと推察されたが、母マウスあたりの胚吸収数、着床総数、生存着床数、着床後死亡率には影響を与えず、優性致死作用はみられなかった¹²⁾。

一般毒性としては、49.6 mg/m³ 群で 10%が死亡し、体重減少、眼脂、浮腫がみられた¹²⁾。この結果から、生殖発生毒性の NOAEL を雄で 1.79 mg/m³（曝露状況で補正：0.45 mg/m³）とし、一般毒性の NOAEL を雄で 10.3 mg/m³（曝露状況で補正：2.6 mg/m³）とする。

エ) CD-1 マウス雄 10 匹を 1 群とし 0、7.8 mg/m³ の本物質の粉塵（空気動学的質量中央径は 1.6 μm）を 5 日間（6 時間/日）、鼻部から吸入させマウスの精祖細胞への影響をみた染色体異常試験（OECD テストガイドライン 483 準拠¹³⁾）において、7.8 mg/m³ 群では、最後の吸入から 6 時間後に解剖した結果、体重、一般状態に異常はなく、精祖細胞の細胞毒性及び染色体異常もみられなかった¹⁴⁾。なお本試験は、本物質を 10%含む粉体塗料 95.3、255.3 mg/m³（空気動学的質量中央径はそれぞれ 2.2 μm、2.6 μm）を 5 日間（6 時間/日）、鼻部から吸入させた実験も同時に行っており、255.3 mg/m³ 群では、円背姿勢、立毛がみられたが、精祖細胞の細胞毒性及び染色体異常はみられなかった。影響の見られなかった曝露濃度 95.3 mg/m³ を本物質のみの濃度に換算すると 9.53 mg/m³ となる¹⁴⁾。

オ) CD-1 マウス雄 30 匹を 1 群とし、本物質を 10%含むエアロゾル粉塵ポリエステル粉体塗料（PL90-810PC）0、115、975、1,575 mg/m³（粒子径 2.72、3.41、2.60 μm）を 5 日間（6 時間/日）吸入させ、優性致死試験を実施し、6 日目から毎週 8 週間、雄 1 匹につき新しい未経産の雌 2 匹を交配させ、その後、雄を解剖した¹⁵⁾。雌は交尾から 15 日目に解剖し、胎仔の生死数及び子宮着床部位を記録した。975 mg/m³ 以上の群では、雄に対する一般的な毒性影響として、曝露中の体重減少があり、2 回目の交配週まで持続した。雄の生殖能力への影響はいずれの曝露レベルでも認められなかった。母マウスあたりの胚吸収数、着床総数、生存着床数、着床後死亡率に影響を与えず、優性致死作用はみられなかった¹⁵⁾。

なお、影響のみられなかった曝露濃度 115 mg/m³ を本物質のみの濃度として計算すると 11.5 mg/m³ となる。

④ ヒトへの影響

ア) 4%の本物質を含むポリエステル粉末塗料を 4 年間噴霧して使用していた非喫煙者の 36 歳男性の塗装工 1 人が職業性喘息と診断されている。4%の吸入誘発テストで好酸球の増加、血清 IgE の増加、中程度の気管支過敏反応、FEV₁（一秒量）の 23%の低下がみられた¹⁶⁾。

イ) 3 年間ポリエステル粉末顔料の吹きつけ作業を行っていた、非喫煙者でアトピー性疾患の既往歴のない 38 歳の男性患者が、職業性喘息と診断された。本物質は接触皮膚炎ばかりでなく職業性喘息も誘発する可能性を示唆した¹⁷⁾。

ウ) 本物質の α -鏡像異性体を抗がん剤としてがん患者に 900 mg/kg までの用量で静注した臨床試験がある。副作用は、骨髄造血抑制、吐き気、嘔吐、時として高濃度（600 mg/kg 以上）では、脱毛、白血球減少が見られた。注射部位に強度の毒性症状（血栓静脈炎）が現れるため、本物質の α -鏡像異性体を抗がん剤として続行することは難しいと判断された¹⁸⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *in vitro* 試験系では、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1538^{19,20)}、TA98、TA100²¹⁾ を用いた復帰突然変異試験で S9 添加の有無にかかわらず陽性、マウスリンパ腫細胞試験でも S9 添加の有無にかかわらず陽性であった²²⁾。一方、大腸菌 WP2uvrA を用いた復帰突然変異試験では、S9 添加の有無にかかわらず陰性であった¹⁹⁾。チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験では S9 添加の有無にかかわらず陽性であった^{23,24,25)}。チャイニーズハムスター肺細胞（CHL 細胞）を用いた染色体異常試験では、S9 無添加の条件下では明らかな陽性であったが、S9 添加の条件下では陽性の場合²⁵⁾と陰性の場合²⁴⁾があった。この陰性の結果について著者らは CHL 細胞系より CHO 細胞系の方が処理濃度が高かったことが細胞による結果の違いの理由かもしれないと考察している²⁴⁾。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、陰性が示唆されたが明確ではなかった²⁶⁾。不定期 DNA 合成試験では、ラットの肝細胞を用いた場合は用量依存性の陽性結果が得られたが²⁷⁾、ヒト線維芽細胞では陰性であった²⁸⁾。CHO 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験では S9 添加の有無にかかわらず陽性であった²³⁾。また、マウスの胚性線維芽細胞を用いた形質転換試験では S9 を添加した時、312.5～5,000 ng/mL の濃度で陰性であった^{29,30)}。

イ) *in vivo* 試験系では、雌マウスの妊娠 10 日に単回腹腔内投与したスポットテストで陰性であった³¹⁾。精祖細胞に対する染色体異常誘発性試験では、雄マウスに経口単回または経口反復投与した場合には陽性であったが^{14, 32, 33, 34)}、吸入曝露では陰性¹⁴⁾または陰性が示唆されたが明確ではなかった¹¹⁾。経口投与によるマウス精母細胞に対する染色体異常誘発性は陰性であった³⁵⁾。雌雄のチャイニーズハムスターに 2 日間経口投与した核異常試験では、骨髓細胞の核の異常比率が有意に増加し、染色体の構造異常誘発性が示唆された。雄マウスを用いた優性致死試験では、吸入¹²⁾及び経口投与³⁷⁾で陰性を示した報告と、経口投与で陽性が示唆されたが明確ではなかった報告があった³⁸⁾。チャイニーズハムスターに経口投与し、骨髓細胞の姉妹染色分体交換誘発性を検討した試験で、一つの試験では陰性であったが³⁹⁾、別の試験では用量依存性の陽性を示した⁴⁰⁾。DNA 付加体形成能についてマウスを用いた経口投与試験では、用量依存性で特に胃に高い共有結合能がみられた¹⁾。ラットに経口または腹腔内投与したところ、DNA 結合能は増加した⁴¹⁾。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) Sprague-Dawley ラット雄 50 匹を 1 群とし、0、10、30、100、300 ppm の濃度で餌に添加して経口投与した試験 (OECD テストガイドライン 451 準拠) で、300 ppm 群では死亡がみられたため、63 週間で試験を終了した。10、30、100 ppm の群では 98~99 週間まで投与を継続したが、投与に関連したがんの発生はいずれの群でもみられなかった⁴²⁾。

一般毒性としては、300 ppm 群では摂餌量の減少、62 週間目には体重増加量の減少 (対照群と比較して 68%)、生存率の低下 (56%) を認め、円背姿勢、立毛、動物によっては腹部の腫れや硬さ、体温低下、活動性低下、呼吸困難、眼や四肢の蒼白化、紅涙がみられた。腸間膜リンパ節の肥満細胞増多・ヘモジデリン沈着・類洞出血、及び脾臓のリンパ球様細胞の枯渇、小腸拡張、前立腺における腺胞及び導管の萎縮を伴う分泌低下が高頻度でみられた。死亡例では、腸間膜リンパ節の肥満細胞増多と類洞出血がみられていることから、ヒスタミン過剰による低血圧が死因である可能性が示唆された。100 ppm 群では、投与期間を通して摂餌量のわずかな減少 (対照群と比較して最大で 11%) と投与開始 2 週間は体重増加の抑制 (対照群と比較して 33% の増加抑制)、その後も投与期間を通して対照群と比較して 4~9% 体重が低かった。100 ppm 以下の群では投与に関連した病変はみられなかった⁴²⁾。

なお、摂餌量から求めた投与量の平均値は 0、0.43、1.30、4.36、13.6 mg/kg/day であった。この結果から、一般毒性の NOAEL を雄で 30 ppm (1.3 mg/kg/day) とする。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ア) 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、実験動物に関する発がん性の知見ア) に示したラットの試験から得られた一般毒性の NOAEL 30 ppm (1.3 mg/kg/day) (体重増加の抑制) 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。

吸入曝露については、生殖・発生毒性の知見イ) 及びウ) に示したマウスの知見から得られた NOAEL 1.79 mg/m³ (精祖細胞への毒性、及び雄の生殖能力の低下) を曝露状況で補正して 0.45 mg/m³ とし、慢性曝露への補正が必要なことから 10 で除した 0.045 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

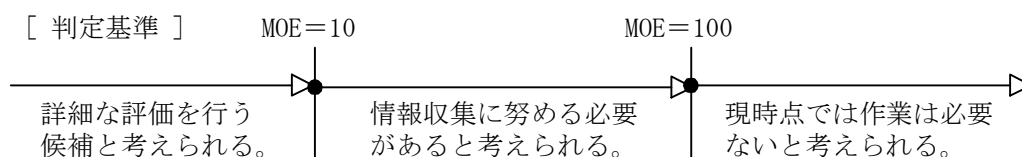
ア) 経口曝露

【予測最大曝露量に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

経口曝露については、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 0.00056 µg/kg/day 未満程度、予測最大曝露量は 0.0011 µg/kg/day 程度であった。無毒性量等 1.3 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 は 120,000 となる。このため、健康リスクの判定としては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.3 経口曝露による健康リスク (MOE の算定)

曝露経路・媒体		平均曝露量	予測最大曝露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	1.3 mg/kg/day	ラット	—
	公共用水域・淡水	0.00056 µg/kg/day 未満程度	0.0011 µg/kg/day 程度			120,000



【総合的な判定】

化管法に基づく 2022 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し、経口曝露量を算出すると 0.00064 µg/kg/day であった。参考としてこれと無毒性量等 1.3 mg/kg/day から、動物実験結果よ

り設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 200,000 となる。化管法に基づく下水道への移動量は年度により変動しているため、安全側に立った評価を行う観点から、下水道から河川への排出が近年で最も多い 2017 年度のデータを用いて、同様に河川中濃度を推定し、経口曝露量を算出すると 0.0011 $\mu\text{g/kg/day}$ であった。参考としてこれと無毒性量等 1.3 mg/kg/day から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 120,000 となる。

本物質は高濃縮性ではないと判断されているため、本物質の環境媒体から食物経由の曝露量は少ないと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。

イ) 吸入曝露

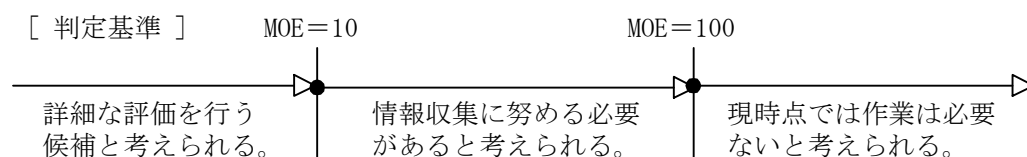
【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

吸入曝露については、一般環境大気の実測データから平均曝露濃度は 0.000039 $\mu\text{g/m}^3$ 未満程度、予測最大曝露濃度は 0.000040 $\mu\text{g/m}^3$ 程度であった。無毒性量等 0.045 mg/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 110,000 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 3.4 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	0.000039 $\mu\text{g/m}^3$ 未満程度	0.000040 $\mu\text{g/m}^3$ 程度	0.045 mg/m^3	マウス	110,000
	室内空気	—	—			—



【総合的な判定】

化管法に基づく 2022 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の年平均値は、最大で 0.000079 $\mu\text{g/m}^3$ となった。参考としてこれと無毒性量等 0.045 mg/m^3 から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE は 57,000 となる。

したがって、総合的な判定としても、現時点では作業は必要ないと考えられる。

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		○	6,300	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	B	B	1)-1
	○		29,000	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	B	B	1)-1
甲殻類 等	○		> 100,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	1	B	B	1)-2
魚 類	○		> 77,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-3
その他			—	—	—	—	—	—	—	—

毒性値（太字）：PNEC 導出の際に参照した知見として本文で言及したもの

毒性値（太字下線）：PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

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

E：信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

—：採用の可能性は判断しない

エンドポイント

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

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

影響内容

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

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve)：生長曲線下の面積より求める方法（面積法）

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

1) 藻類等

OECD テストガイドライン No. 201 に準拠して、緑藻類 *Desmodesmus subspicatus*（旧名 *Scenedesmus subspicatus*）の生長阻害試験が、実施された¹⁾⁻¹。設定試験濃度区は、対照区のほかに 6 濃度区であった。被験物質の実測濃度は、0（対照区）、0.21、0.72、2.1、6.3、19.4、63.4 mg/L であった。面積法による 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、実測濃度に基づき 29,000 μg/L、

72 時間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 6,300 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実施された¹⁾²⁾。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は 0 (対照区)、10、32、58、100 mg/L であった。硬度 240 mg CaCO₃/L の試験培地が用いられた。被験物質の実測濃度は、設定濃度の 101~113% であった。最高濃度においても 50% 以上の遊泳阻害は見られず、24 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

OECD テストガイドライン No.203 に準拠して、ゼブラフィッシュ *Danio rerio* の急性毒性試験が実施された¹⁾³⁾。試験は止水式で行われ、設定試験濃度 100 mg/L の限度試験であった。試験溶液の調製には、試験用水として硬度 170 mg/L (CaCO₃ 換算) の脱塩素水道水が、溶解助剤として 1,101 mg/L のジメチルスルホキシド (DMSO) が用いられた。被験物質の実測濃度は 77 mg/L であった。被験物質曝露による毒性徴候や試験生物の死亡は見られず、96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、実測濃度に基づき 77,000 µg/L 超とされた。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

環境リスク初期評価において、予測無影響濃度 (PNEC) の導出には、原則として生態毒性に関する試験によって得られた実験値を用いることとしており、定量的構造活性相関 (QSAR) による予測値及び類似物質に基づく類推結果は、総合的な判定に活用される。

本物質について、3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) の急性毒性及び藻類の慢性毒性において採用可能とされた実験値は得られているものの、信頼性のあるものが 1 データずつと少なかった。また、甲殻類等及び魚類慢性毒性においては採用可能な実験値は得られていない。

そこで予測手法を用いた生態毒性の推定を実施し、3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) の急性毒性及び藻類の慢性毒性においては、実験値の補強ができるか、甲殻類及び魚類の慢性毒性については、リスク評価に活用できるかを検討した (付属資料「1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオン」参照)。

1) QSAR による生態毒性の推定

本物質の 3 生物群の急性及び慢性毒性について、指標^aを満たし、かつ適用領域内^bである予測結果として、ECOSAR の Neutral Organics (Baseline Toxicity) のみが得られたが、構造分類の定義を確認し、本物質と参照物質を比較したところ、参照物質に本物質のようなイソシアヌル酸構造とエポキシ基を有するものは含まれていなかった。したがって、QSAR 予測結果をそのまま用いることは妥当とは言えず、生態毒性の推定に使用可能な結果は得られなかった。

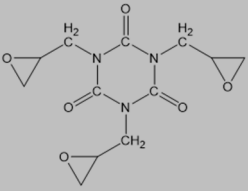
a KATE、ECOSAR に共通：決定係数 (R²) が 0.7 以上、毒性試験データ数 (n) が 5 以上。KATE のみ：leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q²) が 0.5 以上

b KATE、ECOSAR に共通：推定 logKow が QSAR を構築する参照物質の log Kow の最大値と最小値の間に存在する。
KATE のみ：部分構造適用領域に対する判定が「in」又は「in (conditionally)」である

2) 類推による生態毒性の推定

QSAR 予測結果の妥当性が十分ではなかったため、類似物質による類推を検討した。類似物質群としてイソシアヌル酸構造を有する物質を抽出したが(表 4.2)、本物質と同様にエポキシ基を有する物質は得られなかった。

表 4.2 イソシアヌル酸構造を有する類似物質群と毒性値

CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (予測)	毒性値[μg/L] [出典]					
				藻類等		甲殻類等		魚 類	
				急性	慢性	急性	慢性	急性	慢性
839-90-7	イソシアヌル酸 トリ(2-ヒドロキシ エチル)		0.07	> 1,000,000 [2000*]	> 1,000,000 [2000*]	> 1,000,000 [2000*]	> 1,000,000 [2000*]	> 1,000,000 [2000*]	—
2451-62-9	1,3,5-トリス(2,3- エポキシプロピル)- 1,3,5-トリアジン- 2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)- トリオン (本物質)		1.21	29,000 [文献 1)-1]	6,300 [文献 1)-1]	> 100,000 [文献 1)-2]	—	> 77,000 [文献 1)-3]	—
108-80-5	イソシアヌル酸		1.95	950,000 [1997*]	250,000 [1997*]	1,000,000 [1997*]	32,000 [1997*]	> 100,000 [1997*]	—
1025-15-6	イソシアヌル酸 トリアリル		5.12	—	—	> 1,000,000 [2007*]	—	> 95,000 [2007*]	—

出典) *: 環境省生態影響試験(数字は結果公表年)、その他の文献は「5.引用文献等」を参照

分解性試験等の情報より、本物質が有するエポキシ基は開環反応により経時的にアルコールへ変化することが示唆されるため、エポキシ基とその開環構造の毒性の比較を実施した。本物質のエポキシ基が開環した構造の生態毒性情報は得られなかったが、そのほかのエポキシ基を有する物質とその推定加水分解反応物の生態毒性情報を比較すると、エポキシ基を有する構造の方が推定加水分解反応物の毒性より強いことが確認された(付属資料 別表 7)。したがって、本物質は加水分解反応により開環反応を終了するまで、イソシアヌル酸構造の毒性に加え、エポキシ基に由来する毒性も有することが推察された。

文献から実験値が得られている本物質の藻類等の急性毒性及び慢性毒性については、イソシアヌル酸構造を有する類似物質群よりも毒性が強いことが確認され、これは実験値を補強する結果であると考えられた。

一方、甲殻類等及び魚類の急性毒性においては、本物質の毒性値が不等号付きであるため、類似物質群の有害性情報によって試験による実験値を補強するような類推はできなかった。

試験による実験値が得られていない本物質の甲殻類等の慢性毒性については、イソシアヌル

酸構造を有する類似物質群の最小毒性値 (32,000 µg/L) よりも強い毒性になることが類推された。

同様に試験による実験値が得られていない本物質の魚類の慢性毒性については、類似物質群の毒性情報が得られず、類推はできなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、上記本文で示した最小毒性値に情報量に応じたアセスメント係数を適用し、予測無影響濃度 (PNEC) を求めた。

急性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	29,000 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	24 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	100,000 µg/L 超
魚 類	<i>Danio rerio</i>	96 時間 LC ₅₀	77,000 µg/L 超

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

これらの毒性値のうち、最も小さい値 (藻類等の 29,000 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 290 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	6,300 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 6,300 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 63 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 63 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質について、海水域では予測環境中濃度 (PEC) が設定できなかった。淡水域では、平均濃度でみると 0.014 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、0.027 µg/L 程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、0.0004 となる。

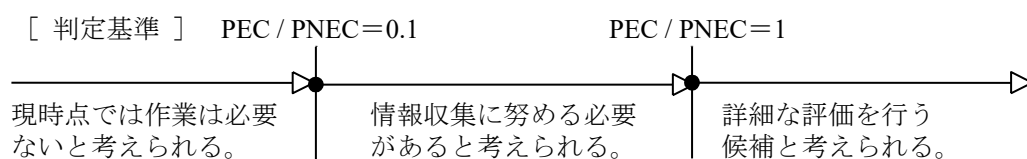
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 4.3 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.014 µg/L 未満程度 (2022)	0.027 µg/L 程度 (2022)	63 µg/L	0.0004
公共用水域・海水	データは得られなかった	データは得られなかった		—

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



【総合的な判定】

化管法に基づく 2022 年度の公共用水域・淡水への届出排出量を全国河道構造データベースの平水流量で除し、希釈のみを考慮した河川中濃度を推定すると、最大で 0.016 µg/L であり、この値と PNEC の比は 0.0003 となる。

また、近年で下水道から河川への排出が多い 2017 年度のデータを用いて河川中濃度を推定すると最大で 0.028 µg/L であり、この値と PNEC の比は 0.0004 となる。

甲殻類等の慢性毒性において、部分構造の観点から、本物質の毒性値はイソシアヌル酸構造を有する類似物質群の最小毒性値 (32,000 µg/L) よりも小さい値になることが類推された。しかし、PNEC の根拠データである藻類等の毒性値 (6,300 µg/L) を下回る値になることまでは推測できず、PNEC の参考値を導出できるような追加情報は得られなかった。

以上より、総合的な判定としても、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) 環境省 (2024) : リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート 2008 年改正対象物質,1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1H,3H,5H)-トリオン (<https://www2.env.go.jp/chemi/prtr/factsheet/factsheet.html>, 2024.05.17 現在) .
- 2) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry.:1795-1796.
- 3) European Chemicals Agency (2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), 1,3,5-tris(oxiranylmethyl)-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2024.05.21 現在).
- 4) 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-(1H,3H,5H)-トリオン [別名 : 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリオン] (被験物質番号 K-1511) の 1-オクタノールと水との間の分配係数試験 (試験番号 : 805182) 最終報告書, 化審法データベース(J-CHECK).
- 5) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 893.
- 6) 経済産業公報 (2002.3.26).
- 7) 1,3,5-トリスグリシジル-イソシアヌル酸 [1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)イソシアヌル酸 (被験物質番号 K-1511) にて試験実施] の微生物による分解度試験 (試験番号 : 21511) 最終報告書, 化審法データベース(J-CHECK).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWINTM 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) International Programme on Chemical Safety (1998) : Triglycidyl isocyanurate. Concise International Chemical Assessment Document 8, WHO.(<https://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad8.htm>, 2024.05.16 現在).
- 11) 経済産業公報 (2003.10.14).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAFTM v.3.02.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWINTM v.2.01.
- 14) 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, 2024.05.17 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 (2024) : 令和 4 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. (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html,2024.02.27 現在).

- 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 (2024)：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/r4kohyo/shukeikekka.html, 2024.02.27 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 (2023)：令和3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/todokedegaiR03/syosai.html>, 2023.03.03 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2025)：令和6年度化学物質環境リスク初期評価等実施業務報告書.
- 5) 環境省環境保健部環境安全課 (2022)：令和3年度版化学物質と環境 (2020年度 (令和2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/>).
- 6) 環境省環境保健部環境安全課 (2024)：令和5年度版化学物質と環境 (2022年度 (令和4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) 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.3.4.3.
- 8) G-CIEMS (Grid-Catchment Integrated Environmental Modeling System) Ver.1.2.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Ciba-Geigy (1990): Potential for DNA binding of Araldite PT 810 (No. PS32-01903). Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate., ACGIH. (2001): 1,3,5-Triglycidyl-S-triazinetriene.
- 2) Ames MM, Kovach JS, Rubin J. (1984): Pharmacological characterization of teroxirone, a triepoxide antitumor agent, in rats, rabbits, and humans. Cancer Res. 44: 4151-4156.
- 3) Mertes I, Fleischmann R, Glatt HR, Oesch F. (1985): Interindividual variations in the activities of cytosolic and microsomal epoxide hydrolase in human liver. Carcinogenesis. 6: 219-223.
- 4) Rubin J, Kovach JS, Ames MM, Moertel CG, Creagan ET, O'Connell MJ. (1987): Phase 1 study of two schedules of teroxirone. Cancer Treat Rep. 71: 489-492.
- 5) Neidhart JA, Derocher D, Grever MR, Kraut EH, Malspeis L. (1984): Phase 1 trial of teroxirone. Cancer Treat Rep. 68: 1115-1119.
- 6) RTECS®: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 7) IPCS (1997): International Chemical Safety Cards. 1274. Triglycidyl isocyanurate.
- 8) Shell (1971): Toxicity studies on the diglycidyl esters of tetrahydrophthalic and hexahydrophthalic acids and of triglycidylisocyanurate: Repeated dosing experiments with rats (TLGR.0019.71). Shell Research Ltd. London, UK. Cited in: National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme(NICNAS). (1994): Priority Existing Chemical No. 1. Triglycidylisocyanurate (TGIC). Full public report. Australian Government Publishing Service. Canberra, Australia.

- 9) Centre Internationale de Toxicologie(CIT). (1995): 13-week toxicity study and fertility study by oral route (dietary admixture) in male rats with PT 810 (TGIC). Centre Internationale de Toxicologie. Miserey, France. Doc No. 0008116684, NTIS/OTS 050391417.
- 10) Safepharm Laboratories Ltd. (1991): TEPIC SP: Five-day repeat exposure inhalation toxicity study in the male mouse. Project No. 14/68. Safepharm Laboratories Ltd. Derby, UK. NTIS/OTS050391413.
- 11) Bushy Run Research Center. (1992a): PL90-810: Chromosomal aberrations assay in mouse spermatogonial cells. Project ID. 54-520. Bushy Run Research Center. Doc No. 89-930000035, NTIS/OTS 050391415.
- 12) Bushy Run Research Center. (1992b): Dominant lethal assay of inhaled PL 90-810 dust in CD-1 mice. Project ID. 54-515. Bushy Run Research Center. Doc No. 89-930000024, NTIS/OTS 050391415.
- 13) National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS).(1994): Priority existing chemical. No. 1. Triglycidyl isocyanurate (TGIC). Full public report. Australian Government Publishing Service. Canberra, Australia.
- 14) Safepharm Laboratories Ltd. (1992): TGIC technical and TGIC ten per cent powder: Chromosome analysis in mouse spermatogonial cells. comparative inhalation study. Project No. 14/75. [draft]. Safepharm Laboratories Ltd. Derby, UK. NTIS/OTS050391414.
- 15) Bushy Run Research Center. (1991): Dominant lethal assay of inhaled PL 90-810 dust in CD-1 mice. Project ID. 54-540. Bushy Run Research Center. NTIS/OTS 050391415.
- 16) Piirilä P, Estlander T, Keskinen H, Jolanki R, Laakkonen A, Pfäffli P, Tupasela, O, Tuppurainen M, Nordman H. (1997): Occupational asthma caused by triglycidyl isocyanurate (TGIC). Clin Exp Allergy. 27: 510-514.
- 17) Meuleman L, Goossens A, Linders C, Rochette F, Nemery B. (1999): Sensitization to triglycidylisocyanurate (TGIC) with cutaneous and respiratory manifestations. Allergy. 54: 752-756.
- 18) Health and Safety Executive (HSE). (1992): Toxicity review 27- Part 1: Triglycidyl isocyanurate. United Kingdom, Health and Safety Executive. HMSO Publication. (ISBN 0 11 886343 6). Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 19) Ciba-Geigy (1982): Salmonella and Escherichia/ liver microsome test with TK 10622. Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD) No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 20) Hazleton (1987): Mutagenicity test on Araldite PT 810 in the Ames Salmonella/microsome reverse mutation assay (No. E-9782-0-401). Veenendaal, Hazleton Biotechnologies. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 21) 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.
- 22) Ciba-Geigy (1983a): L5178Y/TK+/- mouse lymphoma mutagenicity test with TK 10622. (No. 830797). Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.

- 23) Loveday KS, Anderson BE, Resnick MA, Zeiger E. (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro. V: Results with 46 chemicals. *Environ Mol Mutagen.* 16: 272-303.
- 24) Sofuni T, Matsuoka A, Sawada M, Ishidate M Jr, Zeiger E, Shelby MD. (1990): A comparison of chromosome aberration induction by 25 compounds tested by two Chinese hamster cell (CHL and CHO) systems in culture. *Mutat Res.* 241: 175-213.
- 25) Galloway SM, Sofuni T, Shelby MD, Thilagar A, Kumaroo V, Kaur P, Gulati D, Putman DL, Murli H, Marshall R, Tanaka N, Anderson B, Zeiger E, Ishidate M Jr.(1997): Multilaboratory comparison of in vitro tests for chromosome aberrations in CHO and CHL cells tested under the same protocols. *Environ Mol Mutagen.* 29: 189-207.
- 26) Ciba-Geigy (1985): Chromosome studies on human lymphocytes in vitro with TK 10622. (No. 850071). Basel, Ciba-Geigy Ltd. NTIS/OTS05039141.
- 27) Ciba-Geigy (1988a): Autoradiographic DNA repair test on rat hepatocytes with TK 10622. (No. 874266). Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 28) Ciba-Geigy (1988b): Autoradiographic DNA repair test on human fibroblasts with TK 10622. (No. 874267). Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 29) Ciba-Geigy (1983b): BALB/3T3 cell transformation assay with TK 10622. (No. 820934). Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 30) Ciba-Geigy (1986a): Transformation/liver microsome test with TK 10622. (No. 850072). Basel, Ciba-Geigy Ltd. NTIS/OTS05039141.
- 31) Ciba-Geigy (1986b): Mammalian spot test, mouse, 8 weeks with TK 10622. (No. 850070). Basel, Ciba-Geigy Ltd. NTIS/OTS05039141.
- 32) Ciba-Geigy (1986c): Chromosome studies on male germinal epithelium of mouse spermatogonia. (No. 850067). Basel, Ciba-Geigy Ltd. NTIS/OTS05039141.
- 33) Hazleton (1989a): Mutagenicity test on PL88-810 in the mouse spermatogonial cell cytogenetic assay. (No. 10386-0-474). Kensington, MD, Hazleton Laboratories America Inc. NTIS/OTS05039144.
- 34) Hazleton (1991): Study to evaluate the chromosome damaging potential of TK 10622 (PT810 [TGIC, 97%]) by its effects on the spermatogonial cells of treated mice. Heslington, York, Hazleton Microtest. NTIS/OTS050391410.
- 35) Ciba-Geigy (1986d): Chromosome studies on male epithelium of mouse spermatocytes with TK 10622. (No. 850068). Basel, Ciba-Geigy Ltd. NTIS/OTS05039141.
- 36) Ciba-Geigy (1983c): Nucleus anomaly test in somatic interphase nuclei of Chinese hamster with TK 10622. (No. 820931). Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 37) Hazleton (1989b): Mutagenicity test on PL88-810 in the dominant lethal assay. (No. 10386-0-471). Kensington, MD. Hazleton Laboratories America Inc. NTIS/OTS05039144.

- 38) Ciba-Geigy (1986e): Dominant lethal test, mouse, three weeks. (No. 850069). Basel, Ciba-Geigy Ltd. NTIS/OTS05039141.
- 39) Ciba-Geigy (1984): Sister chromatid exchange studies on somatic cells of Chinese hamster. (No. 830989). Basel, Ciba-Geigy Ltd. NTIS/OTS05039141.
- 40) Ciba-Geigy (1983d): Sister chromatid exchange studies on somatic cells of the Chinese hamster. (No. 820932). Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 41) Ciba-Geigy (1993): Hazard assessment with Araldite PT 810: Inactivation by subcellular liver fractions and binding to liver DNA. Project No. 924004. Basel, Ciba-Geigy Ltd. Cited in: IPCS (1998): Concise International Chemical Assessment Document (CICAD). No. 8. Triglycidyl isocyanurate.
- 42) Centre Internationale de Toxicologie(CIT). (1999): Carcinogenicity study in male rats of TGIC (1,3,5-triglycidyl isocyanurate). Miserey, Centre Internationale de Toxicologie. Doc No. 89990000269, NTIS/OTS 0573828-1.

(4) 生態リスクの初期評価

- 1) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 1,3,5-tris(oxiranylmethyl)-1,3,5-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full,Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)
1. Toxicity to aquatic algae and cyanobacteria. 001 Key Experimental study (1993).
2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental study (1988).
3. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental study (1988).

（Ⅱ） 化学物質の健康リスク初期評価（１物質：追加実施分）の結果

[1] キシレン

本物質は、パイロット事業（化学物質の環境リスク評価 第1巻）において環境リスク初期評価結果を公表した後、第10次取りまとめにおいて生態リスクについて異性体ごとの知見を収集した上で初期評価結果を公表した。今回、健康リスクについて新たな知見が得られ、新たな環境実測データ（大気、室内空気）も得られたため、改めて健康リスクの初期評価を行った。

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：キシレン

（別の呼称：ジメチルベンゼン、メチルトルエン、キシロール）

CAS 番号：95-47-6 (*o*-キシレン)

108-38-3 (*m*-キシレン)

106-42-3 (*p*-キシレン)

1330-20-7 (キシレン)

化審法官報公示整理番号：3-3 (キシレン)

化管法管理番号：80 (キシレン)

RTECS 番号：ZE2450000 (*o*-キシレン)

ZE2275000 (*m*-キシレン)

ZE2625000 (*p*-キシレン)

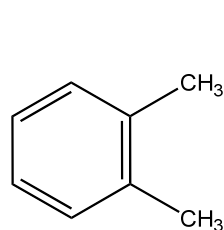
ZE2100000 (キシレン)

分子式：C₈H₁₀

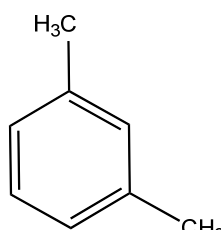
分子量：106.17

換算係数：1 ppm = 4.34 mg/m³ (気体、25℃)

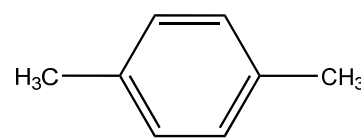
構造式：



o-キシレン



m-キシレン



p-キシレン

(2) 物理化学的性状

本物質は常温で無色透明の液体で、揮発性物質である¹⁾。

	<i>o</i> -キシレン	<i>m</i> -キシレン	<i>p</i> -キシレン
融点	-25.16℃ ²⁾ 、-25℃ ^{3), 5)} 、 -25.182℃ ⁴⁾ 、-25.2℃ ⁶⁾	-47.85℃ ²⁾ 、-47.4℃ ³⁾ 、 -47.872℃ ⁴⁾ 、-48℃ ⁵⁾ 、 -53℃ ⁵⁾ 、-47.9℃ ⁶⁾	13.3℃ ^{2), 6)} 、13~14℃ ³⁾ 、 13.263℃ ⁴⁾ 、13℃ ⁵⁾
沸点	144.4℃ (101 kPa) ²⁾ 、 144℃ ^{3), 5)} 、 144.429℃ (101 kPa) ⁴⁾ 、 144.4℃ ⁶⁾	139.1℃ (101 kPa) ²⁾ 、 139.3℃ ³⁾ 、 139.12℃ (101 kPa) ⁴⁾ 、 139℃ ⁵⁾ 、139.1℃ ⁶⁾	138.3℃ (101 kPa) ²⁾ 、 137~138℃ ³⁾ 、 138.359℃ (101k Pa) ⁴⁾ 、 138.4℃ ⁵⁾ 、138.3℃ ⁶⁾
密度	0.8755 g/cm ³ (25℃) ²⁾ 、 0.88 g/cm ³ ⁵⁾	0.8598 g/cm ³ (25℃) ²⁾ 、 0.86 g/cm ³ (20℃) ⁵⁾	0.8565 g/cm ³ (25℃) ²⁾ 、 0.86 g/cm ³ (20℃) ⁵⁾

蒸気圧	880 Pa (25°C) ²⁾ 、 881 Pa (25°C) ⁴⁾ 、 700 Pa (20°C) ⁵⁾ 、 665 Pa (20°C) ⁶⁾	1,130 Pa (25°C) ²⁾ 、 1,110 Pa (25°C) ⁴⁾ 、 800 Pa (20°C) ⁵⁾ 、 798 Pa (20°C) ⁶⁾	1,190 Pa (25°C) ²⁾ 、 1,180 Pa (25°C) ⁴⁾ 、 870 Pa (20°C) ⁵⁾ 、 865 Pa (20°C) ⁶⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	3.12 (pH 不明) ^{2), 4), 6), 7)} 、 2.77 (pH 不明) ⁵⁾	3.20 (pH 不明) ^{2), 4), 5), 7)} 、 3.2 (pH 不明) ⁶⁾	3.15 (pH 不明) ^{2), 4), 5), 6), 7)}
酸解離定数 (pKa)			
水溶性 (水溶解度)	171 mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、 178 mg/L (25°C) ^{4), 6)} 、 175 mg/L (20°C) ⁵⁾ 、 167.0~220.8 mg/L (25°C) ⁸⁾ 、 170.4~239.9 mg/L (20°C) ⁸⁾	161 mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、 161 mg/L (25°C) ^{4), 6)} 、 134.0~196.0 mg/L (25°C) ⁸⁾ 、 155.4 mg/L (20°C) ⁸⁾	181 mg/1,000g (25°C) ²⁾ 、 162 mg/L (25°C) ^{4), 6)} 、 198 mg/L (25°C) ⁵⁾ 、 130.0~214.5 mg/L (25°C) ⁸⁾ 、 164.8~191.1 mg/L (20°C) ⁸⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性	<i>o</i> -キシレン	<i>m</i> -キシレン	<i>p</i> -キシレン
好氣的分解	分解性の良好な物質 (キシレン) ⁹⁾ 良分解性 ¹⁰⁾		
分解率	類似化学物質の分解性 との比較により判定 ¹⁰⁾	BOD 100%、GC 100% (試験期間：4 週間、被験 物質濃度：100 mg/L、活 性汚泥濃度：30 mg/L) ¹¹⁾	BOD 38%、GC 92% (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) ¹²⁾
化学分解性	<i>o</i> -キシレン	<i>m</i> -キシレン	<i>p</i> -キシレン
OH ラジカル との反応性 (大気中)	反応速度定数： $14 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：4.7~47 時間 半減期は OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁴⁾ と仮定し計算	反応速度定数： $23 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：2.8~28 時間	反応速度定数： $14 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：4.5~45 時間
オゾンとの反 応性 (大気中)	反応速度定数： $1.7 \times 10^{-21} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：4.3~26 年 半減期はオゾン濃度を $3 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{11} \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁴⁾ と仮定し計算	反応速度定数： $8.5 \times 10^{-22} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：8.6~52 年	反応速度定数： $1.4 \times 10^{-21} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：5.4~32 年
硝酸ラジカル との反応性 (大気中)	反応速度定数： $3.8 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：89 日 半減期は硝酸ラジカル濃度を $2.4 \times 10^8 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁵⁾ と仮定し計算	反応速度定数： $2.3 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：140 日	反応速度定数： $4.5 \times 10^{-16} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (測定値) ¹³⁾ 半減期：74 日
加水分解性	<i>o</i> -キシレン 加水分解性の基をもた ない ¹⁶⁾	<i>m</i> -キシレン 加水分解性の基をもた ない ¹⁶⁾	<i>p</i> -キシレン 加水分解性の基をもた ない ¹⁶⁾

生物濃縮性	<i>o</i> -キシレン	<i>m</i> -キシレン	<i>p</i> -キシレン
生物濃縮係数 (BCF)	14.1 ¹⁷⁾	14.8 ¹⁷⁾	14.8 ¹⁷⁾
土壌吸着性	<i>o</i> -キシレン	<i>m</i> -キシレン	<i>p</i> -キシレン
有機炭素補正 土壌吸着係数 (Koc)	48～537 ¹⁸⁾	115～427 ¹⁸⁾	74～603 ¹⁸⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

化審法に基づき公表されたキシレンの製造・輸入数量の推移を表 1.1 に示す¹⁹⁾。

表 1.1 製造・輸入数量の推移

年度	2013	2014	2015	2016	2017
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	6,485,455	4,930,794	5,788,076	6,136,582	6,435,533
年度	2018	2019	2020	2021	2022
製造・輸入数量 (t) ^{a)}	7,209,975	6,849,107	5,171,450	5,040,267	3,999,802

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。

キシレン及びその異性体の経済産業省生産動態統計調査に基づく生産量の推移を表 1.2 に示す²⁰⁾。

表 1.2 キシレン及びその異性体の生産量の推移

年	2013	2014	2015	2016	2017
キシレン (t) ^{a)}	6,661,601	5,921,230	6,413,207	6,702,734	6,778,827
<i>o</i> -キシレン (t)	118,735	119,648	119,082	128,707	126,363
<i>m</i> -キシレン (t)	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
<i>p</i> -キシレン (t)	3,870,706	2,828,864	3,093,488	3,286,091	3,468,646
年	2018	2019	2020	2021	2022
キシレン (t) ^{a)}	6,771,322	6,596,549	5,195,360	4,983,161	4,889,600
<i>o</i> -キシレン (t)	108,351	105,881	95,027	96,526	106,018
<i>m</i> -キシレン (t)	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}	— ^{b)}
<i>p</i> -キシレン (t)	3,374,124	3,272,900	2,329,512	2,328,216	2,462,407

注：a) 非石油系を含む

b) 記載がない

キシレン及びその異性体の輸入量²¹⁾、輸出量²¹⁾の推移をそれぞれ表 1.3、表 1.4 に示す。

表 1.3 キシレン及びその異性体の輸入量の推移 ^{a), b)}

年	2014	2015	2016	2017	2018
キシレン (t) ^{c)}	0.5	0.6	0.2	3	2
<i>o</i> -キシレン (t)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	0.09
<i>m</i> -キシレン (t)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
<i>p</i> -キシレン (t)	48,598	63,881	54,288	50,380	44,013
年	2019	2020	2021	2022	2023
キシレン (t) ^{c)}	1	1	1	1	2
<i>o</i> -キシレン (t)	— ^{d)}	0	0.002	0.014	0.032
<i>m</i> -キシレン (t)	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}	— ^{d)}
<i>p</i> -キシレン (t)	54,497	40,850	48,157	38,519	9,617

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

b) 純度が95%以上（重量比）のもので低純度のものを含まない。

c) 異性体（*o*-体、*m*-体、*p*-体）の混合物。

d) 記載がない。

表 1.4 キシレン及びその異性体の輸出量の推移 ^{a), b)}

年	2014	2015	2016	2017	2018
キシレン (t) ^{c)}	493,093	715,363	506,493	8,975	15,463
<i>o</i> -キシレン (t)	57,556	53,052	60,263	57,794	39,907
<i>m</i> -キシレン (t)	29,901	51,404	57,948	104,819	121,328
<i>p</i> -キシレン (t)	2,396,794	2,737,553	3,006,555	3,229,459	3,121,657
年	2019	2020	2021	2022	2023
キシレン (t) ^{c)}	7,318	9,422	3,081	332	25
<i>o</i> -キシレン (t)	34,969	29,447	33,049	37,988	37,302
<i>m</i> -キシレン (t)	89,034	30,860	32,962	31,247	265,27
<i>p</i> -キシレン (t)	3,028,981	2,114,964	2,059,070	2,263,949	2,171,838

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

b) 純度が95%以上（重量比）のもので低純度のものを含まない。

c) 異性体（*o*-体、*m*-体、*p*-体）の混合物。

② 用 途

キシレン及びその異性体の主な用途は表 1.5 のとおり ¹⁾。

表 1.5 キシレン及びその異性体の主な用途

物質名	用 途
混合物キシレン ^{a)}	油性塗料、接着剤、印刷インキ、農薬などの溶剤やシンナー
<i>o</i> -キシレン	無水フタル酸の原料
<i>m</i> -キシレン	可塑剤やポリエステル樹脂の原料であるイソフタル酸の原料、 <i>o</i> -キシレンや <i>p</i> -キシレンに変化させて利用
<i>p</i> -キシレン	テレフタル酸などの原料

注：a) 3種の異性体の他、エチルベンゼン等も含有しているキシレンの一般的な製品 ²²⁾。

なお、各異性体のキシレンが灯油、ガソリンなどに含まれている¹⁾。過去には各異性体のキシレンが軽油に含まれていたが¹⁾、現在は含まれていない²³⁾。キシレンの含有率（2020～2022年度の石油業界平均値）は、プレミアムガソリン 5.7 wt%、レギュラーガソリン 4.7 wt%、灯油 1.2 wt%とされている²³⁾。

（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（化管法）第一種指定化学物質（管理番号：80、政令番号：103）に指定されている。

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：125）に指定されている。

本物質は、有害大気汚染物質に該当する可能性がある物質に選定されている。本物質は悪臭防止法の特定悪臭物質に指定されている。

本物質は水質汚濁に係る要監視項目に設定されているほか、水質汚濁防止法の指定物質に指定されている。本物質は水道水質基準の要検討項目に位置づけられている。

2. 曝露評価

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

(1) 環境中への排出量

キシレ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、2022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。

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（2022 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	19,924,675	3,654	12	0	6,169	7,366,995	5,473,450	14,157,109	715,213	11,938,232	19,928,341	32,284,004	52,212,345

業種等別排出量(割合)													
船舶製造・修理業、 船用機関製造業	5,422,650 (27.2%)	0	0	0	0	351,396 (4.8%)							
輸送用機械器具 製造業	4,215,138 (21.2%)	20 (0.5%)	0	0	58 (0.9%)	382,344 (5.2%)	446,632 (8.2%)						
金属製品製造業	2,603,503 (13.1%)	70 (1.9%)	0	0	88 (1.4%)	550,136 (7.5%)	1,171,479 (21.4%)						
一般機械器具製造業	2,336,306 (11.7%)	29 (0.8%)	0	0	240 (3.9%)	511,592 (6.9%)	538,384 (9.8%)						
自動車整備業	44,705 (0.2%)	0	0	0	0	5,118 (0.07%)	2,091,591 (38.2%)						
電気機械器具製造業	834,881 (4.2%)	5 (0.1%)	0	0	109 (1.8%)	274,152 (3.7%)	72,407 (1.3%)						
プラスチック製品 製造業	853,089 (4.3%)	0	0	0	0	156,373 (2.1%)	30,693 (0.6%)						
化学工業	792,926 (4.0%)	1,135 (31.1%)	12 (100%)	0	597 (9.7%)	4,283,643 (58.1%)	8,477 (0.2%)						
ゴム製品製造業	602,995 (3.0%)	0	0	0	0	18,540 (0.3%)	47,810 (0.9%)						
鉄鋼業	489,152 (2.5%)	0	0	0	0	91,367 (1.2%)	35,300 (0.6%)						
家具・装備品製造業	121,221 (0.6%)	0	0	0	0	29,003 (0.4%)	263,206 (4.8%)						
繊維工業	355,888 (1.8%)	145 (4.0%)	0	0	1,700 (27.6%)	5,356 (0.07%)	12,596 (0.2%)						
窯業・土石製品 製造業	296,438 (1.5%)	0	0	0	93 (1.5%)	84,529 (1.1%)	47,518 (0.9%)						
その他の製造業	121,813 (0.6%)	0	0	0	0	16,414 (0.2%)	146,654 (2.7%)						
石油製品・石炭製品 製造業	207,249 (1.0%)	2,200 (60.2%)	0	0	3,100 (50.2%)	9,273 (0.1%)	0.6 (0.00001%)						
鉄道業	9,549 (0.05%)	0	0	0	15 (0.2%)	4,328 (0.06%)	196,957 (3.6%)						
木材・木製品製造業	44,050 (0.2%)	0	0	0	0	1,291 (0.02%)	112,281 (2.1%)						
燃料小売業	77,336 (0.4%)	0	0	0	0	564 (0.008%)	75,087 (1.4%)						
非鉄金属製造業	84,017 (0.4%)	0	0	0	0	78,198 (1.1%)	35,884 (0.7%)						
鉄道車両・同部分品 製造業	109,900 (0.6%)	0	0	0	0	40,080 (0.5%)							
出版・印刷・同関連 産業	63,168 (0.3%)	0	0	0	0	37,014 (0.5%)	16,094 (0.3%)						
精密機械器具製造業	62,101 (0.3%)	0	0	0	0	6,733 (0.09%)	12,116 (0.2%)						
機械修理業	8,304 (0.04%)	0	0	0	0	827 (0.01%)	58,291 (1.1%)						
電気業	41,102 (0.2%)	0	0	0	0	28 (0.0004%)							
石油卸売業	33,270 (0.2%)	0	0	0	0	3,311 (0.04%)							

総排出量の構成比(%)		
届出	届出外	
38%	62%	

	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	19,924,675	3,654	12	0	6,169	7,366,995	5,473,450	14,157,109	715,213	11,938,232	19,928,341	32,284,004	52,212,345

業種等別排出量(割合)

倉庫業	28,034 (0.1%)	0.1 (0.003%)	0	0	0	0	2,706 (0.04%)	5 (0.00009%)				
パルプ・紙・紙加工品 製造業	9,722 (0.05%)	1 (0.04%)	0	0	0	0	4,379 (0.06%)	10,972 (0.2%)				
産業廃棄物処分量	563 (0.003%)	0	0	0	0	0	390 (0.005%)	16,252 (0.3%)				
医療業	6,146 (0.03%)	0	0	0	0	72 (1.2%)	94,092 (1.3%)	2,590 (0.05%)				
医療用機械器具 ・医療用品製造業	8,180 (0.04%)	0	0	0	0	0	2,060 (0.03%)					
農薬製造業	6,753 (0.03%)	0	0	0	0	48 (0.8%)	36,329 (0.5%)					
洗濯業	38 (0.0002%)	0	0	0	0	0	0	6,489 (0.1%)				
特別管理産業廃棄物 処分量	5,722 (0.03%)	0	0	0	0	0	76,100 (1.0%)					
原油・天然ガス鉱業	5,091 (0.03%)	0	0	0	0	0	0					
高等教育機関	3,213 (0.02%)	0	0	0	0	45 (0.7%)	78,670 (1.1%)	1,641 (0.03%)				
電子応用装置製造業	4,553 (0.02%)	5 (0.1%)	0	0	0	0	2,866 (0.04%)					
食料品製造業	2,911 (0.01%)	0	0	0	0	0	25,000 (0.3%)	1,640 (0.03%)				
なめし革・同製品 ・毛皮製造業	110 (0.0006%)	0	0	0	0	3 (0.05%)	4 (0.00005%)	4,110 (0.08%)				
商品検査業	2,500 (0.01%)	0	0	0	0	0	1,100 (0.01%)	1,244 (0.02%)				
武器製造業								3,447 (0.06%)				
下水道業	145 (0.0007%)	0	0	0	0	0	0	3,028 (0.06%)				
自然科学研究所	1,320 (0.007%)	0	0	0	0	0	28,827 (0.4%)	1,671 (0.03%)				
医薬品製造業	2,523 (0.01%)	43 (1.2%)	0	0	0	0	66,927 (0.9%)					
自動車卸売業	2,135 (0.01%)	0	0	0	0	0	87 (0.001%)					
ガス業	2,004 (0.01%)	0	0	0	0	0	0					
衣服・その他の 繊維製品製造業	1,030 (0.005%)	0	0	0	0	0	3,972 (0.05%)	79 (0.001%)				
電気計測器製造業	770 (0.004%)	0	0	0	0	0	77 (0.001%)					
計量証明業	7 (0.00004%)	0	0	0	0	0	0	601 (0.01%)				
一般廃棄物処理業 (ごみ処分量に限る。)	301 (0.002%)	0	0	0	0	0	0					
写真業								217 (0.004%)				
塩製造業	85 (0.0004%)	0	0	0	0	0	0					
飲料・たばこ・飼料 製造業	61 (0.0003%)	0	0	0	0	0	1,800 (0.02%)	4 (0.00006%)				
鉄スクラップ卸売業	10 (0.00005%)	0	0	0	0	0	0					
熱供給業	0.1 (0.0000005%)	0	0	0	0	0	0					
塗料								9,085,809 (64.2%)	697,474 (97.5%)			
漁網防汚剤								4,076,856 (28.8%)				
農薬								721,450 (5.1%)	17,295 (2.4%)			
汎用エンジン								209,055 (1.5%)				
接着剤								52,683 (0.4%)				
殺虫剤								11,257 (0.08%)	445 (0.06%)			

総排出量の構成比(%)		
届出	届出外	
38%	62%	

	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	19,924,675	3,654	12	0	6,169	7,366,995		5,473,450	14,157,109	715,213	11,938,232	19,928,341	32,284,004	52,212,345

業種等別排出量(割合)							総排出量の構成比(%)			
自動車										10,811,003 (90.6%)
船舶										686,916 (5.8%)
二輪車										258,211 (2.2%)
特殊自動車										160,866 (1.3%)
鉄道車両										13,576 (0.1%)
航空機										7,661 (0.06%)

キシレンの2022年度における環境中への総排出量は約52,000tとなり、そのうち届出排出量は約20,000tで全体の38%であった。届出排出量のうち約20,000tが大気、約3.7tが公共用水域、0.012tが土壌へ排出されるとしており、大気への排出量が多い。この他に下水道への移動量が約6.2t、廃棄物への移動量が約7,400tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出が多い業種は船舶製造・修理業、船用機関製造業(27%)、輸送用機械器具製造業(21%)、金属製品製造業(13%)、一般機械器具製造業(12%)、電気機械器具製造業(4%)、プラスチック製品製造業(4%)であり、公共用水域への排出が多い業種は石油製品・石炭製品製造業(60%)、化学工業(31%)であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の媒体別配分は「令和4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	51,455,272
水 域	17,718
土 壌	739,356

キシレンの化管法に基づき公表された排出量及び移動量の推移を表2.3に示す¹⁾。

表 2.3 化管法に基づく排出量及び移動量 (PRTR データ) の推移

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			
2022	19,924,675	3,654	12	0	6,169	7,366,995		5,473,450	14,157,109	715,213	11,938,232	19,928,341	32,284,004	52,212,345
2021	20,041,119	5,666	14	0	4,939	7,254,950		5,323,265	14,506,881	745,385	11,936,045	20,046,799	32,511,576	52,558,375
2020	21,067,595	4,963	13	0	4,039	6,843,829		5,311,927	15,926,118	595,038	11,992,797	21,072,571	33,825,879	54,898,450
2019	24,845,873	4,938	14	0	5,555	7,564,830		6,168,944	16,997,590	599,792	12,277,017	24,850,825	36,043,342	60,894,167
2018	25,774,541	5,024	4	0	10,006	7,731,779		6,437,375	18,326,446	613,719	12,891,053	25,779,569	38,268,594	64,048,163
2017	27,023,494	4,178	40	0	6,385	7,493,787		7,481,574	19,987,853	900,140	13,770,145	27,027,712	42,139,712	69,167,424
2016	27,044,516	5,421	81	0	5,966	8,096,189		6,747,920	23,494,033	837,031	14,094,594	27,050,018	45,173,578	72,223,596
2015	28,179,583	5,402	50	0	9,727	8,378,442		6,800,480	20,345,725	936,666	12,185,670	28,185,035	40,268,540	68,453,575
2014	28,379,844	6,028	76	0	10,073	7,642,787		6,996,319	19,748,916	735,244	13,465,556	28,385,948	40,946,035	69,331,983
2013	28,406,802	5,846	50	96	8,941	7,712,609		6,248,886	17,938,994	515,584	14,995,938	28,412,794	39,699,402	68,112,196

(2) 媒体別分配割合の予測

キシレン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、2022 年度に環境中及び大気への排出量が最大であった愛知県（大気への排出量 3,400 t、公共用水域への排出量 0.99 t、土壌への排出量 29 t）、公共用水域への排出量が最大であった山口県（大気への排出量 1,300 t、公共用水域への排出量 2.7 t、土壌への排出量 5.1 t）、土壌への排出量が最大であった北海道（大気への排出量 2,700 t、公共用水域への排出量 0.21 t、土壌への排出量 190 t）とした。キシレンの環境中への推定排出量の全量がすべて各異性体とした予測結果を表 2.4.1～表 2.4.3 に示す。

表 2.4.1 媒体別分配割合の予測結果（*o*-キシレン）

媒 体	分配割合 (%)			
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域			
	環境中	大 気	公共用水域	土 壤
	愛知県	愛知県	山口県	北海道
大 気	69.8	69.8	88.4	69.7
水 域	0.9	0.9	2.3	0.8
土 壤	29.3	29.3	9.3	29.5
底 質	0.0	0.0	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。

表 2.4.2 媒体別分配割合の予測結果（*m*-キシレン）

媒 体	分配割合 (%)			
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域			
	環境中	大 気	公共用水域	土 壤
	愛知県	愛知県	山口県	北海道
大 気	71.9	71.9	88.9	67.4
水 域	0.7	0.7	1.8	0.6
土 壤	27.4	27.4	9.3	32.0
底 質	0.0	0.0	0.0	0.0

注：同前。

表 2.4.3 媒体別分配割合の予測結果（*p*-キシレン）

媒 体	分配割合 (%)			
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域			
	環境中	大 気	公共用水域	土 壤
	愛知県	愛知県	山口県	北海道
大 気	72.4	72.4	89.8	72.3
水 域	0.7	0.7	1.9	0.7
土 壤	26.9	26.9	8.3	27.0
底 質	0.0	0.0	0.0	0.0

注：同前。

(3) 各媒体中の存在量の概要

キシレン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 2.5.1～表 2.5.6 に示す。

表 2.5.1 各媒体中の存在状況（キシレン、国による調査結果）

媒体		幾何 平均値 ^{a)}	算術 平均値	最小値	最大値 ^{a)}	検出 下限値 ^{b)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³	<u>1.5</u>	1.8	0.25	7.4	— ^{c)}	53/53	全国	2022	5)
		1.3	1.6	0.21	<u>8.0</u>	— ^{c)}	61/61	全国	2021	6)
		1.4	1.7	0.31	8.0	— ^{c)}	63/63	全国	2020	7)
		1.5	1.8	0.21	9.3	— ^{c)}	63/63	全国	2019	8)
		1.8	2.6	0.33	38	— ^{c)}	64/64	全国	2018	9)
		1.4	1.7	0.35	10	— ^{c)}	64/64	全国	2017	10)
		1.4	1.6	0.36	6.2	— ^{c)}	63/63	全国	2016	11)
		1.8	2.2	0.41	9.6	— ^{c)}	72/72	全国	2015	12)
		1.5	1.8	0.47	7.5	— ^{c)}	69/71	全国	2014	13)
		1.7	2.1	0.17	9.9	— ^{c)}	88/88	全国	2013	14)
室内空気	μg/m ³	— ^{c)}	<u>6.2</u>	0.34	<u>140</u>	0.17	94/94	全国	2023	15)
		— ^{c)}	4.1	<0.17	38	0.17	— ^{c)} /90	全国	2020	16)
		— ^{c)}	— ^{c)}	0.61	58	0.35	— ^{c)} /93	全国	2013	16)
食物	μg/g	<0.027	<0.027	<0.027	<0.027	0.027	0/45	全国	2001	17)
飲料水	μg/L									
地下水	μg/L	<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/311	全国	2022	18)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/321	全国	2021	19)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/280	全国	2020	20)
		<40	<40	<0.2	<40	0.2～40	0/296	全国	2019	21)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/301	全国	2018	22)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/308	全国	2017	23)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/304	全国	2016	24)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/306	全国	2015	25)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/499	全国	2014	26)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/385	全国	2013	27)
土壌	μg/g									
公共用水域・淡水	μg/L	<40	<40	<0.1	<40	0.1～40	0/735	全国	2022	28)
		<40	<40	<0.1	0.2	0.1～40	1/708	全国	2021	29)
		<40	<40	<0.1	<40	0.1～40	0/715	全国	2020	30)
		<40	<40	<0.1	<40	0.1～40	0/760	全国	2019	31)
		<40	<40	<0.1	<40	0.1～40	0/767	全国	2018	32)
		<40	<40	<0.1	<40	0.1～40	0/797	全国	2017	33)
		<40	<40	<0.1	<40	0.1～40	0/831	全国	2016	34)

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	
公共用水域・海水	μg/L	<40	<40	<0.1	0.6	0.1～40	1/730	全国	2015	35)
		<40	<40	<0.1	<40	0.1～40	0/765	全国	2014	36)
		<40	<40	<0.1	0.9	0.1～40	4/823	全国	2013	37)
		<40	<40	<0.2	<40	0.2～40	0/85	全国	2022	28)
		<40	<40	<0.2	<40	0.2～40	0/91	全国	2021	29)
		<40	<40	<0.2	<40	0.2～40	0/94	全国	2020	30)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/90	全国	2019	31)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/103	全国	2018	32)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/113	全国	2017	33)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/113	全国	2016	34)
		<40	<40	<0.6	<40	0.6～40	0/104	全国	2015	35)
		<40	<40	<1	<40	1～40	0/110	全国	2014	36)
		<40	<40	<1	<40	1～40	0/118	全国	2013	37)
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太字で示した数字は、曝露の推定に用いた値を示す。

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

c) 公表されていない。

表 2.5.2 各媒体中の存在状況（キシレン、国以外の調査結果）

媒 体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 a)	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m ³	3.3	3.4	2.6	4.3	— ^{b)}	6/6	川崎市	2015	38)
室内空気	μg/m ³	— ^{b)}	8.4	— ^{b)}	100	— ^{b)}	— ^{b)} /425	全国	2003	39)
		— ^{b)}	— ^{b)}	2.4	170	— ^{b)}	105/105	大阪府	2003	40)
食物	μg/g									
飲料水	μg/L	<0.05	<0.05	<0.05	0.23	0.05	1/19	大阪府	2007	41)
地下水	μg/L	— ^{b)}	— ^{b)}	<0.03	0.07	0.03	31/76	川崎市	2001	42)
土壌	μg/g									

媒 体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値 ^{a)}	検出率	調査地域	測定年度	文献
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) $\mu\text{g/g}$									
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) 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。

表 2.5.3 各媒体中の存在状況（*o*-キシレン、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 $\mu\text{g/m}^3$	0.38	0.40	0.12	0.63	— ^{a)}	21/21	全国	2022	5)
	0.40	0.42	0.11	0.77	— ^{a)}	19/19	全国	2021	6)
	0.31	0.33	0.12	0.52	— ^{a)}	19/19	東京都、 長野県	2020	7)
	0.40	0.43	0.14	0.75	— ^{a)}	22/22	東京都、 長野県	2019	8)
	0.43	0.74	0.14	8.1	— ^{a)}	22/22	東京都、 長野県	2018	9)
	0.35	0.37	0.097	0.53	— ^{a)}	22/22	東京都、 長野県	2017	10)
	0.36	0.38	0.14	0.68	— ^{a)}	23/23	東京都、 長野県、 神奈川県	2016	11)
	0.44	0.47	0.11	0.66	— ^{a)}	21/21	東京都、 神奈川県	2015	12)
	0.47	0.50	0.14	0.77	— ^{a)}	20/20	長野県、 東京都	2014	13)
	0.54	0.58	0.16	1.4	— ^{a)}	21/21	東京都、 長野県、 神奈川県	2013	14)
室内空気 $\mu\text{g/m}^3$									

注：a) 公表されていない。

表 2.5.4 各媒体中の存在状況 (o-キシレン、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	0.81	0.94	0.49	2.0	— ^{a)}	5/5	川崎市	2022	48)
		0.65	0.68	0.45	1.0	— ^{a)}	5/5	川崎市	2021	49)
		0.47	0.53	0.29	1.1	— ^{a)}	5/5	川崎市	2020	50)
		0.28	0.28	0.28	0.28	0.0036	1/1	名古屋市	2020	51)
		0.75	0.81	0.50	1.5	— ^{a)}	5/5	川崎市	2019	52)
		0.74	0.83	0.50	1.7	— ^{a)}	5/5	川崎市	2018	53)
		0.86	0.93	0.61	1.7	— ^{a)}	5/5	川崎市	2017	54)
		0.7	0.77	0.48	1.5	— ^{a)}	5/5	川崎市	2016	55)
		1.1	1.3	0.69	2.7	— ^{a)}	5/5	川崎市	2015	56)
		1.1	1.2	0.87	2.1	— ^{a)}	5/5	川崎市	2014	57)
		1.1	1.2	0.81	1.9	— ^{a)}	5/5	川崎市	2013	58)
室内空気	μg/m ³	0.81	2.1	0.36	7.4	0.1	4/4	千葉県	2022	59)
		0.71	2.6	0.26	9.3	0.1	4/4	千葉県	2021	59)
		0.49	0.63	0.31	1.5	0.1	4/4	千葉県	2020	59)
		0.50	0.60	0.32	1.3	0.1	4/4	千葉県	2019	59)
		0.64	0.71	0.47	1.3	0.1	4/4	千葉県	2018	59)
		0.80	0.98	0.47	2.1	0.1	4/4	千葉県	2017	59)
		— ^{a)}	3.6	0.1	98	— ^{a)}	— ^{a)}	全国	2014～ 2017	60)

注：a) 公表されていない。

表 2.5.5 各媒体中の存在状況 (m, p-キシレン、国による調査結果)

媒体		幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査地域	測定年度	文献
一般環境大気	μg/m³	0.91	1.0	0.30	1.7	— a)	20/20	埼玉県、 東京都、 長野県	2022	5)
		0.96	1.1	0.29	1.9	— a)	19/19	東京都、 長野県	2021	6)
		0.73	0.82	0.29	1.5	— a)	19/19	東京都、 長野県	2020	7)
		0.87	1.1	0.29	2.4	— a)	22/22	東京都、 長野県	2019	8)
		0.96	2.3	0.23	30	— a)	22/22	東京都、 長野県	2018	9)
		0.76	0.86	0.25	1.6	— a)	22/22	東京都、 長野県	2017	10)
		0.83	0.96	0.32	1.9	— a)	23/23	東京都、 長野県、 神奈川県	2016	11)
		1.0	1.1	0.30	2.0	— a)	21/21	東京都、 長野県、 神奈川県	2015	12)
		1.0	1.1	0.33	2.2	— a)	20/20	東京都、 長野県	2014	13)
		1.2	1.4	0.40	5.5	— a)	21/21	東京都、 長野県、 神奈川県	2013	14)

注：a) 公表されていない。

表 2.5.6 各媒体中の存在状況 (*m,p*-キシレン、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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1.9	2.0	1.3	3.9	— ^{a)}	5/5	川崎市	2022	48)
	1.6	1.7	1.2	2.4	— ^{a)}	5/5	川崎市	2021	49)
	1.2	1.3	0.80	2.5	— ^{a)}	5/5	川崎市	2020	50)
	0.40	0.40	0.40	0.40	0.0016	1/1	名古屋市	2020	51)
	2.0	2.1	1.5	3.6	— ^{a)}	5/5	川崎市	2019	52)
	2.1	2.2	1.5	4.0	— ^{a)}	5/5	川崎市	2018	53)
	2.2	2.3	1.8	3.9	— ^{a)}	5/5	川崎市	2017	54)
	1.8	2.0	1.4	3.6	— ^{a)}	5/5	川崎市	2016	55)
	2.6	3.0	1.7	6.8	— ^{a)}	5/5	川崎市	2015	56)
	2.8	3.0	1.7	5.0	— ^{a)}	5/5	川崎市	2014	57)
	2.8	2.9	2.2	4.2	— ^{a)}	5/5	川崎市	2013	58)
室内空気 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	2.2	4.6	1.1	15	0.1	4/4	千葉県	2022	59)
	2.1	5.7	0.86	20	0.1	4/4	千葉県	2021	59)
	1.4	1.7	1.0	3.5	0.1	4/4	千葉県	2020	59)
	1.4	1.6	0.96	3.3	0.1	4/4	千葉県	2019	59)
	1.8	2.0	1.3	3.7	0.1	4/4	千葉県	2018	59)
	2.2	2.9	1.4	7.0	0.1	4/4	千葉県	2017	59)
	— ^{a)}	8.8	0.2	210	— ^{a)}	— ^{a)}	全国	2014～ 2017	60)

注：a) 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）

本物質については、吸入曝露による健康リスクの初期評価を行うため、一般環境大気と室内空気の実測値を用いて、人に対する曝露の推定を行った（表 2.6）。化学物質の人による一日曝露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量を 15 m^3 、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.6 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	1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2022)	0.45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	6.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2023) (算術平均値)	1.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
最 大 値	大気		
	一般環境大気	8.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2021)	2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度
	室内空気	140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度 (2023)	42 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 程度

注：太字の数値は、リスク評価に用いた曝露濃度（曝露量）を示す。

吸入曝露については、表 2.6 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 $1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度、予測最大曝露濃度は $8.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。なお、*o*-キシレンと *m,p*-キシレンの一般環境大気の最大値を合計したキシレン濃度は 2021 年度調査結果より $2.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。

また、室内空気の実測データから平均曝露濃度は $6.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度、予測最大曝露濃度は $140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度となった。

一方、化管法に基づく 2022 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⁶¹⁾を用いて推定した大気中濃度の年平均値は、最大で $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ （キシレンとして）となるが、移動体からの排出量も考慮した大気濃度の推定値は、さらに高くなる可能性がある。

3. 健康リスクの初期評価

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

なお、本物質については既に水質汚濁に係る要監視項目に選定されているため、経口曝露の初期評価については対象外とした。

(1) 体内動態、代謝

ウサギに 0.9～1.8 g の *o*-、*m*-、*p*-の各キシレンを単回強制経口投与した結果、3 日間でそれぞれ投与量の 66、85、88%が尿中に排泄され、その大部分が初日の排泄であったことから、ほぼ完全に吸収されて速やかに排泄された。*o*-体では投与量の 30%が *o*-メチル馬尿酸、30%が *o*-メチル安息香酸のグルクロン酸抱合体、6%が *o*-メチル安息香酸として尿中に排泄されていたが、*m*-体ではそれぞれ 79%、2%、4%、*p*-体ではそれぞれ 87%、1%、0%であった¹⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした約 130 mg の *m*-キシレンを単回強制経口投与した結果、48 時間で雄は投与した放射活性の 96%、雌は 74%を尿中に排泄したが、最初の 12 時間で 50～59%を尿中に排泄しており、呼気中への排泄も最初の 12 時間で雄は 8%、雌は 22%あった²⁾。また、ラットに 8.6、86 mg/kg の *m*-キシレンを単回強制経口投与した結果、血液中の *m*-体は 4～6 時間以内にピーク濃度に達した後に速やかに減少に転じ、ピーク濃度は 86 mg/kg 群の方が 22 倍高かった。*m*-メチル馬尿酸の尿中排泄量は約 12 時間後まで直線的に増加したが、その後の排泄はわずかであり、48 時間の排泄量は 86 mg/kg 群の方が 7 倍多かった³⁾。

ラットに ¹⁴C でラベルした *p*-キシレン 208 mg/m³ を 1、2、4、8 時間曝露し、曝露終了直後または終了 1～6 時間後に安楽殺して体内の放射活性を調べた結果、血液や肺、脾臓、大脳、小脳、筋肉では 1 時間後にはほぼ平衡状態に達しており、これらの組織の放射活性は血液よりも低かった。肝臓の放射活性は血液と同程度であったが、腎臓の放射活性は 20～30 倍高く、ピークは 4 時間後にみられた。一方、皮下脂肪の放射活性は曝露時間とともに増加し、8 時間後には血液の 9 倍となったが、その後は 6.9 時間の半減期で減少した⁴⁾。また、ラットに 174、1,740 mg/m³ の *m*-キシレンを 6 時間吸入させた結果、曝露直後の血液中の *m*-体濃度は 1,740 mg/m³ 群の方が 14 倍高かった。*m*-メチル馬尿酸の尿中排泄量は約 12 時間後まで直線的に増加したが、その後の排泄はわずかであり、48 時間の排泄量は 1,740 mg/m³ 群の方が 5 倍多かった³⁾。

ヒトでは、ボランティアにキシレンの各異性体 200、400 mg/m³ をそれぞれ単独で 8 時間吸入させた結果、肺からの吸収率は 62～64%であり、異性体や曝露濃度、測定時間の違いにかかわらずほぼ同じであった。また、吸収量の 95%以上 (*o*-体 97.1%、*m*-体 99.2%、*p*-体 95.1%) がそれぞれに対応したメチル馬尿酸として尿中に排泄され、その濃度は曝露終了時に採取した尿で最大となり、その後急速に減少したが、4～5 日後も微量が検出された。遊離のメチル安息香酸やそのグルクロン酸抱合体が尿中から検出されることはなかった⁵⁾。

ボランティアに *m*-キシレン 435 mg/m³ を 5 日間 ((2×3 時間)/日。最終日 2 回のみ 870 mg/m³) 吸入させた結果、肺からの吸収率は毎回ほぼ一定で約 60% (54～68%) であった。吸収量の約 4%が未変化のままで呼気中へ排泄され、残りはほぼすべてがメチル馬尿酸として尿中に排泄されたが、その尿中排泄は 3 相性であり、半減期は第 1 相が 1～2 時間、第 2 相が約 10 時間、第 3 相が約 20 時間で、約 80%が 24 時間以内の排泄であった⁶⁾。

キシレンの異性体混合物に曝露された労働者の調査では、各異性体の気中濃度から求めた時

間加重平均曝露濃度と各異性体に対応するメチル馬尿酸の尿中濃度の間に有意な関連がみられ、回帰直線の傾きは異性体間でほぼ同じであり、合計濃度の間にも有意な関連がみられた⁷⁾。

呼吸マスクを装着したボランティアの全身に 1,300、2,600 mg/m³ の *m*-キシレンを 3.5 時間曝露して経皮吸収量を測定した結果、それぞれ吸入曝露による吸収量の 1.3～1.4%であった⁸⁾。また、217 mg/m³ の *m*-キシレンを 4 時間経皮曝露した試験でも吸入曝露による吸収量の 1.8%であった⁹⁾。

キシレンの主要な代謝経路は、ヒトではいずれの異性体も一方のメチル基が酸化され、メチルベンジルアルコールを経てメチル安息香酸となり、グリシン抱合を受けてメチル馬尿酸となって尿中に排泄される経路であった^{5, 6, 10, 11)}。この経路はラットやウサギでも *m*-体や *p*-体投与時には主要な代謝経路であったが^{1, 12)}、*o*-体投与時にはメチル安息香酸がグルクロン酸抱合を受けて尿中に排泄される経路も主要な代謝経路であった^{1, 11, 13)}。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性

表 3.1 急性毒性¹⁴⁾

【異性体混合物】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	4,300 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	2,119 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	5,000 ppm (21,700 mg/m ³ (4 hr))
モルモット	吸入	LCLo	450 ppm (1,950 mg/m ³)
ウサギ	経皮	LD ₅₀	> 1,700 mg/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

【 <i>o</i> -キシレン】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	3,567 mg/kg
ラット	経口	LDLo	5,000 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	6,125 ppm (26,580 mg/m ³ (12 hr))
マウス	吸入	LC ₅₀	4,595 ppm (19,940 mg/m ³ (6 hr))
マウス	吸入	LCLo	30,000 mg/m ³

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

【 <i>m</i> -キシレン】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	4,988 mg/kg
ラット	吸入	LCLo	8,000 ppm (34,720 mg/m ³ (4 hr))
マウス	吸入	LC ₅₀	5,267 ppm (22,860 mg/m ³ (6 hr))
マウス	吸入	LCLo	2,010 ppm (8,720 mg/m ³ (24 hr))
ウサギ	経皮	LD ₅₀	14,100 μL/kg

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

【 <i>p</i> -キシレン】			
動物種	経路		致死量、中毒量等
ラット	経口	LD ₅₀	3,910 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	4,550 ppm (19,750 mg/m ³ (4 hr))

動物種	経路		致死量、中毒量等
マウス	吸入	LCLo	15,000 mg/m ³
モルモット	吸入	LC	> 8,350 ppm (36,240 mg/m ³ (4 hr))

注：() 内の時間は曝露時間を示す。

異性体の違いにかかわらず、キシレンは眼、皮膚を刺激し、中枢神経系に影響を与えることがある。吸入するとめまい、嗜眠、頭痛、吐き気を生じ、経口摂取すると吸入時の症状に加えて灼熱感、腹痛を生じる。皮膚に付くと皮膚の乾燥、発赤を生じ、眼に入ると充血、痛みを生じる^{15,16,17)}。また、異性体混合物でヒトの最小致死量は 50 mg/kg、最小致死濃度は 6 時間曝露で 10,000 ppm (43,400 mg/m³)、*o*-キシレンでヒトの最小致死濃度は 12 時間曝露で 6,125 ppm (26,580 mg/m³) という報告があった¹⁴⁾。

② 中・長期毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、100、200、800 mg/kg/day の用量で *m*-キシレンを 90 日間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、200 mg/kg/day 群の雄及び 200 mg/kg/day 以上の群の雌で生存率の有意な低下、200 mg/kg/day 以上の群の雄及び 800 mg/kg/day 群の雌で体重増加の有意な抑制を認めた。しかし、試験終了前に死亡したラットでは、1 匹を除く全数の肺で異物を認めたことから、死因は投与時の溶媒 (コーン油) 又はキシレンの吸引によるものと考えられた。800 mg/kg/day 群の雌雄で投与前に高度の流涎がみられたが、各群の病理組織学的検査では異常所見はなかった¹⁸⁾。この結果から、NOAEL を雄で 100 mg/kg/day、雌で 200 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、100、200、800 mg/kg/day の用量で *p*-キシレンを 90 日間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、800 mg/kg/day 群の雄で生存率の有意な低下を認めたが、試験終了前に死亡したラットのほぼ全数の肺で異物を認めたことから、死因は投与時の溶媒 (コーン油) 又はキシレンの吸引によるものと考えられた。800 mg/kg/day 群の雌雄で投与前に高度の流涎がみられたが、各群の体重や血液、血液生化学、眼、臓器重量に影響はなく、病理組織学的検査にも異常所見はなかった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL を 800 mg/kg/day 以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、150、750、1,500 mg/kg/day の用量で混合キシレン (*o*-体 17.6%、*m*-体及び *p*-体 62.3%、エチルベンゼン 20%) を 90 日間 (7 日/週) 強制経口投与した結果、各群で死亡はなかったが、1,500 mg/kg/day 群の雄で体重増加の有意な抑制を認め、雄の 150 mg/kg/day 以上の群で肝臓、750 mg/kg/day 以上の群で腎臓、雌の 750 mg/kg/day 以上の群で肝臓、1,500 mg/kg/day 群で腎臓の絶対及び相対重量の有意な増加と雌の 1,500 mg/kg/day 群で脾臓の絶対及び相対重量の有意な減少を認めた。また、1,500 mg/kg/day 群の雄でヘマトクリット値、血小板、雌で赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球の有意な増加を認めた。750 mg/kg/day 以上の群の雌及び 1,500 mg/kg/day 群の雄で ALT、1,500 mg/kg/day 群の雌で AST の有意な上昇を認めたが、肝傷害を示唆するほどの変化ではなく、肝臓の組織にも異常はなかったことから、肝臓重量

の増加については適応反応と考えられた。腎臓では対照群を含む雄の各群及び雌の 750 mg/kg/day 以上の群で慢性腎症が半数以上にみられ、雄ではさらに 750 mg/kg/day 以上の群で半数以上に硝子滴変性もみられた²⁰⁾。なお、エチルベンゼンは雄ラットに特有な α 2u-グロブリン蓄積による硝子滴変性を誘発することが報告されているため²¹⁾、硝子滴変性はヒトには発生しない変化と考えられた。この結果から、NOAEL を雄で 750 mg/kg/day、雌で 150 mg/kg/day とする。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、62.5、125、250、500、1,000 mg/kg/day の用量で混合キシレン (*o*-体 9%、*m*-体 60%、*p*-体 14%、エチルベンゼン 17%) を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、1,000 mg/kg/day 群の雄で体重の増加抑制がみられたが、一般状態に影響はなく、剖検や病理組織学的にも異常は認められなかった²²⁾。この結果から、NOAEL を雄で 500 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 357 mg/kg/day)、雌で 1,000 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 714 mg/kg/day) 以上とする。

オ) B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg/day の用量で混合キシレン (*o*-体 9%、*m*-体 60%、*p*-体 14%、エチルベンゼン 17%) を 13 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、2,000 mg/kg/day 群の雌雄で投与の 5~10 分後に衰弱、傾眠、浅呼吸、ふらつき、振戦、麻痺がみられ、15~60 分持続した。2,000 mg/kg/day 群の雄で体重増加抑制がみられ、雌 2 匹が死亡したが、死因は投与ミスの可能性を否定できなかった。剖検や病理組織学的所見に異常はなかった²²⁾。この結果から、NOAEL を雌雄で 1,000 mg/kg/day (曝露状況で補正 : 714 mg/kg/day) とする。

カ) 雌雄の Sprague-Dawley ラット又は Long-Evans ラット 14 匹、雌雄のモルモット (Princeton) 15 匹、雄のビーグル犬 2 匹、雄のリスザル 3 匹を各 1 群とし、0、337 mg/m³ の *o*-キシレンを 90 日間連続吸入させた結果、56 日目にラット 1 匹が死亡した以外には、体重や血液、血液生化学に影響はなく、病理組織学的所見にも異常はなかった。また、雌雄の Sprague-Dawley ラット又は Long-Evans ラット 12 匹、雌雄のモルモット (Princeton) 15 匹、雄のビーグル犬 2 匹、雄のリスザル 2 匹を各 1 群とし、0、3,358 mg/m³ を 6 週間 (8 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、3 日目にラット 3 匹、7 日目にラット 1 匹とサル 1 匹が死亡し、犬 1 匹で程度の異なる振戦が終始みられた以外には、体重や血液、血液生化学に影響はなく、病理組織学的所見にも異常はなかった²³⁾。

キ) Wistar ラット雄 12 匹を 1 群とし、0、217、435 mg/m³ の *m*-キシレンを 3 ヶ月間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、体重や臓器重量、血液生化学に影響はなかった。217 mg/m³ 以上の群でヘモグロビン濃度、赤血球数が有意に減少し、435 mg/m³ 群で白血球数が有意に増加したものの、わずかな変化であった。曝露開始から 1、2、3 ヶ月後に実施したローターロッド試験の成績は 435 mg/m³ 群で有意な運動協調障害、217 mg/m³ 群で運動協調障害の傾向を示した。また、3 ヶ月後に実施したホットプレート試験では、217 mg/m³ 以上の群で反応時間の有意な短縮がみられ、痛みに対する感受性が上昇したことを示した²⁴⁾。この結果から、LOAEL を 217 mg/m³ (曝露状況で補正 : 38.8 mg/m³) とする。

ク) Sprague-Dawley ラット雄 16 匹を 1 群とし、脳幹の聴覚誘発反応を用いた聴覚閾値測定用の電極を頭部に埋め込んでから 4 週間後に 0、450、900、1,800 ppm の各異性体を 13 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた、その後 8 週間飼育した後に安楽殺して聴覚機能関連部位の形態学的検査を実施した。その結果、各群で死亡はなく、*o*-体では 1,800 ppm 群で 11～13 週に体重増加の有意な抑制がみられたが、回復期間内に消失し、*m*-体及び *p*-体では体重への影響はなかった。聴覚への影響は *o*-体、*m*-体ではなかったが、*p*-体の 1,800 ppm 群では 4 週間の曝露後から 2、4、8、16 kHz で聴覚閾値の有意な増加が一貫してみられ、聴覚閾値のシフト（35～38 dB）は 8 週間の回復期間後も元に戻らなかった。また、形態学的検査ではコルチ器官の外有毛細胞は *p*-体の 900 ppm 群で中程度に、1,800 ppm 群で重度に消失していた²⁵⁾。この結果から、*p*-体で NOAEL を 450 ppm（曝露状況で補正：80.4 ppm (349 mg/m³)) とする。

ケ) 上記ク) と同様にして、Sprague-Dawley ラット雄 14 匹を 1 群とし、0、250、500、1,000、2,000 ppm の混合キシレン 1 (*o*-体 20%、*m*-体 40%、*p*-体 20%、エチルベンゼン 20%)、混合キシレン 2 (*o*-体 30%、*m*-体 50%、*p*-体 10%、エチルベンゼン 10%) を 13 週間（6 時間/日、6 日/週）吸入させて実施した試験では、各群で死亡はなく、体重への影響もなかった。しかし、混合キシレン 1 及び 2 の 2,000 ppm 群では 4 週間の曝露後から 2、4、8、16 kHz で聴覚閾値の有意な増加が一貫してみられ、8 週間の回復期間後も混合キシレン 1 では 38～48 dB、混合キシレン 2 では 15～24 dB の聴覚閾値のシフトが元に戻らなかった。また、コルチ器官の外有毛細胞の消失は混合キシレン 1 では 250 ppm 以上の群、混合キシレン 2 では 1,000 ppm 以上の群で濃度依存的に有意な発生率でみられた²⁶⁾。この結果から、混合キシレン 1 で LOAEL を 250 ppm（曝露状況で補正：53.6 ppm (232mg/m³))、混合キシレン 2 で NOAEL を 500 ppm（曝露状況で補正：107 ppm (465 mg/m³)) とする。

コ) 8 匹の Long-Evans ラットを別々のグループに分け、1,800 ppm のキシレン異性体を 3 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入曝露した。聴覚閾値を脳幹聴覚誘発電位で測定し、未曝露ラットと比較した結果、*p*-キシレンのみが蝸牛毒性を示した。これらのラットでは、8～20 kHz の試験周波数範囲にわたって 39 dB の永久的な閾値シフトが認められ、外有毛細胞が著しく消失した。尿中の *p*-、*o*-または *m*-MHA（メチル馬尿酸）濃度（*p*-MHA：33.2 g/g、*o*-MHA：7.8 g/g、*m*-MHA：20.4 g/g）は、MBA（メルカプツール酸）の濃度（*p*-MBA：0.04 g/g、*o*-MBA：6.2 g/g、*m*-MBA：0.03 g/g）よりも高かった。また、*o*-MBA（6.2 g/g）と *p*-MBA（0.04 g/g）の間には大きな差がある。以上の結果、システイン結合体はキシレンの耳毒性の決定因子ではないことから、ベンゼン環周辺のメチル基の位置が重要な役割を果たしている可能性があることが示唆された²⁷⁾。

③ 生殖・発生毒性

ア) ICR マウス雌 15～38 匹を 1 群とし、0、516、1,030、2,060、2,580、3,100、4,130 mg/kg/day の用量で混合キシレン（*o*-体 9%、*m*-体 60%、*p*-体 14%、エチルベンゼン 17%）を妊娠 6

日から妊娠 15 日まで強制経口投与した後、妊娠 18 日に剖検した。その結果、4,130 mg/kg/day 群で全数が死亡した。3,100 mg/kg/day 群でも約 1/3 が死亡し、体重増加の有意な抑制、吸収胚の有意な増加を認めた。胎仔では、2,060～3,100 mg/kg/day 群で低体重、奇形（主に口蓋裂、その他に波状肋骨）の発生率に有意な増加を認めた²⁸⁾。この結果から、NOAEL を母マウスで 2,580 mg/kg/day、胎仔で 1,030 mg/kg/day とする。

イ) Sprague-Dawley ラット雄 10～20 匹、雌 20～40 匹を 1 群とし、0、60、250、500 ppm の混合キシレン（*o*-体 20%、*m*-体 44%、*p*-体 20%、エチルベンゼン 13%、トルエン 2%）を交尾前 131 日間及び交尾期間、毎日吸入（6 時間/日）させ、交尾後の雌は妊娠期間 20 日間、授乳 5 日から授乳 20 日までの授乳期間を通して吸入させた試験では、0、500 ppm 群の一部を妊娠 21 日で安楽殺して胎仔の検査などを行った。また、0、500 ppm を雄のみ、雌のみに曝露する群を設けて同様に試験を行った。この結果、各群の生殖・発生の各種指標に影響はなく、奇形や変異の発生率の増加もなかった²⁹⁾。この結果から、NOAEL を 500 ppm（曝露状況で補正：125 ppm (543 mg/m³)) 以上とする。

ウ) Sprague-Dawley ラット雌 26 匹を 1 群とし、0、100、400 ppm の混合キシレン（*o*-体 11%、*m*-体 52%、*p*-体 0.31%、エチルベンゼン 36%）を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで吸入（6 時間/日）させた結果、各群に死亡はなく、一般状態や体重、剖検の所見にも影響はなかった。また、着床数や吸収胚数、同腹仔数、胎仔の生存数や体重などにも影響はなく、奇形の発生率の増加もなかった³⁰⁾。この結果から、NOAEL を 400 ppm（曝露状況で補正：100 ppm (434 mg/m³)) 以上とする。

エ) CFY ラット雌 20～23 匹を 1 群とし、0、250、1,900、3,400 mg/m³ の混合キシレン（構成成分不明）を妊娠 7 日から妊娠 15 日まで連続吸入させた結果、3,400 mg/m³ 群の 1 匹が死亡し、胎仔では 250 mg/m³ 以上の群で骨化遅延、3,400 mg/m³ 群で死亡又は胚吸収、低体重、過剰肋骨の発生率に有意な増加を認めた。CFLP マウス雌 15 匹を 1 群とし、0、500、1,000 mg/m³ を妊娠 6 日から妊娠 15 日まで吸入（(3×4 時間)/日の断続曝露）させた結果、胎仔では 1,000 mg/m³ 群で低体重、骨化遅延の発生率に有意な増加を認めた。New Zealand 白ウサギ雌 10 匹を 1 群とし、0、500、1,000 mg/m³ を妊娠 7 日から妊娠 20 日まで連続吸入させた結果、1,000 mg/m³ 群では 3 匹が死亡、6 匹が流産、1 匹が全胚吸収を生じ、生存胎仔はゼロであった。500 mg/m³ 群では胎仔（雌）の体重は有意に低かったが、わずかな差であった³¹⁾。これらの結果から、ラットで LOAEL を 250 mg/m³、マウスで NOAEL を 500 mg/m³（曝露状況で補正：250 mg/m³）、ウサギで LOAEL を 500 mg/m³ とする。

オ) Sprague-Dawley ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、3,500、7,000 mg/m³ の *p*-キシレンを妊娠 7 日から妊娠 16 日まで吸入（6 時間/日）させた結果、7,000 mg/m³ 群で体重増加の有意な抑制を認めたが、産仔数や仔の体重、生存率に影響はなかった。また、その後の仔の成長、八方向迷路試験や音響驚愕反応試験の成績にも影響はなかった³²⁾。この結果から、NOAEL を母ラットで 3,500 mg/m³（曝露状況で補正：875 mg/m³）、仔で 7,000 mg/m³（曝露状況で補正：1,750 mg/m³）以上とする。

カ) CFY ラット雌 15～30 匹を 1 群とし、0、150、1,500、3,000 mg/m³ の各異性体を妊娠 7 日から妊娠 14 日まで連続吸入させた結果、*m*-体の 3,000 mg/m³ 群で 4/30 匹の死亡と体重増加の有意な抑制、*o*-体の 150 mg/m³ 以上の群で肝臓相対重量の有意な増加を認めた。また、*o*-体の 3,000 mg/m³ 群の 2/20 匹で全胚吸収、*m*-体の 3,000 mg/m³ 群で着床数の有意な減少、*p*-体の 3,000 mg/m³ 群の 7/20 匹で全胚吸収、吸収胚発生率の有意な増加を認めた。胎仔では、*o*-体の 1,500 mg/m³ 以上の群で低体重、3,000 mg/m³ 群で骨化遅延、*m*-体の 3,000 mg/m³ 群で低体重、過剰肋骨、*p*-体の 150 mg/m³ 以上の群で骨化遅延、3,000 mg/m³ 群で低体重、過剰肋骨の発生率に有意な増加を認めた³³⁾。この結果から、母ラットの LOAEL を *o*-体で 150 mg/m³、NOAEL を *m*-、*p*-体で 1,500 mg/m³、胎仔の NOAEL を *o*-体で 150 mg/m³、*m*-体で 1,500 mg/m³、LOAEL を *p*-体で 150 mg/m³ とする。

キ) Sprague-Dawley ラット雌 20～26 匹を 1 群とし、0、100、500、1,000、2,000 ppm の各異性体又は混合キシレン (*o*-体 21%、*m*-体 44%、*p*-体 14%、エチルベンゼン 15%) を妊娠 6 日から妊娠 20 日まで吸入 (6 時間/日) させた結果、各群で死亡はなく、各異性体及び混合キシレンの 1,000 ppm 以上の群で体重増加の有意な抑制を認めたが、妊娠率や黄体数、着床数、生存胎仔数、吸収胚などの発生率に影響はなかった。胎仔では *o*-体の 500 ppm 以上の群で低体重、2,000 ppm 群で骨格変異 (主に骨化遅延)、*m*-体の 1,000 ppm 以上の群で低体重、2,000 ppm 群で骨格変異 (主に骨化遅延)、*p*-体の 1,000 ppm 以上の群で低体重、2,000 ppm 群で骨格変異 (主に骨化遅延)、混合キシレンの 500 ppm 以上の群で低体重の発生率に有意な増加を認めたが、性比や奇形の発生率に影響はなかった³⁴⁾。この結果から、母ラットの NOAEL を *o*-、*m*-、*p*-体及び混合キシレンで 500 ppm (曝露状況で補正: 125 ppm (543 mg/m³))、胎仔の NOAEL を *o*-体及び混合キシレンで 100 ppm (曝露状況で補正: 25 ppm (109 mg/m³))、*m*-、*p*-体で 500 ppm (曝露状況で補正: 125 ppm (543 mg/m³)) とする。

ク) Sprague-Dawley ラット雄 (匹数不明) に溶媒 (コーン油) 又は、0.5、1.5 mL/kg/day の *o*-キシレン (本物質: コーン油が 1:3 の混合物) を 2 日間腹腔内投与し、5 週間後に精子異常性を調べた。20～24℃の室温条件下での飼育では、ラットの精巣で精子形状異常を誘発しなかったが、24～30℃の高温条件下で飼育すると 0.5 mL/kg/day 群で精子形状異常が対照群と比較し有意に増加したことから、温度との相乗効果と考えられた³⁵⁾。

④ ヒトへの影響

ア) ボランティア 6 人に混合キシレン (*o*-体 8%、*m*-体 65%、*p*-体 8%、エチルベンゼン 19%) を吸入させた試験の結果、臭気閾値は 4.5 mg/m³ (1 ppm) であった。また、7 人に 460、1,000、2,000、3,000 mg/m³ を 15 分間吸入させた試験では、1,000 mg/m³ 以上で眼の刺激や流涙、めまいを感じたという訴えがあり、460 mg/m³ が感覚閾値と考えられた³⁶⁾。

イ) ボランティア 15 人に 0、435、1,300 mg/m³ の混合キシレン (*o*-体 12%、*m*-体 54%、*p*-体 13%、エチルベンゼン 21%) を 70 分間吸入させ、曝露期間の後半 35 分間に 5 種類の検査

(単純計算、単純反応時間、選択反応時間、短期記憶、点滅刺激融合閾値)を実施した結果、いずれの試験も曝露による影響はなかった。しかし、このうち8人を対象にして1,300 mg/m³曝露の前半30分間に軽運動(100 W)をさせた後に実施した検査では、単純計算、短期記憶、選択反応時間の成績が有意に低下した³⁷⁾。また、ボランティア10人に434 mg/m³の混合キシレンを4時間吸入させて実施した試験でも、単純反応時間、選択反応時間の成績が有意に低下した³⁸⁾。

ウ) 市民病院の検査室の流し台に廃棄された1 Lのキシレンが換気用ダクトを通して他の部屋に流入して職員15人が曝露した事例では、15人中12人が頭痛、10人が吐き気、8人が眼の刺激、7人が鼻又は喉の刺激、7人がめまい又は立ちくらみ、6人が嘔吐の症状を訴え、2~48時間持続した。また、14人が症状発現の15~30分前に異臭を感じており、700 ppm程度の高濃度で曝露されたものと考えられた³⁹⁾。

エ) イギリスでは1961年から1980年にかけてキシレンの吸入による産業中毒が38例報告されており、昏睡、その他の中枢神経系症状(主に頭痛、めまい、錯乱)、呼吸器症状(主に咳、息切れ、胸部絞扼感)、消化器症状(主に吐き気、嘔吐)が主な症状であった。また、死亡した1症例では、肝臓と腎皮質のうっ血がみられた⁴⁰⁾。

オ) 中国の工場でゴム長靴やプラスチック被覆電線の製造や印刷業務に従事し、キシレンに曝露されていた労働者の調査を、個人サンプラーによる曝露データをもとに、溶剤曝露の70%以上がキシレン曝露であった労働者175人(男性107人、女性68人)と非曝露の労働者241人(男性116人、女性125人)を対象に実施した。曝露群、対照群ともに勤続年数は平均7年であり、勤続期間中に職場内の変化がなく、年齢、飲酒の頻度、喫煙習慣が同程度であった。労働者のキシレン曝露濃度は算術平均で21 ppm、幾何平均で14 ppm、最大は175 ppmであり、*m*-体が約50%を占め、続いて*p*-体、*o*-体の組成であった。キシレン曝露の労働者では眼の刺激、眼のかすみ、鼻の刺激、喉の痛み、味覚異常、めまい、浮遊感、頭重感、頭痛の訴えが有意に多く、眼の刺激や喉の痛み、浮遊感の訴えは低濃度曝露群(1~20 ppm)よりも高濃度曝露群(21 ppm以上)でより高頻度にみられた。なお、肝機能、腎機能に関する血液、血液生化学の検査では異常はなかった⁴¹⁾。この結果から、幾何平均をとってLOAELを14 ppm(曝露状況で補正: 2.8 ppm(12 mg/m³))とする。

カ) 中国の工場でキシレンとトルエンに曝露されていた労働者233人と非曝露の労働者241人の調査では、時間加重幾何平均濃度と最大濃度はキシレンで4 ppm、103 ppm、トルエンで3 ppm、203 ppmであり、中枢神経系及び粘膜刺激に関する自覚症状の種類と頻度はキシレン、トルエンの単独曝露群で報告のあったものと同様であった。また、血液、血液生化学の検査結果には顕著な変化はみられなかった⁴²⁾。

キ) 西ドイツの工場でスプレー塗装工として10~44年間従事し、本物質を含む溶剤に曝露された労働者83人と対照群42人を対象とした調査では、曝露群の労働者でうつ病の徴候、興味・集中力の喪失が有意に高い頻度でみられたが、心理テストや作業検査、脳萎縮を調

べた CT 検査の結果に異常はなかった^{43,44)}。なお、労働者は 20 種類を超える溶剤に曝露されていたことからキシレン曝露との関連は不明であった。

ク) 約 21%の *p*-キシレンを含む混合キシレンに曝露されたチリの医療従事者 30 人と、年齢・性別・教育レベルによってマッチさせた未曝露の対照者 30 人の聴力を調査した。曝露群と対照群のいずれも 85 dBA を超える職業騒音曝露の経験はなかった。曝露群の作業場におけるキシレン濃度は平均 $36.5 \pm 66.6 \text{ mg/m}^3$ (範囲 8~217 mg/m^3) であり、曝露は断続的かつ変動的であった。また、曝露群の一部は過去に他の医療検査室でのキシレン曝露経験があったが、その曝露についての測定データはなく、自己申告に基づいて推測されている。平均曝露年数は、 11.8 ± 10.5 年 (範囲 2~29 年) であった。

曝露群の尿中メチル馬尿酸濃度はクレアチニン 1g 当たり $216.3 \pm 44.2 \text{ mg}$ (範囲 24~2,237 mg) であり、この濃度に曝露年数を乗じて、メチル馬尿酸を基にキシレンの累積曝露量を推定した。さらに、この累積曝露量に応じて、曝露群を低曝露群 (平均 $96.8 \pm 26.36 \text{ mg} \cdot \text{年}$ (範囲 48~133 mg))、中等度曝露群 (平均 $435 \pm 290 \text{ mg} \cdot \text{年}$ (範囲 144.5~1,150 $\text{mg} \cdot \text{年}$))、高曝露群 (平均 $5,630 \pm 3,150 \text{ mg} \cdot \text{年}$ (範囲 2,072~12,267 $\text{mg} \cdot \text{年}$)) の 3 つに分類した。また、対照群の参加者もそれぞれの曝露群に対応する年齢でマッチさせて 3 つのサブグループに分けた。

聴力検査の結果、キシレン曝露群は純音閾値、ピッチパターンシークエンステスト、二分音節テスト、騒音下での聴力検査、聴性脳幹反応のいずれにおいても対照群よりも悪い結果を示した。年齢で調整した分析では、累積キシレン曝露量が多い参加者は、少ない参加者よりも聴力検査の結果が悪化していることが確認された。尿中のメチル馬尿酸濃度と純音閾値 (2~8 kHz) との間には有意な相関が認められた。

著者らは、過去の曝露評価が自己申告に依存していることや、中枢聴覚神経系の影響に用量依存性がみられなかったことから、本研究の結果から安全な曝露閾値を設定することは困難であるとしている⁴⁵⁾。

ケ) 米国の一般市民を対象とした大規模なコホート研究である国民健康栄養調査 (NHANES) をのデータを用いた横断研究が実施されている。このうち、本物質の血中濃度と COPD^{46,47)} 及び難聴⁴⁸⁾の有病率が有意に相関していることが報告されている。これらの解析では、共存する他の VOC 血中濃度との間にも有意な相関が見られており、また、曝露評価が血中濃度のみであり、大気等の環境媒体中の濃度については示されていないことに留意が必要である。

コ) 日本における子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) の詳細調査参加者約 5,000 人を対象に、1 歳 6 ヶ月時と 3 歳時で測定した室内空気汚染物質濃度と質問票で得られた精神神経発達指数 (ASQ-3 スコア) との関連について解析した。本研究におけるキシレン濃度は、*m,p*-キシレンが中央値 $3.4 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (範囲 0.2~210 $\mu\text{g/m}^3$)、*o*-キシレンが中央値 $1.2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ (範囲 0.1~98 $\mu\text{g/m}^3$) であった。

個別の物質と ASQ-3 スコアの関連を調べる解析では、3 歳時の *m,p*-キシレンへの曝露は、コミュニケーション、微細運動、及び ASQ 総合得点の低下と関連しており、3 歳時の *o*-

キシレン曝露は、コミュニケーション、粗大運動、微細運動、ASQ 総合得点の低下と関連していたが、他の物質と ASQ-3 スコアとの関連はみられなかった。一方、すべての汚染物質と ASQ-3 スコアとの関連について重み付き分位数合計回帰 (WQS) モデルを用いて解析した結果、3 歳時点での室内汚染物質濃度指標 (WQS 指標) が高いことと粗大運動スコアの低下について関連があり、影響の強さの割合 (WQS 重み) としてベンゼン (34%)、トルエン (26%)、*o*-キシレン (14%) 及びエチルベンゼン (10%) 等が寄与していた。長期的影響の解析では、室内キシレン濃度 (1 歳 6 ヶ月時と 3 歳時の幾何平均) が高いことと ASQ-3 スコアのうち粗大運動に関するスコアが低いことについて関連がみられた。ただし、著者らはこの研究の限界として、未測定の交絡が残っている可能性があること、1 歳 6 ヶ月時と 3 歳時点での 2 回の 1 週間の曝露測定という限定された測定であること、出生前の測定がないため胎児期の影響が検討できていないこと、検査項目である発達やその他の情報は自記式質問票によるものであること、WQS モデルでは混合物質の影響について曝露間の相互作用が考慮されていないこと等を挙げており、今後のさらなる研究が必要であるとしている⁴⁹⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

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

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC (1999)	3 ヒトに対する発がん性については分類できない
EU	EU	—
USA	EPA (2003)	ヒトに対する発がん性の評価を行うにはデータが不十分
	ACGIH (2021)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	—
日本	日本産業衛生学会	—
ドイツ	DFG	—

② 遺伝子傷害性に関する知見

ア) *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 *o*-キシレン^{50,51,52)}、*m*-キシレン^{50~53)}、*p*-キシレン^{50~54)} はいずれもネズミチフス菌で遺伝子突然変異を誘発しなかったが、S9 無添加のヒト末梢血リンパ球で DNA 傷害を誘発した⁵⁵⁾。

混合キシレンは S9 添加の有無にかかわらずネズミチフス菌^{56,57)}、酵母⁵⁶⁾ で遺伝子突然変異、ネズミチフス菌⁵⁸⁾、大腸菌^{59,60)}、枯草菌⁶¹⁾ で DNA 傷害を誘発しなかった。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⁵⁶⁾、チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) で染色体異常⁶²⁾、姉妹染色分体交換⁶²⁾ を誘発せず、S9 無添加のヒト末梢血リンパ球で染色体異常⁶³⁾、姉妹染色分体交換^{63,64)} を誘発しなかった。S9 無添加のサルアデノウィルス SA7 シリアンハムスター胚細胞で形質転換を誘発しなかった⁶⁵⁾。

イ) *in vivo* 試験系では、*o*-キシレン、*m*-キシレン、*p*-キシレンはいずれも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⁶⁶⁾。

混合キシレンは腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常⁵⁶⁾、吸入曝露したラットの骨髄細胞で染色体異常⁶⁷⁾、ヒトの末梢血リンパ球で姉妹染色分体交換^{64, 68, 69)}を誘発しなかった。

③ 実験動物に関する発がん性の知見

ア) 吸入曝露による発がん性に関する知見は得られなかった。

下記は経口投与による発がん性に関する知見である。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、250、500 mg/kg/day の用量で混合キシレン (*o*-体 9%、*m*-体 60%、*p*-体 14%、エチルベンゼン 17%) を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、500 mg/kg/day 群の雄で 59 週以降に体重増加の抑制がみられ、生存率が有意に低下した。一般状態に影響はなかった。

発がん性については、250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。

非腫瘍性の影響については、剖検や病理組織学的に異常はなかった²²⁾。これらの結果から、NOAEL を雄で 250 mg/kg/day (曝露状況で補正：179 mg/kg/day)、雌で 500 mg/kg/day (曝露状況で補正：357 mg/kg/day) とする。

ウ) B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、0、500、1,000 mg/kg/day の用量で混合キシレン (*o*-体 9%、*m*-体 60%、*p*-体 14%、エチルベンゼン 17%) を 103 週間 (5 日/週) 強制経口投与した結果、各群の生存率や体重に影響はなかった。

発がん性については、500 mg/kg/day 以上の群の雌雄で腫瘍の発生率に有意な増加はなかった。

非腫瘍性の影響については、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で投与後 5～30 分に自発運動の亢進がみられ、4 週から 103 週まで一貫してみられた。しかし、剖検や病理組織学的に異常はなかった²²⁾。これらの結果から、NOAEL を雌雄で 500 mg/kg/day (曝露状況で補正：357 mg/kg/day) とする。

エ) Sprague-Dawley ラット雌雄各 40 匹を 1 群とし、0、500 mg/kg/day の用量で混合キシレン (組成不明) を 104 週間 (4～5 日/週) 強制経口投与し、141 週まで飼育した結果、投与群でジンバル腺がん、口腔がん、白血病の発生率が増加したという報告^{70, 71)}があったが、腫瘍の病理学的な報告が不完全であること、異なる種類の腫瘍を組み合わせていることなどの問題点を IARC は指摘している⁷²⁾。

④ ヒトに関する発がん性の知見

ア) 芳香族炭化水素化合物 (スチレン、トルエン、キシレン) に曝露されたフィンランドの労

働者 5,301 人（男性 3,922 人、女性 1,379 人）を 1973 年から 1992 年にかけて追跡した調査では、キシレン曝露による発がんリスクの増加はみられなかった⁷³⁾。

イ) カナダのモントリオールで 15 種類のがん患者 3,730 人と対照群 533 人を対象とし、1979 年から 1986 年にかけて実施した症例対照研究では、キシレン曝露者のオッズ比は結腸がん（5.8、95%CI: 1.5～22.0）、直腸がん（2.7、95%CI: 0.9～8.3）で高かったが、症例数が少なく、さらなる調査が必要であった⁷⁴⁾。

ウ) カナダのモントリオールで 2005 年から 2009 年の間に前立腺がんと診断された 75 歳以下の患者 1,920 人と年齢でマッチさせた対照群 1,989 人を対象として実施した症例対照研究では、キシレン曝露と前立腺がんの間に明らかな関連はなかった⁷⁵⁾。

エ) イランのテヘラン市で 2014 年から 2016 年に肺がんとして登録された患者 1,850 人の居住地情報と市内 22 地区における大気汚染物質濃度（PM₁₀、SO₂、NO、NO_x、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンの各異性体）に基づき、大気汚染物質と肺がん発症との関連を回帰分析モデルで検討した結果、肺がんの発症率はベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレンの各異性体との有意な関連がみられ、それらの合計濃度（BTX）とも有意な関連がみられたとした報告があった⁷⁶⁾。しかし、生態学的研究であるため、因果関係は不明であることに注意が必要である。

オ) 米国のメイン州、バーモント州、ニューハンプシャー州に在住し、2001～2004 年の間に膀胱がんとして診断された 30 歳から 79 歳までの症例 1,182 例と 1,408 例の対照について、有機溶剤への職業曝露と膀胱がんのリスクを評価した症例対照研究が実施された。有機溶剤への曝露は、職務曝露マトリックス（CANJEM）を用いて定量的に評価し、ベンゼン、トルエン、キシレンの各溶媒及び複合曝露（BTX）と膀胱がんの関連を回帰分析モデルで検討した結果、ベンゼン、トルエン、キシレンと膀胱がんにはそれぞれ有意な関連がみられ、累積 BTX 曝露については統計学的に有意な曝露反応関係が観察された。しかし、特定の有機溶剤への曝露が、単独または併用で膀胱がんの発症リスクに果たす役割に関する証拠は限定的であり、今後、BTX 及び他の有機溶剤の発がん性、特に同時曝露の膀胱がん発生に対する評価が必要であるとされた⁷⁷⁾。

(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。

吸入曝露については、ヒトへの影響オ) に示した疫学調査から得られた LOAEL 14 ppm（眼や鼻の刺激、中枢神経系への影響）を曝露状況で補正して 2.8 ppm とし、LOAEL であること

から 10 で除した 0.28 ppm (1.2 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

○ 吸入曝露

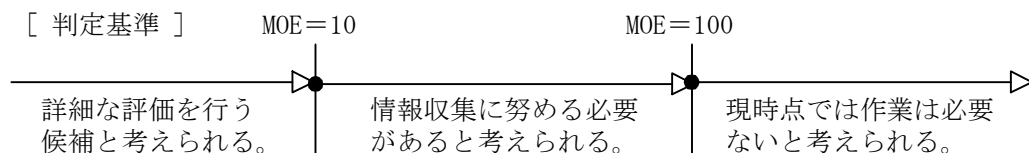
【予測最大曝露濃度に基づく Margin of Exposure (MOE) 等による健康リスクの判定】

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 1.5 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 8.0 µg/m³ 程度であった。無毒性量等 1.2 mg/m³ と予測最大曝露濃度から求めた MOE は 150 となる。室内空気中の濃度についてみると、平均曝露濃度は 6.2 µg/m³ 程度、予測最大曝露濃度は 140 µg/m³ 程度であった。無毒性量等 1.2 mg/m³ と予測最大曝露濃度から求めた MOE は 9 となる。

このため、健康リスクの判定としては、本物質の一般環境大気の吸入曝露については、情報収集を行う必要性は低く、室内空気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。

表 3.3 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	1.5 µg/m ³ 程度	8.0 µg/m ³ 程度	1.2 mg/m ³	ヒト	150
	室内空気	6.2 µg/m ³ 程度	140 µg/m ³ 程度			9



【総合的な判定】

化管法に基づく 2022 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 200 µg/m³ であったが、参考としてこれと無毒性量等 1.2 mg/m³ から算出した MOE は 6 となる。

したがって、総合的な判定としては、本物質の一般環境大気からの吸入曝露については、健康リスクの評価に向けて吸入曝露の情報収集等を行う必要性があり、室内空気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。なお、室内空気については、国内の調査において、本物質への曝露と、小児の神経発達との関連が示唆されていることにも留意が必要である。

(5) 前回と今回の評価の概要

前回 (パイロット事業) の健康リスク評価では、経口曝露と、吸入曝露の健康リスク評価を行った。今回は、ヒトの健康について水質汚濁に係る要監視項目の指針値が設定されている

ことから、経口曝露の初期評価については対象外とした。

吸入曝露の健康リスク評価において、前回は、ヒトの横断研究において、中枢神経系の自覚症状がみられた算術平均濃度に基づき無毒性量等を設定した。しかし、疫学調査における曝露評価は幾何平均濃度を取ることが一般的であることから、今回は同じ知見から幾何平均濃度を採用するように変更した。また、連続曝露の補正係数についても、前回は週 5 日、1 日当たり 8 時間の勤務を考慮して連続曝露に補正したが、第 4 次取りまとめ以降は、ヒトの知見の連続曝露補正については、さらに休暇・祝日等を考慮した補正に変更になった。上記の理由から、同じ有害性の知見に基づく評価ではあるが、前回の評価時よりも無毒性量等が小さな値となった。

なお、今回の健康リスク評価では、聴覚影響についての有害性の知見が追加された。しかし、低い曝露濃度で影響がみられたヒトの知見については、過去の曝露評価が自己申告のみであること、及び、有害性影響に用量依存性がないなどの理由から、無毒性量等には採用しなかった。

吸入曝露における予測最大曝露濃度は、今回の評価では前回の評価時の値と比較すると、一般環境大気では 1/14 程度、室内空気では 4 倍程度の値となった。

MOE としてはそれぞれ 150、9 となり、前回の評価時の MOE と比較して一般環境大気では 8 倍程度、室内空気では 1/7 程度の値となった。

化管法に基づく届出排出量をもとに推定した大気中濃度から算出した MOE は 6 となり、低い値となった。

そのため、総合的な判定は、一般環境大気については「情報収集等に努める必要性がある」とされ、室内空気については「詳細な評価を行う候補となる」とされた。

表 3.4 前回と今回の評価の概要（吸入曝露）

		前回の評価 (パイロット事業)	今回の評価 ¹⁾ (第 23 次取りまとめ)
無毒性量等	生物種	ヒト	ヒト
	エンドポイント	眼や鼻の刺激、中枢神経系への影響	眼や鼻の刺激、中枢神経系への影響
	無毒性量等 (mg/m ³)	2.2	1.2 ²⁾
予測最大曝露濃度	環境大気(μg/m ³)	115	8.0
	室内空気(μg/m ³)	34	140
MOE	環境大気	19	150
	室内空気	65	9
MOE による判定 ³⁾	判定表記 ⁴⁾	▲(一般環境大気) ▲(室内空気)	○(一般環境大気) ■(室内空気)

総合的な判定	化管法に基づく直近年度の大気への届出排出量から推定した大気中濃度($\mu\text{g}/\text{m}^3$)		200
	上記推定大気中濃度から算出した MOE		6
	判定表記 ⁴⁾		▲(一般環境大気) ■(室内空気)

注：1) 表中の網掛けは、前回評価結果からの変更箇所を示す

- 2) 今回の評価では、前回と同じ知見で得られた曝露濃度について算術平均ではなく幾何平均を使用した。
- 3) 前回の評価では「評価結果」という項目名で表記されている
- 4) ○：現時点では作業は必要ないと考えられる、▲：情報収集に努める必要があると考えられる、■：詳細な評価を行う候補と考えられる、×：現時点ではリスクの判定はできない
- 5) 表中において、斜め線は実施していないことを示す

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 環境省 (2024) : リスクコミュニケーションのための化学物質ファクトシート (2021 年改正対象物質) , キシレン (作成年 : 2012 年) ,(https://www2.env.go.jp/chemi/prtr/factsheet/factsheet.html).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 1876.
- 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: 123,173,186.
- 5) Verschueren, K. ed. (2009) : Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 5th Edition, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 6) OECD High Production Volume Chemicals Program (2003) : SIDS Initial Assessment Profile, Xylenes Category : o-xylene, m-xylene, p-xylene and xylene(mixed isomers).
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 43.
- 8) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 498-500.
- 9) 通産省公報 (1975.08.27).
- 10) 平成 24 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会化学物質安全対策部会化学物質調査会 化学物質審議会第 122 回審査部会 第 129 回中央環境審議会環境保健部会化学物質審査小委員会. 資料 1-3 分解性未判定物質の分解性について (類似化学物質の分解性との比較) (訂正版) (https://www.env.go.jp/council/05hoken/y051-129-1b.html, 2024.05.27 現在).
- 11) *m*-キシレン及び *p*-キシレン [*m*-キシレン (被験物質番号 K-38) にて試験実施] の微生物による分解度試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 12) *m*-キシレン及び *p*-キシレン [*p*-キシレン (被験物質番号 K-38) にて試験実施] の微生物による分解度試験. 化審法データベース(J-CHECK).
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, PhysProp, EPI Suite™v.4.11.
- 14) 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.
- 15) Atkinson, R. and Carter, W. P. L. (1984) : Kinetics and Mechanisms of the Gas-Phase Reactions of Ozone with Organic Compounds under Atmospheric Conditions. Chem. Rev., 84: 437-470.
- 16) 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: 292-293、400-401、364-365.

- 17) Ogata,M, Fujisawa,K, Ogino,Y and Mano,E (1984) : Partition Coefficients as a Measure of Bioconcentration Potential of Crude Oil Compounds in Fish and Shellfish. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 33:561-567. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/134,135,136> 2024.05.20 現在)].
- 18) Donald Mackay et al. (2006) : Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals on CD-ROM 2nd ed., Boca Raton, London, New York, Taylor and Francis.(CD-ROM).
- 19) 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, 2024.05.17 現在).
- 20) 経済産業省：経済産業省生産動態統計調査 (<https://www.meti.go.jp/statistics/tyo/seidou/index.html>, 2024.05.28 現在).
- 21) 財務省：貿易統計(<https://www.customs.go.jp/toukei/info/> , 2024.05.17 現在).
- 22) 経済産業省 (2017)：優先評価化学物質のリスク評価（一次） 生態影響に係る評価Ⅱ 物理化学的性状等の詳細資料 キシレン 優先評価化学物質通し番号 125(https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/kasinhou/files/information/ra/170324_012s1.pdf, 2024.05.17 現在).
- 23) 石油連盟 (2024)：製油所・油槽所・給油所等における PRTR 排出量・移動量 算出マニュアル（炭化水素系対象物質篇）（PRTR 法準拠）.

(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 (2024)：令和 4 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, (https://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/6a.html,2024.02.27 現在).
- 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 (2024)：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/r4kohyo/shukeikekka.html, 2024.02.27 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 (2024)：令和 4 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/todokedegaiR04/syosai.html>, 2024.02.27 現在).
- 4) 国立環境研究所 (2025)：令和 6 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・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2024)：令和 4 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.
- 6) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2023)：令和 3 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.
- 7) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2022)：令和 2 年度大気汚染状況について（有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告）.

- 8) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2021) : 令和元年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 9) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2020) : 平成 30 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 10) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2019) : 平成 29 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 11) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2018) : 平成 28 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 12) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2017) : 平成 27 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 13) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2016) : 平成 26 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 14) 環境省水・大気環境局大気環境課、自動車環境対策課 (2015) : 平成 25 年度大気汚染状況について (有害大気汚染物質モニタリング調査結果報告) .
- 15) 厚生労働省 (2024) : 第 27 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 参考資料 3 (令和 5 年度室内環境空気汚染化学物質実態調査結果) .
- 16) 厚生労働省 (2024) : 第 25 回シックハウス (室内空気汚染) 問題に関する検討会 資料 2 (室内空気環境汚染化学物質調査 (全国実態調査)) .
- 17) (財) 日本食品分析センター(2002) : 平成 13 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省請負業) .
- 18) 環境省水・大気環境局 (2024) : 令和 4 年度地下水質測定結果.
- 19) 環境省水・大気環境局 (2023) : 令和 3 年度地下水質測定結果.
- 20) 環境省水・大気環境局 (2022) : 令和 2 年度地下水質測定結果.
- 21) 環境省水・大気環境局 (2021) : 令和元年度地下水質測定結果.
- 22) 環境省水・大気環境局 (2020) : 平成 30 年度地下水質測定結果.
- 23) 環境省水・大気環境局 (2019) : 平成 29 年度地下水質測定結果.
- 24) 環境省水・大気環境局 (2018) : 平成 28 年度地下水質測定結果.
- 25) 環境省水・大気環境局 (2017) : 平成 27 年度地下水質測定結果.
- 26) 環境省水・大気環境局 (2016) : 平成 26 年度地下水質測定結果.
- 27) 環境省水・大気環境局 (2015) : 平成 25 年度地下水質測定結果.
- 28) 環境省水・大気環境局 (2024) : 令和 4 年度公共用水域水質測定結果.
- 29) 環境省水・大気環境局 (2023) : 令和 3 年度公共用水域水質測定結果.
- 30) 環境省水・大気環境局 (2022) : 令和 2 年度公共用水域水質測定結果.
- 31) 環境省水・大気環境局 (2020) : 令和元年度公共用水域水質測定結果.
- 32) 環境省水・大気環境局 (2019) : 平成 30 年度公共用水域水質測定結果.
- 33) 環境省水・大気環境局 (2018) : 平成 29 年度公共用水域水質測定結果.
- 34) 環境省水・大気環境局 (2017) : 平成 28 年度公共用水域水質測定結果.
- 35) 環境省水・大気環境局 (2016) : 平成 27 年度公共用水域水質測定結果.
- 36) 環境省水・大気環境局 (2015) : 平成 26 年度公共用水域水質測定結果.
- 37) 環境省水・大気環境局 (2014) : 平成 25 年度公共用水域水質測定結果.

- 38) 時岡泰孝, 福永顕規, 西村和彦, 井上雄一 (2016): 川崎市における化学物質の環境リスク評価 (2016 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 5:51-59.
- 39) 岸玲子, 西條泰明 (2006): シックハウス症候群に関する全国実態調査研究-6 地域の住宅環境測定結果のまとめ. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (健康 科学総合研究事業) 総括・分担研究報告書 全国規模の疫学研究によるシックハウス症候群の実態と原因の解明. 16-94.
- 40) 吉田俊明, 松永一郎, 織田 肇, 三宅吉博, 佐々木敏, 大矢幸弘, 宮本正一, 廣田良夫 (2007): 大阪府内の住宅における実生活環境下での化学物質(HCHO, NO₂, VOC, SVOC)による室内空気汚染. 室内環境学会誌. 9(3):83-95.
- 41) 大阪府: 平成 19 年度大阪府水道水中微量有機物質調査について.
- 42) 吉田謙一, 千田千代子 (2002): 地下水及び公共用水域中のオクタン価向上剤MTBE等の実態調査. 川崎市公害研究所年報. 29:10-12.
- 43) (財) 日本食品分析センター(2000): 平成 11 年度食事からの化学物質暴露量に関する調査報告書 (環境省請負業務).
- 44) 環境省水・大気環境局水環境課 (2019): 平成 30 年度 要調査項目等存在状況調査結果.
- 45) 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/).
- 46) 環境庁環境保健部保健調査室 (1987): 昭和 62 年版化学物質と環境 (昭和 61 年度化学物質環境実態調査結果).
- 47) 環境庁環境保健部保健調査室 (1986): 昭和 61 年版化学物質と環境 (昭和 60 年度化学物質環境実態調査結果).
- 48) 野村あづみ, 沼田和也, 重水洋平, 菊地美加, 関昌之 (2023): 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2022 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 11:60-78.
- 49) 野村あづみ, 重水洋平, 沼田和也, 菊地美加, 今村則子 (2022): 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2021 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 10:56-61.
- 50) 重水洋平, 金井正和, 菊地美加, 今村則子 (2021): 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2020 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 9:28-34.
- 51) 上田 真久, 池盛 文数 (2021): 名古屋市における揮発性有機化合物の昼夜観測. 名古屋市環境科学調査センター年報. 10:30-35.
- 52) 重水洋平, 金井正和, 時岡泰孝, 喜内博子 (2020): 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2019 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 8:32-38.
- 53) 金井正和, 福永顕規, 時岡泰孝, 井上雄一 (2019): 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2018 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 7:33-39.
- 54) 金井正和, 福永顕規, 時岡泰孝, 井上雄一 (2018): 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2017 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 6:32-38.
- 55) 藤田一樹, 福永顕規, 関昌之, 井上雄一 (2017): 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2016 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 5:38-44.
- 56) 藤田一樹, 福永顕規, 関昌之, 原美由紀 (2016): 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2015 年度). 川崎市環境総合研究所年報. 4:31-37.

- 57) 藤田一樹, 福永顕規, 西村和彦, 原美由紀 (2015) : 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2014 年度) . 川崎市環境総合研究所年報. 3:26-32.
- 58) 吉川奈保子, 福永顕規, 西村和彦, 中村弘造 (2014) : 川崎市における大気中揮発性有機化合物調査結果 (2013 年度) . 川崎市環境総合研究所年報. 2:46-53.
- 59) Shigehisa Uchiyama, Mayumi Noguchi, Mayu Hishiki, Moka Shimizu, Naoki Kunugita, Tomohiko Isobe, Shoji F. Nakayama (2024) : Long-term monitoring of indoor, outdoor, and personal exposure to gaseous chemical compounds. Science of the Total Environment. 906.
- 60) Lina Madaniyazi, Chau-Ren Jung, Chris Fook Sheng Ng, Xerxes Seposo, Masahiro Hashizume, Shoji F. Nakayama, the Japan Environment and Children's Study Group (2022) : Early life exposure to indoor air pollutants and the risk of neurodevelopmental delays: The Japan Environment and Children's Study. Environment International. 158:1-9.
- 61) 経済産業省 (2019) : 経済産業省－低煙源工場拡散モデル (Ministry of Economy , Trade and Industry － Low rise Industrial Source dispersion Model) METI-LIS モデル ver.3.4.2.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Bray HG, Humphris BG, Thorpe WV. (1949): Metabolism of derivatives of toluene. 3. *o*-, *m*- and *p*-xylenes. Biochem J. 45: 241-244.
- 2) Turkall RM, Skowronski GA, Kadry AR, Abdel-Rahman MS. (1992): Sex differences in the bioavailability of soil-adsorbed *m*-xylene in orally exposed rats. Toxicol Lett. 63: 57-67.
- 3) Kaneko T, Wang PY, Tsukada H, Sato A. (1995): *m*-Xylene toxicokinetics in phenobarbital-treated rats: comparison among inhalation exposure, oral administration, and intraperitoneal administration. Toxicol Appl Pharmacol. 131: 13-20.
- 4) Carlsson A. (1981): Distribution and elimination of ¹⁴C-xylene in rat. Scand J Work Environ Health. 7: 51-55.
- 5) Šedivec V, Flek J. (1976): The absorption, metabolism, and excretion of xylenes in man. Int Arch Occup Environ Health. 37: 205-217.
- 6) Riihimäki V, Pfäffli P, Savolainen K, Pekari K. (1979): Kinetics of *m*-xylene in man: General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. Scand J Work Environ Health. 5: 217-231.
- 7) Inoue O, Seiji K, Kawai T, Watanabe T, Jin C, Cai SX, Chen Z, Qu QS, Zhang T, Ikeda M. (1993): Excretion of methylhippuric acids in urine of workers exposed to a xylene mixture: comparison among three xylene isomers and toluene. Int Arch Occup Environ Health. 64: 533-539.
- 8) Riihimäki V, Pfäffli P. (1978): Percutaneous absorption of solvent vapors in man. Scand J Work Environ Health. 4: 73-85.
- 9) Loizou GD, Jones K, Akrill P, Dyne D, Cocker J. (1999): Estimation of the dermal absorption of *m*-xylene vapor in humans using breath sampling and physiologically based pharmacokinetic analysis. Toxicol Sci. 48: 170-179.
- 10) Riihimäki V. (1979): Conjugation and urinary excretion of toluene and *m*-xylene metabolites in a man. Scand J Work Environ Health. 5: 135-142.

- 11) Ogata M, Yamazaki Y, Sugihara R, Shimada Y, Meguro T. (1980): Quantitation of urinary *o*-xylene metabolites of rats and human beings by high performance liquid chromatography. *Int Arch Occup Environ Health*. 46: 127-139.
- 12) Sugihara R, Ogata M. (1978): Quantitation of urinary *m*- and *p*-methylhippuric acids as indices of *m*- and *p*-xylene exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 41: 281-286.
- 13) Ogata M, Yamasaki Y, Meguro T, Sugihara R, Shimada Y. (1979): Quantitation of urinary *o*-xylene metabolites in rats and human beings by high-performance liquid chromatography. *Ind Health*. 17: 123-125.
- 14) RTECS[®]: Registry of Toxic Effects of Chemical Substances.
- 15) IPCS (2024): International Chemical Safety Cards. 0084. *o*-Xylene.
- 16) IPCS (2024): International Chemical Safety Cards. 0085. *m*-Xylene.
- 17) IPCS (2024): International Chemical Safety Cards. 0086. *P*-Xylene.
- 18) Wolfe GW. (1988a): Subchronic toxicity study in rats with *m*-xylene. Hazleton Laboratories America, Inc. HLA study No. 2399-108.
- 19) Wolfe GW. (1988b): Subchronic toxicity study in rats with *p*-xylene. Hazleton Laboratories America, Inc. HLA study No. 2399-110.
- 20) Condie LW, Hill JR, Borzelleca JF. (1988): Oral toxicology studies with xylene isomers and mixed xylenes. *Drug Chem Toxicol*. 11: 329-354.
- 21) Stott WT, Johnson KA, Bahnemann R, Day SJ, McGuirk RJ. (2003): Evaluation of potential modes of action of inhaled ethylbenzene in rats and mice. *Toxicol Sci*. 71: 53-66.
- 22) NTP (1986): Toxicology and carcinogenesis studies of xylenes (mixed) (60% *m*-xylene, 14% *p*-xylene, 9% *o*-xylene, and 17% ethylbenzene) (CAS No. 1330-20-7) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). NTP TR 327.
- 23) Jenkins LJ Jr, Jones RA, Siegel J. (1970): Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, *o*-xylene, and cumene on experimental animals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 16: 818-823.
- 24) Korsak Z, Wiśniewska-Knypl J, Swiercz R. (1994): Toxic effects of subchronic combined exposure to *n*-butyl alcohol and *m*-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health*. 7: 155-166.
- 25) Gagnaire F, Marignac B, Langlais C, Bonnet P. (2001): Ototoxicity in rats exposed to ortho-, meta- and para-xylene vapours for 13 weeks. *Pharmacol Toxicol*. 89: 6-14.
- 26) Gagnaire F, Langlais C, Grossmann S, Wild P. (2007): Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. *Arch Toxicol*. 81: 127-143.
- 27) Maguin K, Lataye R, Campo P, Cossec B, Burgart M, Waniusiow D. (2006): Ototoxicity of the three xylene isomers in the rat. *Neurotoxicol teratol*. 28: 648-656.
- 28) Marks TA, Ledoux TA, Moore JA. (1982): Teratogenicity of a commercial xylene mixture in the mouse. *J Toxicol Environ Health*. 9: 97-105.
- 29) Bio/dynamics Inc. (1983): Parental and fetal reproduction inhalation toxicity study in rats with mixed xylenes. Final report. Project No. 80-2520. NTIS/OTS00002091.
- 30) Litton Bionetics, Inc. (1978): Teratology study in rats. Xylene. Final report. NTIS/OTS0205935.
- 31) Ungváry G, Tátrai E. (1985): On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. *Arch Toxicol Suppl*. 8: 425-430.

- 32) Rosen MB, Crofton KM, Chernoff N. (1986): Postnatal evaluation of prenatal exposure to p-xylene in the rat. *Toxicol Lett.* 34: 223-229.
- 33) Ungváry G, Tátrai E, Hudák A, Barcza G, Lőrincz M. (1980): Studies on the embryotoxic effects of *ortho*-, *meta*- and *para*-xylene. *Toxicology.* 18: 61-74.
- 34) Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G, Bonnet P. (2003): Developmental toxicities of ethylbenzene, *ortho*-, *meta*-, *para*-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. *Food Chem Toxicol.* 41: 415-429.
- 35) Washington WJ, Murthy RC, Doye A, Eugene K, Brown D, Bradley I. (1983): Induction of morphologically abnormal sperm in rats exposed to *o*-xylene. *Arch Androl.* 11: 233-237.
- 36) Carpenter CP, Kinkead ER, Geary DL Jr, Sullivan LJ, King JM. (1975): Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 33: 543-558.
- 37) Gamberale F, Annwall G, Hultengren M. (1978): Exposure to xylene and ethylbenzene. III. Effects on central nervous functions. *Scand J Work Environ Health.* 4: 204-211.
- 38) Dudek B, Gralewicz K, Jakubowski M, Kostrzewski P, Sokal J. (1990): Neurobehavioral effects of experimental exposure to toluene, xylene and their mixture. *Pol J Occup Med.* 3: 109-116.
- 39) Klaucke DN, Johansen M, Vogt RL. (1982): An outbreak of xylene intoxication in a hospital. *Am J Ind Med.* 3: 173-178.
- 40) Bakinson MA, Jones RD. (1985): Gassings due to methylene chloride, xylene, toluene, and styrene reported to Her Majesty's Factory Inspectorate 1961-80. *Br J Ind Med.* 42: 184-190.
- 41) Uchida Y, Nakatsuka H, Ukai H, Watanabe T, Liu YT, Huang MY, Wang YL, Zhu FZ, Yin H, Ikeda M. (1993): Symptoms and signs in workers exposed predominantly to xylenes. *Int Arch Occup Environ Health.* 64: 597-605.
- 42) Chen Z, Liu SJ, Cai SX, Yao YM, Yin H, Ukai H, Uchida Y, Nakatsuka H, Watanabe T, Ikeda M. (1994): Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. II Effects. *Occup Environ Med.* 51: 47-49.
- 43) Triebig G, Schaller KH, Weltle D. (1992): Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. I. Study design, workplace exposure, and questionnaire. *Int Arch Occup Environ Health.* 64: 353-359.
- 44) Triebig G, Barocka A, Erbguth F, Höll R, Lang C, Lehl S, Rechlin T, Weidenhammer W, Weltle D. (1992): Neurotoxicity of solvent mixtures in spray painters. II. Neurologic, psychiatric, psychological, and neuroradiologic findings. *Int Arch Occup Environ Health.* 64: 361-372.
- 45) Fuente A, McPherson B, Cardemil F. (2013): Xylene-induced auditory dysfunction in humans. *Ear hear.* 34: 651-660.
- 46) Lv JJ, Li XY, Shen YC, You JX, Wen MZ, Wang JB, Yang XT. (2023): Assessing volatile organic compounds exposure and chronic obstructive pulmonary diseases in US adults. *Front Public Health.* 11:1210136.
- 47) Liu X, Chang Y, Xu C, Li Y, Wang Y, Sun Y, Duan M, Li W, Cui J. (2024): Association of volatile organic compound levels with chronic obstructive pulmonary diseases in NHANES 2013-2016. *Sci Rep.* 14:16085.

- 48) Wang S, Luo J, Zhang F, Zhang R, Ju W, Wu N, Zhang J, Liu Y. (2024): Association between blood volatile organic aromatic compound concentrations and hearing loss in US adults. *BMC Public Health*. 24:623.
- 49) Madaniyazi L, Jung CR, Fook Sheng Ng C, Seposo X, Hashizume M, Nakayama SF; Japan Environment and Children's Study Group. (2022): Early life exposure to indoor air pollutants and the risk of neurodevelopmental delays: The Japan Environment and Children's Study. *Environ Int*. 158:107004.
- 50) Bos RP, Brouns RM, van Doorn R, Theuws JL, Henderson PT. (1981): Non-mutagenicity of toluene, *o*-, *m*- and *p*-xylene, *o*-methylbenzylalcohol and *o*-methylbenzylsulfate in the Ames assay. *Mutat Res*. 88: 273-279.
- 51) Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E. (1983): *Salmonella* mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen*. 5(Suppl. 1): 1-142.
- 52) Connor TH, Theiss JC, Hanna HA, Monteith DK, Matney TS. (1985): Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol Lett*. 25: 33-40.
- 53) Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. (1980): Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*. 15: 219-232.
- 54) 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.
- 55) Chen CS, Hseu YC, Liang SH, Kuo JY, Chen SC. (2008): Assessment of genotoxicity of methyl-*tert*-butyl ether, benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene to human lymphocytes using comet assay. *J Hazard Mater*. 153: 351-356.
- 56) Litton Bionetics, Inc. (1978): Mutagenicity evaluation of xylene. NTIS/OTS0205935.
- 57) 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.
- 58) Nakamura S, Oda Y, Shimada T, Oki I, Sugimoto K. (1987): SOS-inducing activity of chemical carcinogens and mutagens in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002: examination with 151 chemicals. *Mutat Res*. 192: 239-246.
- 59) McCarroll NE, Piper CE, Keech BH. (1981a): An *E coli* microsusension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environ Mutagen*. 3: 429-444.
- 60) DeMarini DM, Lawrence BK, Brooks HG, Houk VS. (1991): Compatibility of organic solvents with the Microscreen prophage-induction assay: solvent--mutagen interactions. *Mutat Res*. 263: 107-113.
- 61) McCarroll NE, Keech BH, Piper CE. (1981b): A microsusension adaptation of the *bacillus subtilis* "rec" assay. *Environ Mutagen*. 3: 607-616.
- 62) Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS. (1990): Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ Mol Mutagen*. 16 (Suppl. 18): 55-137.
- 63) Gerner-Smidt P, Friedrich U. (1978): The mutagenic effect of benzene, toluene and xylene studied by the SCE technique. *Mutat Res*. 58: 313-316.

- 64) Richer CL, Chakrabarti S, Senécal-Quevillon M, Duhr MA, Zhang XX, Tardif R. (1993): Cytogenetic effects of low-level exposure to toluene, xylene, and their mixture on human blood lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health*. 64: 581-585.
- 65) Casto BC. (1981): Detection of chemical carcinogens and mutagens in hamster cells by enhancement of adenovirus transformation. *Advances in Modern Environmental Toxicology*. 1: 241-271.
- 66) Mohtashamipur E, Norpoth K, Woelke U, Huber P. (1985): Effects of ethylbenzene, toluene, and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. *Arch Toxicol*. 58: 106-109.
- 67) Donner M, Mäki-Paakkanen J, Norppa H, Sorsa M, Vainio H. (1980): Genetic toxicology of xylenes. *Mutat Res*. 74: 171-172.
- 68) Haglund U, Lundberg I, Zech L. (1980): Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Swedish paint industry workers. *Scand J Work Environ Health*. 6: 291-298.
- 69) Pap M, Varga C. (1987): Sister-chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of workers occupationally exposed to xylenes. *Mutat Res*. 187: 223-225.
- 70) Maltoni C, Conti B, Cotti G. (1983): Benzene: a multipotential carcinogen. Results of long-term bioassays performed at the Bologna Institute of Oncology. *Am J Ind Med*. 4: 589-630.
- 71) Maltoni C, Conti B, Cotti G, Belpoggi F. (1985): Experimental studies on benzene carcinogenicity at the Bologna Institute of Oncology: current results and ongoing research. *Am J Ind Med*. 7: 415-446.
- 72) IARC (1989): Xylene. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 47. Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting.
- 73) Anttila A, Pukkala E, Riala R, Sallmén M, Hemminki K. (1998): Cancer incidence among Finnish workers exposed to aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health*. 71: 187-193.
- 74) Gérin M, Siemiatycki J, Désy M, Krewski D. (1998): Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, toluene, xylene, and styrene: results of a case-control study in Montreal. *Am J Ind Med*. 34: 144-156.
- 75) Blanc-Lapierre A, Sauvé JF, Parent ME. (2018): Occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene and risk of prostate cancer in a population-based study. *Occup Environ Med*. 75: 562-572.
- 76) Khorrani Z, Pourkhosravani M, Rezapour M, Etemad K, Taghavi-Shahri SM, Künzli N, Amini H, Khanjani N. (2021): Multiple air pollutant exposure and lung cancer in Tehran, Iran. *Sci Rep*. 11: 9239.
- 77) Xie S, Friesen MC, Baris D, Schwenn M, Rothman N, Johnson A, Karagas MR, Silverman DT, Koutros S. (2024): Occupational exposure to organic solvents and risk of bladder cancer. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 34: 546-553.

（Ⅲ） 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] アンピシリン

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：アンピシリン

CAS 番号：69-53-4（アンピシリン）

69-52-3（アンピシリンナトリウム（Na 塩））

化審法官報公示整理番号：

化管法管理番号：

RTECS 番号：XH8350000（アンピシリン）

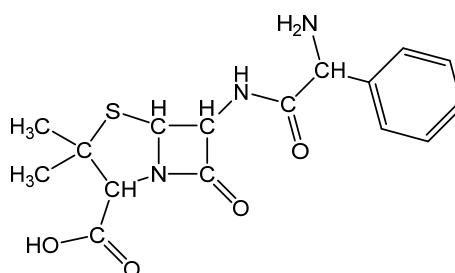
XH8400000（アンピシリンナトリウム）

分子式：C₁₆H₁₉N₃O₄S

分子量：349.40

換算係数：1 ppm = 14.29 mg/m³（気体、25℃）

構造式：



(2) 物理化学的性状

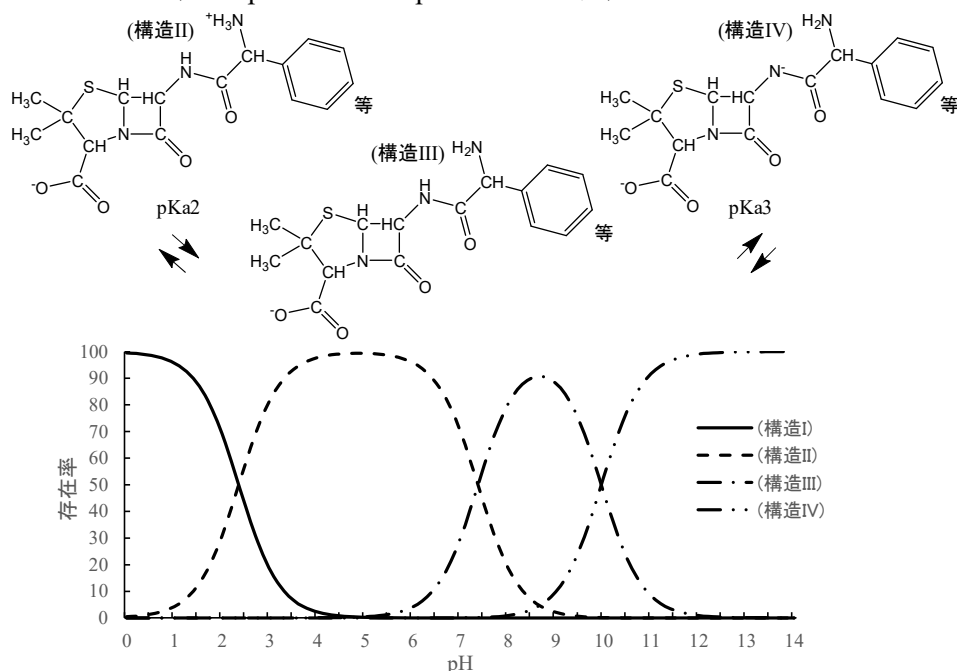
本物質は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である¹⁾。

融点	200℃（分解） ²⁾ 、199～202℃（分解） ³⁾ 、 208℃（分解） ⁴⁾ 、205℃（分解）（Na 塩） ⁵⁾
沸点	622.61℃（MPBPWIN ⁶⁾ により推定）、 785.04℃（Na 塩）（MPBPWIN ⁶⁾ により推定）
密度	
蒸気圧	3.79×10 ⁻¹¹ Pa（25℃）（MPBPWIN ⁶⁾ により推定）、 1.06×10 ⁻¹⁵ Pa（25℃）（Na 塩）（MPBPWIN ⁶⁾ により推定）
分配係数（1-オクタノール/水）（log Kow）	-1.13（pH = 1.0） ⁷⁾ 、-2.68（pH = 7.2、緩衝液） ⁷⁾ 、 -2.60（20℃、pH = 7.4、リン酸緩衝生理食塩水） ⁸⁾ 、 -0.64（37℃、pH = 7.2、緩衝液） ⁹⁾ 、1.35（pH 不明） ⁴⁾ -2.8（20℃、pH = 6.0）（Na 塩） ⁵⁾
酸解離定数（pKa）	pKa1 = 2.7、pKa2 = 7（Na 塩） ⁵⁾
水溶性（水溶解度）	1.01×10 ⁴ mg/L（21℃） ⁴⁾ 、1.010×10 ⁴ mg/L（21℃） ¹⁰⁾ 、 1.390×10 ⁴ mg/L（25℃） ¹⁰⁾ 、1.829×10 ⁵ mg/L（25℃）（Na 塩）（WSKOWWIN により推定） ¹¹⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 II 及び構造 III として存在すると推定された。推定結果には、図示した構造とは異なる官能基が解離した構造のものもある。

pKa 推定結果 (25°C、イオン強度 0) : pKa1 = 2.4 ± 0.4 、pKa2 = 7.4 ± 1.0 、
pKa3 = 10.0 ± 1.2 (Percepta¹²⁾の ACD/pKa GALAS 法)



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 : $100 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN¹³⁾により推定)

半減期 : 0.62～6.2 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁴⁾と仮定し推定)

加水分解性

分解性スクリーニング試験の結果、7 日後の暗所での残存率は 17% (調製濃度 : 0.30 ng/mL、pH = 7)¹⁵⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF) : 3.2 (BCFBAF¹⁶⁾により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc) : 84 (KOCWIN¹⁷⁾により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

本物質のナトリウム塩とスルバクタムナトリウム（CAS 番号 69388-84-7）との合剤が、注射用アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムとして第十八改正日本薬局方に収載されている¹⁾。薬事工業生産動態統計のアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウムの生産・輸入品数量をもとに算定した、本物質のナトリウム塩の生産・輸入品数量の推移を表 1.1 に示す¹⁸⁾。

表 1.1 アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム中の
本物質のナトリウム塩の生産・輸入品数量の推移^{a),b),c)}

年度	2013	2014	2015	2016	2017
生産数量 (t)	7.1	3.7	4.1	3.3	2.5
輸入品数量 (t)	13.3	18.0	18.1	22.3	26.6
年度	2018	2019	2020	2021	2022
生産数量 (t)	2.3	2.3	1.8	0.5	— ^{d)}
輸入品数量 (t)	24.4	25.7	24.6	22.2	30.6

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・輸入品数量と、医薬品規格情報が得られたスルバクタムナトリウムとの合剤中の本物質のナトリウム塩の含有量（0.5 g/瓶、1 g/瓶、2 g/瓶）¹⁹⁾を用いて事務局が算定した値。
d) 実績がない

本物質と本物質の水和物及び本物質のナトリウム塩の、動物用医薬品としての販売量の推移を表 1.2 に²⁰⁾、対象動物別推定割合を表 1.3 に示す²⁰⁾。

表 1.2 動物用医薬品としての販売量の推移^{a), b)}

年	2013	2014	2015	2016	2017
アンピシリン (t)	22.2	20.1	34.4	34.9	33.5
アンピシリン水和物 (t)	12.4	12.7	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}
アンピシリンナトリウム(t)	2.3	2.3	2.2	2.3	2.4
年	2018	2019	2020	2021	2022
アンピシリン (t)	28.5	33.2	37.7	30.6	32.9
アンピシリン水和物 (t)	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}	— ^{c)}
アンピシリンナトリウム(t)	2.7	2.6	2.6	2.6	2.7

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。
c) 掲載がない

表 1.3 動物用医薬品の対象動物別推定割合

年	投与経路	販売量 (t) ^{a)}	対象動物別推定割合 (%)							
			肉用牛	乳用牛	豚	肉用鶏	採卵鶏	犬・猫	水産用 (淡水)	水産用 (海水)
2013	経口	14.3	0.9	0.9	0	1.9	15	0	0.5	80.7
	注射	8.1	8.8	15.6	75.6	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0.008	60	40	0	0	0	0	0	0
	経口（水和物）	12.4	3.1	1.8	28.2	19.5	7.9	0	0	39.6
	注射（Na 塩）	2.3	26.3	42	10.1	0	0	21.6	0	0
2014	経口	11.9	1.2	1.2	2.9	2.4	22.2	0	0	70
	注射	8.2	8.9	15.9	75.2	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0.010	60	40	0	0	0	0	0	0
	経口（水和物）	12.7	3.1	2.6	26	17.1	7.6	0	0	43.5
	注射（Na 塩）	2.3	37.1	47.3	0	0	0	15.6	0	0
2015	経口	26.1	2.3	1.8	18.2	8.5	14.2	0	0	55.1
	注射	8.3	9.1	16.8	74.1	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0.012	60	40	0	0	0	0	0	0
	注射（Na 塩）	2.2	36.7	46.7	0	0	0	16.6	0	0
2016	経口	26.4	2.4	2.1	15.3	6.9	17.9	0	0	55.4
	注射	8.4	9.3	17.6	73.2	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0.012	60	40	0	0	0	0	0	0
	注射（Na 塩）	2.3	37.2	48.4	0	0	0	14.4	0	0
2017	経口	24.8	1.9	1.9	13.5	9.7	13.8	0	2.0	57.2
	注射	8.7	9	16.8	74.2	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0.013	60	40	0	0	0	0	0	0
	注射（Na 塩）	2.4	38.3	51.3	0	0	0	10.4	0	0
2018	経口	23.9	1.8	1.8	18.5	16.1	8.1	0	0	53.8
	注射	4.6	6.8	9.4	83.7	0	0	0.1	0	0
	注入・挿入	0.005	60.0	40.0	0	0	0	0	0	0
	注射（Na 塩）	2.7	41.3	58.7	0	0	0	0	0	0
2019	経口	28.0	1.8	1.8	12.7	15.4	7.7	0	0	60.7
	注射	5.2	6.3	8.9	84.8	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射（Na 塩）	2.6	41.1	58.9	0	0	0	0	0	0
2020	経口	31.1	1.4	1.3	17.2	13.2	5.1	0	0	61.7
	注射	6.6	5.9	7.6	86.5	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射（Na 塩）	2.6	37.4	49.8	0	0	0	12.8	0	0

年	投与経路	販売量 (t) ^{a)}	対象動物別推定割合 (%)							
			肉用牛	乳用牛	豚	肉用鶏	採卵鶏	犬・猫	水産用 (淡水)	水産用 (海水)
2021	経口	24.2	1.6	1.5	18.2	14.1	5.5	0	0	59.1
	注射	6.4	6.0	7.9	86.0	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射 (Na 塩)	2.6	36.6	48.2	0	0	0	15.2	0	0
2022	経口	27.6	1.5	1.3	19.2	14.0	5.5	0	0	58.5
	注射	5.2	6.4	7.7	85.9	0	0	0	0	0
	注入・挿入	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射 (Na 塩)	2.7	34.5	50.0	0	0	0	15.4	0	0

注：a) 原末換算量

② 用 途

本物質の主な用途は医薬品（合成ペニシリン）²¹⁾、動物用医薬品（抗生物質製剤）²²⁾である。

医薬品としての適応菌種は肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、炭疽菌、放線菌、赤痢菌、インフルエンザ菌、梅毒トレポネーマなどで、適応症は腎盂腎炎、淋菌感染症、腹膜炎、子宮内感染、麦粒腫、猩紅熱、炭疽、放線菌症、梅毒などである²¹⁾。

本物質及び本物質の水和物の動物用医薬品としての有効菌種は、アンピシリン感受性のブドウ球菌、大腸菌、レンサ球菌、豚丹毒菌、サルモネラ、クロストリジウム、コリネバクテリウム、パスツレラ、ボルデテラ、クレブシエラ、プロテウス²²⁾で、適応症は牛の肺炎、気管支炎、乳房炎、細菌性下痢症、豚の肺炎、気管支炎、産褥熱、豚丹毒、細菌性下痢症、鶏のブドウ球菌症、壊死性腸炎、大腸菌症、アンピシリン感受性菌に起因するすずき目魚類の類結節症の斃死率の低下である²²⁾。

本物質のナトリウム塩の動物用医薬品としての有効菌種は、アンピシリン感受性のブドウ球菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌、レンサ球菌、サルモネラ、コリネバクテリウム、パスツレラ、シュードモナス（緑膿菌を除く）²²⁾で、適応症は牛の肺炎、パスツレラ性肺炎、乳房炎、産褥熱、犬の細菌性皮膚感染症である²²⁾。

(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	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	10.7	99.4	9.7	14.6
土 壌	89.2	0.0	90.2	85.3
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）

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	<0.00012	0.00018	<0.00012	0.0014	0.00012	3/17	全国	2020	2)
公共用水域・海水 μg/L	<0.00012	0.00015	<0.00012	0.00049	0.00012	1/5	全国	2020	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									

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
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	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	29 ^{b)}	— ^{a)}	— ^{a)/14}	高知県	2001	3)
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) 公表されていない。

b) 内湾の養殖域で採取した底泥の検体値。

(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 0.0014 µg/L 程度、同海水域では概ね 0.00049 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	0.00012 µg/L 未満程度 (2020)	0.0014 µg/L 程度 (2020)
海 水	概ね 0.00012 µg/L 未満 (2020)	概ね 0.00049 µg/L (2020)

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	アンピシリン 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		○	0.029	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na塩
	○		0.19	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na 塩
		○	0.29	<i>Synechococcus</i> sp.	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na塩
		○	1.9	<i>Microcystis wesenbergii</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na塩
	○		6.5	<i>Synechococcus</i> sp.	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na 塩
	○		12	<i>Microcystis wesenbergii</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na 塩
	○		≈ 12	<i>Microcystis aeruginosa</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	4	D	C	1)-165278	
		○	12	<i>Anabaena cylindrica</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na塩
		○	24	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na塩
		○	≤ 50	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	珪藻類	NOEC GRO (AUG)	4	B	B	1)-165845	
	○		78	<i>Synechococcus leopoliensis</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na 塩
	○		130	<i>Anabaena cylindrica</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na 塩
		○	150	<i>Anabaena variabilis</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na塩
		○	150	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na塩
	○		2,070	<i>Anabaena variabilis</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na 塩
	○		3,100	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na 塩
		○	94,100	<i>Nostoc</i> sp.	藍藻類	NOEC GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na塩

生物群	急性	慢性	アンピシリン 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
	○		162,000	<i>Chlorella sorokiniana</i>	トレボウクシア藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)- 2024035	3 水和物
	○		> 188,000	<i>Nostoc</i> sp.	藍藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	6	D	C	1)-155105	Na 塩
		○	941,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (AUG)	3	B	B	1)-76739	Na塩
	○		> 941,000	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (AUG)	3	B	B	1)-76739	Na 塩
甲殻類 等		○	50	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	C	C	2)- 2024025	
	○		> 1,000,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-119413	
	○		> 1,000,000	<i>Moina macrocopa</i>	タマミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	1)-119413	
魚 類	○		13,800	<i>Clarias gariepinus</i>	ヒレナマズ属	LC ₅₀ MOR	4	D	C	2)- 2024021	
	○		> 1,000,000	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-119413	
			> 3,760,000 ^{*1}	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	—	2)- 2024019	Na塩
その他	○		29,300	<i>Arbacia lixula</i>	アスナロウニ科 (胚)	EC ₅₀ DVP	3	B	B	1)-162573	
	○		168,000	<i>Paracentrotus lividus</i>	ヨーロッパムラサキウニ (胚)	EC ₅₀ DVP	2	B	B	1)-162573	

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

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

影響内容

DVP (Development) : 発生 (ここでは発生異常)、GRO (Growth) : 生長 (植物)、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、
MOR (Mortality) : 死亡、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産

毒性値の算出方法

AUG (Area Under Growth Curve) : 生長曲線下の面積により求める方法 (面積法)

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 最高濃度でも 50% の致死が見られなかったため、毒性値は最高濃度超とした

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

Lalas ら²⁾⁻²⁰²⁴⁰³⁵は、OECD テストガイドライン No.201 (2011) に準拠して、トレボウクシア藻類 *Chlorella sorokiniana* の生長阻害試験を実施した。被験物質には、アンピシリン 3 水和物が用いられ、設定試験濃度は、0 (対照区)、80、120、140、180、200、400 mg/L であった。試験培地には、3 倍の窒素とビタミン B1、B12 を含むボールドの基本培地 (3N-BBM+V) が用いられた。試験中被験物質の実測濃度は安定していた。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 162,000 µg/L (アンピシリン当たり) であった。

また、De Orte ら¹⁾⁻¹⁶⁵⁸⁴⁵は ISO の試験方法 (ISO 10253) に従って、珪藻類 *Phaeodactylum tricornutum* の生長阻害試験を実施した。試験には、ALGAL 培地で強化した滅菌自然海水が用いられた。面積法による生長阻害に関する 96 時間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 50 µg/L 未満とされた。

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、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。試験は止水式で行われ、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 1,000,000 µg/L 超とされた。

さらに、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 1,000,000 µg/L 超とされた。

3) 魚 類

Park と Choi¹⁾⁻¹¹⁹⁴¹³は、OECD テストガイドライン No.203 (1993) に準拠して、メダカ *Oryzias latipes* の急性毒性試験を実施した。試験は半止水式 (48 時間後換水) で行われた。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,000,000 µg/L 超とされた。

4) その他の生物

Carballeira ら¹⁾⁻¹⁶²⁵⁷³は、アスナロウニ科 *Arbacia lixula* の胚発生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)、0.5、1、5、10、50、100、200、300 mg/L であった。試験用水として濾過人工海水 (塩分 32~34) が用いられた。発生異常 (異常幼生の割合) に関する 72 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 29,300 µg/L であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、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>Chlorella sorokiniana</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	162,000 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	1,000,000 µg/L 超
	<i>Moina macrocopa</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	1,000,000 µg/L 超
魚 類	<i>Oryzias latipes</i>	96 時間 LC ₅₀	1,000,000 µg/L 超
その他	<i>Arbacia lixula</i>	72 時間 EC ₅₀ (発生異常)	29,300 µg/L

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

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた最も小さい値（藻類等の 162,000 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 1,600 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 290 µg/L となる。

慢性毒性値

藻類等	<i>Phaeodactylum tricornutum</i>	96 時間 NOEC (生長阻害)	50 µg/L 未満
-----	----------------------------------	-------------------	------------

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 50 µg/L 未満）をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.5 µg/L 未満が得られた。

本物質の PNEC としては、藻類等の慢性毒性値から得られた 0.5 µg/L 未満を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

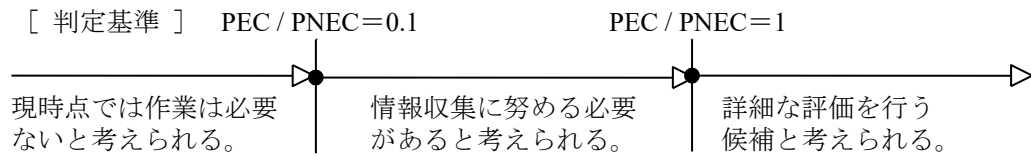
本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域、海水域ともに 0.00012 µg/L 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で 0.0014 µg/L 程度、海水域では 0.00049 µg/L 程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.003 超、海水域では 0.001 超となる。したがって、生態リスクの判定はできない。

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	0.00012 µg/L 未満程度 (2020)	0.0014 µg/L 程度 (2020)	< 0.5 µg/L	> 0.003
公共用水域・海水	概ね 0.00012 µg/L 未満 (2020)	概ね 0.00049 µg/L (2020)		> 0.001

注：1) 環境中濃度での () 内の数値は測定年度を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む



【総合的な判定】

本物質が高い毒性を示す藻類種（藍藻類や珪藻類）の存在が懸念されるものの、藻類等に関する信頼性のある有害性情報は十分ではない。

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た。 本物質については、高い感受性が窺われる藍藻類や珪藻類を中心に有害性情報を充実させるとともに、海域において水産用として多く使用されている動物用医薬品（表 1.3）であることから、海域の環境中濃度を充実させる必要があると考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十八改正日本薬局方 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>, 2024.05.16 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry:100.
- 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: 45.
- 5) Meiji Seika ファルマ株式会社(2023) : 医薬品インタビューフォーム, ビクシリン®注射用 0.25g ビクシリン®注射用 0.5g ビクシリン®注射用 1g ビクシリン®注射用 2g (2023 年 5 月改定,第 12 版).
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWIN™ v.1.44.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 141-142.
- 8) A. Meulemans et al. (1988) : Determination of Antibiotic Lipophilicity with a Micro method: Application to Brain Permeability in Man and Rats,Chemotherapy 34, 90-95.[Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 141-142.]
- 9) E.D. Purich et al. (1973) : pH-Partition Behavior of Amino Acid-Like β -Lactam Antibiotics, Journal of Pharmaceutical Sciences 62(4) 545-549. [Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book: 141-142.]
- 10) YALKOWSKY, S.H. and HE, Y. (2003) : Handbook of Aqueous Solubility Data Second, Boca Raton, London, New York, Washington DC, CRC Press: 1104.
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.43.
- 12) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 14) 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.
- 15) 環境省環境保健部環境安全課 : 化学物質分析法開発調査報告書 (令和元年度) [修正追記版].化学物質データベース(Webkis-Plus).
- 16) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.02.
- 17) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.01.
- 18) 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/105-1.html>, 2024.05.16 現在).

- 19) ファイザー株式会社(2022):医薬品インタビューフォーム, ユナシン®-S 静注用 0.75g,1.5g, 3g ユナシン®-S キット静注用 1.5g、ユナシン®-S キット静注用 3g (2022 年 11 月改訂,第 21 版).
- 20) 動物用医薬品検査所: 動物用医薬品等販売高年報 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2024.05.20 現在).
- 21) 一般財団法人 日本医薬情報センター (2022): 日本の医薬品 構造式集 2022 : 13.
- 22) 公益社団法人 日本動物用医薬品協会 (2022): 動物用医薬品医療機器要覧 2022 年版 : 78-79, 89-91, 249-250.

(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 (2022): 令和 3 年度版化学物質と環境 (2020 年度 (令和 2 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) 宗景志浩, LE Xuan Tuan, 夏川優樹, 岩崎望 (2002): 内湾域における残留化学物質の分布と生物濃縮に関する研究. 海岸工学論文集. 49:1096-1100.

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S. EPA 「ECOTOX」
 - 76739 : Eguchi, K., H. Nagase, M. Ozawa, Y.S. Endoh, K. Goto, K. Hirata, K. Miyamoto, and H. Yoshimura (2004): Evaluation of Antimicrobial Agents for Veterinary Use in the Ecotoxicity Test Using Microalgae. Chemosphere 57(11):1733-1738.
 - 119413 : Park,S., and K. Choi (2008) : Hazard Assessment of Commonly Used Agricultural Antibiotics on Aquatic Ecosystems. Ecotoxicology17(6): 526-538.
 - 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.
 - 162573 : Carballeira,C., M.R. De Orte, I.G. Viana, T.A. DelValls, and A. Carballeira (2012): Assessing the Toxicity of Chemical Compounds Associated with Land-Based Marine Fish Farms : The Sea Urchin Embryo Bioassay with *Paracentrotus lividus* and *Arbacia lixula*. Arch. Environ. Contam. Toxicol.63(2): 249-261.
 - 165278 : Qian,H.F., X.J. Pan, J. Chen, D.M. Zhou, Z.G. Chen, L. Zhang, and Z.W. Fu (2012) : Analyses of Gene Expression and Physiological Changes in *Microcystis aeruginosa* Reveal the Phytotoxicities of Three Environmental Pollutants. Ecotoxicology21(3): 847-859.
 - 165845 : De Orte,M.R., C. Carballeira, I.G. Viana, and A. Carballeira (2013) : Assessing the Toxicity of Chemical Compounds Associated with Marine Land-Based Fish Farms : The Use of Mini-Scale Microalgal Toxicity Tests. Chem. Ecol.29(6): 554-563.
- 2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外
 - 2024019 : Ali, S.,H.G.J. van Mil, and M.K.Richardson (2011) : Large-Scale Assessment of the

- Zebrafish Embryo as a Possible Predictive Model in Toxicity Testing. PLoS ONE 6(6) : e21076.
- 2024021 : Sogbesan, O.A. and A.M. Aji (2017): Acute Toxicity of Ampicillin to *Clarias Gariepinus* (Burchell, 1822) Juveniles. Fish & Ocean Opj.2(4): 555594.
- 2024025 : Vo, T.M.C., N.H. Pham, T.D. Mguyen, M.H. Bui, and T.S. Dao (2018) : Development of *Daphnia magna* Under Exposure to Ampicillin. Archit. Civil Eng. Environ. 3: 147-152.
- 2024035 : Lalas K, O.S. Arvaniti, E. Zkeri, M.C. Nika, N.S. Thomaidis, D. Mantzavinos, A.S. Stasinakis, and Z. Frontistis (2022) : Thermally Activated Persulfate Oxidation of Ampicillin: Kinetics, Transformation Products and Ecotoxicity. Sci Total Environ. 846: 157378.

[2] クロトリマゾール

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：クロトリマゾール

(別の呼称：1-(2-クロロトリチル)イミダゾール)

CAS 番号：23593-75-1

化審法官公示整理番号：

化管法政令番号：

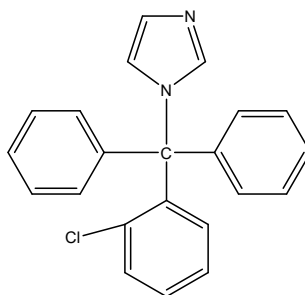
RTECS 番号：NI4377000

分子式：C₂₂H₁₇ClN₂

分子量：344.84

換算係数：1 ppm = 14.10 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

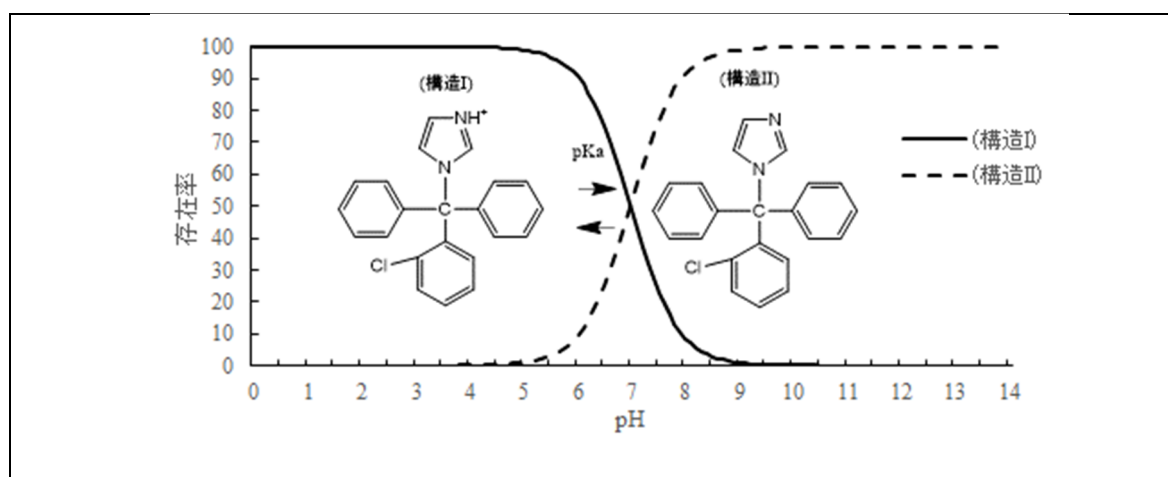
本物質は白色の結晶性粉末である¹⁾。

融点	148℃ ²⁾ 、147～149℃ ³⁾
沸点	494.52℃ (MPBVPWIN ⁴⁾ により推定)
密度	
蒸気圧	2.83 × 10 ⁻⁷ Pa (25℃) (MPBVPWIN ⁴⁾ により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	6.26 (KOWWIN ⁵⁾ により推定)
酸解離定数 (pKa)	7.0 ± 0.4 (Percepta ⁶⁾ の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	0.02984 mg/L (25℃) (WSKOWWIN ⁷⁾ により推定)

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 I 及び構造 II として存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pKa = 7.0 ± 0.4
(Percepta⁶⁾の ACD/pKa GALAS 法)



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： $46 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁸⁾により推定)

半減期：1.4～14 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁹⁾と仮定し推定)

加水分解性

分解性スクリーニング試験の結果、7 日後の暗所での残存率は 98%（調製濃度：4.0 ng/L、pH = 7）¹⁰⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：6,300 (BCFBFAF¹¹⁾により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)： 2.7×10^6 (KOCWIN¹²⁾により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質は第十八改正日本薬局方に収載されている¹⁾。薬事工業生産動態統計の生産数量及び輸入品数量をもとに算定した、本物質の生産数量及び輸入品数量の推移を表 1.1 に示す¹³⁾。

表 1.1 生産数量・輸入品数量の推移 a), b), c)

年	2013	2014	2015	2016	2017
生産数量 (t)	0.024	0.033	0.031	0.025	0.043
輸入品数量 (t)	0.084	0.083	0.074	0.093	0.122
年	2018	2019	2020	2021	2022
生産数量 (t)	0.029	0.043	- d)	0.035	- d)
輸入品数量 (t)	0.045	0.060	- d)	0.109	- d)

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クリーム（1%）¹³⁾の生産数量を用いて事務局が算定した値。

d) 実績がない

本物質の動物用医薬品としての販売量の推移を表 1.2 に、対象動物別推定割合を表 1.3 に示す¹⁴⁾。

表 1.2 動物用医薬品としての販売量の推移 a)

年	2013	2014	2015	2016	2017
販売量 (t) ^{b)}	0.037	0.039	0.046	0.043	0.037
年	2018	2019	2020	2021	2022
販売量 (t) ^{b)}	0.035	0.022	0.043	0.046	0.049

注：a) 動物用医薬品等取締規則に基づき報告された取扱数量等から集計。

b) 投与経路別の販売量（原末換算量）を集計。

表 1.3 動物用医薬品としての販売量と対象動物別推定割合

年	投与経路	販売量(t) ^{a)}	対象動物別推定割合 (%)
			犬・猫
2013	その他	0.037	100
2014	その他	0.039	100
2015	その他	0.046	100
2016	その他	0.043	100
2017	その他	0.037	100
2018	その他	0.035	100
2019	その他	0.022	100
2020	その他	0.043	100
2021	経皮	0.026	100
	その他	0.021	100
2022	注入・挿入	0	0
	経皮	0.028	100
	その他	0.020	100

注：a) 原末換算量

② 用 途

本物質は主に医薬品及び動物用医薬品として使われている^{15), 16)}。

医薬品では抗真菌剤として用いられ、効能・効果は、HIV 感染症患者における口腔カンジダ症（軽症、中等症）、白癬・カンジダ症、癬風などの皮膚真菌症の治療、カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎などである¹⁵⁾。

動物用医薬品では抗生物質製剤として、ゲンタマイシン硫酸塩、ベタメタゾン吉草酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステルなどとの合剤として利用される¹⁶⁾。有効菌種は本剤感受性の *Staphylococcus intermedius*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Escherichia coli*、*Malassezia pachydermatis*¹⁷⁾であり、適応症は、犬の感染性外耳炎である¹⁷⁾。

(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	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	0.0	1.0	0.0	0.0
土 壌	99.6	0.2	99.7	99.3
底 質	0.4	98.8	0.3	0.7

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、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	0.000078	0.00014	<0.000043	0.00048	0.000043	10/15	全国	2018	2)
公共用水域・海水 μg/L	0.000044	0.000044	0.000044	0.000044	0.000043	1/1	大阪市	2018	2)
底質(公共用水域・淡水) μg/g									
底質(公共用水域・海水) μg/g									
魚類(公共用水域・淡水) μg/g									
魚類(公共用水域・海水) μg/g									

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

(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 $0.00048 \mu\text{g/L}$ 程度となった。海水域の PEC は、評価に耐えるデータが得られず設定できなかった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	$0.000078 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018)	$0.00048 \mu\text{g/L}$ 程度 (2018)
海 水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった

注：1) 環境中濃度での（ ）内の数値は測定年度を示す。

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3. 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		○	0.2	<i>Lemna gibba</i>	イボウキクサ	NOEC CHL	4	D	C	3)-2022100
		○	0.348	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)
	○		260	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)
甲殻類等		○	≥3.75	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	3)-2022101
		○	4.12	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	A	A	2)
	○		5,134	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	3)-2022102
魚類			493	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR / HAT	8	A	—	2)
その他			< 0.1	<i>Xenopus tropicalis</i>	ネッタイツメガエル	NOEC MOR/GRO/DVP	14	B	—	1)-158945
	○		> 1,000*	<i>Xenopus tropicalis</i>	ネッタイツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	2	B	B	1)-158945

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

CHL (Chlorophyll concentration) : クロロフィル濃度、DVP (Development) : 発生 (ここでは発生の進行度)、

GRO (Growth) : 生長 (植物)、成長 (動物)、HAT (Hatchability) : ふ化率、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 培地中における溶解度を超過している可能性がある

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)」(2020)に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度区は、試験原液含有率として 0 (対照区)、0.100、0.316、1.00、3.16、10.0、31.6、100% (公比 $\sqrt{10}$) であった。試験培地には、硬度約 24 mg/L (CaCO₃ 換算) の OECD 培地 (OECD TG201, 2006) が用いられた。被験物質の実測濃度 (時間加重平均値) は、<0.000200 (対照区)、0.000348、0.00104、0.00350、0.0107、0.0345、0.106、0.347 mg/L であり、試験終了時において試験開始時の 64.4～82.6%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 260 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 0.348 µg/L であった。

2) 甲殻類等

Ferreira ら²⁾⁻²⁰²²¹⁰¹ は、OECD テストガイドライン No.211 (2012) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。試験は半止水式 (48 時間ごとに換水) で行われ、設定試験濃度区は、0 (対照区)、30、150、750、3,750 ng/L (公比 5) であった。試験用水には、米国 ASTM の試験方法 (ASTM E729-80、1980) に従った硬水培地が用いられた。最高濃度においても有意な影響は見られず、繁殖阻害 (総産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 3.75 µg/L 以上とされた。

3) その他の生物

Shi ら¹⁾⁻¹⁵⁸⁹⁴⁵ は、若干修正した米国 ASTM の試験方法 (E1439-98) に準拠して、ネッタイツメガエル *Xenopus tropicalis* の胚催奇形性試験を実施した。試験は半止水式 (24 時間後換水) で行われ、設定試験濃度区は、0 (対照区、助剤対照区)、1、10、100、1,000 µg/L (公比 10) であった。試験用水には FETAX 培地が、助剤にはアルコール (<0.001%) が用いられた。最高濃度においても 50%以上の致死は見られず、48 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 1,000 µg/L 超とされた。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、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)	260 µg/L
その他	<i>Xenopus tropicalis</i>	48 時間 LC ₅₀	1,000 µg/L 超

アセスメント係数：1,000 [1 生物群（藻類等）及びその他の生物の信頼できる知見が得られたため]

その他の生物を除いた毒性値（藻類等の 260 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 0.26 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	0.348 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	3.75 µg/L 以上

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値（藻類等の 0.348 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 0.0034 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 0.0034 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果**【PEC/PNEC 比による生態リスクの判定】**

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は 0.000078 µg/L 程度であった。海水域ではデータが得られなかった。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 0.00048 µg/L 程度であった。海水域ではデータが得られなかった。

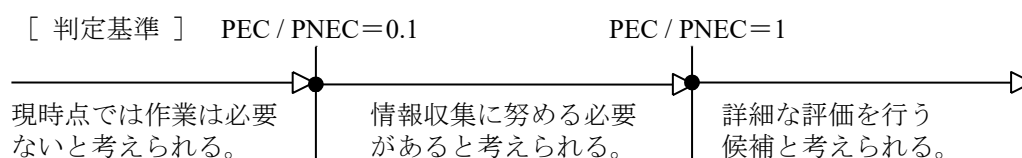
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.14 であり、生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.000078 µg/L 程度 (2018)	0.00048 µg/L 程度 (2018)	0.0034 µg/L	0.14
公共用水域・海水	評価に耐えるデータは得られなかった	評価に耐えるデータは得られなかった		—

注：1) 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



【総合的な判定】

本物質は、藻類等又はその他の生物に対して慢性毒性が高いのではないかと懸念されるものの、信頼性のある有害性情報は十分ではない。

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た。不足している生物群を中心に有害性情報を充実させるとともに、製造輸入数量や販売量の推移に変動がないか注視する必要がある。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省：第十八改正日本薬局方 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>, 2024.05.16 現在).
- 2) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 3) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index – An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 432.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 6) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 7) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 9) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 10) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 化学物質分析法開発調査報告書 (平成 29 年度) 【修正追記版】.化学物質データベース(Webkis-Plus).
- 11) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00.
- 13) 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/105-1.html>, 2024.05.16 現在).
- 14) 動物用医薬品検査所：動物用医薬品等販売高年報 (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>, 2024.05.16 現在).
- 15) 一般財団法人 日本医薬情報センター (2022) : 日本の医薬品構造式集 2020 : 46.
- 16) 動物用医薬品検査所：動物用医薬品等データベース (<https://www.vm.nval.go.jp/>, 2024.05.16 現在).
- 17) 公益社団法人 日本動物用医薬品協会 (2022) : 動物用医薬品医療機器要覧 2022 年版 : 50, 104.

(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) .

(3) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S. EPA 「ECOTOX」

- 158945 : Shi,H., Z. Sun, Z. Liu, and Y. Xue (2012) : Effects of Clotrimazole and Amiodarone on Early Development of Amphibian (*Xenopus tropicalis*). Toxicol. Environ. Chem.94(1): 128-135.
- 2) 環境省 (2021) : 令和 2 年度医薬品等の環境影響に関する試験等実施業務
- 3) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外
- 2022100 : G. Dias de Alkimin, J. Santos, A. M.V.M. Soares, and B. Nunesa (2020) : Ecotoxicological Effects of the Azole Antifungal Agent Clotrimazole on the Macrophyte Species *Lemna minor* and *Lemna gibba*. Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, 237, 108835.
- 2022101 : D. Ferreira, G. Dias de Alkimin, B. Neves, T. Conde, M. Rosário Domingues, and B. Nunes (2022) : Evaluation of Parental and Transgenerational Effects of Clotrimazole in *Daphnia magna* - A Multi-Parametric Approach. Sci Total Environ, 831: 154677.
- 2022102 : Vieira M., A. M.V.M. Soares, and B. Nunes (2019) : Biomarker-based Assessment of the Toxicity of the Antifungal Clotrimazol to the Microcrustacean *Daphnia magna*. Environ. Toxicol. Pharmacol 71: 103210.

[3] バルプロ酸ナトリウム

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：バルプロ酸ナトリウム

(別の呼称：2-プロピルペンタン酸ナトリウム)

CAS 番号：1069-66-5 (バルプロ酸ナトリウム)

99-66-1 (バルプロ酸)

化審法官報公示整理番号：2-611 (脂肪族モノカルボン酸 (C6~28) 軽金属 (Na, K, Li, Ba, Mg, Ca) 塩)

化管法管理番号：

RTECS 番号：YV7876000 (バルプロ酸ナトリウム)

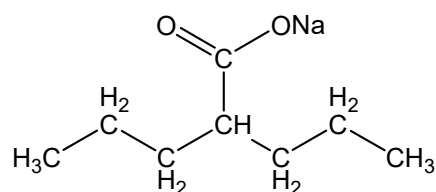
YV7875000 (バルプロ酸)

分子式：C₈H₁₅NaO₂

分子量：166.19

換算係数：1 ppm = 6.80 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性の粉末である¹⁾。

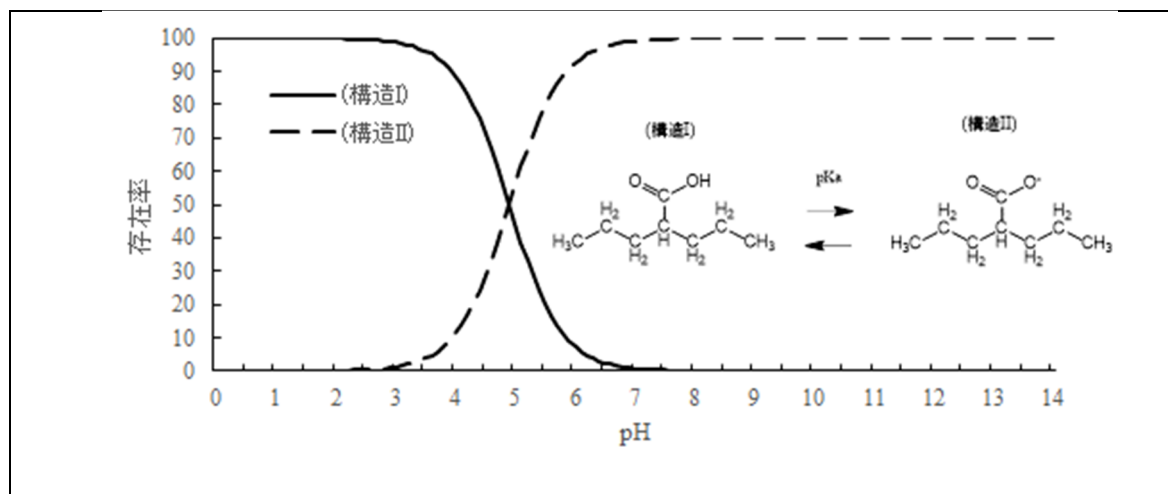
融点	約 360℃ (分解) ²⁾ 、 37.72℃ (酸) (MPBPWIN ³⁾ により推定)
沸点	454.97℃ (MPBPWIN ³⁾ により推定)、 223℃ (酸) ⁴⁾ 、219.5℃ (101kPa) (酸) ⁵⁾
密度	0.904 g/cm ³ (25℃) (酸) ⁴⁾
蒸気圧	1.15 × 10 ⁻⁶ Pa (25℃) (MPBPWIN ³⁾ により推定) 11.3 Pa (25℃) (酸) (MPBPWIN ³⁾ により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	0.26 (pH = 7.4、緩衝液) ²⁾ 2.75 (pH 不明) (酸) ^{7), 6)} 、0.13 (pH = 7.5) (酸) ⁷⁾
酸解離定数 (pKa)	4.8 ⁵⁾ 、4.6 (酸) ^{4), 5)}
水溶性 (水溶解度)	2.5 × 10 ⁶ mg/L ⁵⁾ 、1.3 × 10 ³ mg/L (酸) ⁵⁾ 、 2.00 × 10 ³ mg/L (20℃) (酸) ⁶⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、バルプロ酸は環境水中で主に構造 II として存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0)：pKa = 4.9 ± 0.4

(Percepta⁸⁾の ACD/pKa GALAS 法)



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： $6.4 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾により推定)

半減期：0.84～8.4 日 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し、一日を 12 時間として推定)

加水分解性

分解性スクリーニング試験の結果、7 日後の暗所での残存率は 94% (調製濃度：0.030 $\mu\text{g/L}$ 、pH = 7) (バルプロ酸として)¹¹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.2 (バルプロ酸として) (BCFBAF¹²⁾により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (K_{oc})：27 (バルプロ酸として) (KOCWIN¹³⁾により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 製造輸入量等

本物質は第十八改正日本薬局方に収載されている¹⁾。薬事工業生産動態統計の生産数量をもとに算定した、本物質の生産数量の推移を表 1.1 に示す¹⁴⁾。

表 1.1 医薬品としての生産数量の推移 ^{a),b),c)}

年	2013	2014	2015	2016	2017
生産数量 (t)	114.7	195.3	216.5	130.6	126.9
年	2018	2019	2020	2021	2022
生産数量 (t)	129.1	165.4	177.2	148.6	182.2

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（100 mg/錠、200 mg/錠）¹⁴⁾、徐放錠剤（100 mg/錠、200 mg/錠）¹⁴⁾、徐放顆粒剤（40%）¹⁴⁾、細粒（40%、20%）¹⁴⁾、シロップ（5%）¹⁴⁾を用いて事務局が算定した値。

② 用 途

本物質は医薬品として抗てんかん、躁病・躁状態、片頭痛治療剤に用いられ、効能・効果は各種てんかん（小発作・焦点発作・精神運動発作並びに混合発作）及びてんかんに伴う性格行動障害（不機嫌・易怒性等）の治療、躁病及び躁うつ病の躁状態の治療、片頭痛発作の発症抑制である¹⁵⁾。

(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	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	22.6	99.7	20.9	29.4
土 壌	77.3	0.0	79.1	70.5
底 質	0.1	0.3	0.1	0.1

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

バルプロ酸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（バルプロ酸、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	<0.0031	0.0054	<0.0031	0.024	0.0031	6/18	全国	2019	2)
公共用水域・海水 μg/L	<0.0031	0.0036	<0.0031	0.013	0.0031	3/9	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									
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**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（バルプロ酸、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									
貝類(公共用水域・淡水) µg/g									
貝類(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 0.024 µg/L 程度、同海水域では 0.013 µg/L 程度となり、それぞれ本物質（バルプロ酸ナトリウム）濃度に換算すると公共用水域の淡水域では 0.028 µg/L 程度、同海水域では 0.015 µg/L 程度となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0036 µg/L 未満程度 (2019)	0.028 µg/L 程度 (2019)
海 水	0.0036 µg/L 未満程度 (2019)	0.015 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) 表中の公共用水域濃度は、バルプロ酸濃度の本物質濃度換算値。

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	バルプロ酸 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		○	86,800 ^{*1}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	A	A	2)	Na 塩
	○		> 86,800 ^{*1}	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	A	A	2)	Na 塩
甲殻類等		○	876	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	6	A	A	2)	Na 塩
	○		> 86,800 ^{*1}	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	A	A	3)-2 3)-3	Na 塩
	○		122,800	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	C	C	3)-1	酸
魚 類	○		22,400	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ	LC ₅₀ MOR	1	B	C	1)-167309	酸
			41,900	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	NOEC MOR / HAT	8	A	—	2)	Na 塩
			57,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	—	3)-4	Na 塩
			147,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	44時間	B	—	1)-167309	酸
その他	○		30,500	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	EC ₅₀ DVP	4	B	B	1)-17379	酸
	○		49,700	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	EC ₅₀ DVP	4	B	B	1)-3924	Na 塩
	○		851,700	<i>Xenopus laevis</i>	アフリカツメガエル (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	B	1)-17379	酸

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

エンドポイント

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

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

影響内容

DVP (Development) : 発生 (ここでは奇形発生率)、GRO (Growth) : 生長 (植物)、HAT (Hatchability) : ふ化率、

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

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）」（2020）に準拠して、緑藻類 *Raphidocelis subcapitata* の生長阻害試験を実施した。被験物質にはバルプロ酸ナトリウムが用いられた。設定試験濃度は、0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、<0.200（対照区）、97.2 mg/L であり、試験開始時及び終了時において、濃度区はそれぞれ設定濃度の 97.4%及び 97.0%であった。被験物質曝露による生長阻害への影響は見られず、速度法による 72 時間半数影響濃度（EC₅₀）及び無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づきそれぞれ 100,000 µg/L 超及び 100,000 µg/L とされた。バルプロ酸あたりに換算すると、86,800 µg/L 超及び 86,800 µg/L であった。

2) 甲殻類等

OECD テストガイドライン No.202 及び欧州 EEC の試験方法（EEC method C.2）に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験が、GLP 試験として実施された³⁾²⁾。被験物質にはバルプロ酸ナトリウムが用いられた。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。試験用水は脱イオン水で調製され、硬度 250～255 mg/L（CaCO₃ 換算）であった。被験物質曝露による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 86,800 µg/L 超（バルプロ酸あたり）とされた。

さらに、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⁾³⁾。被験物質にはバルプロ酸ナトリウムが用いられた。試験は止水式で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、100 mg/L（限度試験）であった。試験用水には、硬度 249 mg/L（CaCO₃ 換算）の ISO 培地（脱イオン水で作製）が用いられた。被験物質曝露による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 86,800 µg/L 超（バルプロ酸あたり）とされた。

また、環境省²⁾は生物応答を用いた排水試験法（排水管理のバイオアッセイ技術検討分科会検討案、2013）及び OECD テストガイドライン No.211（1998）に準拠して、ニセネコゼミジンコ *Ceriodaphnia dubia* の繁殖試験を実施した。被験物質にはバルプロ酸ナトリウムが用いられた。試験は半止水式（毎日 1 回換水）で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、0.100、0.316、1.00、3.16、10.00 mg/L（公比 $\sqrt{10}$ ）であった。試験用水には、硬度約 80 mg/L（CaCO₃ 換算）のミネラルウォーターが用いられた。被験物質の実測濃度（時間加重平均値）は、<0.00500（対照区）、0.0829、0.305、1.01、3.24、10.3 mg/L であり、試験溶液調製時及び換水前又は終了時において、それぞれ設定濃度の 90.0～102 %及び 32.4～108 %であった。繁殖阻害（累積産仔数）に関する 6 日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき 1,010 µg/L であり、バルプロ酸あたりに換算

すると 876 µg/L であった。

3) その他の生物

Dawson ら¹⁾⁻¹⁷³⁷⁹は、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の胚催奇形性試験 (FETAX 試験) を実施した。試験は半止水式 (24 時間ごとに換水) で行われ、設定試験濃度区は対照区及び 8~12 濃度区であった。試験には FETAX 培地が用いられた。奇形の発生に関する 96 時間半数影響濃度 (EC₅₀) は、設定濃度に基づき 30,500 µg/L であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、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 (バルプロ酸として)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 EC ₅₀ (生長阻害)	86,800 µg/L 超
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC ₅₀ (遊泳阻害)	86,800 µg/L 超
その他	<i>Xenopus laevis</i>	96 時間 LC ₅₀	30,500 µg/L

アセスメント係数：1,000 [2 生物群 (藻類等、甲殻類等) 及びその他の生物について信頼できる知見が得られたため]

これらの毒性値のうち、その他の生物を除いた値 (藻類等及び甲殻類等の 86,800 µg/L 超) をアセスメント係数 1,000 で除すると 86 µg/L 超となる。これをナトリウム塩当たりに換算し、急性毒性値に基づく PNEC 値 100 µg/L 超 (バルプロ酸ナトリウムとして) が得られた。

なお、その他の生物を採用した場合、アセスメント係数 1,000 で除すると 30 µg/L であり、PNEC の参考値は 35 µg/L (バルプロ酸ナトリウムとして) となる。

慢性毒性値 (バルプロ酸として)

藻類等	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	86,800 µg/L
甲殻類等	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	6 日間 NOEC (繁殖阻害)	876 µg/L

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

これらの毒性値のうち、小さい方の値 (甲殻類等の 876 µg/L) をアセスメント係数 100 で除すると 8.7 µg/L となる。これをナトリウム塩当たりに換算し、慢性毒性値に基づく PNEC 値 10 µg/L (バルプロ酸ナトリウムとして) 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 10 µg/L (バルプロ酸ナトリウムとして) を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

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 $0.0036 \mu\text{g/L}$ 未満程度であった。安全側の評価値として設定された予測環境中濃度 (PEC) は、淡水域で $0.028 \mu\text{g/L}$ 程度、海水域では $0.015 \mu\text{g/L}$ 程度であり、PEC と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 0.003 、海水域では 0.002 となる。

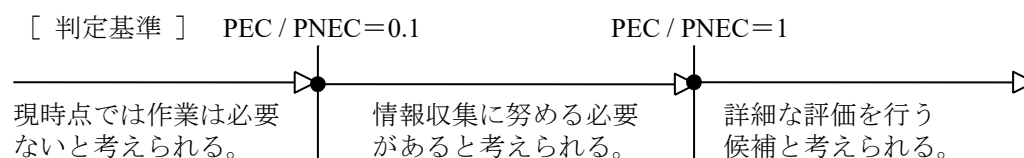
したがって、生態リスクの判定としては、現時点では作業の必要はないと考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	$0.0036 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (2019)	$0.028 \mu\text{g/L}$ 程度 (2019)	$10 \mu\text{g/L}$	0.003
公共用水域・海水	$0.0036 \mu\text{g/L}$ 未満程度 (2019)	$0.015 \mu\text{g/L}$ 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



【総合的な判定】

本物質の水質調査結果の報告は多くはないものの、PEC / PNEC 比は十分に小さな値となっている。したがって、総合的な判定としても、現時点では作業の必要はないと考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省:第十八改正日本薬局方 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>, 2024.05.16 現在).
- 2) 協和キリン株式会社 (2023) : 医薬品インタビューフォーム デパケン[®]錠 100mg/200mg ・ デパケン[®]シロップ 5% ・ デパケン[®]細粒 20% / 40% ・ デパケン[®]R 錠 100mg/200mg (2023 年 7 月改訂 (第 4 版)) .
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, MPBPWIN[™] v.1.44.
- 4) Haynes.W.M.ed. (2013) : CRC Handbook of Chemistry and Physics on DVD, (Version 2013), CRC Press.
- 5) O'Neil, M.J. ed. (2013) : The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 15th Edition, The Royal Society of Chemistry : 1839-1840.
- 6) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997) : Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 143.
- 7) Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book:49.
- 8) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 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) 環境省環境保健部環境安全課 : 化学物質分析法開発調査報告書 (平成 30 年度) 【修正追記版】.化学物質データベース (Webkis-Plus).
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF[™] v.3.02.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN[™] v.2.01.
- 14) 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/105-1.html>, 2024.05.16 現在).
- 15) 一般財団法人 日本医薬情報センター (2021) : JAPIC 「医療用医薬品集」 2022 : 2730.

(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) 生態リスクの初期評価

- 1) U.S. EPA 「ECOTOX」
3924 : Dawson, D.A., and T.S. Wilke (1991) : Evaluation of the Frog Embryo Teratogenesis Assay:

Xenopus (FETAX) as a Model System for Mixture Toxicity Hazard Assessment.

Environ.Toxicol.Chem. 10: 941-948.

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

167309 : Pruvot,B., Y. Quiroz, A. Voncken, N. Jeanray, A. Piot, J.A. Martial, and M. Muller (2012) : A Panel of Biological Tests Reveals Developmental Effects of Pharmaceutical Pollutants on Late Stage Zebrafish Embryos. Reprod. Toxicol.34(4): 568-583.

2) 環境省 (2022) : 令和 3 年度 医薬品等の環境影響に関する試験等実施業務

3) European Chemicals Agency (ECHA) : Registered Substance, 2-propylvaleric acid.
(<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14340>, 2024.10.17 現在)

1. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 001 Key Experimental result (1994).
2. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 002 Key Experimental result (2007).
3. Short-term toxicity to aquatic invertebrates. 003 Key Experimental result (2012).
4. Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental result (2015).

[4] 14-(*R*)-ヒドロキシクラリスロマイシン

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名：14-(*R*)-ヒドロキシクラリスロマイシン

CAS 番号：116836-41-0

化審法官公示整理番号：

化管法政令番号：

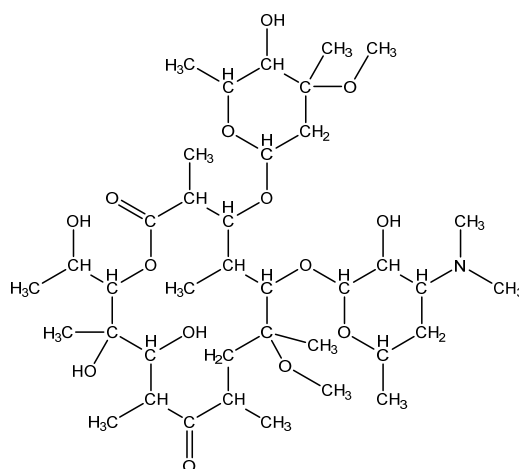
RTECS 番号：

分子式：C₃₈H₆₉NO₁₄

分子量：763.95

換算係数：1 ppm = 31.25 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

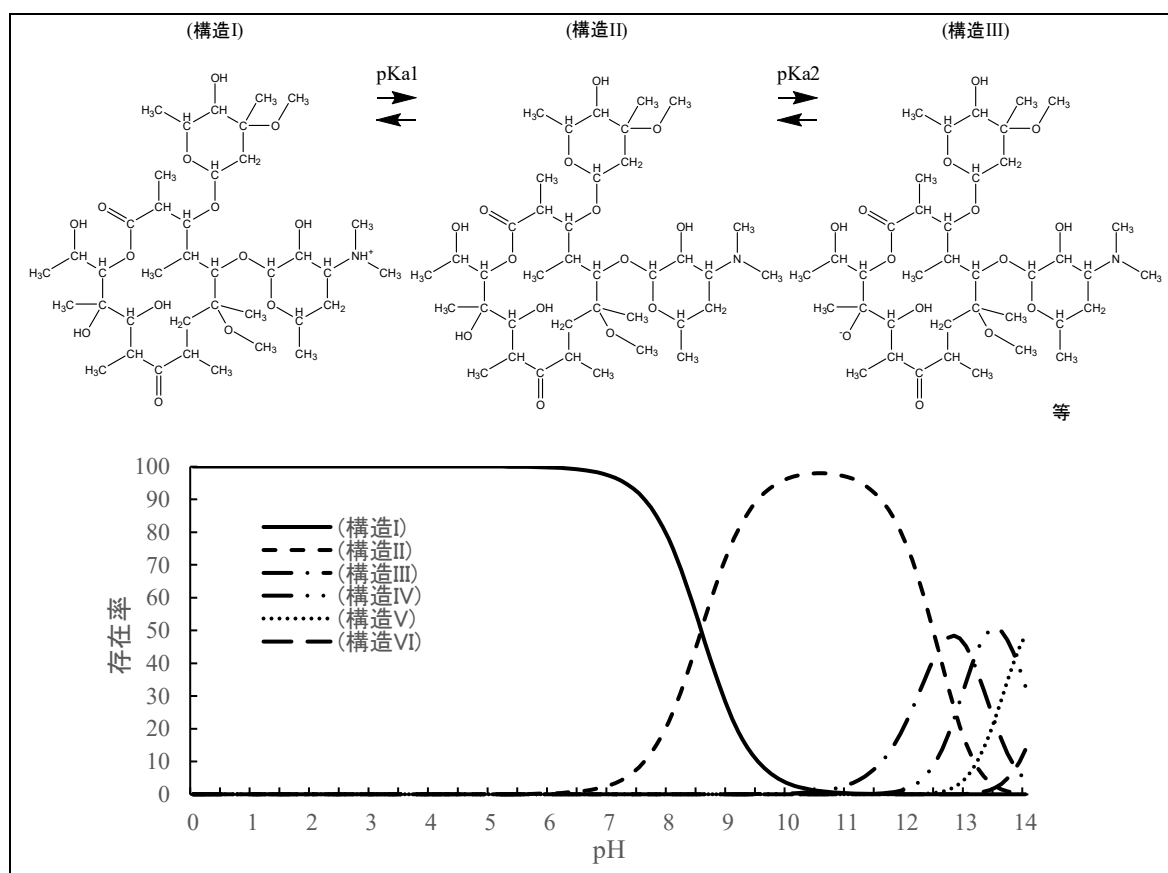
本物質は白色の結晶性固体である¹⁾。

融点	349.84℃ (MPBVPWIN ²⁾ により推定)
沸点	875.18℃ (MPBVPWIN ²⁾ により推定)
密度	
蒸気圧	4.86×10 ⁻²⁶ Pa (25℃) (MPBVPWIN ²⁾ により推定)
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	1.64 (KOWWIN ³⁾ により推定)
酸解離定数 (pKa)	pKa1 = 8.5±0.4、pKa2 = 12.5±0.8 (Percepta ⁴⁾ の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	5.314 mg/L (25℃) (WSKOWWIN ⁵⁾ により推定)

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 I として存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pKa1 = 8.5±0.4、pKa2 = 12.5±0.8
(Percepta⁴⁾の ACD/pKa GALAS 法)



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： $410 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁶⁾により推定)

半減期：0.16～1.6 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ⁷⁾と仮定し推定)

加水分解性

分解性スクリーニング試験の結果、7 日後の暗所での残存率は 99% (初期濃度：0.10 $\mu\text{g/L}$ 、pH = 7)⁸⁾。

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：5.6 (BCFBAF⁹⁾により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：230 (KOCWIN¹⁰⁾により推定)

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質はクラリスロマイシンの代謝物とされている¹¹⁾。本物質の工業的な製造・使用に関する情報は得られていない。

薬事工業生産動態統計の生産数量及び輸入品数量をもとに算定した、クラリスロマイシンの生産数量及び輸入品数量の推移を表 1.1 に示す¹²⁾。

表 1.1 クラリスロマイシンの生産数量・輸入品数量の推移^{a), b), c)}

年度	2013	2014	2015	2016	2017
生産数量 (t)	129.1	167.8	105.0	97.8	91.8
輸入品数量 (t)	1.5	2.5	2.4	2.5	2.5
年度	2018	2019	2020	2021	2022
生産数量 (t)	63.7	77.0	58.1	27.8	48.9
輸入品数量 (t)	4.2	1.1	- d)	- d)	- d)

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・輸入品数量と、医薬品規格情報が得られた錠剤（50 mg 錠、200 mg 錠）¹²⁾、シロップ剤（100 mg/g）¹²⁾ の生産数量を用いて事務局が算定した値。

d) 実績がない。

② 用 途

本物質の用途情報は得られていない。

本物質はクラリスロマイシンの代謝物とされている¹¹⁾。クラリスロマイシンは、14 員環マクロライド系抗生物質であり、適応菌種はインフルエンザ菌、百日咳菌、レジオネラ属などで、適応症は、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、中耳炎などや、エイズに伴う播種性 MAC 症、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症などである¹³⁾。

(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	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	4.6	98.4	4.1	6.4
土 壌	95.4	0.0	95.8	93.5
底 質	0.1	1.6	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	0.0052	0.024	<0.00062	0.23	0.00062	19/22	全国	2019	2)
公共用水域・海水 μg/L	0.0045	0.011	<0.00062	0.049	0.00062	7/8	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) $\mu\text{g/g}$									
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
公共用水域・淡水 $\mu\text{g/L}$	0.0010 0.011 ^{b)}	0.0020 0.070 ^{b)}	<0.00051 <0.00025	0.0058 0.39 ^{c)} (0.63 ^{d)})	0.00051 0.00025	5/9 80/87	北海道 全国	2022 2019～ 2021	3) 4)
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) 最大値に採用しない地点の濃度を除いて算出した平均値。

c) 排出源と調査地点の詳細な位置関係が不明な地点や排出源の排水に近いと考えられる調査地点の濃度を除いた最も大きい値。

d) 排出源と調査地点の詳細な位置関係が不明な地点の濃度。

(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 0.23 $\mu\text{g/L}$ 程度、同海水域では 0.049 $\mu\text{g/L}$ 程度となった。

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 0.39 $\mu\text{g/L}$ 程度の報告がある。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.0052 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.011 µg/L 程度 (2019～2021)]	0.23 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.39 µg/L 程度 (2019～2021)]
海 水	0.0045 µg/L 程度 (2019)	0.049 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. 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		○	<u>2.7</u>	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2016044
		○	20	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	D	C	2016044
	○		27.2	<i>Anabaena flos-aquae</i>	藍藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2016044
	○		46.3	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	D	C	2016044
甲殻類等		○	≥ 850	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2016044
	○		> 2,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2016044
魚 類			> 2,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ (胚)	LC ₅₀ MOR	2	B	—	2016044
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)

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

Baumann ら²⁰¹⁶⁰⁴⁴は OECD テストガイドライン No.201 に準拠して、藍藻類 *Anabaena flos-aquae* の生長阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、0.4、1.2、2.9、7.8、23.5、58.8、156.8 $\mu\text{g/L}$ であり、被験物質の実測濃度 (0、72 時間の幾何平均値) は、(対照区)、0.38、1.04、2.73、7.45、21.39、57.21、114.86 $\mu\text{g/L}$ であった。速度法による 72 時間半数影響濃度 (EC_{50}) 及び無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 27.2 $\mu\text{g/L}$ 及び 2.7 $\mu\text{g/L}$ であった。

2) 甲殻類等

Baumann ら²⁰¹⁶⁰⁴⁴は ISO の試験方法 (EN ISO 6341-L40) に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の急性遊泳阻害試験を実施した。設定試験濃度は、0 (対照区)、500、1,000、2,000 $\mu\text{g/L}$ (公比 2) であり、被験物質濃度は (対照区)、845、990、2,323 $\mu\text{g/L}$ であった。48 時間半数影響濃度 (EC_{50}) は、設定濃度に基づき、2,000 $\mu\text{g/L}$ 超とされた。

また、Baumann ら²⁰¹⁶⁰⁴⁴は OECD テストガイドライン No. 211 に準拠して、オオミジンコ *Daphnia magna* の繁殖試験を実施した。設定試験濃度は 0 (対照区)、250、1,000 $\mu\text{g/L}$ であり、被験物質の実測濃度は (対照区)、190、850 $\mu\text{g/L}$ であった。繁殖阻害 (平均産仔数) に関する 21 日間無影響濃度 (NOEC) は、実測濃度に基づき 850 $\mu\text{g/L}$ 以上とされた。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

生態毒性試験によって得られた毒性値のうち、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>Anabaena flos-aquae</i>	72 時間 EC_{50} (生長阻害)	27.2 $\mu\text{g/L}$
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 EC_{50} (遊泳阻害)	2,000 $\mu\text{g/L}$ 超

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

これらの毒性値のうち、小さい方 (藻類等の 27.2 $\mu\text{g/L}$) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 0.027 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

慢性毒性値

藻類等	<i>Anabaena flos-aquae</i>	72 時間 NOEC (生長阻害)	2.7 $\mu\text{g/L}$
甲殻類等	<i>Daphnia magna</i>	21 日間 NOEC (繁殖阻害)	850 $\mu\text{g/L}$ 以上

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

これらの毒性値のうち、小さい方 (藻類等の 2.7 $\mu\text{g/L}$) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 0.027 $\mu\text{g/L}$ が得られた。

本物質の PNEC としては藻類等の急性及び慢性毒性値から得られた 0.027 µg/L を採用する。

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

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 0.052 µg/L 程度、海水域では 0.045 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 0.23 µg/L 程度、海水域では 0.049 µg/L 程度であった。

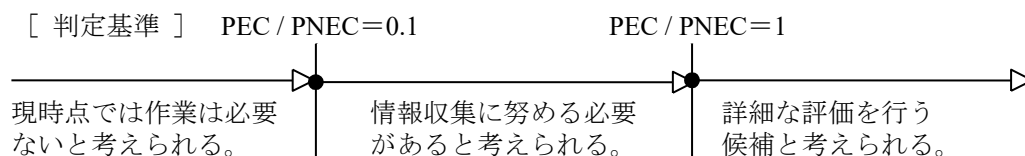
予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域で 9、海水域では 2 であり、生態リスクの判定としては、詳細な評価を行う候補と考えられる。

表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.0052 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.011 µg/L 程度 (2019～2021)]	0.23 µg/L 程度 (2019) [限られた地域で 0.39 µg/L 程度 (2019～2021)]	0.027 µg/L	9
公共用水域・海水	0.0045 µg/L 程度 (2019)	0.049 µg/L 程度 (2019)		2

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



【総合的な判定】

PNEC を超える地点は、2019 年度の水質調査では淡水域で 7 地点、海水域で 1 地点であった。また、限られた地域を対象とした公共用水域・淡水の調査において、最大 0.39 µg/L 程度の報告があり、この値と PNEC との比は 14 であった。

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。詳細な評価を行う際には、魚類を中心に有害性情報を充実させた上で検討する必要がある。魚類については、急性毒性における曝露時間 96 時間の試験に加え、不足している慢性毒性試験結果も充実させる必要がある。

また、本物質は第 16 次取りまとめの生態リスク初期評価において、「詳細な評価を行う候補」と判定されたクラリスロマイシンの代謝物である。本物質とクラリスロマイシンは、環境中で同時に存在することが知られており、クラリスロマイシン等類似物質との同時曝露による評価も検討する必要があると考えられる。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) BDG Synthesis (2024) : (14R)-14-Hydroxyclearithromycin, Recent Certificate of Analysis (https://bdg.co.nz/products/14r-14-hydroxyclearithromycin?_pos=1&_psq=14-&_ss=e&_v=1.0, 2024.05.21 現在).
- 2) U.S. Environmental Protection Agency, MPBVPWIN™ v.1.43.
- 3) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 4) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 6) U.S. Environmental Protection Agency, AOPWIN™ v.1.92.
- 7) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991) : Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 8) 環境省環境保健部環境安全課 (2018) : 化学物質分析法開発調査報告書(平成 29 年度)【修正追記版】.化学物質データベース(Webkis-Plus).
- 9) U.S. Environmental Protection Agency, BCFBAF™ v.3.01.
- 10) U.S. Environmental Protection Agency, KOCWIN™ v.2.00
- 11) 安達孝、森本繁夫、渡辺慶昭、會田馨 (1988) : TE-031 のヒト尿中代謝物の単離同定. C hemotherapy.36(S-3) : 264-273.
- 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/105-1.html>, 2024.05.17 現在).
- 13) 日本医薬情報センター (2022) : 日本の医薬品 構造式集 2022 : 44.

(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) .
- 3) 田原るり子 (2024) : 石狩川水系と十勝川における河川水中医薬品の環境実態調査. エネルギー・環境・地質研究所 研究報告. 3:61-66.
- 4) 西野貴裕 (2022) : 国内における生活由来化学物質による環境リスク解明と処理技術の開発. 環境研究総合推進費 5-1954.

(3) 生態リスクの初期評価

- 2016044 : Baumann, M, K. Weiss, D. Maletzki, W. Schüssler, D. Schudoma , W. Kopf and U. Kühnen (2015) : Aquatic toxicity of the macrolide antibiotic clarithromycin and its metabolites. Chemosphere, 120: 192-198.

[5] メトホルミン

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：メトホルミン

(別の呼称：N,N-ジメチルビグアニド)

CAS 番号：657-24-9 (メトホルミン)

1115-70-4 (メトホルミン塩酸塩)

化審法官公示整理番号：2-2883 (メトホルミン塩酸塩)

化管法政令番号：

RTECS 番号：DU1790000 (メトホルミン)

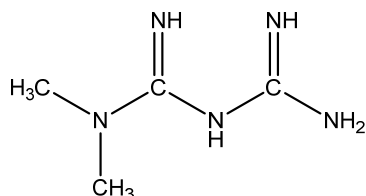
DU1800000 (メトホルミン塩酸塩)

分子式：C₄H₁₁N₅

分子量：129.16

換算係数：1 ppm = 5.28 mg/m³ (気体、25℃)

構造式：



(2) 物理化学的性状

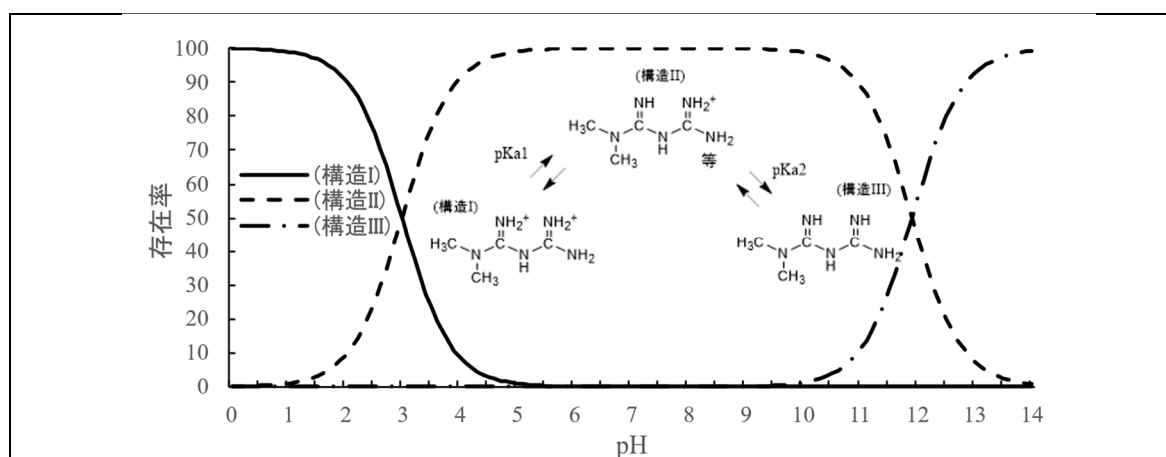
本物質の塩酸塩 (CAS 番号 1115-70-4) は白色の結晶又は結晶性粉末である¹⁾。

融点	74.45℃ (MPBVPWIN ²⁾ により推定)、 218~220℃ (塩酸塩) ³⁾ 、232℃ (塩酸塩) ³⁾ 、 約 216℃ (分解) (塩酸塩) ⁴⁾
沸点	268.97℃ (MPBVPWIN ²⁾ により推定)
密度	
蒸気圧	0.0101 Pa (25℃) (MPBVPWIN ²⁾ により推定)、 1.74×10 ⁻⁵ Pa (25℃) (外挿値) (塩酸塩) ⁴⁾ 、 8.99×10 ⁻⁶ Pa (20℃) (外挿値) (塩酸塩) ⁴⁾
分配係数 (1-オクタノール/水) (log Kow)	-2.64 (KOWWIN ⁵⁾ により推定)、 -1.43 (pH = 7.3、リン酸緩衝液) (塩酸塩) ⁶⁾ 、 -3.5 (pH 不明、20℃) (塩酸塩) ⁴⁾
酸解離定数 (pKa)	pKa1 = 3.0±1.0、pKa2 = 11.9±0.4 (Percepta ⁷⁾ の ACD/pKa GALAS 法により推定)
水溶性 (水溶解度)	1×10 ⁶ mg/L (WSKOWWIN ⁸⁾ により推定)、 約 3.52×10 ⁵ mg/L (20℃) (pH≒7) (塩酸塩) ⁴⁾

(3) 環境運命に関する基礎的事項

次の pKa 推定結果より、本物質は環境水中で主に構造 II として存在すると推定された。

pKa 推定結果 (25℃、イオン強度 0) : pKa1 = 3.0±1.0、pKa2 = 11.9±0.4
(Percepta⁷⁾の ACD/pKa GALAS 法)



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：DOC > 95% (塩酸塩)

(被験物質濃度：38.5 mg/L、試験期間：95 日、試験法：OECD テストガイドライン 302C) ⁴⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性 (大気中)

反応速度定数： $150 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (AOPWIN⁹⁾により推定)

半減期：0.42～4.2 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子}/\text{cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し推定)

加水分解性

安定 (塩酸塩) (pH = 5, 7, 9、50°C) ⁴⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数 (BCF)：3.2 (BCFBAF¹¹⁾により推定)

土壌吸着性

有機炭素補正土壌吸着係数 (Koc)：12～19 (海外土壌) ¹²⁾

(4) 製造輸入量及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の塩酸塩であるメトホルミン塩酸塩 (CAS 番号 1115-70-4) は日本薬局方に収載されている¹⁾。薬事工業生産動態統計の生産数量・輸入品数量をもとに算定した、メトホルミン塩酸塩の生産数量・輸入品数量の推移を表 1.1 に示す¹³⁾。

表 1.1 メトホルミン塩酸塩の生産・輸入品数量の推移 ^{a), b), c)}

年	2013	2014	2015	2016	2017
生産数量 (t)	65.7	55.8	182.9	367.9	290.0
輸入品数量 (t)	- ^{d)}	401.0	459.7	316.7	327.9
年	2018	2019	2020	2021	2022
生産数量 (t)	375.1	700.6	808.6	880.1	766.0
輸入品数量 (t)	346.3	- ^{d)}	- ^{d)}	- ^{d)}	- ^{d)}

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徐放錠（250 mg 錠、500 mg 錠）¹³⁾の生産数量を用いて事務局が算定した値。

d) 実績がない

② 用 途

本物質の塩酸塩の主な用途は医薬品（ビッグアニド系血糖降下剤）であり、効能・効果は 2 型糖尿病である ¹⁴⁾。

(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	0.0	0.0	0.0	0.0
水 域	15.3	99.7	11.5	28.3
土 壌	84.7	0.0	88.5	71.6
底 質	0.0	0.3	0.0	0.1

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

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.2.1、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>0.14</u>	0.59	<0.00017	<u>3.6</u>	0.00017	19/20	全国	2019	2)
公共用水域・海水 μg/L	<u>0.14</u>	0.22	0.016	<u>0.75</u>	0.00017	7/7	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									
魚類(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
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 $\mu\text{g/L}$	0.14	0.15	0.096	0.24	0.0092	4/4	京都府、 岐阜県	2018	3)
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) $\mu\text{g/g}$									

(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 3.6 $\mu\text{g/L}$ 程度、同海水域では 0.75 $\mu\text{g/L}$ 程度となった。

表 2.3 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.14 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2019)	3.6 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2019)
海 水	0.14 $\mu\text{g/L}$ 程度 (2019)	0.75 $\mu\text{g/L}$ 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. 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	メトホルミン 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		○	270	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO	3	C	C	1)-186156	
	○		690	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	C	C	1)-186156	
		○	16,700 *1	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	NOEC GRO (RATE) (葉状体数)	7	A	A	2)-2022097	塩酸塩
	○		53,700	<i>Lemna minor</i>	コウキクサ	EC ₅₀ GRO (RATE) (葉状体数)	7	A	A	2)-2022097	塩酸塩
		○	77,200	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	NOEC GRO (RATE)	3	B	B	2)-2022098	塩酸塩
	○		> 77,200	<i>Raphidocelis subcapitata</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO (RATE)	3	B	B	2)-2022098	塩酸塩
甲殻類等		○	1,250	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	NOEC REP	21	D	C	2)-2024097	塩酸塩
		○	5,000 *2	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	NOEC REP	14	B	B	2)-2022097	塩酸塩
		○	6,160	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	NOEC REP	7	B	B	2)-2022098	塩酸塩
	○		14,300	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-2022097	塩酸塩
		○	17,200	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	B	B	2)-2022098	塩酸塩
	○		20,400	<i>Daphnia similis</i>	タイリクミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	B	B	2)-2024097	塩酸塩
	○		43,700	<i>Ceriodaphnia dubia</i>	ニセネコゼミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	2)-2022098	塩酸塩
魚類		○	0.8	<i>Oryzias latipes</i>	メダカ (胚)	NOEC GRO	～ふ化後 28	D	C	2)-2024125	塩酸塩
			≥ 269	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC GRO	21	D	—	2)-2024127	塩酸塩
		○	≥ 322	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC MOR / GRO (F0及びF1仔魚)	177	B	B	2)-2024096	塩酸塩

生物群	急性	慢性	メトホルミン 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
		○	7,800	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー (胚)	NOEC	32 / 33	B	B	2)-2022098	塩酸塩
		○	8,030	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC	32	B	B	2)-2022098	塩酸塩
		○	≥ 9,360	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	NOEC HAT/MOR/GRO	34	B	B	3)-2	塩酸塩
	○		> 110,000	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ	LC ₅₀ MOR	4	D	C	2)-2022098	塩酸塩
	○		> 766,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4	B	B	3)-1	塩酸塩
			1,304,000*1	<i>Danio rerio</i>	ゼブラフィッシュ ユ (胚)	LC ₅₀ MOR	4	B	—	2)-2022097	塩酸塩
その他		○	< 25	<i>Brachionus calyciflorus</i>	ツボワムシ	NOEC POP	16	B	B	2)-2024078	塩酸塩
		○	< 25	<i>Plationus patulus</i>	ワムシ目	NOEC POP	16	B	B	2)-2024078	塩酸塩
		○	550,000*1	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	NOEC REP	7	B	B	2)-2022097	塩酸塩
	○		3,918,000	<i>Hydra attenuata</i>	ヒドラ属	LC ₅₀ MOR	4	B	B	2)-2022097	塩酸塩

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

毒性値 (太字下線) : PNEC 導出の根拠として採用されたもの

試験の信頼性 : 本初期評価における信頼性ランク

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

E : 信頼性は低くないと考えられるが、原著にあたって確認したものではない

採用の可能性 : PNEC 導出への採用の可能性ランク

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

— : 採用の可能性は判断しない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration) : 半数影響濃度、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 (Hatchability) : 孵化率、IMM (Immobilization) : 遊泳阻害、MOR (Mortality) : 死亡、

POP (Population Change) : 個体群の変化 (増殖)、REP (Reproduction) : 繁殖、再生産、

毒性値の算出方法

RATE : 生長速度より求める方法 (速度法)

*1 文献に基づき、3 試験について算出した毒性値の平均値

*2 文献に基づき、試験の妥当性基準を満たしている試験結果から算出した NOEC 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

Godoy ら²⁾⁻²⁰²²⁰⁹⁷ は、OECD テストガイドライン No.221 (2006) に準拠して、コウキクサ *Lemna*

minor の生長阻害試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は半止水式で行われ、設定濃度は 0（対照区）、6.2、12.5、25.0、50.0、100.0、200.0、400.0 mg/L（公比 2、メトホルミン当たり）であった。速度法による生長阻害（葉状体面積）に関する 7 日間半数影響濃度（EC₅₀）は、設定濃度に基づき 53,700 µg/L（メトホルミン当たり）であった。速度法による生長阻害（葉状体数）に関する 7 日間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき 16,700 µg/L（3 試験の平均値、メトホルミン当たり）であった。

2) 甲殻類等

Godoy ら²⁾⁻²⁰²²⁰⁹⁷は、ブラジル標準試験法（ABNT NBR 12.713/2016）及び OECD テストガイドライン No.202（2004）に準拠して、タイリクミジンコ *Daphnia similis* の急性遊泳阻害試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、設定濃度は 0（対照区）、5.0、8.0、12.5、20.0、30.0、50.0 mg/L（メトホルミン当たり）であった。遊泳阻害に関する 48 時間半数影響濃度（EC₅₀）は、設定濃度に基づき 14,300 µg/L（メトホルミン当たり）であった。

また、Codoy ら²⁾⁻²⁰²²⁰⁹⁷は、OECD テストガイドライン No.211（2012）の曝露期間を 14 日間に変更した試験法に準拠して、タイリクミジンコ *Daphnia similis* の繁殖試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は半止水式（2 日ごとに換水）で行われ、設定濃度は 0（対照区）、1.0、3.0、5.0、8.0、11.0 mg/L（メトホルミン当たり）であった。繁殖阻害に関する 14 日間無影響濃度（NOEC）は、設定濃度に基づき 5,000 µg/L（メトホルミン当たり）であった。

3) 魚 類

OECD テストガイドライン No.203 と同様の試験法である米国 FDA 規格の方法（FDA TAD 4.11）に準拠して、ブルーギル *Lepomis macrochirus* の急性毒性試験が、GLP 試験として実施された³⁾⁻¹。被験物質には、メトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、0（対照区）、95.3、171、309、555、1,000 mg/L（公比 1.8）であった。試験用水として、一部逆浸透膜で濾過した地下水（硬度 130～160 mg/L、CaCO₃ 換算）が用いられた。被験物質曝露による死亡は見られず、96 時間半数致死濃度（LC₅₀）は、実測濃度に基づき 766,000 µg/L 超（メトホルミン当たり）とされた。

Parrott ら²⁾⁻²⁰²⁴⁰⁹⁶は、ファットヘッドミノー *Pimephales promelas* の胚を用いたライフサイクル試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は流水式（流速：24 L/日）で行われ、設定試験濃度は、0（対照区）、3.0、30、300 µg/L（公比 10、メトホルミン当たり）であった。試験溶液の硬度は、129 mg/L（CaCO₃ 換算）であった。被験物質の実測濃度は設定濃度の 100～107%であり、平均実測濃度は 0.0082（対照区）、3.013、30.83、322.50 µg/L（メトホルミン当たり）であった。最高濃度区においても対照区との有意差が認められなかったため、F0 仔魚及び F1 仔魚における死亡率及び成長に関する 177 日間無影響濃度（NOEC）は、実測濃度に基づき 322 µg/L 以上（メトホルミン当たり）とされた。

4) その他の生物

Godoy ら²⁾⁻²⁰²²⁰⁹⁷は Trottier らの試験方法（1997）に従って、ヒドラ属 *Hydra attenuata* の急性毒

性試験を実施した。被験物質にはメトホルミン塩酸塩が用いられた。試験は止水式で行われ、設定濃度は0（対照区）、2,000、2,300、2,700、3,100、3,600、4,200、5,000 mg/L（メトホルミン当たり）であった。不可逆的と考えられる、チューリップ状及び崩壊の段階を致死のエンドポイントとした。96 時間半数致死濃度 (LC₅₀) は、設定濃度に基づき 3,918,000 µg/L（メトホルミン当たり）であった。

また、García-García ら²⁾⁻²⁰²⁴⁰⁷⁸ は、ツボワムシ *Brachionus calyciflorus* 及びワムシ目 *Platyonus patulus* について個体群増殖試験を実施した。被験物質にはメトホルミ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）、25、50、100、200 µg/L（公比2、メトホルミン当たり）であった。試験には、米国 EPA の中硬度試験培地（80～100 mg CaCO₃/L）が用いられた。最低濃度区においても対照区との有意差が確認され、1 日当たりの個体数増加率について、16 日間無影響濃度 (NOEC) は、設定濃度に基づき 25 µg/L 未満（メトホルミン当たり）であった。

(2) 定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討

本物質について、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討は行わなかった。

(3) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定

急性毒性及び慢性毒性のそれぞれについて、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）	53,700 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia similis</i>	48 時間 EC ₅₀ （遊泳阻害）	14,300 µg/L
魚 類	<i>Lepomis macrochirus</i>	96 時間 LC ₅₀	982,000 µg/L 超
その他	<i>Hydra attenuata</i>	96 時間 LC ₅₀	3,918,000 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、その他の生物を除き最も小さい値（甲殻類等の 14,300 µg/L）をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 140 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）	16,700 µg/L
甲殻類等	<i>Daphnia similis</i>	14 日間 NOEC（繁殖阻害）	5,000 µg/L
魚 類	<i>Pimephales promelas</i>	177 日間 NOEC （死亡率、成長阻害）	322 µg/L 以上
その他	<i>Brachionus calyciflorus</i>	16 日間 NOEC（増殖阻害）	25 µg/L 未満
その他	<i>Platyonus patulus</i>	16 日間 NOEC（増殖阻害）	25 µg/L 未満

アセスメント係数：10 [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、その他の生物を除き最も小さい可能性のある値（魚等の 322 µg/L 以上）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 32 µg/L 以上が得られた。なお、その他の生物を採用した場合、慢性毒性値に基づく PNEC の参考値は 2.5 µg/L 未満となる。

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

(4) 生態リスクの初期評価結果

【PEC / PNEC 比による生態リスクの判定】

本物質の公共用水域における濃度は、平均濃度で見ると淡水域及び海水域ともに 0.14 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 3.6 µg/L 程度、海水域では 0.75 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 0.11 以下、海水域では 0.02 以下であり、生態リスクの判定としては、情報収集に努める必要があると考えられる。

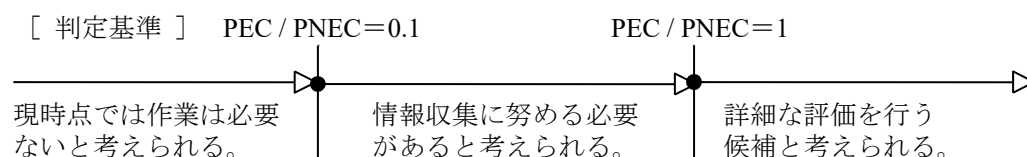
表 3.2 生態リスクの判定結果

水 質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC / PNEC 比
公共用水域・淡水	0.14 µg/L 程度 (2019)	3.6 µg/L 程度 (2019)	≥ 32 (< 2.5) µg/L	≤ 0.11 (> 1.4)
公共用水域・海水	0.14 µg/L 程度 (2019)	0.75 µg/L 程度 (2019)		≤ 0.02 (> 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

3) PNEC 及び PEC/PNEC 比の () 内には、その他の生物から導出した参考値を示す



【総合的な判定】

本物質の魚類に対する慢性毒性について、生物種により有害影響が大きいかもしれないという懸念が残る。また、その他の生物の毒性値を採用した場合、PNEC の参考値は 2.5 未満であり、PEC との比は淡水域で 1.4 超となる（表 3.2 参照）。

さらに、本物質は 2014 年頃から製造輸入量が増加し、高水準で推移している（表 1.1 参照）。

以上より、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た。

本物質については、製造輸入数量の推移及び魚類において高い慢性毒性の報告がないか、今後も注視を続けることが必要である。

4. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 厚生労働省：第十八改正日本薬局方 (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>, 2024.05.16 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:1102.
- 4) European Chemicals Agency (2024) : ECHA CHEM(<https://chem.echa.europa.eu>), Metformin hydrochloride, REACH registrations, Dossier(Dossier subtype : Article10-full, Registration role : Lead) (2024.05.21 現在).
- 5) U.S. Environmental Protection Agency, KOWWIN™ v.1.68.
- 6) Günter SCHÄFER and Dubravko BOJANOWSKI (1972) : Interaction of Biguanides with Mitochondrial and Synthetic Membranes, European Journal of Biochemistry 27:364 - 375. [Hansch, C. et al. (1995) : Exploring QSAR Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants, Washington DC, ACS Professional Reference Book, 10.].
- 7) Advanced Chemistry Development Inc., Percepta Version 14.54.0.
- 8) U.S. Environmental Protection Agency, WSKOWWIN™ v.1.42.
- 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) Mrozik W, Stefanska J (2014) : Adsorption and biodegradation of antidiabetic pharmaceuticals in soils, Chemosphere. 95, 281-288. [Hazardous Substances Data Bank (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/289> , 2024.05.15 現在)]
- 13) 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/105-1.html>, 2024.05.17 現在).
- 14) 一般財団法人 日本医薬情報センター(2022)：日本の医薬品構造式集 2020：144.

(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) .
- 3) John L. Wilkinson et al. (2022) : Pharmaceutical pollution of the world's rivers. The Proceedings of the National Academy of Sciences. 119(8):e2113947119.

(3) 生態リスクの初期評価

1) U.S. EPA 「ECOTOX」

182472 : Crago, J., and R. Klaper (2018) : Place-Based Screening of Mixtures of Dominant Emerging Contaminants Measured in Lake Michigan Using Zebrafish Embryo Gene Expression Assay. *Chemosphere*193:1226-1234.

186156 : Jacob, R.S., C.V.M. Araujo, L.V.D.S. Santos, V.R. Moreira, Y.A.R. Lebron, and L.C. Lange (2021): The Environmental Risks of Pharmaceuticals Beyond Traditional Toxic Effects: Chemical Differences That Can Repel or Entrap Aquatic Organisms. *Environ. Pollut.*268:10 p. 115902.

2) U.S. EPA 「ECOTOX」 以外

2022097 : Godoy, A.A, I. Domingues, A. Jose, A. Nogueira, and F. Kummrow (2018) : Ecotoxicological Effects, Water Quality Standards and Risk Assessment for the Anti-Diabetic Metformin. *Environ. Pollut.* 243, PartA : 534-542.

2022098 : Caldwell, D.J., V. D'Aco, T. Davidson, K. Kappler, R. J. Murray-Smith, S. F. Owen, P. F. Robinson, B. Simon-Hettich, J. O. Straub, and J. Tell (2019) : Environmental Risk Assessment of Metformin and Its Transformation Product Guanylurea: II. Occurrence in Surface Waters of Europe and the United States and Derivation of Predicted No-Effect Concentrations. *Chemosphere*, 216: 855-865.

2024078 : García-García, G., G.I Reyes-Carrillo, S.S.S. Sarma, and S. Nandini (2017) : Population Level Responses of Rotifers (*Brachionus calyciflorus* and *Platyonus patulus*) to the Anti-diabetic Drug, Metformin. *J. Environ. Biol.*, 38(6):1213-1219.

2024096 : Parrott, J. L., G. Pacepavicius, K. Shires, S. Clarence, H. Khan, M. Gardiner, C. Sullivan, and M. Alaei (2021) : Fathead Minnow Exposed to Environmentally Relevant Concentrations of Metformin for One Life Cycle Show No Adverse Effects. *FACETS* 6:998-1023.

2024097 : Tominaga, F.K., N.F. Boiani, T. T. Silva, V.S.G. Garcia, and S.I. Borrelly (2022) : Acute and Chronic Ecotoxicological Effects of Pharmaceuticals and Their Mixtures in *Daphnia similis*. *Chemosphere* 309(1):136671.

2024125 : Ussery, E., K.N. Bridges, Z. Pandelides, A.E. Kirkwood, D. Bonetta, B.J. Venables, J. Guchardi, and D. Holdway (2018) : Effects of Environmentally Relevant Metformin Exposure on Japanese Medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat Toxicol.* 205:58-65.

2024127 : Parrott JL, Restivo VE, Kidd KA, Zhu J, Shires K, Clarence S, Khan H, Sullivan C, Pacepavicius G, and Alaei M (2022) : Chronic Embryo-Larval Exposure of Fathead Minnows to the Pharmaceutical Drug Metformin: Survival, Growth, and Microbiome Responses. *Environ. Toxicol. Chem.*, 41(3):635-647.

3) European Chemicals Agency (ECHA) : ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), Metformin hydrochloride, REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full, Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)

1 Short-term toxicity to fish. 001 Key Experimental study (1987).

- 2 Long-term toxicity to fish. 001 Key Experimental study (2008).

付属資料 生態リスク初期評価における定量的構造活性相関（QSAR）等による検討の詳細

[1] 2-(2-エトキシエトキシ)エタノール

本資料は、II. (I) [1] 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールの生態リスク初期評価において実施した、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討の詳細を解説するものである。

なお、ここでの QSAR 等による検討は、本生態リスク初期評価において参考情報として用いることを目的としており、他の評価において利用できることを保証するものではない。

1. QSAR 等による検討の対象とした理由

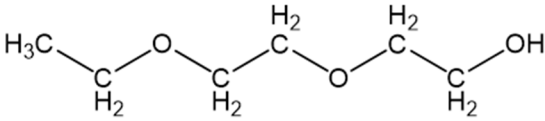
本物質は、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性において、採用可能とされた実験値は得られているものの、藻類については 1 データのみと少なかった。また、慢性毒性においては、3 生物群ともに採用可能とされた実験値は得られていない。

そこで、藻類の急性毒性及び 3 生物群の慢性毒性において、予測手法を用いた生態毒性の推定を実施し、藻類の急性毒性については、その結果が実験値を補強する証拠の一つとして用いることができるか、3 生物群の慢性毒性については、その結果をリスク評価に活用できるかを検討した。

2. QSAR による生態毒性の推定

QSAR モデルには、国内外で広く用いられている KATE2020ver5.1^a及び ECOSAR2.2^bを用いた。これら 2 つのモデルは、化学物質の特徴的な部分構造等に基づき複数の QSAR クラスを定義する。各クラスには、部分構造等の定義に当てはまり、かつ生態毒性試験の実験値を有する既存の化学物質が、参照物質として割り当てられている。各 QSAR クラスでは、参照物質のデータを用いて、毒性値を被説明変数、主に log Kow を説明変数とした、回帰分析による毒性予測を行っている。これらの QSAR 予測に使用した、本物質の情報を別表 1 に示す。

別表 1 QSAR 予測対象物質の情報

構 造	
SMILES	CCOCCOCCO
分子量	134.17
log Kow (KOWWIN による推定値)	-0.69

別表 1 の情報を用いて、QSAR モデルによって求めた急性毒性、慢性毒性の予測結果の概要をそれぞれ別表 2、別表 3 に示す。

a : 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2020 version5.1. (2024 年 6 月 28 日確認)
<https://kate.nies.go.jp/onnet2020-e.html>

b : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2024 年 6 月 28 日確認)
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

検討対象とする毒性について、以下の条件（以下、指標という。）を満たす回帰式から、適用領域内と判定された QSAR 予測結果についてのみ妥当性を検討した。

- 回帰式の条件
 - 当てはまりの良さの指標としての決定係数 (R^2) が 0.7 以上
 - 毒性試験データ数 (n) が 5 以上
 - leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q^2) が 0.5 以上 (KATE のみ)
- 適用領域内の判定
 - 本物質の log Kow が参照物質の log Kow 最小値と最大値の範囲内にある
 - 部分構造判定において適用領域内であると判定されている (KATE のみ)

別表 2 QSAR を用いた急性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 log Kow= -0.69 を用いた予測)

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R^2	n	Q^2	適用領域	
									log Kow	部分構造
藻類	3,393,000	96h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	6.4[1.3, 5.3]	0.68	$\frac{41}{(9)}$	—	out	—
	17,000,000	72h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive excl. HRAC Ea Alga	[1.34, 5.10]	<u>0.92</u>	$\frac{9}{(16)}$	<u>0.82</u>	out of+	<u>in</u>
	400,000,000	72h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X primary alcohol	[2.31, 5.26]	<u>0.91</u>	$\frac{6}{(16)}$	<u>0.79</u>	out of	<u>in</u>
	NA	72h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	alcohol unreactive w / EO alga	NA	—	$\frac{1}{(6)}$	—	—	—
甲殻類	11,000,000	48h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X primary alcohol	[2.31, 5.26]	<u>0.95</u>	$\frac{6}{(17)}$	<u>0.76</u>	out of+	<u>in</u>
	11,000,000	48h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive	[1.34, 5.13]	<u>0.83</u>	$\frac{15}{(19)}$	<u>0.74</u>	out of+	<u>in</u>
	12,720,000	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5[-2.7, 5.0]	<u>0.77</u>	$\frac{98}{(30)}$	—	<u>in</u>	—
	NA	48h EC ₅₀	KATE2020 v5.1	alcohol unreactive w / EO Daphnid	NA	—	$\frac{0}{(7)}$	—	—	—
魚類	15,000,000	96h LC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X alcohol unreactive w / EO	[-1.75, 3.22]	<u>0.98</u>	$\frac{5}{(6)}$	<u>0.97</u>	<u>in</u>	<u>in</u>
	23,000,000	96h LC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive	[-1.75, 5.10]	<u>0.87</u>	$\frac{44}{(17)}$	<u>0.86</u>	<u>in</u>	<u>in</u>
	28,719,000	96h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics	5[-1.8, 5.0]	<u>0.88</u>	$\frac{296}{(55)}$	—	<u>in</u>	—
	32,000,000	96h LC ₅₀	KATE2020 v5.1	CO_X primary alcohol	[-1.75, 5.26]	0.92	$\frac{22}{(15)}$	<u>0.9</u>	<u>in</u>	<u>in</u>

別表 3 QSAR を用いた慢性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 log Kow= -0.69 を用いた予測)

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R^2	n	Q^2	適用領域	
									log Kow	部分構造
藻類	320,000	72h NOEC	KATE2020 v5.1	alcohol unreactive w / EO alga	[0.02, 3.22]	<u>0.88</u>	$\frac{4}{(3)}$	-1.81	out of+	<u>in</u>
	350,000	72h NOEC	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive excl. HRAC Ea Alga	[0.02, 5.13]	<u>0.89</u>	$\frac{15}{(9)}$	<u>0.86</u>	out of+	<u>in</u>
	511,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[-1.2, 5.9]	<u>0.70</u>	$\frac{34}{(5)}$	—	<u>in</u>	—
甲殻類	621,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[-0.15, 7.7]	<u>0.87</u>	$\frac{26}{(1)}$	—	out	—
	910,000	21d NOEC	KATE2020 v5.1	CO_X ether unreactive	[0.00, 4.66]	<u>0.88</u>	$\frac{10}{(8)}$	<u>0.76</u>	out of+	<u>in</u>
	NA	21d NOEC	KATE2020 v5.1	alcohol unreactive w / EO Daphnid	NA	—	$\frac{2}{(4)}$	—	—	—

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R ²	n	Q ²	適用領域	
									log Kow	部分構造
魚類	1,200	Chronic NOEC	KATE2020 v5.1	CO_X unreactive Fish Chronic, w / N,O	[-1.61, 5.99]	0.62	$\frac{19}{(2)}$	<u>0.54</u>	in	in
	2,094,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics	8[0.49, 6.2]	<u>0.74</u>	$\frac{46}{(7)}$	—	out	—

生物群：QSAR による予測の検討を行う生物群

エンドポイント

ChV (Chronic Value)：NOEC と LOEC の幾何平均値、EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、

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

QSAR モデル

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR) ソフトウェアとして、ECOSAR 2.2、KATE 2020 ver.5.1 を用いた。

log Kow

Max log Kow：ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する場合、ECOSAR では「飽和状態で影響なし」と判定される。

[log Kow Range]：QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

QSAR 式の統計値

R²：QSAR 式の決定係数

n：毒性試験データ数

() 内の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値>6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、いずれも構造は QSAR クラスの定義に合致するものの、QSAR 式の構築には使用されないデータの数。

Q²：leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE 2020 のみ)

適用領域

log Kow in：適用領域内 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にある)

out of：適用領域外 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内でない)

部分構造 (KATE のみ) in：適用領域内 (予測対象物質に含まれる「構造判定用部分構造」の全てが、当該 QSAR クラスに含まれる物質を持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれる。

out of：適用領域外 (予測対象物質の「構造判定用部分構造」に、当該 QSAR クラスと反応性が低く特異的な生理活性作用に基づかない物質群を持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれない部分構造がある)

統計値、適用領域 (下線)：指標を満たす統計値、適量領域内の判定

Neutral Organics* ECOSAR2.2 では Baseline Toxicity として Neutral Organics の QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力される。この結果が出力された構造は必ずしも Neutral Organics に該当するとは限らない。

QSAR 予測値 (太字)：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値 (ただし上記の理由により Neutral Organics の予測値は除く)

本物質について、QSAR 等の活用の検討対象となっている、藻類の急性毒性及び 3 生物群 (藻類等、甲殻類等、魚類) の慢性毒性のうち、指標を満たす予測結果は、別表 3 の ECOSAR2.2 「Neutral Organics」クラスにおける藻類の慢性毒性値 (511,000 μg/L) のみであった。しかし、「Neutral Organics」クラスの参照物質の構造を確認したところ、本物質のようなポリエチレンオキシドを有する物質は含まれておらず、藻類の慢性毒性としてこの予測結果を採用するのは妥当ではないと判断された。

3. 類推による生態毒性の推定

「2. QSAR による予測」において、藻類の急性毒性及び 3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類)

c：生態毒性予測システム「KATE2020」技術文書 (2024 年 3 月 25 日版)
https://kate3.nies.go.jp/nies/doc/KATE_TechnicalDocument.pdf より一部改変

の慢性毒性について妥当性のある QSAR 予測結果が得られなかったため、類似物質による類推により、毒性予測を検討した。

本物質が分類される QSAR クラスを構築している参照物質のうち、本物質と化学構造的に類似性が比較的高い物質を抽出した（別表 4）。抽出条件は、log Kow の値が本物質 (-0.69) から増減 1.5 の範囲にあること、Similarity (Tanimoto 係数⁹による) が 0.8 以上であることである。魚類慢性毒性以外は、いずれの生物群の急性及び慢性毒性に対しても複数の類似物質に対する毒性値が得られた。魚類慢性毒性については、参照物質に類似物質が含まれておらず、類推はできなかった。

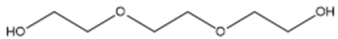
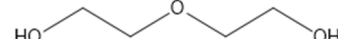
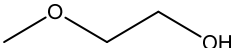
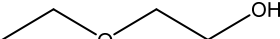
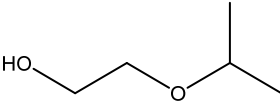
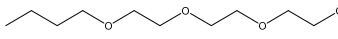
類似物質の毒性値を用いて毒性予測値を類推した。類似物質の毒性傾向を確認したところ、log Kow と毒性にはっきりとした傾向は見られなかった。しかし、限度試験濃度で影響なしという物質が多く見られた。

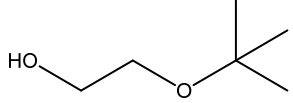
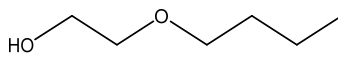
log Kow の観点から見ると、本物質は別表 4 の類似物質の範囲内に内挿されていると考えられる。したがって、これら類似物質と同様に、本物質の藻類急性毒性予測値及び甲殻類の慢性毒性予測値は、限度試験成立濃度で影響なし（藻類急性毒性予測値；100,000 µg/L 超、甲殻類慢性毒性予測値；100,000 µg/L 程度）と推測された。

以上、2. 及び 3. の結果より、藻類急性毒性予測値（100,000 µg/L 超）は、本物質の文献からの実験値（14,900,000 µg/L）を補強する証拠の 1 つであることが示された。

また、藻類及び甲殻類の慢性毒性についても、100,000 µg/L 程度で影響がないということが推測された。魚類の慢性毒性については類推ができなかった。

別表 4 KATE2020 及び ECOSAR2.2 で毒性予測した QSAR クラスの参照物質に含まれる化学構造的に類似性が比較的高い物質と毒性値

	CAS 番号	物質名	構造式	Similarity ^{*1}	log Kow (推定)	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等		甲殻類等		魚 類	
						急 性	慢 性	急 性	慢 性	急 性	慢 性
類似物質 1	112-27-6	トリエチレングリコール		0.913	-1.75	—	—	—	—	59,900,000 70,200,000 77,400,000 (ECOSAR) 68,900,000 (KATE)	—
類似物質 2	111-46-6	ジエチレングリコール		0.955	-1.47	57,400,000 (第 17 巻*)	5,000,000 (第 17 巻*)	5,900,000 (第 17 巻*)	—	>100,000 (第 17 巻*)	—
類似物質 3	109-86-4	エチレングリコール モノメチルエーテル (=2-メトキシエタノール)		0.909	-0.91	>100,000 (第 4 巻*)	100,000 (第 4 巻*)	>85,000 (第 4 巻*)	92,000 (第 4 巻*)	>89,000 (第 4 巻*)	—
本物質 (予測対象 物質)	111-90-0	2-(2-エトキシエトキシ) エタノール (=ジエチレングリコール モノエチルエーテル)			-0.69	14,900,000 (ref.2024071)	—	1,982,000 (ECHA)	—	6,010,000 (ref.12004)	—
類似物質 4	110-80-5	エチレングリコール モノエチルエーテル (=2-エトキシエタノール)		1.000	-0.42	>100,000 (第 4 巻*)	100,000 (第 4 巻*)	>90,000 (第 4 巻*)	97,000 (第 4 巻*)	>95,000 (第 4 巻*)	—
類似物質 5	109-59-1	2-イソプロポキシ エタノール		0.880	0.00	>1,000,000 (MOE,2001)	1,000,000 (MOE 2001)	>1,000,000 (MOE 2001)	98,000 (MOE 2001)	>100,000 (MOE 2001)	—
類似物質 6	143-22-6	トリエチレングリコール モノブチルエーテル		0.815	0.02	>920,000 (MOE.1998)	86,000 (MOE 1998)	>860,000 (MOE 1998)	100,000 (MOE 1998)	>100,000 (MOE 1998)	—

	CAS 番号	物質名	構造式	Similarity*1	log Kow (推定)	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等		甲殻類等		魚 類	
						急 性	慢 性	急 性	慢 性	急 性	慢 性
類似物質 7	7580-85-0	2- <i>t</i> -ブトキシエタノール (=エチレングリコール モノ- <i>t</i> -ブチルエーテル)		0.846	0.46	>870,000 (MOE.2000)	23,000 (MOE 2000)	>1000,000 (MOE 2000)	100,000 (MOE 2000)	>100,000 (MOE 2000)	—
類似物質 8	111-76-2	2-ブトキシエタノール (=エチレングリコール モノブチルエーテル)		0.917	0.57	>1,000,000 (第 6 巻*)	125,000 (第 6 巻*)	>1000,000 (第 6 巻*)	100,000 (第 6 巻*)	>100,000 (第 6 巻*)	—

*1 Similarity : Pubchem fingerprint を用いた Tanimoto 係数による類似度。

出典

* : 『化学物質の環境リスク評価』

ECHA : European Chemicals Agency (ECHA): ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 2-(2-ethoxyethoxy) ethanol., REACH registrations, Dossiers (Dossier subtype: Article10-full, Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)

ECOSAR : ECOSAR2.2 参照物質情報

KATE : KATE2020 ver.5.1 参照物質情報

MOE : 環境省 (庁) 生態影響試験 (数字は公表年)

ref.12004 : Thurston, R.V., T.A. Gilfoil, E.L. Meyn, R.K. Zajdel, T.L. Aoki, and G.D. Veith (1985): Comparative Toxicity of Ten Organic Chemicals to Ten Common Aquatic Species. Water Res. 19(9):1145-1155.

ref.2024071 : Aruoja, V., M. Moosus, A. Kahru, M. Sihtmae, and U. Maran (2014): Measurement of Baseline Toxicity and QSAR Analysis of 50 Non-Polar and 58 Polar Narcotic Chemicals for the Alga *Pseudokirchneriella Subcapitata*. Chemosphere 96: 23-32.

[2] *N,N*-ジメチルドデシルアミン

本資料は、II. (I) [3] *N,N*-ジメチルドデシルアミンの生態リスク初期評価において実施した、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討の詳細を解説するものである。

なお、ここでの QSAR 等による検討は、本生態リスク初期評価において参考情報として用いることを目的としており、他の評価において利用できることを保証するものではない。

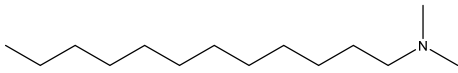
1. QSAR 等による検討の対象とした理由

本物質は、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性において、又藻類等及び甲殻類等の慢性毒性において、採用可能とされた実験値が得られているものの、魚類の慢性毒性においては採用可能とされた実験値が得られていない。そこで、魚類慢性毒性について、予測手法を用いた生態毒性の推定ができるか検討することとした。

2. QSAR による生態毒性の推定

QSAR モデルには、国内外で広く用いられている KATE2020ver5.1^a及び ECOSAR2.2^bを用いた。これら 2 つのモデルは、化学物質の特徴的な部分構造等に基づき複数の QSAR クラス（構造分類）を定義する。各クラスには部分構造等の定義に当てはまり、かつ生態毒性試験の実験値を有する既存の化学物質が、参照物質として割り当てられている。各 QSAR クラスでは、参照物質のデータを用いて、毒性値を被説明変数、主に log Kow を説明変数とした回帰分析による毒性予測を行っている。これらのモデルによる QSAR 予測に使用した、本物質の情報を別表 1 に示す。

別表 1 QSAR 予測対象物質の情報

構造	
SMILES	<chem>N(CCCCCCCCCC)(C)C</chem>
分子量	213.41
log Kow (KOWWIN による推定値)	5.44

別表 1 の情報を用いて、QSAR モデルによって求めた急性毒性、慢性毒性の予測結果の概要をそれぞれ別表 2、別表 3 に示す。

検討対象とする毒性について、以下の条件（以下、指標という。）を満たす回帰式から、適用領域内と判定された QSAR 予測結果についてのみ妥当性を検討した。

a : 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2020 version5.1. (2024 年 6 月 28 日確認)
<https://kate.nies.go.jp/onnet2020-e.html>

b : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2024 年 6 月 28 日確認)
<https://www.epa.gov/tscs-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

- 回帰式の条件
 - 当てはまりの良さの指標としての決定係数 (R^2) が 0.7 以上
 - 毒性試験データ数 (n) が 5 以上
 - leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q^2) が 0.5 以上 (KATE のみ)
- 適用領域内の判定
 - 本物質の log Kow が参照物質の log Kow 最小値と最大値の範囲内にある
 - 部分構造判定において適用領域内であると判定されている (KATE のみ)

別表 2 QSAR を用いた急性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 log Kow = 5.44 を用いた予測)

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R^2	n	Q^2	適用領域	
									log Kow	部分構造
藻類	15	96hEC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	6.4[-1.6, 5.7]	0.78	35 (11)	-	in	-
	310	96hEC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	6.4[1.3, 5.3]	0.68	41 (9)	-	out of	-
	6,400	72hEC ₅₀	KATE2020 v5.1	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.80, 1.70]	0.31	5(4)	-0.95	out of	in
甲殻類	40	48hLC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	5[-2.2, 4.4]	0.76	24 (22)	-	out of	-
	110	48hLC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	5[-2.7, 5.0]	0.77	98 (30)	-	out of	-
	6,200	48hEC ₅₀	KATE2020 v5.1	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.80, 4.37]	0.89	6(3)	0.64	out of	in
魚類	140	96hLC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	5[-1.8, 5.0]	0.88	296 (55)	-	out of	-
	220	96hLC ₅₀	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	5[-2.5, 4.8]	0.79	90 (32)	-	out of	-
	1,100	96hLC ₅₀	KATE2020 v5.1	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.59, 4.74]	0.73	16 (6)	0.64	out of	in

別表 3 QSAR を用いた慢性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 log Kow = 5.44 を用いた予測)

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R^2	n	Q^2	適用領域	
									log Kow	部分構造
藻類	5.0	72hNOEC	KATE2020 v5.1	CNO_X amine sec,tert unreactive w/ N-Oxide, Nitroso	[-0.80, 4.67]	0.69	21 (2)	0.62	out of	in
	6.6	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[-1.5, 5.7]	0.83	13 (7)	-	in	-
	160	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[-1.2, 5.9]	0.70	34 (5)	-	in	-
	980	72hNOEC	ECOSAR2.2	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.80, 4.37]	0.4	7 (2)	-0.03	out of	in
甲殻類	4.9	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[4.2, 5.6]	0.8	5 (2)	-	in	-
	15	21dNOEC	KATE2020 v5.1	CNO_X amine sec,tert unreactive w/ N-Oxide, Nitroso	[-0.80, 4.67]	0.81	15 (2)	0.74	out of	in
	23	21dNOEC	KATE2020 v5.1	CN_X amine sec,tert unreactive aliphatic	[-0.80, 4.37]	0.91	5 (1)	0.43	out of	out of
	26	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[-0.15, 7.7]	0.87	26 (1)		in	-

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R ²	n	Q ²	適用領域	
									log Kow	部分構造
魚類	3.9	ChV	ECOSAR2.2	Aliphatic Amines	8[4.2, 5.6]	<u>0.98</u>	3 (1)	-	<u>in</u>	-
	11	NOEC	KATE2020 v5.1	CNO_X unreactive Fish Chronic, w/ N,O	[-1.61, 5.99]	0.62	19 (2)	0.54	<u>in</u>	out of
	20	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[0.49, 6.2]	<u>0.74</u>	46 (7)	-	<u>in</u>	-

生物群：QSAR による予測の検討を行う生物群

エンドポイント

ChV (Chronic Value)：NOEC と LOEC の幾何平均値、EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、

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

QSAR モデル

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR) ソフトウェアとして、ECOSAR 2.2、KATE 2020 ver.5.1 を用いた。

log Kow

Max log Kow：ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する場合、ECOSAR では「飽和状態で影響なし」と判定される。

[log Kow Range]：QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

QSAR 式の統計値

R²：QSAR 式の決定係数

n：毒性試験データ数

() 内の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値>6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、いずれも構造は QSAR クラスの定義に合致するものの、QSAR 式の構築には使用されないデータの数。

Q²：leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE 2020 のみ)

適用領域

log Kow in：適用領域内 (予測対象物質の logKow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にある)

out of：適用領域外 (予測対象物質の logKow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にはない)

部分構造 (KATE のみ) in：適用領域内 (予測対象物質に含まれる「構造判定用部分構造」の全てが、当該 QSAR クラスに含まれる物質が持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれる。

out of：適用領域外 (予測対象物質の「構造判定用部分構造」に、当該 QSAR クラスと反応性が低く特異的な生理活性作用に基づかない物質群が持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれない部分構造がある)

統計値、適用領域 (下線)：指標を満たす統計値、適用領域内の判定

Neutral Organics* ECOSAR2.2 では Baseline Toxicity として Neutral Organics の QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力される。この結果が出力された構造は必ずしも Neutral Organics に該当するとは限らない。

QSAR 予測値 (太字)：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値 (ただし上記の理由により Neutral Organics の予測値は除く)

魚類の慢性について、KATE2020v5.1 「CNO_X unreactive Fish Chronic, w/ N,O」クラスでは第三級アミンの構造が部分構造適用領域外と判定されたこと、ECOSAR2.2 「Aliphatic Amines」クラスでは参照物質数が 3 であるため指標を満たさないことから、この 2 つのクラスについては QSAR 予測の妥当性の検討は行わなかった。なお、KATE2020.v5.1 では第二及び第三級アミン類に対するクラスは魚類慢性以外のエンドポイントに対して構築されているが、魚類慢性毒性においては構築されていない。ECOSAR2.2 「Neutral Organics」クラスにおいて、指標を満たした回帰式から、適用領域内の予測結果が得られた。

ECOSAR2.2 では、Baseline Toxicity として「Neutral Organics」クラスの QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力されるが、予測対象物質が「Neutral Organics」クラスに該当するとは限らな

い。実際に「Neutral Organics」クラスが適用される物質の構造定義を確認したところ、本物質に含まれるアミノ基は含まれていなかった（別表 4）。また、参照物質の構造を実際に比較したところ、脂肪族アミノ基を有する物質は含まれていなかった。

以上より、魚類慢性毒性として ECOSAR2.2「Neutral Organics」クラスの予測結果を採用するのは妥当ではないと判断した。

別表 4 ECOSAR2.2「Neutral Organics」に分類される構造の定義^e

Application: Solvents, non-reactive, non-ionizable neutral organic compounds 1. Alcohols, 2. Acetals, 3. Ketones, 4. Ethers, 5. Alkyl halides, 6. Aryl halides 7. Aromatic hydrocarbons, 8. Halogenated aromatic hydrocarbons, 9. Halogenated aliphatic hydrocarbons, 10. Sulfides and di-sulfides
--

なお、ECOSAR には log Kow を説明変数とせずに毒性を予測する Special Cases が設けられており、その中に「Cationic Surfactants」クラスがある。本物質は中性域においてカチオン性を有するため、このクラスに属する可能性がある。しかし、このクラスで予測できるエンドポイントは甲殻類、魚類及び巻貝の急性毒性であり、魚類慢性毒性については予測が行えなかった。

3. 類推による生態毒性の推定

「2. QSAR による予測」において、魚類の慢性毒性について妥当性のある QSAR 予測結果が得られなかったため、類似物質による類推により、毒性予測を検討した。

本物質が分類される魚類慢性毒性の QSAR クラスを構築している参照物質のうち、本物質と同様に脂肪族アミノ基を有する物質は別表 5 の通りである。

ECOSAR のうち、該当する参照物質はドジン及びアミトラズであり、いずれも特異的な毒性を有する物質（殺菌剤、殺虫剤）であった。ドジンは FRAC (Fungicide Resistance Action Committee)^f における作用機構の分類は「U（作用機構不明）」、標的部位とコードは「細胞膜の崩壊（提案中）」とされるグアニジン類に属する。ドジンは魚類に対し組織化学的な変化を及ぼすという知見^gがある。本物質とドジンにおいて得られている試験による実験値を比較すると、甲殻類急性毒性や魚類急性毒性では同程度である一方、藻類急性でドジンは本物質より強い毒性であり、生物種間で異なる毒性傾向を示していた。また、ドジンは第二級アミンの構造を有するが、アミノ基に結合する炭素原子が窒素原子と二重結合を有する等、単純な第三級アミンである予測対象物質と構造的な違いがある。

e : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2024 年 8 月 8 日確認)
<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>
("ECOSAR Class Definition: Neutral Organics"より改行等一部改変)

f : Fungicide Resistance Action Committee (2024) FRAC Code List© 2024 (<https://www.frac.info/> 2024/08/09 確認)

g : Büyüksoylu, Semih, et al. "An investigation of histopathological changes and bioaccumulation in tissues of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after exposure to dodine." Drug and chemical toxicology 45.2 (2022): 537-547.

アミトラズは IRAC (Insecticide Resistance Action Committee)^h における主要グループと一次作用部位の分類「19 オクトパミン受容体アゴニスト」の代表的有効成分である。オクトパミン受容体は脊索動物において失われているⁱが、哺乳類においてオクトオパミンが G タンパク質共役受容体に結合するとの知見もある。本物質とアミトラズの log Kow 推定値は 5.44 と 5.6 で近いものの、実測水溶解度は 37 mg/L と 0.094 mg/L^kと 400 倍程度異なるため、物理化学的性状は大きく異なる可能性がある。また、アミトラズは第三級アミンの構造を有するが、アミノ基に結合する炭素原子が窒素原子と二重結合を有する等、単純な第三級アミンである本物質と構造的な違いがある。

以上より、本物質の魚類慢性毒性の推定において、ドジン及びアミトラズは特異的な作用機序を発現している懸念や物理化学的性状、構造等の違いを有するため、類似物質として設定することは妥当ではない。

KATE の参照物質であるモノエタノールアミンは本物質に含まれないヒドロキシ基を有するが、この部分構造は KATE では「Narcotic group」クラス、ECOSAR では「Neutral Organics」クラスの部分構造定義に含まれている。これらのクラスは単純な麻酔作用のみで毒性が説明できると考えられる物質で構築されているため、この部分構造を有することで特異的な毒性は発現しないと考えられる。しかしながらアミン類については魚類慢性毒性において QSAR 式が構築されておらず、毒性傾向の違い等を推測する情報は得られなかった。また、モノエタノールアミンの推定 log Kow は-1.6、本物質の推定 log Kow は 5.44 であり、モノエタノールアミンは本物質と物理化学的性状が大きく異なると考えられる。以上より、モノエタノールアミンを類似物質として設定することは妥当でない。

過去に化学物質の環境リスク初期評価において生態リスクの初期評価を実施した物質から、予測対象物質と同様に脂肪族アミノ基及び脂肪族炭素のみで構成される類似構造を抽出したところ、ジメチルアミン及びトリエチルアミンにおいて魚類慢性毒性情報が得られた。ジメチルアミンは第二級アミンであることが予測対象物質と異なっていた。ジメチルアミンの推定 log Kow は-0.17、トリエチルアミンの推定 log Kow は 1.51、予測対象物質の推定 log Kow は 5.44 であるため物理化学的性状が大きく異なる。よって、予測対象物質とジメチルアミン及びトリエチルアミンは構造や物理化学的性状等に違いがあり、類似物質として設定することは妥当でない。

以上より、本物質の類似物質が設定できないため、魚類慢性毒性について、類似物質に基づく毒性の類推ができなかった。

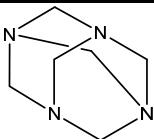
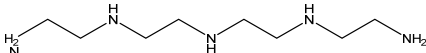
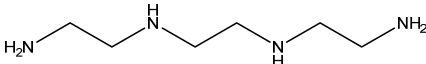
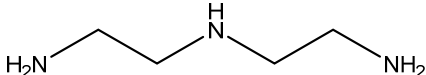
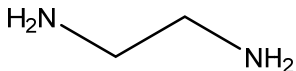
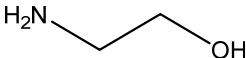
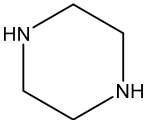
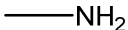
h : Insecticide Resistance Action Committee (2024) The IRAC Mode of Action Classification Online (<https://irac-online.org/> 2024/08/09 確認)、いずれも日本語訳は農薬工業会の RAC コード(農薬の作用機構分類)を参考にした (<https://www.jcpa.or.jp/labo/mechanism.html>)

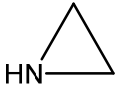
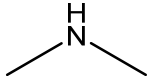
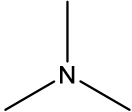
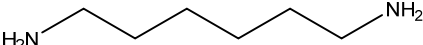
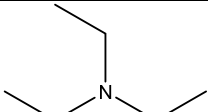
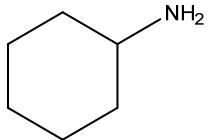
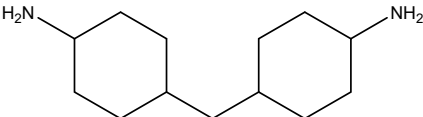
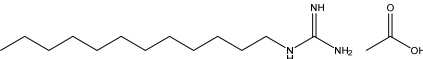
i : Philipp Bauknecht and Gáspár Jékely. Ancient coexistence of norepinephrine, tyramine, and octopamine signaling in bilaterians. Bauknecht and Jékely BMC Biology (2017) 15:6

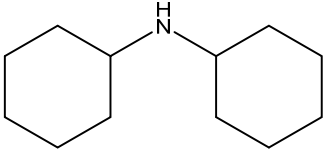
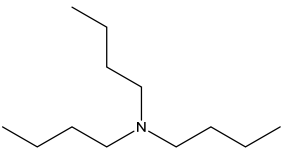
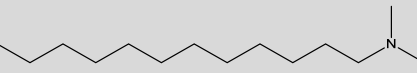
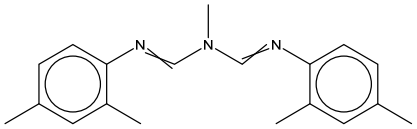
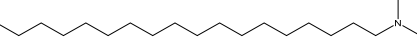
j : Andrew Shuma et al. Octopamine metabolically reprograms astrocytes to confer neuroprotection against α -synuclein, PNAS 2023 Vol. 120 No. 17 e2217396120

k : 環境省:水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料 (https://www.env.go.jp/council/content/i_08/900431585.pdf 2024/8/9 確認)

別表5 本物質（ ：表中網掛け）及び魚類慢性毒性 QSAR クラスの参照物質に含まれる脂肪族アミノ基を有する物質と、過去に化学物質の環境リスク評価を実施した脂肪族アミノ基と脂肪族炭素のみで構成される物質とその毒性値

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	分子量	毒性値 [µg/L] (出典)					
						藻類等 急性	藻類等 慢性	甲殻類等 急性	甲殻類等 慢性	魚類急性	魚類慢性
1	100-97-0	ヘキサメチレン テトラミン		-4.15	140.2	>100,000 (第 17 巻*)	100,000 (第 17 巻*)	>104,000 (第 17 巻*)	99,100 (第 17 巻*)	>101,000 (第 17 巻*)	—
2	112-57-2	テトラエチレン ペンタミン		-3.16	189.30	121 (第 19 巻*)	10 (第 19 巻*)	13,400 (第 19 巻*)	140 (第 19 巻*)	>69,600 (第 19 巻*)	—
3	112-24-3	トリエチレン テトラミン		-2.65	146.23	3,700 (第 21 巻*)	468 (第 21 巻*)	33,900 (第 21 巻*)	2,860 (第 21 巻*)	>110,000 (第 21 巻*)	—
4	111-40-0	N-(2-アミノエチ ル)-1,2-エタン ジアミン		-2.13	103.17	345,600 (第 11 巻*)	10,200 (第 11 巻*)	53,500 (第 11 巻*)	5,600 (第 11 巻*)	430,000 (第 11 巻*)	—
5	107-15-3	エチレンジアミン		-1.62	60.10	151,000 (第 3 巻*)	-	14,000 (第 3 巻*)	160 (第 3 巻*)	220,000 (第 3 巻*)	—
6	141-43-5	モノエタノール アミン		-1.61	61.08	2,510 (第 9 巻*) 2,500 (KATE)	1,000 (第 9 巻*) 1,000 (KATE)	43,000 (第 9 巻*) 97,000 (KATE)	850 (第 9 巻*) 850 (KATE)	>100,000 (第 9 巻*) 2,070,000 (KATE) 2,070,000 (ECOSAR)	1,240 (第 9 巻*) 1,200 (KATE)
7	110-85-0	ピペラジン		-0.80	86.14	132,000 (第 17 巻*)	34,200 (第 17 巻*)	21,000 (第 17 巻*)	32,700 (第 17 巻*)	>100,000 (第 17 巻*)	—
8	74-89-5	メチルアミン		-0.64	31.06	>281,800 (第 21 巻*)	8,900 (第 21 巻*)	702,000 (第 21 巻*)	—	1,000,000 (第 21 巻*)	—

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	分子量	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等 急性	藻類等 慢性	甲殻類等 急性	甲殻類等 慢性	魚類急性	魚類慢性
9	151-56-7	エチレンイミン		-0.28	43.07	—	—	14,000 (第 12 巻*)	—	—	—
10	124-40-3	ジメチルアミン		-0.17	45.08	30,000 (第 12 巻*)	—	50,000 (第 12 巻*)	—	17,000 (第 12 巻*)	1,000 (第 12 巻*)
11	75-50-3	トリメチルアミン		0.04	59.11	>100,000 (第 12 巻*)	56,000 (第 12 巻*)	28,000 (第 12 巻*)	8,000 (第 12 巻*)	>100,000 (第 12 巻*)	—
12	124-09-4	ヘキサメチレン ジアミン		0.35	116.21	70,000 (第 17 巻*)	10,000 (第 17 巻*)	19,800 (第 17 巻*)	4,160 (第 17 巻*)	70,700 (第 17 巻*)	—
13	121-44-8	トリエチルアミン		1.51	101.19	7,970 (第 6 巻*)	1,100 (第 6 巻*)	34,000 (第 6 巻*)	10,700 (第 6 巻*)	24,000 (第 6 巻*)	<3,200 (第 6 巻*)
14	108-91-8	シクロヘキシル アミン		1.63	99.18	34,000 (第 3 巻*)	5,700 (第 3 巻*)	36,300 (第 3 巻*)	1,600 (第 3 巻*)	33,400 (第 3 巻*)	—
15	1761-71-3	ビス(4-アミノシク ロヘキシル)メタン		3.26	210.36	2,164,000 (第 15 巻*)	—	6,840 (第 15 巻*)	—	>100,000 (第 15 巻*)	—
16	2439-10-3	ドジン		4.2	286	0.64 (ECOSAR)	—	17.8 (ECOSAR) 86 (ECOSAR)	5.67 (ECOSAR)	860 (ECOSAR) 570 (ECOSAR)	140 (ECOSAR)

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	分子量	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等 急性	藻類等 慢性	甲殻類等 急性	甲殻類等 慢性	魚類急性	魚類慢性
17	101-83-7	<i>N,N</i> -ジシクロ ヘキシルアミン		4.37	181.32	>19,400 (第 14 巻*)	2,030 (第 14 巻*)	8,000 (第 14 巻*)	49 (第 14 巻*)	12,000 (第 14 巻*)	—
18	102-82-9	トリブチルアミン		4.46	185.35	10,100 (第 22 巻*)	1,650 (第 22 巻*)	8,000 (第 22 巻*)	—	16,300 (第 22 巻*)	—
19	112-18-5	(本物質) <i>N,N</i> -ジメチル ドデシルアミン		5.44	213	23.5 (EPA HPV /SIAR)	2.6 (EPA HPV /SIAR)	83 (EPA HPV /SIAR)	36 (SIAR)	570 (EPA HPV)	—
20	33089-61-1	アミトラズ		5.6	293	—	—	—	1.6 (ECOSAR)	>340 (ECOSAR)	2.0 (ECOSAR)
22	124-28-7	<i>N,N</i> -ジメチルオク タデシルアミン		8.39	298	1.8 (第 14 巻*)	0.99 (第 14 巻*)	15.5 (第 14 巻*)	2.74 (第 14 巻*)	79.3 (第 14 巻*)	—

出典

*: 『化学物質の環境リスク評価』

ECOSAR : ECOSAR v2.2 参照物質情報

EPA HPV : U.S. EPA (2003): High Production Volume Information System, FND Ether Amines Category HPV Chemicals Challenge - Appendix A, *N,N*-Dimethyldodecylamine.

KATE : KATE2020 v.5.1 参照物質情報

SIAR : OECD High Production Volume Chemicals Program (2001): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report, *N,N*-Dimethyldodecylamine.

[3] 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオン

本資料は、II. (I) [6] 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオンの生態リスク初期評価において実施した、定量的構造活性相関 (QSAR) 等による検討の詳細を解説するものである。

なお、ここでの QSAR 等による検討は、本生態リスク初期評価において参考情報として用いることを目的としており、他の評価において利用できることを保証するものではない。

1. QSAR 等による検討の対象とした理由

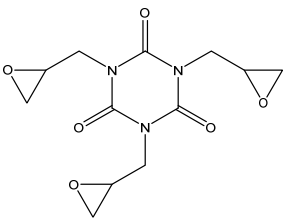
本物質は、3 生物群（藻類等、甲殻類等、魚類）の急性毒性及び藻類の慢性毒性において、採用可能とされた実験値は得られているものの、それぞれ 1 データずつしか得られていない。また、甲殻類及び魚類の慢性毒性においては試験による実験値が得られていない。

そこで、3 生物群の急性毒性及び慢性毒性において、予測手法を用いた生態毒性の推定を実施し、3 生物群の急性毒性及び藻類の慢性毒性については、その結果が実験値を補強する証拠の一つとして用いることができるか、甲殻類及び魚類の慢性毒性については、その結果をリスク評価に活用できるかを検討した。

2. QSAR による生態毒性の推定

QSAR モデルには、国内外で広く用いられている KATE2020ver5.1^a及び ECOSAR2.2^bを用いた。これらのモデルは、化学物質の特徴的な部分構造等に基づき複数の QSAR クラス（構造分類）を定義する。各クラスには、部分構造等の定義に当てはまり、かつ生態毒性試験の実験値を有する既存の化学物質が、参照物質として割り当てられている。各 QSAR クラスでは、参照物質のデータを用いて、毒性値を被説明変数、主に log Kow を説明変数とした、回帰分析による毒性予測を行っている。これらの QSAR 予測に使用した、本物質の情報を別表 1 に示す。

別表 1 QSAR 予測対象物質の情報

構造	
SMILES ^{*1}	<chem>O=C(N(C(=O)N(C1=O)CC(O2)C2)CC(O3)C3)N1CC(O4)C4</chem>
分子量	297.26
log Kow (KOWWIN による推定値)	1.21

a : 国立研究開発法人国立環境研究所 生態毒性予測システム KATE2020 version5.1. (2024 年 6 月 28 日確認)
<https://kate.nies.go.jp/onnet2020-e.html>

b : U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2024 年 6 月 28 日確認)
<https://www.epa.gov/tscs-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

別表 1 の情報を用いて、QSAR モデルによって求めた急性毒性、慢性毒性の予測結果の概要をそれぞれ別表 2、別表 3 に示す。

検討対象とする毒性について、以下の条件（以下、指標という。）を満たす回帰式から、適用領域内と判定された QSAR 予測結果についてのみ妥当性を検討した。

- 回帰式の条件
 - 当てはまりの良さの指標としての決定係数 (R^2) が 0.7 以上
 - 毒性試験データ数(n)が 5 以上
 - leave-one-out による内部バリデーション指標 (Q^2)が 0.5 以上 (KATE のみ)
- 適用領域内の判定
 - 本物質の log Kow が参照物質の log Kow 最小と最大の範囲内にある
 - 部分構造判定において適用領域内であると判定される (KATE のみ)

別表 2 QSAR を用いた急性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 log Kow= 1.21 を用いた予測)

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R^2	n	Q^2	適用領域	
									log Kow	部分構造
藻類	1,100	96h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	6.4[1.4, 4.1]	0.21	$\frac{12}{(1)}$	-	out of	-
	11,000	72h EC ₅₀	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[1.44, 3.75]	0.01	$\frac{5}{(5)}$	-1.47	out of+	out of
	367,000	96h EC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	6.4[1.3, 5.3]	0.68	$\frac{41}{(9)}$	-	out of	-
	NA	72h EC ₅₀	KATE2020v5.1	urea unreactive		-	$\frac{2}{(3)}$	-	-	-
甲殻類	30,000	48h EC ₅₀	KATE2020v5.1	urea unreactive	[-1.31, 4.90]	0.43	$\frac{3}{(3)}$	-6.7	in	out of
	50,000	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Epoxides, Poly	5[1.2, 1.2]	<u>1.00</u>	$\frac{2}{(3)}$	-	in	-
	210,000	48h EC ₅₀	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[1.44, 3.75]	0.04	$\frac{5}{(6)}$	-8.35	out of+	out of
	211,000	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	5[1.9, 4.1]	0.37	$\frac{9}{(3)}$	-	out of	-
	667,000	48h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	5[-2.7, 5.0]	<u>0.77</u>	$\frac{98}{(30)}$	-	in	-
魚類	190,000	96h LC ₅₀	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[-4.15, 3.75]	<u>0.98</u>	$\frac{3}{(10)}$	<u>0.68</u>	in	out of
	615,000	96h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	5[2.2, 4.1]	0.58	$\frac{23}{(3)}$	-	out of	-
	1,000,000	96h LC ₅₀	KATE2020v5.1	urea unreactive	[-0.27, 2.67]	<u>0.95</u>	$\frac{9}{(5)}$	0.87	in	out of
	1,263,000	96h LC ₅₀	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	5[-1.8, 5.0]	<u>0.88</u>	$\frac{296}{(55)}$	-	in	-

別表 3 QSAR を用いた慢性毒性予測結果の概要
(KOWWIN による推定値 log Kow= 1.21 を用いた予測)

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R^2	n	Q^2	適用領域	
									log Kow	部分構造
藻類	1,900	72h NOEC	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[1.44, 5.95]	0.00	$\frac{8}{(2)}$	-0.6	out of	out of
	4,700	ChV	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	8[1.4, 3.7]	0.2	$\frac{13}{(1)}$	-	out of	-

生物群	QSAR 予測値 [μg/L]	エンド ポイント	QSAR モデル	QSAR クラス	Max log Kow [log Kow range]	R ²	n	Q ²	適用領域	
									log Kow	部分構造
	14,000	72h NOEC	KATE2020v5.1	urea unreactive	[-1.31, 4.90]	0.63	3 (2)	-4.09	in	out of
	82,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[-1.2, 5.9]	0.70	34 (5)	-	in	-
甲殻類	4,600	ChV	ECOSAR2.2	Epoxides, Poly	8[-, -]	-	0 (2)	-	-	-
	5,500	21d NOEC	KATE2020v5.1	CNOS_X triazine	[1.44, 5.95]	0.22	7 (3)	-0.24	out of+	out of
	17,000	ChV	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	8[1.9, 3.6]	0.68	6 (1)	-	out of	-
	40,000	21d NOEC	KATE2020v5.1	urea unreactive	[-1.31, 1.95]	1.00	3 (1)	0.77	in	out of
	53,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[-0.15, 7.7]	0.87	26 (1)	-	in	-
魚類	350	ChV	ECOSAR2.2	Epoxides, Poly	8[-, -]	-	0 (2)	-	-	-
	540	Chronic NOEC	KATE2020v5.1	CNO_X unreactive Fish Chronic, w/ N,O	[-1.61, 5.99]	0.62	19 (2)	0.54	in	out of
	46,000	ChV	ECOSAR2.2	Triazines, Aromatic	8[2.2, 4.1]	0.85	6 (1)	-	out of	-
	113,000	ChV	ECOSAR2.2	Neutral Organics*	8[0.49, 6.2]	0.74	46 (7)	-	in	-

生物群：QSAR による予測の検討を行う生物群

エンドポイント

ChV (Chronic Value)：NOEC と LOEC の幾何平均値、EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、

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

QSAR モデル

予測値を算出するための定量的構造活性相関 (QSAR) ソフトウェアとして、ECOSAR 2.2、KATE 2020 ver.5.1 を用いた。

log Kow

Max log Kow：ECOSAR において各 QSAR 式に定められる log Kow の値。これを超過する場合、ECOSAR では「飽和状態で影響なし」と判定される。

[log Kow Range]：QSAR を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow

QSAR 式の統計値

R²：QSAR 式の決定係数

n：毒性試験データ数

() 内の数値は KATE では Support Chemicals (log Kow 推定値>6.0 の化学物質、不等号付き、外れ値)、ECOSAR では SAR data not included in Regression Equation 等、いずれも構造は QSAR クラスの定義に合致するものの、QSAR 式の構築には使用されないデータの数。

Q²：leave-one-out による内部バリデーション指標 (KATE 2020 のみ)

適用領域

log Kow in：適用領域内 (予測対象物質の log Kow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にある)

out of：適用領域外 (予測対象物質の logKow が QSAR 式を構築する参照物質の最小及び最大の log Kow の範囲内にはない)

部分構造 (KATE のみ) in：適用領域内 (予測対象物質に含まれる「構造判定用部分構造」の全てが、当該 QSAR クラスに含まれる物質が持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれる。

out of：適用領域外 (予測対象物質の「構造判定用部分構造」に、当該 QSAR クラスと反応性が低く特異的な生理活性作用に基づかない物質群が持つ「構造判定用部分構造リスト」に含まれない 部分構造がある)

統計値、適用領域 (下線)：指標を満たす統計値、適量領域内の判定

Neutral Organics* ECOSAR2.2 では Baseline Toxicity として Neutral Organics の QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力される。

この結果が出力された構造は必ずしも Neutral Organics に該当するとは限らない。

QSAR 予測値 (太字)：統計値が指標を満たし、かつ適用領域内と判定された予測値 (ただし上記の理由により Neutral Organics の予測値は除く)

藻類の急性毒性においては、ECOSAR2.2、KATE2020.v5.1 のいずれにおいても指標を満たす予測結果は得られなかった。他のエンドポイントにおいては ECOSAR2.2 「Neutral Organics」クラス以外の QSAR クラスにおいて指標を満たす予測結果は得られなかった。

ECOSAR2.2 では Baseline Toxicity として「Neutral Organics」クラスの QSAR 式を用いた毒性値が必ず出力されるが、予測対象物質が「Neutral Organics」クラスに該当するとは限らない。実際に「Neutral Organics」クラスが適用される物質の構造定義を確認したところ、本物質に含まれるエポキシ基やイソシアヌル酸構造は含まれていなかった（別表 4）。また、参照物質の構造を実際に比較したところ、エポキシ基やイソシアヌル酸構造を有する物質は含まれていなかった。以上より、魚類慢性毒性として ECOSAR2.2 「Neutral Organics」クラスの予測結果を採用するのは妥当ではないと判断した。

別表 4 ECOSAR2.2 「Neutral Organics」に分類される構造の定義^e

Application:

Solvents, non-reactive, non-ionizable neutral organic compounds

1. Alcohols, 2. Acetals, 3. Ketones, 4. Ethers, 5. Alkyl halides, 6. Aryl halides
7. Aromatic hydrocarbons, 8. Halogenated aromatic hydrocarbons,
9. Halogenated aliphatic hydrocarbons, 10. Sulfides and di-sulfides

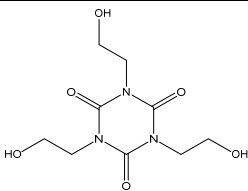
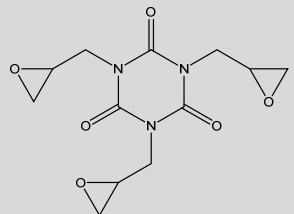
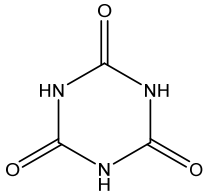
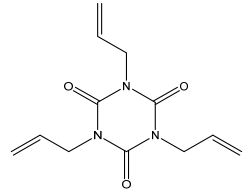
3. 類推による生態毒性の推定

「2. QSAR による予測」において、本物質について妥当性のある QSAR 予測結果が得られなかったため、類推による予測毒性の検討を行うこととした。

本物質が分類された QSAR クラスの KATE 及び ECOSAR の参照物質のうち、本物質と同様にエポキシ基とイソシアヌル酸を共に有する物質の情報は得られなかった。そのため、本物質に含まれるイソシアヌル酸構造又はエポキシ基を有する物質のうち、KATE の Narcotic group 及び ECOSAR の Neutral Organics のクラスの部分構造定義に含まれている部分構造を有する物質抽出したところ別表 5 の通りであった。これらの物質から毒性の類推を検討したが、イソシアヌル酸構造の毒性に加え、本物質に含まれるエポキシ基による毒性影響について検討が必要とされた。

^e: U.S. Environmental Protection Agency, ECOSAR v2.2. (2024 年 8 月 8 日確認)
<https://www.epa.gov/tsc-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>
("ECOSAR Class Definition: Neutral Organics"より改行等一部改変)

別表5 本物質（：表中網掛け）とイソシアヌル酸構造を有する物質の毒性比較

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	分子量	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等 急性	藻類等 慢性	甲殻類等 急性	甲殻類等 慢性	魚類急性	魚類慢性
1	839-90-7	1,3,5-トリス(2-ヒドロ キシエチル) イソシアヌル酸		0.07	261.23	>1,000,000 (KATE)	>1,000,000 (KATE)	>1,000,000 (KATE)	>1,000,000 (KATE)	>1,000,000 (KATE)	—
2	2451-62-9	本物質 (予測対象物質) 1,3,5-トリス(2,3-エポキシ シプロピル)-1,3,5- トリアジン-2,4,6 (1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-トリオン 別名：イソシアヌル酸 トリグリシジル		1.21	297.26	29,000 (ECHA)	6,300 (ECHA)	>100,000 (ECHA)	—	>77,000 (ECHA)	—
3	108-80-5	イソシアヌル酸		1.95	129.08	950,000 (KATE)	250,000 (KATE)	1,000,000 (KATE)	32,000 (KATE)	>100,000 (KATE)	—
4	1025-15-6	イソシアヌル酸トリア リル		5.12	251.29	—	—	>1,000,000 (KATE)	—	>95,000 (KATE)	—

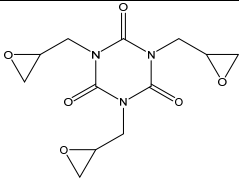
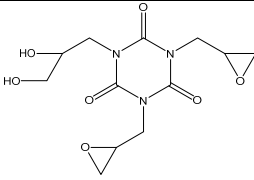
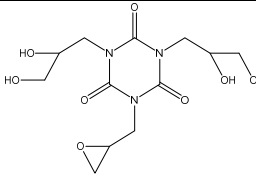
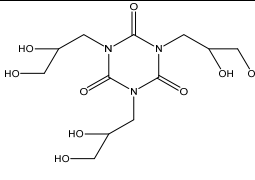
出典

KATE：KATE2020 v.5.1 参照物質情報

ECHA：European Chemicals Agency (ECHA): ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>), 1,3,5-tris(oxiranylmethyl)-1,3,5-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, REACH registrations, Dossiers
(Dossier subtype：Article10-full,Registration role: Lead) (2024.10.10 現在)

エポキシ基による毒性影響の検討が必要な一方で、本物質は、化学物質安全性点検結果等（経済産業省）^fにおける微生物による分解度試験において、28 日後には（水＋被験物質）系及び（汚泥＋被験物質）系ともに被験物質中のエポキシ基はほぼ水中で開環し（別表 6）、被験物質のいずれの加水分解物も微生物により分解されないことが推察された。

別表 6 1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-トリオンの加水分解物（資料をもとに作図）

	本物質	加水分解物（予想） 1	加水分解物（予想） 2	加水分解物（予想） 3
構造				
名称	1,3,5-トリス(2,3-エポキシプロピル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> ,5 <i>H</i>)-トリオン	1,3-ビス(2,3-エポキシプロピル)-5-(2,3-ジヒドロキシプロピル)イソシアヌル酸	1-(2,3-エポキシプロピル)-3,5-ビス(2,3-ジヒドロキシプロピル)イソシアヌル酸	1,3,5-トリス(2,3-ジヒドロキシプロピル)イソシアヌル酸
log Kow (推定)	1.21	0.05	-1.5	-3.07

また、本物質の加水分解半減期は 5 日（pH=7、22℃）であり、加水分解生成物を生じる。評価書本文中における本物質の加水分解性の出典^gには「Additional Information」として、以下の文章が掲載されている。

The tests were performed according to OECD guideline 111, without any solvents.

The data show that hydrolysis is rapid at all three pH values tested (4, 7, 9), and the results show that the expected hydrolysis products were generated, namely, dihydroxy-TGIC, tetrahydroxy-TGIC and hexahydroxy-TGIC.

Thus hydrolysis plays an important role in detoxification of TGIC in the environment.

そこで本物質の加水分解により生じるとされる 3 つの変化物について情報を収集したが、いずれも情報が得られなかった。そのため、他のエポキシ基を有する物質とその物質から開環反応によって生じると推察される構造について毒性を比較することとした。KATE の参照物質からエポキシ基を有する物質と、その物質から開環反応により生じると推察される構造について毒性を調べたところ、エポキシ基を有する物質のうち、開環反応により生じると推察される構造と毒性値を比較できるものは 2 物質のみと限られていた（別表 7）。

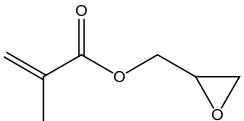
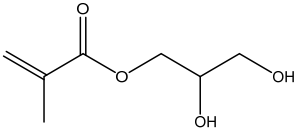
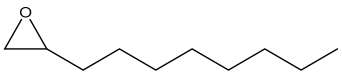
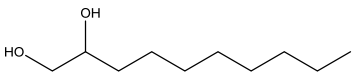
また、甲殻類及び魚類の慢性毒性については毒性傾向を確認できる情報は得られなかった。しかしながら、3 種の生物群の急性毒性及び藻類の慢性毒性の比較において、エポキシ基の開環により毒性が下がることが確認され、エポキシ基が毒性を有することが示唆された。本物質の半減期は 5 日であり、エポキシ基が開環反応を終了するまでにエポキシ基に由来する毒性が発現する可能性があることが示唆された。

f：経済産業省(2001)：化学物質安全性点検結果等（分解性・蓄積性）

https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/tempfile_list.action?tpk=24991&ppk=1485&kinou=100&type=ja (2024.08.08 現在)

g：European Chemicals Agency(2024)：ECHA CHEM, 1,3,5-tris(oxiranylmethyl)-1,3,5-triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, (<https://chem.echa.europa.eu/100.017.741/dossier-view/34e6733b-1fe6-4909-8af3-fla653172794>, 2024.05.21 現在)

別表 7 エポキシ基を有する物質とその変化物（推定）の毒性比較

No	CAS 番号	物質名	構造式	log Kow (推定)	MW	毒性値 [μg/L] (出典)					
						藻類等 急性	藻類等 慢性	甲殻類等 急性	甲殻類等 慢性	魚類急性	魚類慢性
1	106-91-2	KATE 参照物質 オキシラン-2-イルメチ ル=メタクリラート		0.81	142.15	32,000 (KATE)	2,400 (KATE)	25,000 (KATE)	1,000 (KATE)	2,800 (KATE)	—
2	5919-74-4	オキシラン-2-イルメチ ル=メタクリラートの 変化物（推定）		-0.34	160.17	>120,000 (ECHA, GLP 試験 2017)	>=120,000 (ECHA, GLP 試験 2017)	>120,000 (ECHA, GLP 試験 2017)	—	>100,000 (ECHA, GLP 試験 2017)	—
3	2404-44-6	KATE 参照物質 2-オクチルオキシラン		3.81	156.27	22,500 (KATE)	1,170 (KATE)	1,730 (KATE)	—	3,450 (KATE)	—
4	1119-86-4	2-オクチルオキシラン の変化物（推定）		2.66	174.28	41,300 (ECHA, GLP 試験 2015)	12,500 (ECHA, GLP 試験 2015)	25,500 (ECHA, GLP 試験 2015)	—	14,100 (ECHA, GLP 試験 2015)	—

出典

KATE : KATE2020 v.5.1 参照物質情報

ECHA : European Chemicals Agency (ECHA): ECHA CHEM (<https://chem.echa.europa.eu>、2024.10.10 現在)、数字は公表年

GLP : Good Laboratory Practice (優良試験所基準)

エポキシ基を有することによる毒性影響を考慮の上、本物質の毒性及びイソシアヌル酸構造を有する類似物質群の毒性や毒性情報の補強及び類推の観点から比較検討を行った。本物質は藻類に対して他の生物種よりも強い毒性を発現しており、類似物質群において藻類に対し最も強い毒性を発現するイソシアヌル酸において同様の傾向であった。

また、藻類の急性及び慢性においては、本物質の試験による毒性値はエポキシ基を有さないイソシアヌル酸構造を有する類似物質群の最小の毒性値よりも小さいことから、類似物質群の情報は試験により求められた実験値を補強する結果となった。

甲殻類及び魚類の急性毒性において本物質は試験上限濃度区で影響なし、類似物質群も最高濃度区で影響なし、もしくは現在の OECD 試験法で定められる最高濃度区以上の毒性値が得られた。これは毒性が低いという点において本物質と同様の傾向であったが、具体的な値や傾向をもって試験により求められた毒性値を補強するには至らなかった。

試験による実験値が得られていない甲殻類慢性毒性において、上記の通りエポキシ基の構造による毒性について直接的に比較確認できる情報は得られなかったが、他の生物種における傾向に鑑みて、イソシアヌル酸構造を有する類似物質群の最小の毒性値 (32,000 µg/L) よりも小さい毒性値（強い毒性）になると類推された。

魚類慢性毒性についてはいずれの物質についても情報が得られず類推を行えなかった。